



Brasília, DF | Outubro de 2025

## Relatório de Recomendação

---

MEDICAMENTO

**Ezetimiba para redução do risco cardiovascular em indivíduos com alto e muito alto risco cardiovascular**

2025 Ministério da Saúde.

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 Conitec.

#### **Elaboração, distribuição e informações**

**MINISTÉRIO DA SAÚDE**

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@sauda.gov.br

#### **Elaboração do relatório**

Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Alemão Oswaldo Cruz - UATS/HACO

#### **Monitoramento do Horizonte Tecnológico**

Karine Medeiros Amaral- CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Thaís Conceição Borges- CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

#### **Perspectiva do paciente**

Marina Kuebler Silva - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Andrea Brígida de Souza - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Laura Mendes Ribeiro - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Luiza Nogueira Losco - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

#### **Patentes**

Munique Gonçalves Guimarães (CMTS/DGITS/SECTICS/MS)

Ana Carolina de Freitas Lopes (CMTS/DGITS/SECTICS/MS)

#### **Revisão**

Daniel da Silva Pereira Curado - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Eduardo Freire de Oliveira - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Annemeri Livinalli - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

#### **Coordenação**

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

#### **Supervisão**

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

## Marco Legal

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde - MS. Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec.

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED.

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – CONASEMS, Conselho Federal de Medicina – CFM, Associação Médica Brasileira – AMB e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde – NATS, pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde - Rebrats.

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

## Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população<sup>1</sup>.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

<sup>1</sup> BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Comparações encontradas nos estudos incluídos .....	21
<b>Figura 2.</b> Modelo conceitual do tipo Markov para a avaliação econômica. ....	34

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1.</b> Ficha com a descrição técnica da ezetimiba.....	15
<b>Quadro 2.</b> Ficha com a descrição técnica da ezetimiba + simvastatina.....	16
<b>Quadro 3.</b> Apresentação de preços disponíveis para as tecnologias no Brasil e o custo anual de tratamento estimado. ....	19
<b>Quadro 4.</b> Pergunta PICOS (população, intervenção, comparador, <i>outcomes</i> [desfechos] e <i>study types</i> [tipos de estudos]).....	20
<b>Quadro 5.</b> Avaliação da certeza da evidência para pacientes com alto e muito alto risco cardiovascular segundo os desfechos de interesse para comparação Ezetimiba/estatinas vs estatinas. ....	27
<b>Quadro 6.</b> Avaliação da certeza da evidência para pacientes com alto e muito alto risco cardiovascular segundo os desfechos de interesse para comparação Ezetimiba/atorvastatina vs Atorvastatina.....	28
<b>Quadro 7.</b> Avaliação da certeza da evidência para pacientes com alto e muito alto risco cardiovascular segundo os desfechos de interesse para comparação Ezetimiba/simvastatina vs simvastatina. ....	29
<b>Quadro 8.</b> Apresentação dos resultados dos desfechos de eficácia e segurança avaliados, por subgrupo de comparações entre estatinas.....	31
<b>Quadro 9.</b> Características do modelo de análise de custo-efetividade. ....	32
<b>Quadro 10.</b> Número de pacientes elegíveis na análise de impacto orçamentário.....	39
<b>Quadro 11.</b> Cenário de referência do <i>market share</i> utilizado na AIO. ....	39
<b>Quadro 12.</b> Cenário de alternativo 1 do <i>market share</i> utilizado na AIO. ....	40
<b>Quadro 13.</b> Cenário de alternativo 2 do <i>market share</i> utilizado na AIO. ....	41
<b>Quadro 14.</b> Cenário de alternativo 3 do <i>market share</i> utilizado na AIO. ....	42
<b>Quadro 15</b> - Medicamentos potenciais com ação antilipidêmica para redução do risco cardiovascular em indivíduos com alto e muito alto risco cardiovascular. ....	47
<b>Quadro 16.</b> Recomendações das agências de ATS. ....	52
<b>Quadro 17.</b> Avaliação da qualidade da evidência para pacientes com alto e muito alto risco cardiovascular segundo os desfechos de interesse para comparação ezetimiba/rosuvastatina vs rosuvastatina.....	181

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Resultados para os desfechos primários incluindo somente estatinas incorporadas ao SUS (simvastatina, atorvastatina e pravastatina). ....	22
<b>Tabela 2.</b> Resultados para os desfechos primários incluindo somente estatinas incorporadas ao SUS (simvastatina, atorvastatina e pravastatina). ....	22

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

<b>Tabela 3.</b> Resultados para o perfil lipídico considerando estatinas que estão atualmente disponíveis no SUS (atorvastatina, simvastatina e pravastatina) .....	23
<b>Tabela 4.</b> Resultados para o perfil lipídico por subgrupo de comparações entre estatinas.....	24
<b>Tabela 5.</b> Resultados para os desfechos de efeitos indesejáveis incluindo somente estatinas que tem no SUS (atorvastatina, pravastatina e simvastatina) .....	24
<b>Tabela 6.</b> Custos, desfechos e razão de custo-efetividade incremental (RCEI) para a análise de custo-efetividade/utilidade.....	37
<b>Tabela 7.</b> Resultados da análise de impacto orçamentário. ....	45

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

# SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO .....	9
2. CONFLITOS DE INTERESSE .....	9
3. RESUMO EXECUTIVO .....	10
4. INTRODUÇÃO.....	13
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos .....	13
4.2 Atenção e cuidados da condição clínica no SUS.....	13
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	14
5.1 Características gerais .....	14
5.2 Preços e custo da tecnologia .....	18
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS .....	20
6.1 Caracterização dos estudos e participantes incluídos .....	20
6.2 Efeitos desejáveis .....	22
6.3 Efeitos indesejáveis .....	24
7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA.....	26
8. BALANÇO ENTRE EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS .....	30
9. AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	32
9.1. Métodos .....	32
9.2. Resultados .....	37
10. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....	38
10.1. Métodos .....	38
10.2. Resultados.....	44
11. ACEITABILIDADE .....	46
12. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE.....	46
13. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO .....	46
14. RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS .....	52
15. PERSPECTIVA DO PACIENTE .....	53
16. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	54
17. DISCUSSÃO DA CONITEC NA APRECIAÇÃO PRELIMINAR .....	54
18. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	55
19. REFERÊNCIAS.....	56
APÊNDICE 1 – Métodos da síntese de evidências clínicas.....	79
APÊNDICE 2 – Processo de seleção dos registros .....	83
APÊNDICE 3 – Estudos excluídos na elegibilidade .....	84
APÊNDICE 4 – Características dos estudos e participantes incluídos.....	98
APÊNDICE 5 – Resultados detalhados das meta-análises diretas.....	119
APÊNDICE 6 – Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos.....	133
APÊNDICE 7 – Detalhamento da estimativa das proporções de uso de cada estatina considerada.....	136
APÊNDICE 8 – Detalhamento dos custos para as análises econômicas .....	138
APÊNDICE 9 – Diferenças médias de LDL-c adotadas para a intervenção e o comparador.....	140
APÊNDICE 10 – Estimativas para incidência e mortalidade, por sexo e idade.....	141
APÊNDICE 11 – Parâmetros utilizados na análise de custo-efetividade.....	143
APÊNDICE 12 – Resultados das análises de sensibilidade da avaliação econômica..	144
APÊNDICE 13 – Resultados das análises de sensibilidade da análise de impacto orçamentário .....	156
APÊNDICE 14 – Análises exploratória - rosuvastatina .....	157

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

APÊNDICE 15 – Bula dos medicamentos.....	195
APÊNDICE 16 – Patentes.....	199

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

## 1. APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à avaliação da incorporação da **ezetimiba** para a redução do risco cardiovascular em indivíduos com alto e muito alto risco cardiovascular no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde do Ministério da Saúde (SECTICS/MS). Essa é uma demanda advinda do processo de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da dislipidemia: prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite. Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pela Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) juntamente com a Secretaria-Executiva da Conitec, por meio da parceria com o Ministério Saúde via Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS (PROADI-SUS). Os objetivos específicos do presente relatório são: avaliar a eficácia, a segurança, a custo-efetividade e o impacto orçamentário do ezetimiba para a referida população.

## 2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Ezetimiba.

**Indicação:** Redução do risco cardiovascular em indivíduos com alto e muito alto risco cardiovascular.

**Demandante:** Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde do Ministério da Saúde (SECTICS/MS).

**Introdução:** As doenças cardiovasculares (DCV) representam uma das principais causas de morbidade e mortalidade globalmente, abrangendo todas as condições clínicas de base aterosclerótica. Elas podem apresentar-se de maneira aguda, como um infarto do miocárdio, ou de maneira crônica, afetando progressivamente a saúde do sistema cardiovascular ao longo do tempo. O manejo terapêutico para DCV visa a reduzir o colesterol derivado da lipoproteína de baixa densidade (LDL-c). Entretanto, embora a terapia com estatinas seja a base para a redução do LDL-c, alguns pacientes não atingem os objetivos apenas com a terapia com estatinas ou têm intolerância parcial ou completa a esses medicamentos. Assim, terapias adjuvantes são necessárias, como o uso de hipolipemiantes. O medicamento ezetimiba pertence a esta classe terapêutica, inibindo a absorção intestinal de colesterol e fitosterois e promovendo a redução do seu aporte do intestino para o fígado.

**Pergunta de pesquisa:** Ezetimiba combinada a estatinas é mais eficaz, segura, custo-efetiva e viável orçamentariamente para a redução do risco cardiovascular em indivíduos com alto e muito alto risco cardiovascular, em comparação à monoterapia de estatinas?

**Síntese das evidências científicas:** Foram identificados 163 registros referentes a 155 ECRs que avaliaram a combinação de ezetimiba com estatinas em comparação à monoterapia de estatinas. Os estudos foram sumarizados por meio de meta-análises, sendo identificado que a associação de ezetimiba+estatinas (atorvastatina, simvastatina e pravastatina) vs estatinas demonstrou mais eficácia para o desfecho eventos cardiovasculares adversos maiores -MACE (RR 0,94, IC 95% 0,89 a 0,98; GRADE: alta). No entanto, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos para os desfechos morte geral (RR 0,99, IC95% 0,92 a 1,06; GRADE: moderada); morte cardiovascular (RR 1,00, IC95% 0,89 a 1,12; GRADE: moderada), e eventos adversos graves (RR 1,03, IC95% 0,85;1,23; GRADE: moderada). Na comparação específica entre ezetimiba+atorvastatina vs atorvastatina, não foi observada diferença para os desfechos primários: MACE (RR 1,07, IC95% 0,77 a 1,49; GRADE: moderada), morte geral (RR 2,80, IC95% 0,26 a 30,36; GRADE: moderada), morte cardiovascular (RR 1,03, IC95% 0,31 a 2,99; GRADE: moderada), e eventos adversos graves (RR 1,13, IC95% 0,73 a 1,74; GRADE: moderada). Resultados semelhantes foram observados na comparação entre ezetimiba+simvastatina vs simvastatina: MACE (RR 0,99, IC95% 0,75 a 1,30; GRADE: moderada), morte geral (RR 0,99, IC95% 0,92 a 1,06; GRADE: moderada), morte cardiovascular (RR 1,0, IC95% 0,89 a 1,12; GRADE: moderada), e eventos adversos graves (RR 1,05, IC95% 0,78 a 1,42; GRADE: moderada).

**Avaliação econômica:** Nas análises de custo-efetividade e custo-utilidade, o tratamento com ezetimiba combinada a estatinas (atorvastatina, pravastatina e simvastatina) foi comparado a estatinas isoladas (atorvastatina, pravastatina e simvastatina), para um horizonte temporal de toda vida. As análises sugerem que a ezetimiba+estatinas está relacionada a um maior benefício clínico, de 0,0100 ano de vida ajustado pela qualidade (QALY) e 0,0102 ano de vida (AV) ganho, e um custo incremental de R\$ 3.653, gerando razões de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 365.523/QALY e R\$ 357.325/AV ganho. Ao comparar ezetimiba combinada a uma estatina específica, todas análises apresentaram maior benefício clínico e um custo incremental, gerando RCEI acima do limiar de disposição a pagar da Conitec (R\$ 119.402/QALY ganho e R\$ 115.936/AV ganho para ezetimiba+atorvastatina vs atorvastatina; R\$ 355.376/QALY ganho e R\$ 388.705/AV ganho para ezetimiba+simvastatina vs simvastatina).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

ganho; para ezetimiba+pravastatina vs pravastatina; e R\$ 445.338/QALY ganho e R\$ 432.719/AV ganho para ezetimiba+sinvastatina vs sinvastatina). As análises de sensibilidade corroboram os resultados do caso base, sendo que apenas para a comparação de ezetimiba+pravastatina vs pravastatina, observou-se potencial de ser custo-efetiva ao considerar uma redução de 20% do custo, na análise se sensibilidade determinística. Por outro lado, na prevenção secundária, a redução do LDL-c da intervenção foi o parâmetro que mais impactou negativamente a RCEI, resultando em um aumento expressivo desse valor em todas as comparações.

**Análise de impacto orçamentário:** Considerando um horizonte temporal de cinco anos, utilizando demanda epidemiológica, foi estimado o quantitativo de pacientes elegíveis ao tratamento, que variou de 10.492.322 a 10.826.588 de indivíduos. Ademais, foi estimada uma taxa de difusão de 10% ao ano para a tecnologia em análise, e atingindo 50% em cinco anos. Desta forma, observou-se que a incorporação da ezetimiba combinada a estatinas nesses pacientes pode gerar um incremento acumulado de cerca de R\$ 2,5 bilhões em cinco anos. Ao considerar a incorporação da ezetimiba com estatinas específicas, para ezetimiba+atorvastatina observou-se um total acumulado de R\$ 2 bilhões, para ezetimiba+pravastatina de R\$ 13 bilhões, e para ezetimiba+sinvastatina de R\$ 2,7 bilhões (50% combinação fixa e 50% combinação livre e R\$ 1,5 bilhão (100% combinação livre), em cinco anos.

**Monitoramento do horizonte tecnológico:** Foram detectadas 14 tecnologias potenciais com ação antilipidêmica para redução do risco cardiovascular em indivíduos com alto e muito alto risco cardiovascular São eles: agonista do receptor FGF/ligante FGF-21 (pegozafermin); antagonista do receptor de IL-6 (ziltivekimabe); antagonista APOC3 (olezarsen); antagonista da apolipoproteína B/inibidor da proteína de transferência de éster de colesterol (obicetrapib); antagonista da apolipoproteína A/inibidor do gene LPA (lepodisirana); inibidores PCSK9 (ebronucimabe, enlicitida, lerodalcibep, tafolecimabe); inibidores do gene LPA (olpasiran, pelacarsen); inibidor do gene PCSK9 (inclisirana); inibidor do gene APOC3 (plozasiran); inibidor da ATP citrato liase/estimulador da proteína quinase ativada por AMP (ácido bempedoico). Desses, a inclisirana já possui registro nas agências regulatórias consultadas Anvisa, EMA e FDA. O ácido bempedoico possui registro na EMA e FDA.

**Recomendações internacionais:** A tecnologia é recomendada pela CDA-AMC (*Canada's Drug Agency - L'Agence des médicaments du Canada*) (Canadá), NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) (Reino Unido), PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) (Austrália) e SMC (*Scottish Medicines Consortium*) (Escócia).

**Perspectiva do paciente:** A Chamada Pública nº 15/2025 esteve aberta de 10/03/2025 a 19/03/2025 e 3 pessoas se inscreveram. No relato, o participante mencionou que é usuário com a condição de saúde, médico cardiologista e representante de associação. Desde o início de seu diagnóstico de alto risco cardiovascular, foi indicado o uso de estatinas. Iniciou o tratamento com a rosuvastatina que gerou eventos adversos, como o aumento da hemoglobina glicada. Em seguida, fez uso da atorvastatina em terapia progressiva, no entanto, não foi possível alcançar a meta de LDL estabelecida por seus médicos. Com isso, alternou para o tratamento com a atorvastatina em combinação à ezetimiba, que permitiu chegar ao resultado esperado.

**Considerações finais:** A síntese de evidência clínica demonstrou que a associação de ezetimiba+estatinas, quando considerado MACE e alteração do perfil lipídico (LDL-c, CT e não-HDL-c), é preferível à monoterapia de estatinas em pacientes com alto e muito alto risco cardiovascular, apesar da ausência de diferença estatisticamente significativa para MACE nas comparações específicas entre ezetimiba+atorvastatina vs atorvastatina e ezetimiba+sinvastatina vs sinvastatina. A análise de custo-efetividade/utilidade mostrou que a intervenção investigada está relacionada a um maior benefício clínico e um maior custo total comparado ao tratamento com estatina isolada em todas as comparações avaliadas, não sendo custo-efetiva para os limiares adotado pelo SUS. A análise de impacto orçamentário da

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

incorporação desta intervenção no SUS sugere um incremento variando de cerca de R\$ 2,5 a R\$ 13 bilhões no total acumulado em cinco anos de análise, a depender da comparação específica entre estatinas, em um cenário de difusão de 10% ao ano.

**Discussão da Conitec na apreciação inicial:** O Comitê de Medicamentos considerou que, entre as estatinas incluídas no estudo técnico, a comparação com a atorvastatina deveria ser o foco da análise já que esse medicamento está disponível e é utilizado, com estatina de alta potência, no Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento da população com alto e muito alto risco cardiovascular. Considerando o efeito relativo da associação de ezetimiba à atorvastina em relação à monoterapia com atorvastina observou-se que não houve diferença na redução de risco de eventos cardiovasculares maiores (MACE), desfecho crítico nesse contexto clínico. O Comitê entendeu que há poucos estudos, considerados de pequeno porte e período de acompanhamento relativamente curto, nos quais se utilizou MACE como desfecho decorrente da utilização da associação entre ezetimiba e atorvastina e que isso se constituiria como uma limitação ou fragilidade das evidências clínicas. O Comitê considerou que a redução no risco relativo de MACE, que variou entre 2 e 11%, observada na análise agregada, com a inclusão de todas as estatinas, foi majoritariamente decorrente do efeito isolado de um estudo de maior porte com a simvastatina, que, segundo a análise técnica, sofre de limitações clínicas. O Comitê entendeu que o principal efeito da associação da ezetimiba com a atorvastina foi uma redução nos níveis de lipoproteínas de baixa densidade e colesterol total. Do ponto de vista da saúde coletiva, o Comitê considerou que a utilização da associação entre atorvastina e ezetimiba no SUS representaria uma baixa eficiência na alocação de recursos com razão de custo-efetividade incremental (RCEI) acima do limiar de disposição a pagar. Ainda do ponto de vista econômico, considerou a necessidade da mobilização de um alto incremento orçamentário para que se disponibilizasse o tratamento no SUS, e que, do ponto de vista do custo de oportunidade, a baixa magnitude de benefício clínico adicional poderia não justificar o alto investimento.

**Recomendação preliminar da Conitec:** No dia 01 de outubro de 2025, os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, presentes na 145ª reunião ordinária da Conitec, deliberaram por unanimidade a recomendação preliminar desfavorável à incorporação da ezetimiba combinada a estatinas para pacientes com alto e muito alto risco cardiovascular. Para essa recomendação consideraram-se as limitações das evidências clínicas, a RCEI acima do limiar de disposição a pagar e o elevado impacto orçamentário.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

## 4. INTRODUÇÃO

### 4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

As doenças cardiovasculares (DCV) englobam todas as condições clínicas de origem aterosclerótica, podendo apresentar-se de forma aguda, como um infarto do miocárdio, ou crônica, comprometendo gradualmente a saúde do sistema cardiovascular<sup>1-3</sup>. As DCV são consideradas umas das principais causas de morbidade e mortalidade mundialmente. Em 2019, no mundo, estimou-se que 523 milhões de pessoas apresentavam DCV, enquanto 18,6 milhões de óbitos foram atrelados a estas doenças<sup>4</sup>. Em âmbito nacional, neste mesmo ano, estimou-se uma prevalência de 6,1% e 397.993 mortes associadas a DCV<sup>5</sup>.

A prevenção e o controle das doenças cardiovasculares envolvem a adoção de medidas não farmacológicas e farmacológicas, aliadas ao gerenciamento adequado de condições clínicas associadas, como diabetes e hipertensão<sup>6</sup>. Assim, após o manejo inicial envolvendo modificações no estilo de vida, como alimentação adequada e atividades físicas<sup>7-9</sup>, recomenda-se o tratamento medicamentoso de acordo com o risco cardiovascular do paciente e o tipo de dislipidemia presente<sup>9-11</sup>.

As estatinas são a abordagem terapêutica de primeira linha para DCV, independentemente da presença de alterações lipídicas significativas. Isso se deve ao seu efeito pleiotrópico, que vai além da simples redução dos níveis de colesterol LDL. As estatinas demonstram benefícios na estabilização de placas ateroscleróticas, redução da inflamação vascular e melhora da função endotelial. Dessa forma, sua indicação não se restringe apenas a indivíduos com dislipidemia, mas se estende a todos os que apresentam risco cardiovascular aumentado, reforçando sua relevância como terapia preventiva em cardiologia<sup>12-14</sup>. Apesar de a eficácia desta classe já ser bem abordada na literatura, alguns pacientes não alcançam as metas terapêuticas, mesmo com estatinas de alta intensidade, como a atorvastatina<sup>15</sup>. Assim, algumas diretrizes recomendam a terapia combinada com estatinas e outros medicamentos hipolipemiantes, como a ezetimiba<sup>16-18</sup>.

### 4.2 Atenção e cuidados da condição clínica no SUS

De acordo com o Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas (PCDT) vigente, o manejo terapêutico inclui as estatinas (atorvastatinas, pravastatina e simvastatina) e os fibratos (bezafibrato, ciprofibrato, etofibrato, fenofibrato e genfibrozila). Ainda, no PCDT vigente, menciona-se que, para pacientes de muito alto risco cardiovascular (Escore de Risco de Framingham superior a 20% em 10 anos ou prevenção secundária com manutenção de fatores de risco maiores), recomenda-se terapia hipolipemiante agressiva com alta dose de estatina (até as doses máximas preconizadas no Protocolo). Porém, sugere-se que estes casos sejam avaliados em serviços da Atenção Terciária<sup>19</sup>. Ainda, conforme diretrizes nacionais<sup>10,20</sup> e internacionais<sup>9,21</sup>, as estatinas que são de alta intensidade no tratamento hipolipemiante consistem na atorvastatina (40 a 80 mg), rosuvastatina (20-40 mg) e a combinação de estatina com ezetimiba, sendo que destas somente a primeira tecnologia encontra-se disponível no SUS.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

## **Comparador no SUS**

Atualmente, as estatinas simvastatina, pravastatina e atorvastatina se encontram padronizadas pela Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename), disponíveis no componente especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do SUS e são contempladas no PCDT vigente de dislipidemia<sup>19</sup>. Entretanto, apesar de o PCDT vigente não direcionar para uma estatina específica para pacientes com alto risco, consideraram-se como comparadores, para a síntese clínica, todas as estatinas, conforme alinhado em reuniões prévias de pré-escopo, escopo e priorização com especialista. Enquanto, para as avaliações econômicas, adotou-se, como principal comparador, a atorvastatina isolada, conforme diretrizes nacionais<sup>10,20</sup> e internacionais<sup>9,21</sup>.

## **Histórico de recomendações da Conitec**

Conforme apresentado no relatório nº 376/2018, ezetimiba foi previamente avaliada para o tratamento da dislipidemia no SUS. Entretanto, a recomendação final da Conitec, por unanimidade, foi de não incorporação da ezetimiba para o tratamento de dislipidemia, devido à proposta ter sido abrangente, e as evidências científicas identificadas serem inconsistentes.

No caso dessa nova proposta de avaliação, foi considerada, como população alvo, pacientes com alto e muito alto risco cardiovascular, sendo contempladas mais evidências, principalmente para os desfechos secundários (alteração do perfil lipídico).

## **5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA**

### **5.1 Características gerais**

#### **Ezetimiba**

A ezetimiba pertence a uma categoria de agentes hipolipemiantes que inibem a absorção intestinal de colesterol e fitosteróis relacionados. Seu mecanismo de ação é singular, diferindo substancialmente de outras classes terapêuticas, como estatinas e fibratos. Este fármaco atua no transportador de esterol Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), responsável pela captação intestinal de colesterol e fitosteróis. Assim, a ezetimiba inibe a absorção de colesterol, diminuindo o transporte de colesterol do intestino para o fígado e, consequentemente, reduz o estoque hepático de colesterol e o aumento da depuração do colesterol sanguíneo.

No Erro! Fonte de referência não encontrada. a seguir, é apresentada a ficha técnica dessa tecnologia.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

# Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

**Quadro 1.** Ficha com a descrição técnica da ezetimiba.

<b>Tipo</b>	Medicamento
<b>Princípio ativo</b>	Ezetimiba
<b>Apresentação</b>	Ezetimiba é apresentado na forma farmacêutica de comprimido de 10 mg, contendo 10, 20, 30, 40, 60, 100 (embalagem fracionável) ou 500 (embalagem hospitalar) unidades.
<b>Detentores do registro</b>	Registro 178170882 - COSMED INDUSTRIA DE COSMETICOS E MEDICAMENTOS S.A. - 61.082.426/0002-07 Registro 135690675 - EMS SIGMA PHARMA LTDA - 00.923.140/0001-31 Registro 102351132 - EMS S/A - 57.507.378/0003-65 Registro 167730456/167730407 - LEGRAND PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA - 05.044.984/0001-26 Registro 118190392/118190291 - MULTILAB INDUSTRIA E COMERCIO DE PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA - 92.265.552/0009-05 Registro 105830785/105830786 - GERMED FARMACEUTICA LTDA - 45.992.062/0001-65 Registro 109740297/109740234 - BIOLAB SANUS FARMACÊUTICA LTDA - 49.475.833/0001-06 Registro 103700686/103700687 - LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO S/A - 17.159.229/0001-76 Registro 155840553 - BRAINFARMA INDÚSTRIA QUÍMICA E FARMACÊUTICA S.A - 05.161.069/0001-10 Registro 135170030/135170028 - Althaia S.A Indústria Farmacêutica - 48.344.725/0007-19 Registro 100890406 - MERCK S/A - 33.069.212/0001-84 Registro 100470538 - SANDOZ DO BRASIL INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA - 61.286.647/0001-16 Registro 109170123 - MEDQUIMICA INDUSTRIA FARMACEUTICA LTDA. - 17.875.154/0001-20 Registro 100290076/100290214 - ORGANON FARMACÊUTICA LTDA. - 45.987.013/0001-34
<b>Fabricantes</b>	COSMED INDUSTRIA DE COSMETICOS E MEDICAMENTOS S.A. - 61.082.426/0002-07 EMS SIGMA PHARMA LTDA - 00.923.140/0001-31 EMS S/A - 57.507.378/0003-65 LEGRAND PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA - 05.044.984/0001-26 MULTILAB INDUSTRIA E COMERCIO DE PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA - 92.265.552/0009-05 GERMED FARMACEUTICA LTDA - 45.992.062/0001-65 BIOLAB SANUS FARMACÊUTICA LTDA - 49.475.833/0001-06 LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO S/A - 17.159.229/0001-76 BRAINFARMA INDÚSTRIA QUÍMICA E FARMACÊUTICA S.A - 05.161.069/0001-10 Althaia S.A Indústria Farmacêutica - 48.344.725/0007-19 MERCK S/A - 33.069.212/0001-84 SANDOZ DO BRASIL INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA - 61.286.647/0001-16 MEDQUIMICA INDUSTRIA FARMACEUTICA LTDA. - 17.875.154/0001-20 ORGANON FARMACÊUTICA LTDA. - 45.987.013/0001-34
<b>Indicação aprovada na Anvisa</b>	<b>Hipercolesterolemia Primária:</b> ezetimiba, administrada em associação com um inibidor da enzima HMG-CoA redutase (estatina) ou isoladamente, é indicada como terapia adjuvante à dieta para a redução dos níveis elevados de colesterol total (C total), de colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-c), da apolipoproteína B (apo B) e dos triglicérides (TG) e para aumentar o colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-c) em pacientes adultos e adolescentes (10 a 17 anos de idade) com hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica e não familiar). A ezetimiba, administrada em combinação com o fenofibrato, é indicada como

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

	terapia adjuvante à dieta para redução de níveis elevados de colesterol total, LDL, Apo B, e não HDL-c em pacientes adultos com hiperlipidemia mista.
<b>Indicação proposta</b>	Redução do risco cardiovascular em adultos com alto e muito alto risco cardiovascular.
<b>Posologia e Forma de Administração</b>	O paciente deve estar sob dieta redutora de lípides adequada e deve continuá-la durante o tratamento com ezetimiba. A dose recomendada de ezetimiba é de 10 mg uma vez ao dia, isoladamente ou em associação com uma estatina ou com o fenofibrato. A ezetimiba pode ser administrada em qualquer horário do dia, independentemente do horário de ingestão de alimentos.
<b>Patentes</b>	BR112012002069 (formulação; vigência prevista até 24/02/2030); PI9611401 (produto (derivado); "sub judice", vigência prevista até 29/10/2016); PI9612998 (produto (derivado); "sub judice", vigência prevista até 29/10/2016); PI0210866 (produto (derivado); "sub judice", vigência prevista até 29/10/2016).*

**Fonte:** Bula do medicamento Ezetimiba<sup>22</sup>. \*Para mais informações, consultar o apêndice.

O texto sobre as contraindicações, advertências e precauções foi adaptado da bula registrada na Anvisa<sup>22</sup> e está no **Apêndice 15**.

### Ezetimiba + simvastatina

Adicionalmente, há a apresentação de ezetimiba associado à simvastatina. As estatinas associadas apresentam mecanismo de ação complementares no metabolismo lipídico, uma vez que a ezetimiba inibe a absorção de colesterol enquanto as estatinas apresentam atividade inibitória sobre a HMG-CoA redutase<sup>23</sup>. No quadro a seguir, é apresentada a ficha técnica dessa tecnologia.

**Quadro 2.** Ficha com a descrição técnica da ezetimiba + simvastatina.

<b>Tipo</b>	Medicamento
<b>Princípio ativo</b>	Ezetimiba+simvastatina
<b>Nome comercial</b>	Coledue S®; Embazet Sinv®; Posicor Sin®; Sinvattrox Eze®; Sinzetab®; Valcore®; Vytorin®; Zetsim®
<b>Apresentação</b>	Há as seguintes apresentações: - Embalagem contendo 30 comprimidos de ezetimiba + simvastatina 10 mg /20mg. - Embalagem contendo 30 comprimidos de ezetimiba + simvastatina 10 mg /40mg
<b>Detentores do registro</b>	Registro 109740296/109740235/109740308 - BIOLAB SANUS FARMACÊUTICA LTDA - 49.475.833/0001-06 Registro 155840647 - BRAINFARMA INDÚSTRIA QUÍMICA E FARMACÊUTICA S.A - 05.161.069/0001-10 Registro 178170947 - COSMED INDUSTRIA DE COSMETICOS E MEDICAMENTOS S.A. - 61.082.426/0002-07 Registro 102351139 - EMS S/A - 57.507.378/0003-65 Registro 105830814 - GERMED FARMACEUTICA LTDA - 45.992.062/0001-65 Registro 167730441/167730529 - LEGRAND PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA - 05.044.984/0001-26 Registro 118190316/118190292/118190425 - MULTILAB INDUSTRIA E COMERCIO DE PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA - 92.265.552/0009-05

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

	<p>Registro 100290135/100290215 - ORGANON FARMACÊUTICA LTDA. - 45.987.013/0001-34</p> <p>Registro 156510106 - ZYDUS NIKKHO FARMACÊUTICA LTDA - 05.254.971/0001-81</p>
<b>Fabricantes</b>	<p>BIOLAB SANUS FARMACÊUTICA LTDA - 49.475.833/0001-06</p> <p>BRAINFARMA INDÚSTRIA QUÍMICA E FARMACÊUTICA S.A - 05.161.069/0001-10</p> <p>COSMED INDUSTRIA DE COSMETICOS E MEDICAMENTOS S.A. - 61.082.426/0002-07</p> <p>EMS S/A - 57.507.378/0003-65</p> <p>GERMED FARMACEUTICA LTDA - 45.992.062/0001-65</p> <p>LEGRAND PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA - 05.044.984/0001-26</p> <p>MULTILAB INDUSTRIA E COMERCIO DE PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA - 92.265.552/0009-05</p> <p>ORGANON FARMACÊUTICA LTDA. - 45.987.013/0001-34</p> <p>ZYDUS NIKKHO FARMACÊUTICA LTDA - 05.254.971/0001-81</p>
<b>Indicação aprovada na Anvisa</b>	<p><b>Prevenção de doenças cardiovasculares:</b> é indicado para redução do risco de eventos cardiovasculares (morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal, hospitalização por angina instável ou necessidade de revascularização) em pacientes com doença cardíaca coronária (DCC).</p> <p><b>Prevenção de eventos cardiovasculares maiores na doença renal crônica (DRC):</b> é indicado para reduzir o risco de eventos cardiovasculares maiores (infarto do miocárdio não fatal ou morte cardiovascular, acidente vascular cerebral ou qualquer procedimento de revascularização) em pacientes com doença renal crônica.</p> <p><b>Hipercolesterolemia primária:</b> é indicado como terapia adjuvante à dieta para reduzir níveis elevados de colesterol total, colesterol ligado à lipoproteína de baixa densidade (colesterol LDL), apolipoproteína B (apo B), triglicérides (TG) e colesterol não ligado à lipoproteína de alta densidade (colesterol não HDL) e para aumentar os níveis de colesterol ligado à lipoproteína de alta densidade (colesterol HDL) em pacientes adultos e adolescentes (10 a 17 anos de idade) com hipercolesterolemia primária (heterozigótica familiar e não familiar) ou hiperlipidemia mista. A administração concomitante de fenofibrato e ezetimiba + simvastatina pode ser feita para pacientes adultos com hiperlipidemia mista que necessitem de redução de TG e colesterol não HDL e aumento de colesterol HDL adicionais.</p> <p><b>Hipercolesterolemia familiar homozigótica (HFHo):</b> é indicado para reduzir os níveis elevados de colesterol total e de colesterol LDL em pacientes adultos e adolescentes (10 a 17 anos de idade) com HFHo. Os pacientes também podem receber tratamentos adjuvantes (por exemplo, aférese de LDL-c).</p>
<b>Indicação proposta</b>	Redução do risco cardiovascular em adultos com alto e muito alto risco cardiovascular.
<b>Posologia e Forma de Administração</b>	<p>O paciente deve iniciar uma dieta-padrão para redução de colesterol antes de receber ezetimiba + simvastatina e deve mantê-la durante o tratamento com EZETIMIBA + SINVASTATINA. A posologia deve ser individualizada de acordo com o nível basal de colesterol LDL, a meta de tratamento recomendada e a resposta do paciente. Ezetimiba + simvastatina deve ser tomado em dose única diária à noite, com ou sem alimentos.</p> <p>Em pacientes com hiperlipidemia ou hiperlipidemia mista, a variação posológica é de 10/10 mg/dia até 10/80 mg/dia de ezetimiba/simvastatina. A dose inicial usual recomendada é de 10/20 mg/dia. Pode-se considerar iniciar a terapia com 10/10 mg/dia para pacientes que requeiram redução menos agressiva do colesterol LDL. Os pacientes que necessitam de reduções maiores (acima de 55%) podem iniciar o tratamento com 10/40 mg/dia. Duas semanas ou mais após o início da terapia ou da titulação da dose de EZETIMIBA + SINVASTATINA, os níveis lipídicos podem ser dosados e a posologia pode ser ajustada, se necessário.</p> <p>Devido ao aumento do risco de miopatia, incluindo rabdomiólise, particularmente durante o primeiro ano de tratamento, o uso da dose 10/80 mg de</p>

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

ezetimiba/sinvastatina deve ser restrito a pacientes que estão tomando ezetimiba/sinvastatina 10/80 mg de forma contínua (por 12 meses ou mais), sem evidências de toxicidade muscular. Pacientes que estão atualmente tolerando a dose 10/80 mg de ezetimiba/sinvastatina e que precisam iniciar um medicamento de interação que é contraindicado ou está associado com uma dose limite de sinvastatina devem ser mudados para uma estatina alternativa ou regime baseado em estatina com menor potencial de interação medicamentosa.

Devido ao aumento do risco de miopatia, incluindo rabdomiólise, associado com a dose de 10/80 mg de ezetimiba/sinvastatina, pacientes incapazes de alcançar as suas metas de colesterol LDL, utilizando a dose 10/40 mg de ezetimiba + sinvastatina não devem ser titulados para a dose 10/80 mg, mas devem ser colocados em tratamento(s) alternativo(s) para redução de colesterol LDL, que proporcione redução mais intensiva do colesterol LDL. Ezetimiba + sinvastatina (10/80) não está mais disponível comercialmente.

Em pacientes com Doença Cardíaca Coronária, a dose inicial para esses pacientes foi de 10/40 mg uma vez ao dia, à noite.

Em pacientes com doença renal crônica e taxa de filtração glomerular estimada <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, a dose de ezetimiba + sinvastatina é de 10/20 mg uma vez ao dia à noite.

A posologia recomendada para pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica é de 10/40 mg/dia de ezetimiba + sinvastatina à noite. Para esses pacientes, ezetimiba + sinvastatina deve ser usado como adjuvante de outros tratamentos hipolipemiantes (por exemplo, aférese de LDL-c) ou quando esses tratamentos não estiverem disponíveis.

Em pacientes pediátricos (10 a 17 anos de idade), a dose inicial usual recomendada é de 10/10 mg, à noite. A variação posológica recomendada é 10/10 até o máximo de 10/40 mg/dia. As doses devem ser individualizadas, de acordo com a meta de tratamento recomendada.

**Fonte:** Bula do medicamento Ezetimiba+sinvastatina<sup>23</sup>

O texto sobre as contraindicações, advertências e precauções foi adaptado da bula registrada na Anvisa<sup>23</sup>, e está no **Apêndice 15**.

## 5.2 Preços e custo da tecnologia

No dia 23 de julho de 2025, foram conduzidas buscas nas plataformas de preços praticados em compras públicas estaduais e municipais, via Banco de Preços em Saúde (BPS), e pelo Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG)<sup>24</sup>. Foram identificados registros referentes ao período de 23 de janeiro de 2024 e 23 de julho de 2025. Ainda, foram realizadas buscas na lista de preços da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED)<sup>25</sup> no mesmo dia. O custo anual do tratamento foi estimado conforme a posologia em bula e o preço unitário identificado. Essas informações estão apresentadas no Quadro 3.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

**Quadro 3.** Apresentação de preços disponíveis para as tecnologias no Brasil e o custo anual de tratamento estimado.

Medicamento	Apresentação	Menor preço em compras públicas <sup>a</sup>		CMED - PMVG 18% <sup>b</sup>	
		Custo unitário	Custo anual	Custo unitário	Custo anual
Ezetimiba	Comprimido 10 mg	R\$ 0,28	R\$ 102,20	R\$ 1,69	R\$ 616,85
Ezetimiba+ simvastatina	Comprimido 10 mg+ 10 mg	R\$ 1,24	R\$ 452,60	R\$ 2,48	R\$ 905,20
	Comprimido 10 mg+ 20 mg	R\$ 0,30	R\$ 109,50	R\$ 2,48	R\$ 905,20
	Comprimido 10 mg+ 40 mg	R\$ 2,05	R\$ 748,25	R\$ 4,34	R\$ 1.584,10

**Fonte:** elaboração própria.

**Legenda:** CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; PMVG: Preço Máximo de Venda ao Governo.

**Notas:** <sup>a</sup> Menor preço identificado em busca no Banco de Preço em Saúde no período entre 23 de janeiro de 2024 e 23 de julho de 2025; <sup>b</sup> Extraído da CMED publicada em 23 de junho de 2025, sendo incluído o menor preço identificado para cada apresentação.

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

## 6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

No parecer técnico-científico (PTC), buscou-se responder à pergunta “ezetimiba combinado a estatina é mais eficaz, efetiva e segura para a redução do risco cardiovascular em indivíduos com alto e muito alto risco cardiovascular comparada a estatinas?”, elaborada com base no acrônimo PICOS, apresentado no **Quadro 4**.

Métodos do PTC são apresentados no **Apêndice 1**.

**Quadro 4.** Pergunta PICOS (população, intervenção, comparador, *outcomes* [desfechos] e *study types* [tipos de estudos]).

<b>População</b>	Adultos com alto e muito alto risco cardiovascular
<b>Intervenção</b>	Ezetimiba combinada a estatina <sup>a</sup>
<b>Comparador</b>	Estatinas (atorvastatina, simvastatina e pravastatina) <sup>b</sup>
<b>Desfechos (Outcomes)</b>	<b>Primários:</b> Mortalidade – geral e por todas as causas Eventos cardiovasculares maiores (MACE) Eventos adversos graves <b>Secundários:</b> Alteração do perfil lipídico AVC, IAM, AI Qualidade de vida relacionada à saúde Eventos adversos gerais
<b>Tipo de estudo (Study type)</b>	Revisões sistemáticas com meta-análise e ensaios clínicos randomizados

**Fonte:** Elaboração própria.

**Legenda:** AVC: acidente vascular cerebral; AI: angina instável; IAM: infarto agudo do miocárdio; IC: intervalo de confiança; MACE: eventos cardiovasculares maiores; RR: risco relativo.

**Notas:** <sup>a</sup> Recomenda-se que a ezetimiba seja utilizada em combinação à estatina, e, por isso, foram incluídos estudos que apresentavam a combinação livre (i.e., dois comprimidos separados, um contendo ezetimiba e outro contendo estatina, utilizados em conjunto) e combinação fixa (i.e., um único comprimido que contém os dois princípios ativos); <sup>b</sup> considerando que rosuvastatina também está sendo avaliada para a incorporação, foi feita uma análise incluindo também a combinação com esta tecnologia, no entanto, os dados estão apresentados no **Apêndice 14**.

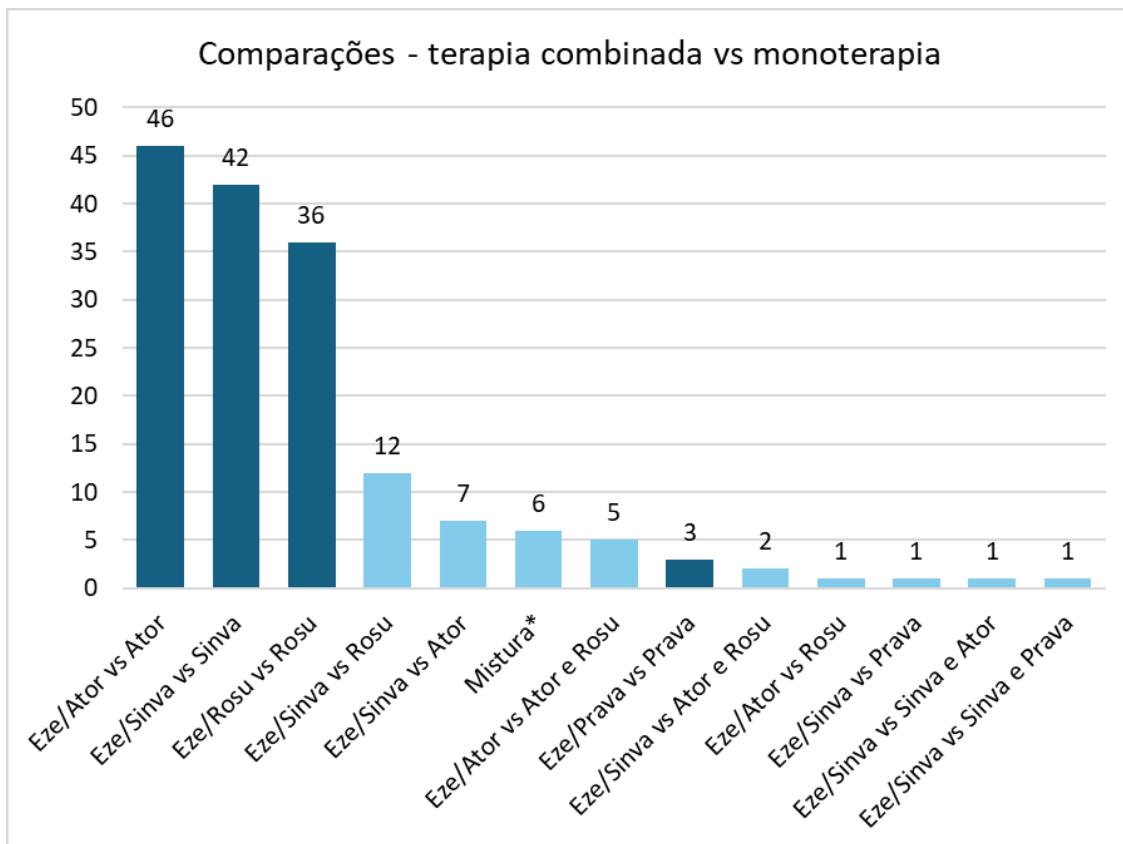
Nenhuma revisão sistemática apresentou os critérios de elegibilidade para consideração de seus resultados neste PTC (**Apêndice 2**). Dessa forma, a síntese dos ensaios clínicos randomizados (ECRs) foi realizada pelos autores deste PTC e é apresentada na sequência.

### 6.1 Caracterização dos estudos e participantes incluídos

Foram identificados 163 registros referentes a 155 ECR<sup>26-186</sup>, publicados de 2002 a 2025 (**Apêndice 4** e **Apêndice 5**). Todos os estudos avaliaram a ezetimiba combinada a estatinas (rosuvastatina, pravastatina, atorvastatina, simvastatina) comparada a estatina em monoterapia. No total, 103 comparações envolveram estatinas que já estão no SUS (atorvastatina, pravastatina e simvastatina) e 56 comparações consideraram a rosuvastatina em um dos braços avaliados (intervenção ou comparador).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Com relação às avaliações das estatinas já incorporadas ao SUS, 46 estudos compararam ezetimiba+atorvastatina com atorvastatina isolada, 42 estudos compararam ezetimiba+sinvastatina com sinvastatina isolada e 3 estudos compararam ezetimiba+pravastatina com pravastatina isolada. Mais detalhes das comparações consideradas nos estudos são apresentados no **Apêndice 4 e 5**.



**Figura 1.** Comparações encontradas nos estudos incluídos

**Fonte:** Elaboração própria

**Legenda:** Eze: ezetimiba; Ator: atorvastatina; Sinva: sinvastatina; Prava: pravastatina; Ros: rosuvastatina.

**Nota:** Em azul escuro refere-se aos estudos que consideraram a mesma estatina para intervenção e controle; em azul claro refere-se aos estudos que incluíram diferentes estatinas para intervenção e controle. \*Mistura refere-se a inclusão de diferentes estatinas em diferentes doses no mesmo grupo de comparação.

Com relação às características dos pacientes, todos os estudos avaliaram pacientes com alto e muito alto risco cardiovascular. Destes, 23 estudos incluíram pacientes que utilizaram ezetimiba como prevenção primária, 64 como prevenção secundária, 42 misturaram primária com secundária, enquanto os demais não apresentaram este dado. Os estudos incluíram participantes com idade média semelhante (entre 50 e 69 anos), bem como a porcentagem da população masculina nos grupos intervenção e controle, sendo identificada predominância de participantes do sexo masculino e com hipertensão e diabetes. As demais informações sobre os estudos incluídos estão no **Apêndice 4**.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

## 6.2 Efeitos desejáveis

### Desfechos primários – MACE, mortalidade geral e cardiovascular

Resultados detalhados das meta-análises diretas são apresentados no **Apêndice 5**. Aqui estão sumarizados os principais achados para efeitos desejáveis, destacando que só foram elegíveis estudos com acompanhamento de pelo menos um ano. Desfechos primários foram relatados somente por estudos que avaliaram ezetimiba como prevenção secundária. Em geral, a combinação de ezetimiba+estatina foi estatisticamente mais eficaz do que a estatina isolada apenas para o desfecho eventos cardíacos maiores (MACE). Para os desfechos primários mortalidade por todas as causas, ou por eventos cardíacos, não foi observada diferença estatisticamente significativa entre as intervenções avaliadas (**Tabela 1**).

**Tabela 1.** Resultados para os desfechos primários incluindo somente estatinas incorporadas ao SUS (sinvastatina, atorvastatina e pravastatina).

Desfecho	Eze/estatinas vs estatinas		Eze/Ator vs Ator	Eze/Sinva vs Sinva
	N de estudos (pacientes); RR (IC 95%)	N de estudos (pacientes); RR (IC 95%)	N de estudos (pacientes); RR (IC 95%)	N de estudos (pacientes); RR (IC 95%)
MACE	6 (n = 19.518); <b>0,94 (0,89 a 0,98)</b>	3 (n = 610); 1,07 (0,77 a 1,49)	3 (n = 18.864); 1,00 (0,89 a 1,12)	
Mortalidade por todas as causas	4 (n = 18.518); 0,99 (0,92 a 1,06)	2 (n = 330); 5,11 (0,25 a 103,51)	2 (n = 18.188); 0,99 (0,92 a 1,06)	
Mortalidade por eventos cardíacos	6 (n = 19.558); 1,00 (0,89 a 1,12)	4 (n = 694); 1,03 (0,31 a 3,45)	2 (n = 18.864); 1,00 (0,89 a 1,12)	

**Fonte:** Elaboração própria.

**Legenda:** MACE: eventos cardíacos maiores; Eze: ezetimiba; Ator: atorvastatina; Sinva: sinvastatina; RR: risco relativo; IC: intervalo de confiança.

### Desfechos secundários – IAM, AVC e AI

Para os desfechos secundários, a combinação de ezetimiba+estatina foi estatisticamente mais eficaz do que a estatina isolada apenas para o desfecho de infarto agudo do miocárdio (IAM), mas não foi observada diferença estatisticamente significativa entre as intervenções avaliadas para os desfechos de acidente vascular cerebral (AVC) e angina instável (AI) (**Tabela 2**).

**Tabela 2.** Resultados para os desfechos primários incluindo somente estatinas incorporadas ao SUS (sinvastatina, atorvastatina e pravastatina).

Desfecho	Eze/estatinas vs estatinas		Eze/Ator vs Ator	Eze/Sinva vs Sinva
	N de estudos (pacientes); RR (IC 95%)	N de estudos (pacientes); RR (IC 95%)	N de estudos (pacientes); RR (IC 95%)	N de estudos (pacientes); RR (IC 95%)
IAM	6 (n = 19.558); <b>0,88 (0,81 a 0,95)</b>	4 (n = 694); 0,94 (0,43 a 2,05)	2 (n = 18.864); <b>0,88 (0,81 a 0,95)</b>	
AVC	6 (n = 19.558); 0,88 (0,76 a 1,02)	4 (n = 730); 1,19 (0,65 a 2,19)	2 (n = 18.864); 0,86 (0,74 a 1,00)	
AI	2 (n = 18.292); 1,05 (0,84 a 1,31)	1 (n = 18.144); 1,06 (0,84 a 1,32)	1 (n = 148); 0,75 (0,17 a 3,24)	

**Fonte:** Elaboração própria.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

**Legenda:** AVC: acidente vascular cerebral; AI: angina instável; IAM: infarto agudo do miocárdio; Ezetimiba; Ator: atorvastatina; Sinvasta: simvastatina; RR: risco relativo; IC: intervalo de confiança.

Além disso, para combinação de ezetimiba+rosuvastatina vs rosuvastatina não foi observada diferença estatisticamente significativa para nenhum dos desfechos avaliados (MACE, mortalidade por todas as causas e por eventos cardiovasculares, IAM, AVC e AI). Informações detalhadas das análises estão no **Apêndice 14**, onde são apresentados os resultados para rosuvastatina (estatina que está sendo avaliada para incorporação em outra demanda).

### Perfil lipídico

Dos estudos selecionados, grande parte incluiu dados somente do perfil lipídico. Na análise global, a associação de ezetimiba e estatina mostrou maior redução estatisticamente significativa para os níveis de colesterol LDL, colesterol total e não-HDL-c, e maior aumento de colesterol HDL, que a estatina isolada. Esses resultados foram obtidos ao considerar estatinas que estão atualmente disponíveis no SUS (atorvastatina, simvastatina e pravastatina), conforme apresentado na **Tabela 3**, e ao considerar a rosuvastatina (tecnologia que está sendo avaliada para incorporação em outra demanda) observou-se maior redução estatisticamente significativa para os níveis de colesterol LDL, colesterol total e não-HDL-c – análise apresentada no **Apêndice 14**). Além disso, as análises de subgrupo por nível de prevenção demonstraram que ezetimiba+estatina foi estatisticamente mais eficaz quando comparada a estatina isolada para todos os desfechos do perfil lipídico, para prevenção secundária. No entanto, para prevenção primária a maior eficácia foi observada apenas para os desfechos de LDL-c e não-HDL-c (**Tabela 3**). Enquanto a ezetimiba+rosuvastatina foi estatisticamente mais eficaz quando comparada a rosuvastatina isolada apenas para os desfechos LDL-c e colesterol total, tanto para prevenção primária quanto secundária (**Apêndice 14**).

**Tabela 3.** Resultados para o perfil lipídico considerando estatinas que estão atualmente disponíveis no SUS (atorvastatina, simvastatina e pravastatina).

Desfecho	Global		Prevenção primária		Prevenção secundária	
	N de estudos (pacientes); DM (IC 95%)	N de estudos (pacientes); DM (IC 95%)	N de estudos (pacientes); DM (IC 95%)	N de estudos (pacientes); DM (IC 95%)	N de estudos (pacientes); DM (IC 95%)	N de estudos (pacientes); DM (IC 95%)
LDL-c	97 (n=41.408); <b>-15,16 mg/dL (-17,97 a -12,35)</b>	11 (n=3.946); <b>-11,29 mg/dL (-22,24 a -0,33)</b>	42 (n=20.352); <b>-14,41mg/dL (-18,33 a -10,49)</b>			
CT	84 (n=31.081); <b>-17,61 mg/dL (-21,53 a -13,69)</b>	13 (n=2.018); <b>-11,24 mg/dL (-22,88 a 0,41)</b>	38 (n=19.296); <b>-17,92 mg/dL (-25,24 a -10,60)</b>			
HDL-c	85 (n=33.474); <b>1,29 mg/dL (0,51 a 2,07)</b>	14 (n=2.078); <b>-0,03 mg/dL (-1,57 a 1,50)</b>	38 (n=19.548); <b>2,25 mg/dL (0,78 a 3,72)</b>			
Não-HDL-c	29 (n=23.973); <b>-21,62 mg/dL (-22,57 a -17,96)</b>	5 (n=1.364); <b>-26,09 mg/dL (-31,78 a -20,41)</b>	11 (n=16.073); <b>-22,83 mg/dL (-29,85 a -15,82)</b>			

**Fonte:** Elaboração própria.

**Legenda:** CT: colesterol total; DM: diferença média; IC: intervalo de confiança; HDL-c: lipoproteína de alta densidade; LDL-c: lipoproteína de baixa densidade.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

As análises de subgrupo mostraram maiores reduções significativas do LDL-c em todas as comparações entre os grupos, independentemente da estatina combinada à ezetimiba ou isolada (**Tabela 3**). Tendência semelhante foi observada para os desfechos CT e não-HDL-c em todas as comparações. No entanto, para o desfecho HDL-c houve maior eficácia apenas para as comparações entre ezetimiba+estatinas vs estatina e ezetimiba+atorvastatina vs atorvastatina (**Tabela 4**).

**Tabela 4.** Resultados para o perfil lipídico por subgrupo de comparações entre estatinas.

Alternativas comparadas	LDL-c	CT	HDL-c	Não-HDL-c
	DM (IC 95%)	DM (IC 95%)	DM (IC 95%)	DM (IC 95%)
Eze/estatinas* vs estatinas*	-15,16 mg/dL (-17,97 a -12,35)	-17,61 mg/dL (-21,53 a -13,69)	1,29 mg/dL (0,51 a 2,07)	-21,62 mg/dL (-22,57 a -17,96)
Eze/ator vs Ator	-15,07 mg/dL (-18,35 a -11,78)	-15,62 mg/dL (-21,43 a -9,81)	1,86 mg/dL (0,38 a 3,34)	-19,61 mg/dL (-26,44 a -12,78)
Eze/sinva vs Sinva	-18,14 mg/dL (-24,31 a -11,97)	-19,48 mg/dL (-26,28 a -12,69)	0,96 mg/dL (-0,11 a 2,02)	-27,71 mg/dL (-31,28 a -24,14)
Eze/prava vs Prava	-17,71 mg/dL (-25,49 a -9,93)	-25,45 mg/dL (-50,33 a -0,58)	1,43 mg/dL (-1,34 a 4,20)	-19,53 mg/dL (-25,98 a -13,08)

**Fonte:** Elaboração própria.

**Legenda:** CT: colesterol total; DM: diferença média; IC: intervalo de confiança; HDL-c: lipoproteína de alta densidade; LDL-c: lipoproteína de baixa densidade; Eze: ezetimiba; Ator: atorvastatina; Sinva: sínvastatina; Prava: pravastatina.

**Nota:** \* inclui atorvastatina, sínvastatina e pravastatina.

### 6.3 Efeitos indesejáveis

Os resultados detalhados das meta-análises diretas são apresentados no **Apêndice 5**. Na **Erro! Fonte de referência não encontrada.**, estão sumarizados os principais achados para efeitos indesejáveis, tais como eventos adversos gerais e graves e descontinuação por eventos adversos. Para todos os desfechos avaliados, não houve diferença estatística entre as intervenções avaliadas (ezetimiba +estatina vs estatina isolada), bem como para as comparações por subgrupo de estatinas.

Tabela 5 - Resultados para os desfechos de efeitos indesejáveis incluindo somente estatinas que tem no SUS (atorvastatina, pravastatina e sínvastatina)

Desfecho	Eze/estatinas vs estatinas	Eze/Ator vs Ator	Eze/Sinva vs Sinva	Eze/Prava vs Sinva
	N de estudos (pacientes); RR (IC 95%)	N de estudos (pacientes); RR (IC 95%)	N de estudos (pacientes); RR (IC 95%)	N de estudos (pacientes); RR (IC 95%)
EA gerais	46 (n = 26.241); 1,00 (0,96 a 1,03)	16 (n = 5.534); 0,99 (0,91 a 1,07)	15 (n = 12.291); 1,01 (0,96 a 1,06)	1 (n = 263); 1,04 (0,90 a 1,21)
EA graves	38 (n = 24.564); 1,03 (0,85 a 1,23)	10 (n = 4.791); 1,12 (0,72 a 1,74)	14 (n = 11.213); 1,05 (0,78 a 1,42)	-
Descontinuação por EA	44 (n = 38.357); 1,05 (0,97 a 1,13)	14 (n = 5.678); 1,05 (0,67 a 1,62)	18 (n = 25.394); 1,05 (0,97 a 1,13)	1 (n = 409); 3,01 (0,83 a 10,98)

**Fonte:** Elaboração própria.

**Legenda:** Eze: ezetimiba; Ator: atorvastatina; Sinva: sínvastatina; EA: eventos adversos; IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Ainda, no **Apêndice 14**, é apresentado o resultado dos efeitos indesejáveis, para rosuvastatina (estatina que está sendo avaliada para incorporação em outra demanda). Não houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo intervenção e comparador em nenhum dos desfechos avaliados (EA gerais e graves, e descontinuação por EA).

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

## 7. AVALIAÇÃO DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA

A avaliação da certeza da evidência foi realizada para os desfechos primários, MACE, mortalidade geral e por eventos cardiovasculares, e eventos adversos graves considerando os resultados das meta-análises diretas das comparações ezetimiba+estatinas (atorvastatina e simvastatina) vs estatinas (atorvastatina e simvastatina), ezetimiba+atorvastatina vs atorvastatina e ezetimiba+simvastatina vs simvastatina. Não foram identificados estudos que comparassem ezetimiba+pravastatina vs pravastatina para os desfechos primários.

De maneira geral, a certeza da evidência manteve-se moderada para os desfechos de eficácia e segurança, utilizando a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). O principal motivo para rebaixamento da certeza da evidência foi em função da imprecisão (neste caso, foi assumido o limiar de significância estatística).

As informações da avaliação da certeza da evidência para os desfechos de interesse estão explicitadas no quadro a seguir. Detalhes da avaliação de risco de viés são apresentados no **Apêndice 6**.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

**Quadro 5.** Avaliação da certeza da evidência para pacientes com alto e muito alto risco cardiovascular segundo os desfechos de interesse para comparação Ezetimiba/estatinas vs estatinas.

Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Avaliação da certeza			Outras considerações	Ezetimiba+ Estatina*	Estatina*	Relativo (IC 95%)	Efeito	Certeza	Importância
			Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão							
<b>Evento adversos cardiovasculares maiores (MACE)</b>												
6	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	2570/9749 (26.4%)	2749/9769 (28.1%)	RR 0,94 (0,89 para 0,98)	17 menos por 1.000 (de 31 a 6 menos)	⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
<b>Eventos adversos graves</b>												
38	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	nenhum	4288/14347 (29.9%)	3734/11894 (31.4%)	RR 1,02 (0,87 para 1,21)	9 menos por 1.000 (de 41 menos a 66 mais)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
<b>Morte por eventos cardiovasculares</b>												
6	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	nenhum	544/9767 (5.6%)	544/9791 (5.6%)	RR 1,00 (0,89 para 1,12)	0 menos por 1.000 (de 6 menos para 7 mais)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
<b>Morte geral</b>												
4	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	nenhum	1218/9253 (13.2%)	1232/9265 (13.3%)	RR 0,99 (0,92 para 1,06)	1 menos por 1.000 (de 11 menos a 8 mais)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO

Legenda: CI: Intervalo de confiança; RR: risco relativo

Nota: a. Cruza o limiar de significância (limiar clínico adotado); \* inclui atorvastatina e simvastatina.

**Quadro 6.** Avaliação da certeza da evidência para pacientes com alto e muito alto risco cardiovascular segundo os desfechos de interesse para comparação Ezetimiba/atorvastatina vs Atorvastatina.

Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Avaliação da certeza			Nº de pacientes			Efeito		Certeza	Importância
			Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Ezetimiba+ Ator	Ator	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
<b>Evento adversos cardiovasculares maiores (MACE)</b>												
3	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	nenhum	2512/9446 (26.6%)	2694/9462 (28.5%)	RR 0,99 (0,75 para 1,30)	3 menos por 1,000 (de 71 menos para 85 mais)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
<b>Evento adversos graves</b>												
10	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	nenhum	40/1675 (2.4%)	49/3116 (1.6%)	RR 1,12 (0,72 para 1,74)	2 menos por 1,000 (de 4 menos para 12 mais)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
<b>Morte por eventos cardiovasculares</b>												
4	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	nenhum	5/343 (1.5%)	5/351 (1.4%)	RR 1,03 (0,35 para 2,99)	0 menos por 1,000 (de 10 menos para 36 mais)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
<b>Morte geral</b>												
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave <sup>a,b</sup>	nenhum	2/164 (1.2%)	0/166 (0.0%)	RR 2,80 (0,26 para 30,36)	0 menos por 1,000 (de 0 menos para 0 mais)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO

**Legenda:** CI: Intervalo de confiança; RR: risco relativo

**Nota:** a. Cruza o limiar de significância (limiar clínico adotado); b. amplo intervalo de confiança.

**Quadro 7.** Avaliação da certeza da evidência para pacientes com alto e muito alto risco cardiovascular segundo os desfechos de interesse para comparação Ezetimiba/sinvastatina vs sinvastatina.

Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Avaliação da certeza			Outras considerações	Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
			Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão		Ezetimiba + Sinv	Sinv	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
<b>Evento adversos cardiovasculares maiores (MACE)</b>												
3	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	nenhum	58/303 (19,1%)	55/307 (17,9%)	RR 1,07 (0,77 para 1,49)	13 menos por 1.000 (de 41 menos para 88 mais)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
<b>Evento adversos graves</b>												
14	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	nenhum	143/7419 (1,9%)	63/3794 (1,7%)	RR 1,05 (0,78 para 1,42)	1 menos por 1.000 (de 4 menos para 7 mais)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
<b>Morte por eventos cardiovasculares</b>												
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	nenhum	539/9424 (5,7%)	539/9440 (5,7%)	RR 1,00 (0,89 para 1,12)	0 menos por 1.000 (de 6 menos para 7 mais)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
<b>Morte geral</b>												
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	nenhum	1216/9089 (13,4%)	1232/9099 (13,5%)	RR 0,99 (0,92 para 1,06)	1 menos por 1.000 (de 11 menos para 8 mais)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO

**Legenda:** IC: Intervalo de confiança; RR: risco relativo

**Nota:** a. Cruza o limiar de significância (limiar clínico adotado)

## 8. BALANÇO ENTRE EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS

Embora os eventos cardiovasculares maiores (MACE) sejam clinicamente mais relevantes, a maioria dos estudos incluídos que avaliaram esse desfecho apresentou seguimento de até 52 semanas, o que pode limitar a detecção de diferenças significativas em desfechos duros como IAM, AVC, morte geral e cardiovascular. Nesse contexto, a redução do LDL-c tem sido utilizada como desfecho intermediário. Evidências de meta-análises demonstram que cada redução de 1 mmol/L (~39 mg/dL) no LDL-c está associada a uma redução de aproximadamente 20–25% no risco de eventos cardiovasculares maiores<sup>187</sup>, podendo alcançar 40–50% com reduções de 2–3 mmol/L<sup>188</sup>. Além disso, diretrizes e consensos reconhecem que a redução do LDL-c é associada a redução do risco de eventos cardiovasculares, ou seja, um parâmetro de monitoramento e meta intermediária para prevenção cardiovascular<sup>189,190</sup>.

Em adultos com alto risco e muito alto risco cardiovascular, o tratamento com estatina associado à ezetimiba, em comparação à estatina isolada, reduz eventos cardiovasculares adversos maiores - MACE (RR 0,94; IC95% 0,89 a 0,98; GRADE: alta), e melhora o perfil lipídico (LDL-c, CT, HDL-c e não-HDL). Por outro lado, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre ezetimiba+estatina comparada a estatinas isoladas nos desfechos de morte geral, morte cardiovascular, AVC, AI e IAM. Essa discrepância entre a significância do valor global e das comparações específicas se deve, possivelmente ao fato de que ao agrupar os dados de todos os estudos o tamanho amostral aumento e o intervalo de confiança se estreita.

Em relação às comparações ezetimiba+atorvastatina vs atorvastatina e ezetimiba+sinvastatina vs sinvastatina, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas nos desfechos de MACE (RR 1,07; IC95% 0,77;1,49; e RR 0,99; IC95% 0,75;1,30; GRADE: moderada), morte geral (RR 2,80; IC95% 0,26;30,36; e RR 0,99; IC95% 0,92;1,06; GRADE: moderada) e morte cardiovascular (RR 1,03; IC95% 0,31;2,99; e RR 1,00; IC95% 0,89;1,12; GRADE: moderada), AVC, AI e IAM.

Para o desfecho de perfil lipídico (LDL-c, CT e não-HDL-c), as comparações ezetimiba+atorvastatina vs atorvastatina, ezetimiba+sinvastatina vs sinvastatina e ezetimiba+pravastatina vs pravastatina, a combinação de ezetimiba foi associada a uma maior redução dos níveis de LDL-c, CT e não-HDL-c, em comparação a estatina isolada. No entanto, para HDL-c esse efeito foi observado apenas nas comparações ezetimiba+estatinas vs estatinas e ezetimiba+atorvastatina vs atorvastatina (**Quadro 8**).

Em relação à segurança, a terapia combinada não foi associada a risco diferente da monoterapia, para eventos adversos graves (RR 1,07; IC95% 0,84 a 1,38; GRADE: moderada), bem como para eventos adversos gerais e para descontinuação para eventos adversos. Resultados semelhantes foram observados em eventos adversos graves nas análises por estatina, ezetimiba+atorvastatina vs atorvastatina (RR 1,13 IC95% 0,73;1,74; GRADE: moderada), ezetimiba+sinvastatina vs sinvastatina (RR 1,05; IC95% 0,78; 1,42; GRADE: moderada), bem como para eventos adversos gerais e descontinuação por eventos adversos **Quadro 8**.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

**Quadro 8.** Apresentação dos resultados dos desfechos de eficácia e segurança avaliados, por subgrupo de comparações entre estatinas.

Desfechos	Alternativas comparadas	Tamanho do efeito RR (I95%)	Direção do efeito
MACE	Eze/estatinas vs estatinas	0,94 (0,89 a 0,98)	Favorece Eze/estatinas
	Eze/ator vs ator	1,07 (0,77 a 1,49)	Sem diferença entre os grupos
	Eze/sinva vs sinva	0,99 (0,75 a 1,30)	Sem diferença entre os grupos
Morte geral	Eze/estatinas vs estatinas	0,99 (0,92 a 1,06)	Sem diferença entre os grupos
	Eze/ator vs ator	2,80 (0,26 a 30,36)	Sem diferença entre os grupos
	Eze/sinva vs sinva	0,99 (0,92 a 1,06)	Sem diferença entre os grupos
Morte cardiovascular	Eze/estatinas vs estatinas	1,00 (0,89 a 1,12)	Sem diferença entre os grupos
	Eze/ator vs ator	1,03 (0,31 a 2,99)	Sem diferença entre os grupos
	Eze/sinva vs sinva	1,00 (0,89 a 1,12)	Sem diferença entre os grupos
AVC	Eze/estatinas vs estatinas	0,88 (0,76 a 1,02)	Sem diferença entre os grupos
	Eze/ator vs ator	1,19 (0,65 a 2,19)	Sem diferença entre os grupos
	Eze/sinva vs sinva	0,86 (0,74 a 1,00)	Sem diferença entre os grupos
AI	Eze/estatinas vs estatinas	1,05 (0,84 a 1,31)	Sem diferença entre os grupos
	Eze/ator vs ator	0,75 (0,17 a 3,24)	Sem diferença entre os grupos
	Eze/sinva vs sinva	1,06 (0,84 a 1,32)	Sem diferença entre os grupos
IAM	Eze/estatinas vs estatinas	0,88 (0,81 a 0,95)	Sem diferença entre os grupos
	Eze/ator vs ator	0,95 (0,45 a 2,01)	Sem diferença entre os grupos
	Eze/sinva vs sinva	0,88 (0,81 a 0,95)	Sem diferença entre os grupos
EA graves	Eze/estatinas vs estatinas	1,07 (0,84 a 1,38)	Sem diferença entre os grupos
	Eze/ator vs ator	1,13 (0,73 a 1,74)	Sem diferença entre os grupos
	Eze/sinva vs sinva	1,05 (0,78 a 1,42)	Sem diferença entre os grupos
EA gerais	Eze/estatinas vs estatinas	1,00 (0,97 a 1,04)	Sem diferença entre os grupos
	Eze/ator vs ator	0,99 (0,91 a 1,07)	Sem diferença entre os grupos
	Eze/sinva vs sinva	1,01 (0,96 a 1,06)	Sem diferença entre os grupos
Descontinuação por EA	Eze/estatinas vs estatinas	1,04 (0,90 a 1,21)	Sem diferença entre os grupos
	Eze/ator vs ator	1,05 (0,98 a 1,140)	Sem diferença entre os grupos
	Eze/sinva vs sinva	1,05 (0,97 a 1,13)	Sem diferença entre os grupos
	Eze/prava vs prava	30,1 (0,83 a 10,98)	Sem diferença entre os grupos
Alternativas comparadas	DM* (IC 95%)	Direção do efeito	
Eze/estatinas vs estatinas	-15,16 (-17,97 a -12,35)	Favorece Eze/estatinas	
Eze/ator vs ator	-15,07 (-18,35 a -11,78)	Favorece Eze/ator	
LDL-c	Eze/sinva vs sinva	-18,14 (-24,31 a -11,97)	Favorece Eze/sinva
	Eze/prava vs prava	-17,71 (-25,49 a -9,93)	Favorece Eze/prava
	Eze/estatinas vs estatinas	-17,61 (-21,53 a -13,69)	Favorece Eze/estatinas
CT	Eze/ator vs ator	-15,62 (-21,43 a -9,81)	Favorece Eze/ator
	Eze/sinva vs sinva	-19,48 (-26,28 a -2,69)	Favorece Eze/sinva
	Eze/prava vs prava	-25,45 (-50,33 a -0,58)	Favorece Eze/prava
HDL-c	Eze/estatinas vs estatinas	1,29 (0,51 a 2,07)	Favorece Eze/estatinas
	Eze/ator vs ator	1,86 (0,38 a 3,34)	Favorece Eze/ator
	Eze/sinva vs sinva	0,96 (-0,11 a 2,02)	Sem diferença entre os grupos
	Eze/prava vs prava	1,43 (-1,34 a 4,20)	Sem diferença entre os grupos
	Eze/estatinas vs estatinas	-21,62 (-25,27 a -7,96)	Favorece Eze/estatinas
	Eze/ator vs ator	-19,61 (-26,44 a -2,78)	Favorece Eze/ator
Não-HDL-c	Eze/sinva vs sinva	-27,71 (-31,28 a -4,14)	Favorece Eze/sinva
	Eze/prava vs prava	-19,53 (-25,98 a -3,08)	Favorece Eze/prava

**Fonte:** Elaboração própria.

**Legenda:** AVC: acidente vascular cerebral; AI: angina instável; IAM: infarto agudo do miocárdio; EA: eventos adversos; CT: colesterol total; DM: diferença média; IC: intervalo de confiança; HDL-c: lipoproteína de alta densidade; LDL-c: lipoproteína de baixa densidade; Eze: ezetimiba; Ator: atorvastatina; Sinva: simvastatina; Prava: pravastatina; RR: risco relativo; DM: diferença média.

**Nota:** \* diferença média apresentada em mg/dL.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

## 9. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Realizou-se uma avaliação econômica (AE) para estimar a relação de custo-efetividade incremental decorrente da comparação entre a estratégia terapêutica com ezetimiba combinada a estatinas, e a estratégia com estatinas isoladas (atorvastatina, pravastatina e simvastatina), para o tratamento de pacientes adultos com alto e muito alto risco cardiovascular.

Para a análise foi elaborado um modelo econômico do tipo análise de custo-efetividade (ACE) e custo-utilidade (ACU) no software Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA), seguindo as recomendações das Diretrizes Metodológicas de AE do Ministério da Saúde (MS)<sup>191</sup>. Além disso, com a finalidade de aumentar a clareza e transparência do estudo, este relato segue o *reporting checklist CHEERS Task Force Report – 2022*<sup>192</sup> e os principais aspectos da análise estão sumarizados no **Quadro 9**.

**Quadro 9.** Características do modelo de análise de custo-efetividade.

<b>População-alvo</b>	Pacientes com alto e muito alto risco cardiovascular
<b>Perspectiva de análise</b>	Sistema Único de Saúde (SUS)
<b>Intervenção</b>	Ezetimiba + atorvastatina Ezetimiba + pravastatina Ezetimiba + simvastatina Ezetimiba + estatinas (podendo ser atorvastatina, pravastatina ou simvastatina)
<b>Comparador</b>	Atorvastatina Pravastatina Simvastatina Estatinas (podendo ser atorvastatina, pravastatina ou simvastatina)
<b>Horizonte temporal</b>	30 anos (ciclos anuais)
<b>Medidas de efetividade</b>	Anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) Anos de vida (AV)
<b>Estimativa de custos</b>	Custos médicos diretos
<b>Moeda</b>	Real (R\$)
<b>Taxa de desconto</b>	5% ao ano para custos e desfechos
<b>Modelo escolhido</b>	Modelo de estados transicionais de Markov
<b>Análise de sensibilidade</b>	Análises determinística ( <i>Deterministic Sensitivity Analysis - DAS</i> ) e probabilística multivariada ( <i>Probabilistic Sensitivity Analysis - PSA</i> ).

**Fonte:** elaboração própria

### 9.1. Métodos

#### População de estudo

A população considerada como base para cálculo dos custos e desfechos desta avaliação econômica foi constituída por pacientes, de ambos os sexos, com alto e muito alto risco cardiovascular. Foram definidos, como alto risco, os indivíduos em prevenção primária e secundária que apresentam condições agravantes, com base em dados clínicos ou evidências de aterosclerose subclínica, ou  $\text{LDL-c} \geq 190 \text{ mg/dL}$ . Enquanto isso, os indivíduos com muito alto risco foram aqueles com doença aterosclerótica significativa com ou sem eventos clínicos<sup>193</sup>.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Consideraram-se pacientes elegíveis para o tratamento como prevenção primária quanto secundária (aqueles que já apresentam evento cardiovascular prévio).

A média de idade é de 61 anos, referente à média de idade encontrada pela revisão sistemática realizada.

## Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do SUS.

## Intervenção

A intervenção de interesse é a ezetimiba de 10 mg combinada a estatinas. Neste modelo, foram adotadas as estatinas disponíveis no SUS (atorvastatina pravastatina e simvastatina) e recomendadas pelas principais diretrizes disponíveis na literatura<sup>193-195</sup>. As doses das estatinas combinadas a ezetimiba foram definidas conforme meta-análise realizada dos estudos primários incluídos no PTC e doses disponíveis no Brasil: atorvastatina cálcica de 10 mg, 20mg, 40mg e 80mg, pravastatina de 20mg e 40 mg e simvastatina de 10mg, 20mg e 40mg.

## Comparador

Embora a atorvastatina cálcica de 40 mg ou 80 mg seja o tratamento padrão recomendado para pacientes de alto e muito alto risco cardiovascular, conforme as principais diretrizes disponíveis na literatura<sup>193-195</sup>, para essa análise todas as estatinas disponíveis no SUS foram consideradas comparadores, a saber: atorvastatina cálcica de 10 mg, 20mg, 40mg e 80mg, pravastatina de 20mg e 40 mg e simvastatina de 10mg, 20mg e 40mg.

## Horizonte temporal, ciclo e taxa de desconto

O horizonte temporal adotado para o modelo foi de 30 anos (ciclos anuais), o que seria o equivalente ao de vida inteira (*lifetime*), visto que a maior parte dos pacientes inicia o tratamento na faixa etária de 60 anos (como evidenciado nos ensaios primários incluídos) e que a expectativa de vida da população brasileira, de acordo com os dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), é de 76,6 anos<sup>196</sup>.

Foi aplicada uma taxa de desconto de 5%, para custos e desfechos, conforme recomendado pelas Diretrizes Metodológicas de AE do MS<sup>191</sup>.

## Desfechos em saúde

O desfecho utilizado para essa análise foi a efetividade, em termos de anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) e anos de vida (AV).

## Mensuração e valoração de custos

Neste modelo, foram incluídos somente custos médicos diretos. Assim, os custos foram compostos por componentes hospitalares e ambulatorial, relacionados aos procedimentos, exames e monitoramento dos pacientes, seguindo as recomendações do PCDT vigente<sup>19</sup>.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Os preços dos medicamentos considerados na análise foram extraídos, em 23 de julho de 2025, de acordo com o menor preço de aquisição praticado no período (18 meses), dos registros do BPS/SIASG<sup>197</sup>. Para isso, consideraram-se duas abordagens distintas: para a combinação de ezetimiba com atorvastatina e pravastatina, foram utilizados os preços de cada medicamento de forma isolada (ou seja, as apresentações separadas de ezetimiba + estatina), uma vez que somente esta apresentação está disponível no mercado brasileiro; já para a combinação de ezetimiba e simvastatina, para composição do custo foi considerado que para 50% dos casos seria utilizado na forma combinada, que corresponde a uma única apresentação contendo a combinação de ezetimiba+simvastatina e 50% considerando a combinação livre (duas apresentações). Para a composição do custo do tratamento com a intervenção e os comparadores foi necessário determinar as porcentagens de uso de cada dose de cada estatina considerada na análise. As proporções de usuários para cada dose foram calculadas com base na média das proporções obtidas a partir dos dados das meta-análise realizada dos estudos primários incluídos no PTC e doses disponíveis no Brasil, visando a melhor relação com o dado de eficácia utilizado. Os detalhes desse processo são apresentados no **Apêndice 7**.

Os custos de tratamento da ocorrência de eventos cardiovasculares foram extraídos do Sistema de Procedimentos, Medicamentos e Órteses/Próteses e Materiais Especiais do SUS (SIGTAP)<sup>198</sup> ou do DATASUS via programa Tab para Windows (Tabwin)<sup>199</sup>.

Os custos considerados no modelo estão dispostos de forma detalhada no **Apêndice 8**.

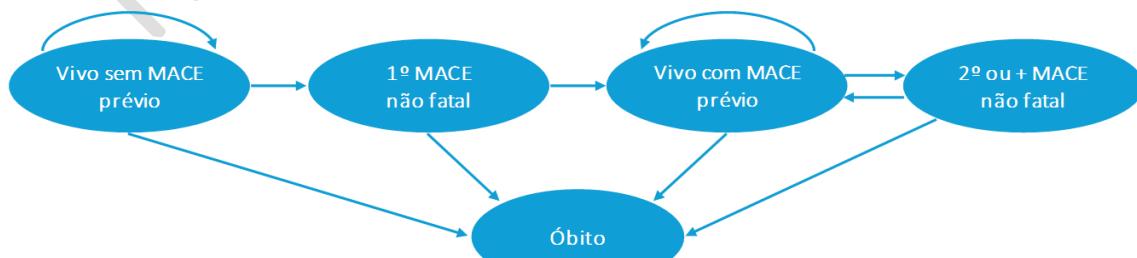
#### Moeda, data de preços e conversões

Todos os preços e custos foram obtidos e apresentados em reais (BRL, R\$), conforme consultas realizadas em julho de 2025. Não foram realizadas conversões de moeda.

Nas análises de sensibilidade, foi aplicado o fator de correção, 2,8, para os custos provenientes do SigTap<sup>200</sup>.

#### Racional e descrição do modelo

O modelo utilizado foi do tipo Markov (**Figura 2**), que foi desenvolvido com cinco estados de saúde para capturar os benefícios, consequências e custos, desde o início do tratamento até a morte de um paciente com alto e muito alto risco cardiovascular.



**Figura 2.** Modelo conceitual do tipo Markov para a avaliação econômica.

**Fonte:** elaboração própria.

**Legenda:** MACE: eventos adversos cardiovasculares maiores.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

O paciente pode iniciar a coorte em uso de medicamento (intervenção ou comparador), tanto como prevenção primária (estado de saúde “Vivo sem MACE prévio”) quanto como prevenção secundária (estado de saúde “vivo com MACE prévio”). A partir disso, o paciente pode permanecer nestes estados ou pode apresentar um evento cardiovascular maior (estados “1º MACE não fatal” ou “2º ou + MACE não fatal”) ou vir a óbito. Após a ocorrência de um segundo (ou mais) MACE, caso não vá a óbito, o paciente pode se recuperar e retornar para o estado de prevenção secundária (estado de saúde “vivo com MACE prévio”).

Considerando a escassez de estudos que contemplaram o desfecho duro (redução de MACE ou morte cardiovascular), principalmente para pacientes em uso de prevenção primária, foi considerado o desfecho de alteração LDL-c como desfecho indireto da análise, desfecho esse que já possui correlação bem estabelecida com MACE. Assim, assumiu-se que, para cada 1 mmol/L (38,7-mg/dL) que é reduzida de LDL-c, tem-se uma redução de evento de MACE de 1,50% (IC 95% 0,50 a 2,60%) em uso de estatina como prevenção primária, e de 4,60% (IC 95% 2,90 a 6,40%) para prevenção secundária<sup>201</sup>. A redução de LDL-c por ezetimiba combinada a estatinas e por cada uma das estatinas comparadas foi obtida por meta-análises dos estudos primários incluídos no PTC, sendo apresentadas as diferenças médias utilizadas para cada braço no **Apêndice 9**. Desta forma, para a definição das probabilidades de ocorrência de MACE para cada tratamento sob investigação, a redução de LDL-c foi aplicada sob os percentuais de pacientes, com alto e muito alto risco cardiovascular, em tratamento com ezetimiba + estatinas ou estatinas, em prevenção primária e secundária, obtidas pelo estudo de Silverman *et al*, 2016<sup>201</sup>. Para a distribuição entre as idades, foi definida a partir da estimativa das taxas de incidência de doença cardiovascular de acordo com os dados, extraídos do estudo de *Global Burden of Disease* (GBD)<sup>202</sup> (**Apêndice 10**).

As probabilidades para mortalidade geral e cardiovascular também foram estimadas por idade, de acordo com os dados de GBD<sup>202</sup>, e são apresentadas em detalhes no **Apêndice 10**. A distribuição entre a população feminina e masculina foi estimada a partir das taxas de prevalência de doença cardiovascular apresentadas na GBD<sup>202</sup> e da população geral estimada pelo IBGE (e ajustada pela dados do Censo 2022<sup>203</sup>), ambos para o ano de 2019.

A proporção de pacientes em prevenção primária considerada foi obtida pelo estudo de Win *et al*, 2024<sup>204</sup>.

Cada estado de transição do modelo recebeu um peso de utilidade para ajustar a qualidade de vida, sendo baseado em um estudo nacional publicado pela Sociedade Brasileira de Cardiologia<sup>205</sup>. Os valores de utilidades e as probabilidades de transição entre os estados são detalhados no **Apêndice 11**.

### Pressupostos do modelo

Como é inerente aos modelos econômicos, foi necessário assumir algumas premissas para a condução da avaliação econômica. Esses pressupostos podem representar limitações à validade externa da análise. Dentre estas premissas, destacam-se:

- assumiu-se que há uma correlação direta entre a redução do perfil lipídico (no caso LDL-c) e o desfecho duro – MACE. Este pressuposto foi adotado devido à escassez de dados na literatura reportando o impacto das tecnologias avaliadas no desfecho duro, e por já

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

haver estudos prévios na literatura que reportam essa correlação<sup>201</sup>. Além disso, este pressuposto foi encontrado em outros modelos de avaliação econômica da literatura<sup>206–208</sup>,

- para a composição das proporções de uso de cada estatina, foram assumidas as proporções provenientes das meta-análises conduzidas neste PTC, sendo que, para as opções disponíveis no BPS, o volume de compra foi usado para variação na análise de sensibilidade determinística.
- os dados de prevalência, incidência e mortalidade obtidas pelo GBD<sup>202</sup> foram para o ano de 2019, pois era o último dado disponível no momento desta análise.

### Análises de sensibilidade

As análises de sensibilidade determinísticas (*Deterministic Sensitivity Analysis - DSA*) foram apresentadas em diagrama de tornado, sendo que a magnitude de variação de cada parâmetro foi definida com base na variação identificada nos estudos. Quando a variação não estava disponível, uma variação de mais ou menos 20% foi assumida. Para os medicamentos identificados no BPS, a proporção de compra das apresentações disponíveis, foi utilizada a depender da sua relação com o valor base (para menos, se valor menor ou para mais, se valor maior). Ainda, considerou-se o preço da combinação de forma isolada (isto é, 2 apresentações referentes à ezetimiba e às estatinas) para o custo da combinação de ezetimiba com simvastatina. Os custos provenientes do SigTap foram multiplicados pelo fator de correção 2,8, sendo variados no limite superior. Os valores detalhados são apresentados nos **Apêndices 8 e 11**.

Para a análise probabilística multivariada (*probabilistic sensitivity analysis - PSA*), foram executadas 10.000 simulações de Monte Carlo de segunda ordem, em que os parâmetros variados obedeceram a um comportamento pré-estabelecido por distribuições de probabilidade validadas pela literatura e usando os valores dos limites definidos na análise determinística. Foram consideradas as seguintes distribuições para representar o comportamento das variáveis: beta para parâmetros que variaram independentemente de 0 a 1, *Dirichlet* para parâmetros que variaram dependentemente de 0 a 1, gama ou log-normal para os custos (que variam de 0 a infinito) e normal para médias. Os resultados foram apresentados em gráficos de dispersão, representando o plano de custo-efetividade incremental, bem como em curvas de aceitabilidade de custo-efetividade (CEAC), acompanhados de análise narrativa. Para construção das CEAC, foi considerado o valor de limiar de custo-efetividade recomendado pela Conitec (R\$ 40.000,00 por QALY ganho e R\$ 35.000,00 por AV ganho)<sup>209</sup>.

### Validação

Ainda, para ajustar os dados, seguindo diretrizes de boas práticas de modelagem<sup>210,211</sup>, foi realizada validação interna dos dados, fazendo análises em duplicata para certificar que todas as equações haviam sido descritas corretamente, bem como validação externa do tipo dependente, que identifica se o modelo é capaz de reproduzir as informações utilizadas.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

## Análise exploratória

Adicionalmente, de forma exploratória (detalhes disponíveis no **Apêndice 14**), foram realizadas análises para as seguintes combinações:

- ezetimiba 10 mg + estatinas disponíveis (atorvastatina, simvastatina e pravastatina) e não disponíveis no SUS (rosuvastatina) comparada às estatinas disponíveis (atorvastatina, simvastatina e pravastatina) e não disponíveis no SUS (rosuvastatina);
- comprimido de ezetimiba 10 mg combinado a rosuvastatina comparado à rosuvastatina.

Essa análise está justificada pela possibilidade de incorporação da rosuvastatina cárlica, tecnologia também em avaliação, mas em outra demanda, assim como para compreender o impacto da combinação em uma mesma apresentação conforme alinhado em reunião de escopo.

## 9.2. Resultados

Para o horizonte temporal por toda vida, a análise indicou que o tratamento com ezetimiba combinada a estatinas foi associado a um maior benefício clínico em todos os casos (0,0094 QALY e 0,0097 AV para atorvastatina; 0,0074 QALY e 0,0068 AV para pravastatina; 0,0093 QALY e 0,0095 AV para simvastatina; e 0,0100 QALY e 0,0102 AV para estatinas combinadas) a um maior custo total (R\$ 1.126 para atorvastatina; R\$ 2.640 para pravastatina; R\$ 4.123 para simvastatina; e R\$ 3.653 para estatinas combinadas), apresenta razões de custo-efetividade incremental, acima do limiar de disposição a pagar da Conitec, não sendo consideradas custo-efetivas, conforme apresentado na Tabela 6.

**Tabela 6.** Custos, desfechos e razão de custo-efetividade incremental (RCEI) para a análise de custo-efetividade/utilidade.

	Autor	Ezetimiba + autor	Incremental	RCEI
<b>Custo (R\$)</b>	5.686	6.811	1.126	-
<b>Efetividade 1 (QALY)</b>	9,3236	9,3330	0,0094	<b>119.402</b>
<b>Efetividade 2 (AV)</b>	12,1806	12,1903	0,0097	<b>115.936</b>
	Prava	Ezetimiba + prava	Incremental	RCEI
<b>Custo (R\$)</b>	15.508	18.149	2.640	-
<b>Efetividade 1 (QALY)</b>	9,3199	9,3273	0,0074	<b>355.376</b>
<b>Efetividade 2 (AV)</b>	12,1814	12,1882	0,0068	<b>388.705</b>
	Sinva	Ezetimiba + sinva	Incremental	RCEI
<b>Custo (R\$)</b>	5.538	9.661	4.123	-
<b>Efetividade 1 (QALY)</b>	9,3248	9,3340	0,0093	<b>445.338</b>
<b>Efetividade 2 (AV)</b>	12,1806	12,1901	0,0095	<b>432.719</b>
	Estatinas*	Ezetimiba + estatinas*	Incremental	RCEI
<b>Custo (R\$)</b>	5.565	9.218	3.653	-
<b>Efetividade 1 (QALY)</b>	9,3241	9,3341	0,0100	<b>365.523</b>

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

<b>Efetividade 2 (AV)</b>	12,1806	12,1908	0,0102	<b>357.325</b>
<b>Fonte:</b> elaboração própria. <b>Legenda:</b> Ator: atorvastatina; AV: anos de vida; Prava: pravastatina; QALY: anos de vida ajustado pela qualidade; RCEI: razão de custo-efetividade incremental; Sinvasta: sinvastatina.				
<b>Nota:</b> *termo estatina refere-se à combinação proporcional de atorvastatina, pravastatina e sinvastatina.				

Os gráficos das análises de sensibilidade (PSA, CEAC e DSA) são apresentados no **Apêndice 12**. Os resultados da PSA corroboram com os valores obtidos no caso-base, exceto para a comparação de ezetimiba + pravastatina comparada a pravastatina, em que a RCEI base mostra um resultado não custo-efetivo, mas 44,5% das simulações estão dispostas no quadro inferior direito, apresentando probabilidade de RCEI dominante (maior benefício e menor custo). Para as demais comparações, 100% das simulações apresentam resultados no quadrante superior direito (maior benefício e maior custo), em consonância a RCEI base.

A curva de aceitabilidade gerada a partir da PSA demonstra uma probabilidade da ezetimiba combinada ser custo-efetiva de 0,1% (para QALY e AV) com atorvastatina, 52,9% (para QALY) e 52,2% (para AV) com pravastatina, 0,2% (para QALY) e 0,1% (para AV) com sinvastatina, e 0,2% (para QALY) e 0,1% (para AV) com todas as estatinas, considerando o limiar de disposição a pagar recomendados pela Conitec (R\$ 40.000/QALY ganho e R\$ 35.000 por AV/ganho) <sup>209</sup>.

Por meio das DSA, foi possível observar que o custo da intervenção (ezetimiba + pravastatina) é um parâmetro sensível, pois quando uma redução de 20% do seu custo foi aplicada, a RCEI se tornou custo-efetiva, considerando o limiar de disposição a pagar do MS (RCEI de R\$ 11.263/QALY ganho e R\$ 12.319/AV ganho). Por outro lado, a redução do valor de LDL-c da intervenção em prevenção secundária foi o parâmetro que demonstrou maior impacto na RCEI, resultando em um aumento expressivo da RCEI para todas as comparações avaliadas.

## 10. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

### 10.1 Métodos

#### População

A população considerada foi a de pacientes com alto e muito alto risco cardiovascular.

Para o cálculo da população elegível, foi utilizada a abordagem epidemiológica, uma vez que não é possível obter o registro das estatinas disponibilizadas via componente básico da Rename.

Desta forma, primeiramente foi considerada a projeção da população brasileira, pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) para indivíduos com  $\geq 18$  anos, por sexo. Para calcular os indivíduos com risco cardiovascular elevado, utilizou-se o dado de um estudo transversal brasileiro que utilizou dados da Pesquisa Nacional de Saúde, e relatou que 10,4% das mulheres e 11,2% dos homens apresentaram risco cardiovascular elevado. Além disso, o mesmo estudo também apontou que dentre esses indivíduos, 63,0% das mulheres e 55,3% dos homens recebem tratamento <sup>212</sup>. Desta forma, a população elegível para esta análise de impacto orçamentário, foi a soma da homens e mulheres com risco cardiovascular elevado que estão em tratamento no Brasil, como apresentado no **Quadro 10**.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

**Quadro 10.** Número de pacientes elegíveis na análise de impacto orçamentário.

	2026	2027	2028	2029	2030
<b>Mulheres adultas IBGE</b>	85.517.147	86.219.591	86.893.302	87.567.273	88.243.479
<b>Mulheres com risco cardiovascular elevado (10,4%)</b>	8.893.783	8.966.837	9.036.903	9.106.996	9.177.322
<b>Mulheres tratadas (63,0%)</b>	5.603.083	5.649.108	5.693.249	5.737.408	5.781.713
<b>Homens adultos IBGE</b>	78.940.171	79.586.606	80.205.254	80.826.713	81.453.032
<b>Homens com risco cardiovascular elevado (11,2%)</b>	8.841.299	8.913.700	8.982.988	9.052.592	9.122.740
<b>Homens tratados (55,3%)</b>	4.889.238	4.929.276	4.967.593	5.006.083	5.044.875
<b>População elegível (mulheres e homens tratados) *</b>	<b>10.492.322</b>	<b>10.578.384</b>	<b>10.660.842</b>	<b>10.743.491</b>	<b>10.826.588</b>

**Fonte:** elaboração própria. **Nota:** \* trata-se da soma de homens e mulheres tratados.

### Market share e taxa de difusão

No cenário de referência, consideraram-se as estatinas disponíveis no SUS (atorvastatina 10mg, 20mg, 40mg e 80mg; pravastatina 20mg e 40mg; e simvastatina 10mg, 20mg e 40mg). As porcentagens para cada estatina disponibilizadas via componente especializado da assistência farmacêutica (atorvastatina e pravastatina) foram estimadas com base na média anual da produção ambulatorial do SUS de 2020 a 2024, obtida via TabNet/Datasus, exceto para simvastatina, em que a proporção foi estimada com base na média anual de registro de compras públicas via BPS/SIASG para os anos de 2020 a 2024, uma vez que a simvastatina está disponível no componente básico, não possuindo dado disponível via TabNet. A taxa de difusão anual estimada está apresentada no **Quadro 11** e os dados da produção ambulatorial e compras públicas utilizados para cálculo estão detalhados no **Apêndice 7**.

**Quadro 11.** Cenário de referência do market share utilizado na AIO.

Cenário de referência	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
<b>Atorvastatina cálcica 10mg por comprimido</b>	1,92%	1,92%	1,92%	1,92%	1,92%
<b>Atorvastatina cálcica 20mg por comprimido</b>	9,65%	9,65%	9,65%	9,65%	9,65%
<b>Atorvastatina cálcica 40mg por comprimido</b>	10,63%	10,63%	10,63%	10,63%	10,63%
<b>Atorvastatina cálcica 80mg por comprimido</b>	1,90%	1,90%	1,90%	1,90%	1,90%
<b>Pravastatina 10mg por comprimido</b>	0,001%	0,001%	0,001%	0,001%	0,001%
<b>Pravastatina 20mg por comprimido</b>	0,01%	0,01%	0,01%	0,01%	0,01%
<b>Pravastatina 40mg por comprimido</b>	0,003%	0,003%	0,003%	0,003%	0,003%
<b>Sinvastatina 5mg por comprimido</b>	0,01%	0,01%	0,01%	0,01%	0,01%
<b>Sinvastatina 10mg por comprimido</b>	2,72%	2,72%	2,72%	2,72%	2,72%
<b>Sinvastatina 20mg por comprimido</b>	58,24%	58,24%	58,24%	58,24%	58,24%
<b>Sinvastatina 40mg por comprimido</b>	14,91%	14,91%	14,91%	14,91%	14,91%

**Fonte:** Dados extraídos do Tabnet/Datasus e BPS/SIASG em 23/07/2025.

O cenário alternativo 1 (**Quadro 12**) considerou uma possível incorporação da ezetimibe combinada às três estatinas disponíveis no SUS (atorvastatina, pravastatina e simvastatina).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Desta forma, foi estimada uma taxa de difusão variando de 10% a 50% ao ano, para a introdução da ezetimiba. A proporção de entrada e saída de cada estatina, foi calculada em proporcionalidade a taxa de difusão anual, ou seja, para o ano 1 todas as estatinas perderam 10% de parcela de mercado, enquanto todas as combinações de ezetimiba + estatina ganharam 10% de parcela de mercado.

**Quadro 12.** Cenário de alternativo 1 do *market share* utilizado na AIO.

Cenário de alternativo 1	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
<b>Atorvastatina cálcica 10mg por comprimido</b>	1,73%	1,54%	1,35%	1,15%	0,96%
<b>Atorvastatina cálcica 20mg por comprimido</b>	8,69%	7,72%	6,76%	5,79%	4,83%
<b>Atorvastatina cálcica 40mg por comprimido</b>	9,56%	8,50%	7,44%	6,38%	5,31%
<b>Atorvastatina cálcica 80mg por comprimido</b>	1,71%	1,52%	1,33%	1,14%	0,95%
<b>Pravastatina 10mg por comprimido</b>	0,001%	0,001%	0,001%	0,001%	0,001%
<b>Pravastatina 20mg por comprimido</b>	0,01%	0,01%	0,01%	0,01%	0,01%
<b>Pravastatina 40mg por comprimido</b>	0,002%	0,002%	0,002%	0,002%	0,001%
<b>Sinvastatina 5mg por comprimido</b>	0,01%	0,01%	0,01%	0,01%	0,01%
<b>Sinvastatina 10mg por comprimido</b>	2,45%	2,17%	1,90%	1,63%	1,36%
<b>Sinvastatina 20mg por comprimido</b>	52,42%	46,59%	40,77%	34,95%	29,12%
<b>Sinvastatina 40mg por comprimido</b>	13,42%	11,93%	10,44%	8,94%	7,45%
<b>Ezetimiba 10mg + Atorvastatina 10mg por comprimido</b>	0,19%	0,38%	0,58%	0,77%	0,96%
<b>Ezetimiba 10mg + Atorvastatina 20mg por comprimido</b>	0,97%	1,93%	2,90%	3,86%	4,83%
<b>Ezetimiba 10mg + Atorvastatina 40mg por comprimido</b>	1,06%	2,13%	3,19%	4,25%	5,31%
<b>Ezetimiba 10mg + Atorvastatina 80mg por comprimido</b>	0,19%	0,38%	0,57%	0,76%	0,95%
<b>Ezetimiba 10mg + Pravastatina 10mg por comprimido</b>	0,0001%	0,0002%	0,0003%	0,0004%	0,0006%
<b>Ezetimiba 10mg + Pravastatina 20mg por comprimido</b>	0,001%	0,003%	0,004%	0,006%	0,007%
<b>Ezetimiba 10mg + Pravastatina 40mg por comprimido</b>	0,0003%	0,0005%	0,0008%	0,0011%	0,0013%
<b>Ezetimiba 10mg + Sinvastatina 5mg por comprimido</b>	0,001%	0,003%	0,004%	0,005%	0,006%
<b>Ezetimiba 10mg + Sinvastatina 10mg por comprimido</b>	0,27%	0,54%	0,82%	1,09%	1,36%
<b>Ezetimiba 10mg + Sinvastatina 20mg por comprimido</b>	5,82%	11,65%	17,47%	23,30%	29,12%
<b>Ezetimiba 10mg + Sinvastatina 40mg por comprimido</b>	1,49%	2,98%	4,47%	5,96%	7,45%

**Fonte:** elaboração própria. **Nota:** o número de casas decimais foi ajustado para apresentar ao menos o primeiro número diferente de 0.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Além disso, foi considerado também um cenário alternativo 2 prevendo uma taxa de difusão mais agressiva, ou seja, um aumento de 20% ao ano, chegando em cinco anos a atingir 100% dos pacientes adultos com alto e muito alto risco cardiovascular, conforme apresentado no **Quadro 13**.

**Quadro 13.** Cenário de alternativo 2 do market share utilizado na AIO.

Cenário alternativo 2	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
<b>Atorvastatina cárlica 10mg por comprimido</b>	1,54%	1,15%	0,77%	0,38%	0,00%
<b>Atorvastatina cárlica 20mg por comprimido</b>	7,72%	5,79%	3,86%	1,93%	0,00%
<b>Atorvastatina cárlica 40mg por comprimido</b>	8,50%	6,38%	4,25%	2,13%	0,00%
<b>Atorvastatina cárlica 80mg por comprimido</b>	1,52%	1,14%	0,76%	0,38%	0,00%
<b>Pravastatina 10mg por comprimido</b>	0,0009%	0,0007%	0,0004%	0,0002%	0,00%
<b>Pravastatina 20mg por comprimido</b>	0,012%	0,009%	0,006%	0,003%	0,00%
<b>Pravastatina 40mg por comprimido</b>	0,002%	0,002%	0,001%	0,0005%	0,00%
<b>Sinvastatina 5mg por comprimido</b>	0,01%	0,008%	0,005%	0,003%	0,00%
<b>Sinvastatina 10mg por comprimido</b>	2,17%	1,63%	1,09%	0,54%	0,00%
<b>Sinvastatina 20mg por comprimido</b>	46,59%	34,95%	23,30%	11,65%	0,00%
<b>Sinvastatina 40mg por comprimido</b>	11,93%	8,94%	5,96%	2,98%	0,00%
<b>Ezetimiba 10mg + Atorvastatina 10mg por comprimido</b>	0,38%	0,77%	1,15%	1,54%	1,92%
<b>Ezetimiba 10mg + Atorvastatina 20mg por comprimido</b>	1,93%	3,86%	5,79%	7,72%	9,65%
<b>Ezetimiba 10mg + Atorvastatina 40mg por comprimido</b>	2,13%	4,25%	6,38%	8,50%	10,63%
<b>Ezetimiba 10mg + Atorvastatina 80mg por comprimido</b>	0,38%	0,76%	1,14%	1,52%	1,90%
<b>Ezetimiba 10mg + Pravastatina 10mg por comprimido</b>	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
<b>Ezetimiba 10mg + Pravastatina 20mg por comprimido</b>	0,00%	0,01%	0,01%	0,01%	0,01%
<b>Ezetimiba 10mg + Pravastatina 40mg por comprimido</b>	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
<b>Ezetimiba 10mg + Sinvastatina 5mg por comprimido</b>	0,00%	0,01%	0,01%	0,01%	0,01%
<b>Ezetimiba 10mg + Sinvastatina 10mg por comprimido</b>	0,54%	1,09%	1,63%	2,17%	2,72%
<b>Ezetimiba 10mg + Sinvastatina 20mg por comprimido</b>	11,65%	23,30%	34,95%	46,59%	58,24%
<b>Ezetimiba 10mg + Sinvastatina 40mg por comprimido</b>	2,98%	5,96%	8,94%	11,93%	14,91%

**Fonte:** elaboração própria. **Nota:** o número de casas decimais foi ajustado para apresentar ao menos o primeiro número diferente de 0.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Adicionalmente, um cenário excludente, considerando a entrada de ezetimiba combinada a uma estatina específica também foi elaborado, considerando uma taxa de difusão variando 10% no primeiro ano a 50% no quinto ano da análise. Os dados detalhados estão apresentados no **Quadro 14**.

**Quadro 14.** Cenário de alternativo 3 do market share utilizado na AIO.

Cenário alternativo 3	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
<b>Atorvastatina cárlica 10mg por comprimido</b>	1,73%	1,54%	1,35%	1,15%	0,96%
<b>Atorvastatina cárlica 20mg por comprimido</b>	8,69%	7,72%	6,76%	5,79%	4,83%
<b>Atorvastatina cárlica 40mg por comprimido</b>	9,56%	8,50%	7,44%	6,38%	5,31%
<b>Atorvastatina cárlica 80mg por comprimido</b>	1,71%	1,52%	1,33%	1,14%	0,95%
<b>Pravastatina 10mg por comprimido</b>	0,001%	0,001%	0,001%	0,001%	0,001%
<b>Pravastatina 20mg por comprimido</b>	0,01%	0,01%	0,01%	0,01%	0,01%
<b>Pravastatina 40mg por comprimido</b>	0,002%	0,002%	0,002%	0,002%	0,001%
<b>Sinvastatina 5mg por comprimido</b>	0,01%	0,01%	0,01%	0,01%	0,01%
<b>Sinvastatina 10mg por comprimido</b>	2,45%	2,17%	1,90%	1,63%	1,36%
<b>Sinvastatina 20mg por comprimido</b>	52,42%	46,59%	40,77%	34,95%	29,12%
<b>Sinvastatina 40mg por comprimido</b>	13,42%	11,93%	10,44%	8,94%	7,45%
<b>Cenário alternativo 3a</b>					
<b>Ezetimiba 10mg + Atorvastatina 10mg por comprimido</b>	0,80%	1,60%	2,40%	3,19%	3,99%
<b>Ezetimiba 10mg + Atorvastatina 20mg por comprimido</b>	4,00%	8,01%	12,01%	16,02%	20,02%
<b>Ezetimiba 10mg + Atorvastatina 40mg por comprimido</b>	4,41%	8,82%	13,23%	17,64%	22,05%
<b>Ezetimiba 10mg + Atorvastatina 80mg por comprimido</b>	0,79%	1,58%	2,36%	3,15%	3,94%
<b>Cenário alternativo 3b</b>					
<b>Ezetimiba 10mg + Pravastatina 10mg por comprimido</b>	0,60%	1,20%	1,80%	2,40%	3,01%
<b>Ezetimiba 10mg + Pravastatina 20mg por comprimido</b>	7,95%	15,89%	23,84%	31,78%	39,73%
<b>Ezetimiba 10mg + Pravastatina 40mg por comprimido</b>	1,45%	2,91%	4,36%	5,81%	7,26%
<b>Cenário alternativo 3c e 3d*</b>					
<b>Ezetimiba 10mg + Sinvastatina 5mg por comprimido</b>	0,002%	0,003%	0,005%	0,01%	0,01%
<b>Ezetimiba 10mg + Sinvastatina 10mg por comprimido</b>	0,36%	0,72%	1,07%	1,43%	1,79%
<b>Ezetimiba 10mg + Sinvastatina 20mg por comprimido</b>	7,68%	15,35%	23,03%	30,70%	38,38%

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

<b>Ezetimiba 10mg + Sinvastatina 40mg por comprimido</b>	1,96%	3,93%	5,89%	7,86%	9,82%
--	-------	-------	-------	-------	-------

**Fonte:** elaboração própria. **Nota:** o número de casas decimais foi ajustado para apresentar ao menos o primeiro número diferente de 0. \* o cenário alternativo 3c foi realizado considerando 50% dos pacientes utilizando combinação livre (1 comprimido de ezetimiba + 1 comprimido de sinvastatina) e 50% combinação fixa (1 comprimido contendo ezetimiba + sinvastatina), enquanto o cenário 3d foi realizado aplicando 100% dos pacientes utilizado combinação livre.

## Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SUS.

## Horizonte temporal

O horizonte temporal utilizado foi de cinco anos, conforme as Diretrizes Metodológicas de AIO do MS<sup>213</sup>.

## Custos

O modelo levou em conta apenas os custos de aquisição dos medicamentos (alternativa e comparadores). A composição dos custos utilizados nesta análise está detalhada no **Apêndice 7**.

## Pressupostos utilizados no modelo

Foram assumidos alguns pressupostos para a condução desta análise de impacto orçamentário, sendo eles:

- para a combinação do tratamento com a ezetimiba de 10 mg, foram consideradas duas abordagens distintas: para a combinação de ezetimiba com atorvastatina, pravastatina e sinvastatina 5mg, foram utilizados os preços de cada medicamento de forma isolada (ou seja, as apresentações separadas de ezetimiba + estatina), uma vez que somente esta apresentação está disponível no mercado brasileiro; já para a combinação de ezetimiba e sinvastatina (10mg, 20mg e 40mg), para composição do custo foi considerado que para 50% dos casos seria utilizado na forma combinada, que corresponde a uma única apresentação contendo a combinação de ezetimiba+sinvastatina e 50% considerando a combinação livre (duas apresentações).
- adicionalmente, um cenário considerando 100% de uso de ezetimiba também na forma de combinação livre (1 comprimido de ezetimiba + 1 comprimido de sinvastatina) foi elaborado, considerando a possibilidade de uma restrição na incorporação.
- para a composição das proporções de uso de cada estatina, foram assumidas as proporções provenientes da produção ambulatorial para atorvastatina e pravastatina e compras públicas para sinvastatina. É importante considerar que essa equivalência foi necessária para estimar a taxa de difusão das múltiplas tecnologias.
- A proporção de indivíduos com risco cardiovascular elevado foi estimada utilizando dados de estudo brasileiro de base populacional. No entanto, o estudo não apresenta a definição exata de risco elevado e é sabido que essa definição varia entre diferentes

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

entidades, nacionais e internacionais. Assim, a população elegível pode diferir substancialmente, como demonstrado em um estudo que comparou a elegibilidade para uso de estatina e a definição de risco cardiovascular entre duas diretrizes<sup>214</sup>.

### Análise de sensibilidade

Foi conduzida uma análise de sensibilidade determinística univariada para avaliar a variação do custo acumulado nos cinco anos da análise. Os dados foram apresentados em diagrama de tornado, sendo que a magnitude de variação de cada parâmetro foi de ±20% em caso de não haver os intervalos de confiança nos estudos incluídos.

### Validação

Seguindo diretrizes de boas práticas de modelagem<sup>210,211</sup>, foi realizada validação interna dos dados, fazendo análises em duplicata para certificar que todas as equações haviam sido descritas corretamente.

### Análise exploratória

Da mesma forma que para a avaliação econômica, de forma exploratória (detalhes disponíveis no **Apêndice 14**), foram realizadas, considerando a possibilidade de incorporação da rosuvastatina cálcica, tecnologia também em avaliação em outro relatório.

## 10.2. Resultados

Os resultados da AIO, apresentados na **Tabela 7**, para um horizonte temporal de 5 anos, todos os cenários mostram que a incorporação da ezetimiba, combinada as estatinas disponíveis no SUS, geraria um incremento de custo, ou seja, um impacto econômico positivo, gerando um total acumulado de R\$ 2,5 bilhões e R\$ 5 bilhões em cinco anos, para uma *market share* variando de 10% a 50% (cenário alternativo 1) e 20% a 100% (cenário alternativo 2), respectivamente. Para os cenários que consideram a incorporação da ezetimiba combinada a uma estatina específica, esta análise demonstra uma total acumulado em cinco anos de R\$ 2 bilhões para ezetimiba combinada a atorvastatina (cenário alternativo 3a), R\$ 13 bilhões para ezetimiba combinada a pravastatina (cenário alternativo 3b) e R\$ 2,7 bilhões para ezetimiba combinada a simvastatina considerando ambas as formas de combinação dos medicamentos (cenário alternativo 3c) e R\$ 1,5 bilhões considerando apenas combinação livre (cenário alternativo 3d).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

**Tabela 7.** Resultados da análise de impacto orçamentário.

	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)	Acumulado (5 anos) (R\$)
<b>Cenário alternativo 1</b>						
<b>Cenário de referência</b>	131.761.420	132.842.174	133.877.674	134.915.574	135.959.094	669.355.936
<b>Cenário alternativo 1</b>	294.494.710	460.978.344	629.918.644	801.431.013	975.547.438	3.162.370.149
<b>Impacto orçamentário</b>	<b>162.733.289</b>	<b>328.136.170</b>	<b>496.040.970</b>	<b>666.515.438</b>	<b>839.588.344</b>	<b>2.493.014.212</b>
<b>Cenário alternativo 2</b>						
<b>Cenário de referência</b>	131.761.420	132.842.174	133.877.674	134.915.574	135.959.094	669.355.936
<b>Cenário alternativo 2</b>	457.227.999	789.114.515	1.125.959.615	1.467.946.451	1.815.135.781	5.655.384.361
<b>Impacto orçamentário</b>	<b>325.466.579</b>	<b>656.272.341</b>	<b>992.081.941</b>	<b>1.333.030.877</b>	<b>1.679.176.688</b>	<b>4.986.028.425</b>
<b>Cenário alternativo 3a</b>						
<b>Cenário de referência</b>	131.761.420	132.842.174	133.877.674	134.915.574	135.959.094	669.355.936
<b>Cenário alternativo 3a</b>	261.186.777	393.816.073	528.389.946	665.009.932	803.702.132	2.652.104.860
<b>Impacto orçamentário</b>	<b>129.425.357</b>	<b>260.973.899</b>	<b>394.512.272</b>	<b>530.094.358</b>	<b>667.743.038</b>	<b>1.982.748.923</b>
<b>Cenário alternativo 3b</b>						
<b>Cenário de referência</b>	131.761.420	132.842.174	133.877.674	134.915.574	135.959.094	669.355.936
<b>Cenário alternativo 3b</b>	1.001.771.577	1.887.134.749	2.785.828.510	3.698.262.715	4.624.594.394	13.997.591.944
<b>Impacto orçamentário</b>	<b>870.010.157</b>	<b>1.754.292.575</b>	<b>2.651.950.836</b>	<b>3.563.347.140</b>	<b>4.488.635.300</b>	<b>13.328.236.008</b>
<b>Cenário alternativo 3c</b>						
<b>Cenário de referência</b>	131.761.420	132.842.174	133.877.674	134.915.574	135.959.094	669.355.936
<b>Cenário alternativo 3c</b>	304.901.569	481.962.785	661.640.665	844.054.945	1.029.239.452	3.321.799.416
<b>Impacto orçamentário</b>	<b>173.140.149</b>	<b>349.120.611</b>	<b>527.762.991</b>	<b>709.139.370</b>	<b>893.280.358</b>	<b>2.652.443.480</b>
<b>Cenário alternativo 3d</b>						
<b>Cenário de referência</b>	131.761.420	132.842.174	133.877.674	134.915.574	135.959.094	669.355.936
<b>Cenário alternativo 3c</b>	231.759.687	334.479.149	438.690.766	544.483.824	651.879.218	2.201.292.644
<b>Impacto orçamentário</b>	<b>99.998.266</b>	<b>201.636.975</b>	<b>304.813.092</b>	<b>409.568.249</b>	<b>515.920.125</b>	<b>1.531.936.708</b>

**Fonte:** elaboração própria.

Na DSA, representada pelo gráfico de tornado do **Apêndice 13**, é possível observar que os parâmetros incluídos não apresentam grande impacto no valor acumulado em cinco anos.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

## 11. ACEITABILIDADE

Estima-se que haverá boa aceitabilidade pelos profissionais de saúde, pacientes e cuidadores para a incorporação desta tecnologia, devido às evidências apresentadas neste relatório, bem com ser uma tecnologia recomendada por outras agências de tecnologia em saúde. Ademais, trata-se de demanda que surgiu no âmbito da reunião de escopo de atualização da PCDT de dislipidemia, que contou com a presença de representantes de profissionais de saúde, pacientes e cuidadores.

## 12. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

Ezetimiba apresenta diversos registros válidos, entretanto, ainda não está disponível no SUS para nenhuma condição clínica, sendo necessário o planejamento da incorporação desta tecnologia, pensando no ciclo de assistência farmacêutica (incluindo aquisição, armazenamento, distribuição, prescrição, dispensação e administração da tecnologia). Com relação à viabilidade, as estimativas da avaliação econômica e de impacto orçamentário apontam um impacto econômico positivo considerável.

## 13. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados da Anvisa-Ensaios clínicos, ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para **redução do risco cardiovascular em indivíduos com alto e muito alto risco cardiovascular**. A busca foi realizada em março de 2025, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- (1) Anvisa Ensaios Clínicos: Cid10 E78, fases de estudo 3, 4 (1);
- (2) ClinicalTrials: *dyslipidemias / Other terms: High Cardiovascular Risk / Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies / Phase: 3, 4 / Interventional studies / Study completion on or after 01/01/2020* (2);
- (3) Cortellis: *Current Development Status (Indication (Lipid metabolism disorder) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical)) AND Any Text ("High AND Cardiovascular AND Risk")* (3).

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 nas bases de estudos clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), European Medicines Agency (EMA) ou U.S. Food and Drug Administration (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias (4, 5, 6).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Foram excluídas as tecnologias constantes no “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dislipidemia: prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite” vigente (Portaria Conjunta nº 8, de 30 de julho de 2019). A Conitec avaliou a ezetimiba em 2018 para tratamento adjuvante ou em monoterapia em pacientes com dislipidemia ou em situações clínicas de alto risco para eventos cardiovasculares, com recomendação desfavorável (7).

Informações sobre recomendações por agências de avaliação de tecnologias em saúde foram consultadas no *National Institute for Health and Care Excellence* (Nice) (8) e *Canada’s Drug Agency* (CDA) (9).

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se **14 tecnologias** potenciais com ação antilipidêmica para redução do risco cardiovascular em indivíduos com alto e muito alto risco cardiovascular (**Quadro 15**).

**Quadro 15** - Medicamentos potenciais com ação antilipidêmica para redução do risco cardiovascular em indivíduos com alto e muito alto risco cardiovascular.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para a população em análise	Recomendação de agência de ATS
Inclisirana	Inibidor do gene PCSK9	Subcutânea	Fase 4 <sup>a</sup>	Anvisa (2023) FDA (2021) EMA (2020)	Nice: favorável CDA: -
Ácido bempedoico	Inibidor da ATP citrato liase; estimulador da proteína quinase ativada por AMP	Oral	Fase 4 <sup>b</sup>	FDA (2020) EMA (2020)	Nice: ácido bempedoico + ezetimiba: favorável (2021) CDA: -
Ebrunucimabe	Inibidor PCSK9	Subcutânea	Fase 3 <sup>b</sup>	-	-
Enlicitida	Inibidor PCSK9	Oral	Fase 3 <sup>a</sup>	-	-
Lepodisirana	Antagonista da apolipoproteína A; inibidor do gene LPA	Subcutânea	Fase 3 <sup>a</sup>	-	-
Lerodalcibep	Inibidor PCSK9	Intravenosa e Subcutânea	Fase 3 <sup>a, b, c</sup>	-	-
Obicetrapib	Antagonista da apolipoproteína B; Inibidor da proteína de transferência de éster de colesterol	Oral	Fase 3 <sup>b, c, d</sup>	-	-
Olezarsen	Antagonista APOC3	Subcutânea	Fase 3 <sup>c</sup>	-	-
Olpasiran	Inibidor do gene LPA	Subcutânea	Fase 3 <sup>d</sup>	-	-
Pegozafermin	Agonista do receptor FGF; ligante FGF-21	Subcutânea	Fase 3 <sup>d</sup>	-	-
Pelacarsen	Inibidor do gene LPA	Subcutânea	Fase 3 <sup>a, b, c, d</sup>	-	-

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Plozasiran	Inibidor do gene APOC3	Subcutânea	Fase 3 <sup>a, c, d</sup>	-	-
Tafolecimabe	Inibidor PCSK9	Intravenosa e Subcutânea	Fase 4 <sup>c</sup>	-	-
Ziltivekimabe	Antagonista do receptor de IL-6	Intravenosa e Subcutânea	Fase 3 <sup>a</sup>	-	-

**Fontes:** Cortellis™ da Clarivate Analytics; [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov); [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu); [anvisa.gov.br](http://anvisa.gov.br) e [www.fda.gov](http://www.fda.gov). Atualizado em março de 2025.

**Legenda:** Anvisa - Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA - European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; ATS - avaliação de tecnologias em saúde; Nice - National Institute for health and care excellence; CDA - Canada's Drug Agency; PCSK9 - proproteína convertase subtilisina/kexina tipo 9; ATP - adenosina trifosfato; AMP - monofosfato de adenosina; LPA - lipoproteína A; FGF - fator de crescimento de fibroblastos; APOC3 – apolipoproteína C3; IL - interleucina

<sup>a</sup> Recrutando

<sup>b</sup> Completo

<sup>c</sup> Ativo, ainda não recrutando

<sup>d</sup> Não recrutando mais

A **inclisirana** é uma molécula biológica, líder de uma série de medicamentos da classe de “RNA interferente curto” ou “RNA silenciador” (siRNA) que silenciam o gene da proproteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9). No **FDA** o medicamento está aprovado como um complemento à dieta e à terapia com estatinas de tolerância máxima para o tratamento de adultos com doença cardiovascular aterosclerótica clínica, incluindo doença cardíaca coronária, doença cerebrovascular isquêmica ou doença arterial periférica, ou hipercolesterolemia familiar heterozigótica que requerem redução adicional do colesterol de lipoproteína A de baixa densidade. Na **EMA**, está aprovado para o tratamento de adultos com hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica e não familiar) ou dislipidemia mista, como um complemento à dieta: em combinação com uma estatina ou estatina com outras terapias hipolipemiantes em pacientes incapazes de atingir as metas de colesterol com lipoproteína A de baixa densidade com a dose máxima tolerada de uma estatina, ou sozinho ou em combinação com outras terapias hipolipemiantes em pacientes intolerantes a estatinas, ou para os quais uma estatina é contraindicada. Na **Anvisa**, está aprovada para o tratamento de adultos com hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica e não familiar) ou dislipidemia mista, como complemento à dieta: (a) em combinação com uma estatina ou uma estatina com outras terapêuticas hipolipemiantes em pacientes que não atingem os valores recomendados de LDL com a dose máxima tolerada de estatina, ou (b) isoladamente ou em combinação com outras terapêuticas hipolipemiantes em pacientes intolerantes a estatinas, ou nos quais as estatinas estejam contraindicadas. No **Nice**, a inclisirana está recomendada como uma opção para o tratamento de hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica e não familiar) ou dislipidemia mista como um adjuvante à dieta em adultos, somente se: (a) há histórico de algum dos seguintes eventos cardiovasculares: síndrome coronária aguda (como infarto do miocárdio ou angina instável que necessite de hospitalização); procedimentos de revascularização coronária ou de outras artérias; doença cardíaca coronária; acidente vascular cerebral isquêmico ou doença arterial periférica; (b) as concentrações de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) são persistentemente de 2,6 mmol/L ou mais, apesar da terapia de redução de lipídios máxima tolerada, ou seja: estatinas máximas toleradas com ou sem outras terapias hipolipemiantes

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

ou, outras terapias hipolipemiantes quando as estatinas não são toleradas ou são contraindicadas (2, 3; 4-6; 8). De acordo com **Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED)**, Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18%, uma seringa preenchida do medicamento [189 mg/mL solução injetável com 1,5 ml (284 mg de inclisirana) custa **R\$ 9.397,72 reais**. Considerando a dose recomendada é de 284 mg, administrada como uma única injeção subcutânea no início do tratamento, novamente após 3 meses e depois a cada 6 meses, o custo anual por usuário é de **R\$ 28.193,16 reais, no primeiro ano de tratamento e após R\$ 18.795,44 reais por ano.**

O **ácido bempedoico** é um ácido graxo de molécula pequena, pró-fármaco inibidor duplo da síntese de colesterol, ativador de monofosfato de adenosina (AMP) quinase e inibidor da adenosina trifosfato (ATP) citrato liase. No **FDA**, o medicamento está aprovado como um complemento à dieta e à terapia com estatinas para o tratamento de adultos com hipercolesterolemia familiar heterozigótica ou doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida que requerem redução adicional do LDL-C. Na **EMA**, está aprovado para adultos com hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica e não familiar) ou dislipidemia mista, como um complemento à dieta; em combinação com uma estatina ou estatina com outras terapias de redução de lipídios em pacientes incapazes de atingir as metas de LDL-C com a dose máxima tolerada de uma estatina ou; sozinho ou em combinação com outras terapias de redução de lipídios em pacientes que são intolerantes a estatinas, ou para os quais uma estatina é contraindicada; para redução do risco cardiovascular e redução expandida do LDL-C em pacientes de prevenção primária e secundária, independentemente do uso de estatina. O fármaco isoladamente não possui registro na **Anvisa**; muito recentemente (17/03/2025) foi registrado uma associação dose fixa do ácido bempedoico com ezetimiba. No **Nice** o ácido bempedoico + ezetimiba é recomendado como uma opção para tratar hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica e não familiar) ou dislipidemia mista como um adjuvante à dieta em adultos, somente se as estatinas são contraindicadas ou não são toleradas ou se a ezetimiba sozinha não controla bem o colesterol da lipoproteína A de baixa densidade (2, 3; 4- 6; 8).

O **ebronucimabe** é um anticorpo monoclonal humanizado isotipo imunoglobulina G (IgG1), inibidor da proproteína convertase PC9. Em setembro de 2024, o medicamento foi aprovado na **China** para o tratamento de hipercolesterolemia primária (incluindo hipercolesterolemia familiar heterozigótica e hipercolesterolemia não familiar) e dislipidemia mista, como um complemento à dieta em combinação com estatinas com outras terapias hipolipemiantes em pacientes adultos incapazes de atingir as metas de LDL-C após receber doses moderadas ou mais do que moderadas de terapia com estatina. Em janeiro de 2025, o lançamento do medicamento foi planejado. Não foram localizados estudos clínicos que tenham sido desenvolvidos em **países ocidentais**, tão pouco registro sanitário nos mesmos (2, 3).

O **enlicitida** é uma molécula biológica, inibidor da proproteína convertase PC9, um regulador chave do colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) plasmático, que está em desenvolvimento para o tratamento potencial de hipercolesterolemia, hipercolesterolemia familiar, arteriosclerose e doença cardiovascular aterosclerótica. Em outubro de 2023 foi iniciado um estudo de **fase 3** em participantes com alto risco

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

cardiovascular, incluindo arteriosclerose e hipercolesterolemia. A previsão de conclusão do estudo é novembro de 2029 (2, 3).

A **lepodisirana** é uma molécula biológica, um siRNA, antagonista da apolipoproteína A e inibidor do gene lipoproteína A (LPA) que está em desenvolvimento para a prevenção potencial de doenças cardiovasculares em indivíduos com altos níveis de expressão de LPA e doenças cardiometabólicas, distúrbio do metabolismo de lipoproteínas. Também está em desenvolvimento para o tratamento potencial de doença arterial coronária, estenose carotídea, doença arterial periférica (DAP) e hipercolesterolemia familiar. Em março de 2024, foi iniciado um estudo de **fase 3**, controlado por placebo para avaliar a eficácia da lepodisirana na redução do risco cardiovascular em participantes com níveis lipoproteína alta que têm doença cardiovascular ou estão em risco de ataque cardíaco ou derrame. O Brasil está participando desse estudo, em cooperação estrangeira. A previsão de conclusão do estudo é março de 2029 (2, 3).

O **lerodalcibep** é uma molécula biológica, inibidor da proproteína convertase PC9, que foi desenvolvido para o tratamento potencial de hipercolesterolemia, doença cardiovascular, incluindo acidente vascular cerebral, e hipercolesterolemia familiar heterozigótica e hipercolesterolemia familiar homozigótica. A tecnologia está em fase de **pré-inscrição** no **FDA** e **EMA** para o tratamento de pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica ou risco muito alto ou alto de doença cardiovascular aterosclerótica, e hiperlipidemia primária, incluindo hipercolesterolemia familiar heterozigótica e hipercolesterolemia familiar homozigótica (2, 3, 5, 6).

O **obicetrapib** é uma molécula pequena, antagonista da apolipoproteína B e inibidor da proteína de transferência de éster de colesterol, que aumenta o colesterol HDL e diminui o colesterol LDL, que está em desenvolvimento para o potencial tratamento de dislipidemia, doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida, hipercolesterolemia familiar heterozigótica e hipercolesterolemia. Estudos de **fase 3** estão em andamento desde 2021, com dados preliminares positivos, com previsões de conclusão em maio e novembro de 2026. Dos estudos de fase 3 já finalizados (maio e setembro de 2024), os resultados de eficácia e segurança foram favoráveis (2, 3).

O **olezarsen** é uma molécula biológica, inibidor da produção de apolipoproteína C3, desenvolvida para o tratamento da síndrome de quilomicronemia familiar. Também está em desenvolvimento para o tratamento de hipertrigliceridemia, incluindo atherosclerose. No FDA, o medicamento foi registrado em dezembro de 2024 como um complemento à dieta para reduzir triglicerídeos em adultos com síndrome de quilomicronemia familiar. Um estudo de **fase 3**, controlado por placebo, foi iniciado em novembro de 2022 para avaliar o olezarsen em participantes com hipertrigliceridemia e doença cardiovascular aterosclerótica, ou com hipertrigliceridemia grave. A previsão de conclusão do estudo é junho de 2025 (2, 3).

O **olpasiran** é uma molécula biológica, siRNA, que silencia o gene da apolipoproteína A, que está em desenvolvimento para o tratamento de doenças cardiovasculares em pacientes com lipoproteína A elevada, atherosclerose, doença cardiovascular, doença arterial coronária, infarto do miocárdio e distúrbio do metabolismo da lipoproteína. Em dezembro de 2022, um estudo de **fase 3**, controlado por placebo, foi iniciado para avaliar o olpasiran

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

em eventos cardiovasculares importantes (doença arterial coronária, infarto do miocárdio) em participantes com doença cardiovascular aterosclerótica e níveis elevados de lipoproteína A. A previsão de conclusão do estudo é dezembro de 2026 (2, 3).

O **pegozafermin** é uma molécula biológica, análogo glicopegulado de ação prolongada do fator de crescimento de fibroblastos 21 (FGF-21), que está em desenvolvimento para o tratamento de hipertrigliceridemia grave, entre outros. Em junho de 2023, um estudo de **fase 3**, controlado por placebo, foi iniciado para avaliar a eficácia e a segurança da pegozafermin em indivíduos com hipertrigliceridemia grave. A previsão de conclusão do estudo é setembro de 2026 (2, 3).

O **pelacarsen** é uma molécula biológica, inibidor do gene LPA, que está em desenvolvimento para o tratamento de doenças cardiovasculares, incluindo atherosclerose, doença cardíaca coronária, doença arterial periférica, estenose da valva aórtica, ataque cardíaco e acidente vascular cerebral. Um estudo de **fase 3** foi iniciado em dezembro de 2019 (com previsão de conclusão em fevereiro de 2026) e outro em agosto de 2022 (finalizado em janeiro de 2025; ainda sem resultados divulgados), em pacientes com hiperlipoproteinemia e doença cardiovascular estabelecida. Em abril de 2024, um estudo de fase 3 em pacientes com doença cardiovascular atherosclerótica estabelecida e níveis elevados de lipoproteína A foi iniciado, com previsão de conclusão em março de 2027 (2, 3).

O **plozasiran** é uma molécula biológica, inibidor do gene apolipoproteína C3 (APOC3), que está em desenvolvimento para o tratamento de hipertrigliceridemia (HTG), síndrome de quilomicronemia familiar, dislipidemia e hiperlipidemia mista. Estudos de **fase 3** foram iniciados em 2024 e 2025 em pacientes com hipertrigliceridemia, hipertrigliceridemia grave, hiperlipidemia mista e risco de doença cardiovascular atherosclerótica, com previsões de conclusão a partir de 2026 (2, 3).

O **tafolecimabe** é um anticorpo monoclonal humanizado isotipo imunoglobulina G (IgG2), inibidor da proproteína convertase PC9, desenvolvido para o tratamento de doenças cardiovasculares devido à hiperlipidemia e hipercolesterolemia. Em dezembro de 2023, o medicamento foi lançado na China para o tratamento de pacientes adultos com hipercolesterolemia primária, incluindo hipercolesterolemia familiar e não familiar heterozigótica e dislipidemia mista. Não há estudos clínicos desenvolvidos e/ou registro em países ocidentais (2, 3).

O **ziltivekimabe** é um anticorpo monoclonal humanizado isotipo imunoglobulina G (IgG1k), antagonista do receptor de interleucina 6 (IL-6), que está em desenvolvimento para reduzir o risco de eventos cardiovasculares adversos importantes em pacientes com doença renal crônica com doença cardiovascular atherosclerótica e inflamação, insuficiência cardíaca e infarto agudo do miocárdio, inflamação cardiovascular, atherosclerose, doença arterial coronária, doença cerebrovascular, doença arterial periférica sintomática. Em agosto de 2021, um estudo de **fase 3**, controlado por placebo, foi iniciado em pacientes com doenças cardiovasculares, doença renal crônica e inflamação, a fim de avaliar o ziltivekimabe na redução de risco de eventos cardiovasculares (por exemplo, ataque cardíaco e derrame). A previsão de conclusão é janeiro de 2026 (2, 3).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

## Referências da seção de MHT

1. Página inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em março de 2025. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/ensaiosclinicos/>
2. Página inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em março de 2025. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>
3. Clarivate Analytics, Cortellis. "Drug Report" [Internet]. Acessado em março de 2025. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>
4. Página inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em março de 2025. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>
5. Página inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em janeiro de 2024. Disponível em <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>
6. Página inicial da FDA – U.S. Food and Drug Administration. FDA – Approved Drugs [Internet]. Acessado em março de 2025. Disponível em <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
7. Página inicial da Conitec – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS [Internet]. Acessado em março de 2025. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>
8. Página inicial do Nice - National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Acessado em março de 2025. Disponível em: <https://www.nice.org.uk>
9. Página inicial da CDA - Canada's Drug Agency [Internet]. Acessado em março de 2025. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/>

## 14. RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

Foi realizada busca em maio de 2024 nas seguintes agências internacionais de ATS: ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica) (Argentina), CDA-AMC (Canada's Drugs Agency) (Canadá), NICE (National Institute for Health and Care Excellence) (Reino Unido), PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) (Austrália) e SMC (Scottish Medicines Consortium) (Escócia). Os resultados encontrados são apresentados a seguir.

**Quadro 16.** Recomendações das agências de ATS.

Agência de ATS	País	Recomendação
ANMAT <sup>215</sup>	Argentina	Não foi encontrado recomendação referente a esta tecnologia
CDA-AMC <sup>216</sup>	Canadá	Ezetimiba é recomendada como monoterapia ou combinada com estatina para a redução dos níveis elevados de colesterol (hipercolesterolemia)
NICE <sup>217</sup>	Reino Unido	Ezetimiba é recomendada como tratamento para reduzir o risco de doença cardiovascular

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

PBAC <sup>218</sup>	Austrália	Ezetimiba é indicada para administração em combinação com a dose máxima tolerada de uma estatina com benefício cardiovascular comprovado em pacientes com doença cardíaca coronária e história de síndrome coronariana aguda que necessitam de redução adicional de LDL-c na expectativa de uma redução adicional modesta no risco de eventos cardiovasculares após pelo menos um ano de terapia
SMC <sup>219</sup>	Escócia	A ezetimiba pode ser considerada em combinação com uma estatina para pacientes que não conseguiram atingir os níveis alvo de colesterol, apesar do tratamento apenas com estatinas tituladas/otimizadas. Também pode ser considerada monoterapia quando as estatinas são inadequadas ou mal toleradas.

**Fonte:** Elaboração própria.

**Legenda:** ANMAT: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; CDA-AMC: Canada's Drug Agency - L'Agence des médicaments du Canada; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; PBAC: Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; SMC: Scottish Medicines Consortium.

## 15. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 15/2025 esteve aberta durante o período de 10/03/2025 a 19/03/2025 e recebeu 3 inscrições. Os representantes titular e suplente foram definidos a partir de sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real e com gravação enviada posteriormente para todos os inscritos.

O representante, usuário com a condição de saúde, também é médico cardiologista e representante de uma associação de ensino e pesquisa de hipertensos. Em sua apresentação indicou que possui uma lesão que o caracteriza como paciente de alto risco cardiovascular, uma vez que, em caso de obstrução, pode sofrer uma perda associada ao ventrículo esquerdo. Além disso, informou que é paciente diabético.

Desde o início, foi indicado o tratamento com estatinas e a primeira utilizada foi a rosuvastatina, contudo, teve aumento da hemoglobina glicada (que aponta o baixo controle glicêmico). Com isso, realizou a troca de medicamentos e iniciou o uso da atorvastatina em terapia progressiva, com o aumento gradual da dose, em vista de alcançar o nível de 50 mg/dL de Lipoproteína de Baixa Densidade (LDL). No entanto, não foi possível atingir essa meta com apenas um medicamento. Assim, iniciou o tratamento com a atorvastatina em combinação à ezetimiba, que permitiu chegar ao resultado esperado. Associado a isso, o representante afirmou que é necessária a reabilitação cardiovascular, com uma rotina de exercícios físicos e uma dieta regulada.

Os membros do Comitê de Medicamentos questionaram, em sua experiência como usuário e como representante de associação, como se dá a combinação de mais de um medicamento e o acesso à reabilitação cardíaca, considerando os cuidados envolvidos. O representante informou que a maior dificuldade é o acesso à ezetimiba pela rede privada, considerando que grande parcela da população não tem os recursos financeiros para tanto. Em geral, o que conseguem em termos de tratamento é alcançar a dose máxima da atorvastatina, que atualmente está disponível no SUS. Além disso, há uma dificuldade de acesso aos serviços do sistema público de saúde, como agendamento de consultas e terapias. Em seu ponto de vista, a incorporação da ezetimiba beneficiaria esses usuários.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

## 16. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos sugerem que a associação de estatina e ezetimiba seja a opção preferida em comparação a monoterapia de estatina para a melhora do desfecho de perfil lipídico (LDL-c, CT e não-HDL-c) e sem prejuízo em relação aos eventos adversos. Ainda, a inclusão de ezetimiba demonstrou impactar em desfechos duros como MACE no acompanhamento de doze meses. As evidências foram avaliadas também para subgrupos por comparações de estatinas, com resultados semelhantes para as comparações ezetimiba+atorvastatina vs atorvastatina e ezetimiba+sinvastatina vs sinvastatina.

Na **análise de custo-efetividade/utilidade**, para o horizonte temporal por toda vida, o tratamento de pacientes com alto e muito alto risco cardiovascular com ezetimiba combinada a estatinas disponíveis no SUS está relacionado a um maior benefício clínico e um maior custo total comparado ao tratamento padrão, não sendo uma tecnologia custo-efetiva conforme limiar adotado pela Conitec para QALY e AV ganho.

Os resultados da PSA demonstram uma probabilidade de 52,9% para QALY e 52,2% para AV o tratamento com ezetimiba + pravastatina ser custo-efetivo, considerando os valores de limiares de custo-efetividade recomendados pela Conitec<sup>209</sup>. Ademais, o parâmetro mais sensível, apontado pela DSA, foi a redução do valor do LDL-c da intervenção na prevenção secundária. para todas as comparações, com aumento expressivo da RCEI.

Algumas premissas que podem representar limitações quanto à validade externa da análise são: (a) a probabilidade de ocorrência de MACE foi baseada na correlação direta com a redução do perfil lipídico LDL-c; (b) os dados de prevalência, incidência e mortalidade obtidas pelo GBD<sup>202</sup> foram para o ano de 2019, pois era o último dado disponível no momento desta análise, porém podem ser considerados ideais para referência por serem anteriores à pandemia de COVID-19, que causou números atípicos para doença cardiovascular<sup>220</sup>.

Na **análise de impacto orçamentário**, sugere-se um incremento em cinco anos variando de R\$ 1,5 a R\$ 13 bilhões, a depender da comparação e do tipo de combinação dos medicamentos considerados. Além das limitações apontadas na análise econômica, estão também presentes: (a) a taxa de difusão para cenário atual e proposto foram baseados em suposições baseados em perfil de utilização e compras; e (b) nesta AIO, considerou-se somente a incorporação da nova tecnologia e não o progresso da doença, fato que poderia diminuir no custo incremental.

Ademais, acredita-se que, apesar de a tecnologia ainda não estar disponível no SUS para nenhuma condição clínica, aspectos como a variedade de registros válidos na Anvisa, administração via oral e priorização em reunião de escopo por especialistas do tema, haverá uma boa **aceitabilidade, implementação e viabilidade da inclusão**.

## 17. DISCUSSÃO DA CONITEC NA APRECIAÇÃO PRELIMINAR

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

O Comitê de Medicamentos considerou que, entre as estatinas incluídas no estudo técnico, a comparação com a atorvastatina deveria ser o foco da análise já que esse medicamento está disponível e é utilizado, com estatina de alta potência, no Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento da população com alto e muito alto risco cardiovascular. Considerando o efeito relativo da associação de ezetimiba à atorvastina em relação à monoterapia com atorvastina observou-se que não houve diferença na redução de risco de eventos cardiovasculares maiores (MACE), desfecho crítico nesse contexto clínico. O Comitê entendeu que há poucos estudos, considerados de pequeno porte e período de acompanhamento relativamente curto, nos quais se utilizou MACE como desfecho decorrente da utilização da associação entre ezetimiba e atorvastina e que isso se constituiria como uma limitação ou fragilidade das evidências clínicas. O Comitê considerou que a redução no risco relativo de MACE, que variou entre 2 e 11%, observada na análise agregada, com a inclusão de todas as estatinas, foi majoritariamente decorrente do efeito isolado de um estudo de maior porte com a simvastatina, que, segundo a análise técnica, sofre de limitações clínicas. O Comitê entendeu que o principal efeito da associação da ezetimiba com a atorvastina foi uma redução nos níveis de lipoproteínas de baixa densidade e colesterol total. Do ponto de vista da saúde coletiva, o Comitê considerou que a utilização da associação entre atorvastina e ezetimiba no SUS representaria uma baixa eficiência na alocação de recursos com razão de custo-efetividade incremental (RCEI) acima do limiar de disposição a pagar. Ainda do ponto de vista econômico, considerou a necessidade da mobilização de um alto incremento orçamentário para que se disponibilizasse o tratamento no SUS, e que, do ponto de vista do custo de oportunidade, a baixa magnitude de benefício clínico adicional poderia não justificar o alto investimento.

## 18. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

No dia 01 de outubro de 2025, os membros do Comitê de medicamentos da Conitec, presentes na 145ª reunião ordinária da Conitec, deliberaram por unanimidade a recomendação preliminar desfavorável à incorporação da ezetimiba combinada a estatinas para pacientes com alto e muito alto risco cardiovascular. Para essa recomendação consideraram-se as limitações das evidências clínicas, a RCEI acima do limiar de disposição a pagar e o elevado impacto orçamentário.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

## 19. REFERÊNCIAS

1. Pearson GJ, Thanassoulis G, Anderson TJ, Barry AR, Couture P, Dayan N, et al. 2021 Canadian Cardiovascular Society guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in adults. *Canadian journal of cardiology*. 2021;37(8):1129–50.
2. Muthiah V, A MG, Varieur TJ, Valentin F, A RG. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 20 de dezembro de 2022;80(25):2361–71. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.11.005>
3. Haslam DE, Goon S, Gautam S, Bhupathiraju SN. Coronary heart disease: Dietary patterns. Em: Caballero B, organizador. *Encyclopedia of Human Nutrition* (Fourth Edition) [Internet]. Oxford: Academic Press; 2023. p. 241–60. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128218488000718>
4. A RG, A MG, O JC, Giovanni A, Enrico A, M BL, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 22 de dezembro de 2020;76(25):2982–3021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>
5. de Oliveira GMM, Brant LCC, Polanczyk CA, Malta DC, Biolo A, Nascimento BR, et al. *Cardiovascular statistics-brazil* 2021. *Arq Bras Cardiol*. 2022;118(1):115–373.
6. Adhikary D, Barman S, Ranjan R, Stone H. A systematic review of major cardiovascular risk factors: a growing Global Health concern. *Cureus*. 2022;14(10).
7. Natesan V, Kim SJ. Lipid Metabolism, Disorders and Therapeutic Drugs—Review. *Biomol Ther (Seoul)*. 2021;29(6):596.
8. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;140(11):e596–646.
9. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;139(25):e1082–143.
10. Faludi AA, Izar MC de O, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afiune A, et al. Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose—2017. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109:1–76.
11. Merćep I, Strikić D, Slišković AM, Reiner Ž. New Therapeutic Approaches in Treatment of Dyslipidaemia—A Narrative Review. *Pharmaceuticals*. 2022;15(7):839.
12. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore THM, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. Vol. 2017, Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

13. Razavi AC, Mehta A, Sperling LS. Statin therapy for the primary prevention of cardiovascular disease: Pros. Vol. 356, Atherosclerosis. 2022.
14. Studer M, Briel M, Leimenstoll B, Glass TR, Bucher HC. Effect of different antilipidemic agents and diets on mortality: A systematic review. Vol. 165, Archives of Internal Medicine. 2005.
15. Karlson BW, Nicholls SJ, Lundman P, Palmer MK, Barter PJ. Achievement of 2011 European low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) goals of either <70 mg/dl or ≥50% reduction in high-risk patients: Results from VOYAGER. Atherosclerosis. 2013;228(1).
16. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2019;73(24):3168–209. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109718390338>
17. Faludi A, Izar M, Saraiva J, Chacra A, Bianco H, Afiune A, et al. Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose–2017. Arq Bras Cardiol. 2017;109:1–76.
18. Rhee EJ, Kim HC, Kim JH, Lee EY, Kim BJ, Kim EM, et al. 2018 Guidelines for the management of dyslipidemia in Korea. J Lipid Atheroscler. 2019;8(2):78–131.
19. MS. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dislipidemia: prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite. [https://www.gov.br/conitec/pt-br/mídias/protocolos/pcdt\\_dislipidemia.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/mídias/protocolos/pcdt_dislipidemia.pdf). 2019.
20. Précoma DB, de Oliveira GMM, Simão AF, Dutra OP, Coelho OR, Izar MC de O, et al. Updated cardiovascular prevention guideline of the Brazilian society of cardiology – 2019. Arq Bras Cardiol. 2019;113(4).
21. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. Eur Heart J. 2023;44(39).
22. LEGRAND PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA - 05044984000126. Ezetimiba - Comprimido 10 mg [Internet]. 2023 [citado 6 de novembro de 2024]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>
23. EMS S/A. Ezetimiba + simvastatina - comprimido 10 mg +10 mg, 10 mg + 20 mg, 10 mg + 40 mg [Internet]. 2023 [citado 6 de novembro de 2024]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>
24. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Preços - BPS.
25. Capa - listas de preços — Português (Brasil) [Internet]. [citado 8 de dezembro de 2021]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>
26. Averna M, Zaninelli A, Le Grazie C, Gensini GF. Ezetimibe/simvastatin 10/20 mg versus simvastatin 40 mg in coronary heart disease patients. J Clin Lipidol [Internet].

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

- 2010;4(4):272-278. Disponível em:  
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00786977/full>
27. Araujo DB, Bertolami MC, Ferreira WP, Abdalla DS, Faludi AA, Nakamura Y, et al. Pleiotropic effects with equivalent low-density lipoprotein cholesterol reduction: comparative study between simvastatin and simvastatin/ezetimibe coadministration. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2010;55(1):1–5.
28. Arimura T, Miura S, Ike A, Sugihara M, Iwata A, Nishikawa H, et al. Comparison of the efficacy and safety of statin and statin/ezetimibe therapy after coronary stent implantation in patients with stable angina. *J Cardiol.* 2012;60(2):111–8.
29. Ballantyne CM, Abate N, Yuan Z, King TR, Palmisano J. Dose-comparison study of the combination of ezetimibe and simvastatin (Vytorin) versus atorvastatin in patients with hypercholesterolemia: the Vytorin Versus Atorvastatin (VYVA) study. *Am Heart J.* 2005;149(3):464–73.
30. Ballantyne CM, Blazing MA, King TR, Brady WE, Palmisano J. Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with simvastatin compared with atorvastatin in adults with hypercholesterolemia. *American journal of cardiology [Internet].* 2004;93(12):1487-1494. Disponível em:  
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00468288/full>
31. Ballantyne CM, Weiss R, Moccetti T, Vogt A, Eber B, Sosef F, et al. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease (results from the EXPLORE study). *American journal of cardiology [Internet].* 2007;99(5):673-680. Disponível em:  
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00578714/full>
32. Ballantyne CM, Lipka LJ, Sager PT, Strony J, Alizadeh J, Suresh R, et al. Long-term safety and tolerability profile of ezetimibe and atorvastatin coadministration therapy in patients with primary hypercholesterolemia. *Int J Clin Pract [Internet].* 2004;58(7):653-658. Disponível em:  
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00490767/full>
33. Azar RR, Badaoui G, Sarkis A, Azar M, Aydanian H, Harb S, et al. Effect of ezetimibe/atorvastatin combination on oxidized low density lipoprotein cholesterol in patients with coronary artery disease or coronary artery disease equivalent. *Am J Cardiol.* 2010;106(2):193–7.
34. Azar M, Valentin E, Badaoui G, Kassab R, Sarkis A, Azar RR. Comparison of the effects of combination atorvastatin (40 mg) + ezetimibe (10 mg) versus atorvastatin (40 mg) alone on secretory phospholipase A2 activity in patients with stable coronary artery disease or coronary artery disease equivalent. *Am J Cardiol.* 2011;107(11):1571–4.
35. Ballantyne CM, Houri J, Notarbartolo A, Melani L, Lipka LJ, Suresh R, et al. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation.* 2003;107(19):2409–15.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

36. Barbosa SP, Lins LC, Fonseca FA, Matos LN, Aguirre AC, Bianco HT, et al. Effects of ezetimibe on markers of synthesis and absorption of cholesterol in high-risk patients with elevated C-reactive protein. *Life Sci.* 2013;92(14):845–51.
37. Bays HE, Ose L, Fraser N, Tribble DL, Quinto K, Reyes R, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, factorial design study to evaluate the lipid-altering efficacy and safety profile of the ezetimibe/simvastatin tablet compared with ezetimibe and simvastatin monotherapy in patients with primary hypercholesterolemia. *Clin Ther [Internet].* 2004;26(11):1758-1773. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00503236/full>
38. Barrios V, Amabile N, Paganelli F, Chen JW, Allen C, Johnson-Levonas AO, et al. Lipid-altering efficacy of switching from atorvastatin 10 mg/day to ezetimibe/simvastatin 10/20 mg/day compared to doubling the dose of atorvastatin in hypercholesterolaemic patients with atherosclerosis or coronary heart disease. *Int J Clin Pract.* 2005;59(12):1377–86.
39. Bardini G, Giorda CB, Pontiroli AE, Le Grazie C, Rotella CM. Ezetimibe + simvastatin versus doubling the dose of simvastatin in high cardiovascular risk diabetics: a multicenter, randomized trial (the LEAD study). *Cardiovasc Diabetol [Internet].* 2010;9:20. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00762577/full>
40. Bays HE, Davidson MH, Massaad R, Flaim D, Lowe RS, Tershakovec AM, et al. Safety and efficacy of ezetimibe added on to rosuvastatin 5 or 10 mg versus up-titration of rosuvastatin in patients with hypercholesterolemia (the ACTE Study). *American journal of cardiology [Internet].* 2011;108(4):523-530. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00799879/full>
41. Blagden MD, Chipperfield R. Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with atorvastatin in untreated patients with primary hypercholesterolemia and coronary heart disease. *Curr Med Res Opin [Internet].* 2007;23(4):767-775. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00579663/full>
42. Chenot F, Montant PF, Marcovitch O, Blaimont M, de Meester A, Descamps OS. Co-administration of ezetimibe and simvastatin in acute myocardial infarction. *Eur J Clin Invest [Internet].* 2007;37(5):357-363. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00609641/full>
43. Brohet C, Banai S, Alings AM, Massaad R, Davies MJ, Allen C. LDL-C goal attainment with the addition of ezetimibe to ongoing simvastatin treatment in coronary heart disease patients with hypercholesterolemia. *Curr Med Res Opin [Internet].* 2005;21(4):571-578. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00511828/full>
44. Carrillo-Ibarra S, Mir, a-Díaz AG, Sifuentes-Franco S, Cardona-Muñoz EG, Rodríguez-Carrizalez AD, et al. Effect of statins on oxidative DNA damage in diabetic polyneuropathy. *J Circ Biomark.* 2018;7:1849454418804099.
45. Foody JM, Brown W V, Zieve F, Adewale AJ, Flaim D, Lowe RS, et al. Safety and efficacy of ezetimibe/simvastatin combination versus atorvastatin alone in adults ≥65 years of

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

- age with hypercholesterolemia and with or at moderately high/high risk for coronary heart disease (the VYTEL study). American journal of cardiology [Internet]. 2010;106(9):1255-1263. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00772362/full>
46. Catapano AL, Vrablik M, Karpov Y, Berthou B, Loy M, Baccara-Dinet M. A Phase 3 Randomized Controlled Trial to Evaluate Efficacy and Safety of New-Formulation Zenon (Rosuvastatin/Ezetimibe Fixed-Dose Combination) in Primary Hypercholesterolemia Inadequately Controlled by Statins. J Cardiovasc Pharmacol Ther [Internet]. 2022;27:10742484221138284. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02499512/full>
47. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med. 2015;372(25):2387-97.
48. Brown W V, Foody JM, Zieve FJ, Tomassini JE, Shah A, Tershakovec AM. Inverse relationship between high-density lipoprotein cholesterol raising and high-sensitivity C-reactive protein reduction in older patients treated with lipid-lowering therapy. J Clin Lipidol [Internet]. 2016;10(1):116-123. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01137973/full>
49. Conard SE, Bays HE, Leiter LA, Bird SR, Rubino J, Lowe RS, et al. Efficacy and safety of ezetimibe added on to atorvastatin (20 mg) versus uptitration of atorvastatin (to 40 mg) in hypercholesterolemic patients at moderately high risk for coronary heart disease. American journal of cardiology [Internet]. 2008;102(11):1489-1494. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00665167/full>
50. Constance C, Westphal S, Chung N, Lund M, McCrary Sisk C, Johnson-Levonas AO, et al. Efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/20 and 10/40 mg compared with atorvastatin 20 mg in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Obes Metab [Internet]. 2007;9(4):575-584. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00617927/full>
51. Cruz-Fernández JM, Bedarida G V, Adgey J, Allen C, Johnson-Levonas AO, Massaad R. Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with ongoing atorvastatin therapy in achieving low-density lipoprotein goal in patients with hypercholesterolemia and coronary heart disease. Int J Clin Pract [Internet]. 2005;59(6):619-627. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00522202/full>
52. Goldberg AC, Sapre A, Liu J, Capece R, Mitchel YB. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Mayo Clin Proc [Internet]. 2004;79(5):620-629. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00469830/full>
53. Goldberg RB, Guyton JR, Mazzone T, Weinstock RS, Polis A, Edwards P, et al. Ezetimibe/simvastatin vs atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus and hypercholesterolemia: the VYTAL study. Mayo Clin Proc [Internet]. 2006;81(12):1579-

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

1588. Disponível em:  
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00574462/full>
54. Dagli N, Yavuzkir M, Karaca I. The effects of high dose pravastatin and low dose pravastatin and ezetimibe combination therapy on lipid, glucose metabolism and inflammation. *Inflammation* [Internet]. 2007;30(6):230-235. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00700021/full>
55. Deharo P, Pankert M, Quilici J, Grosdidier C, Verdier V, Bonnet G, et al. Safety and effectiveness of the association ezetimibe-statin (E-S) versus high dose rosuvastatin after acute coronary syndrome: the SAFE-ES study. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* [Internet]. 2014;63(4):222-227. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01022985/full>
56. El-Tamalawy MM, Ibrahim OM, Hassan TM, El-Barbari AA. Effect of Combination Therapy of Ezetimibe and Atorvastatin on Remnant Lipoprotein Versus Double Atorvastatin Dose in Egyptian Diabetic Patients. *J Clin Pharmacol*. 2018;58(1):34-41.
57. Hong SJ, Jeong HS, Ahn JC, Cha DH, Won KH, Kim W, et al. A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-blind, Active Comparator Clinical Trial to Compare the Efficacy and Safety of Combination Therapy With Ezetimibe and Rosuvastatin Versus Rosuvastatin Monotherapy in Patients With Hypercholesterolemia: I-ROSETTE (Ildong Rosuvastatin & Ezetimibe for Hypercholesterolemia) Randomized Controlled Trial. *Clin Ther*. 2018;40(2):226-241.e4.
58. Choi H, Kang SH, Jeong SW, Yoon CH, Youn TJ, Song WH, et al. Lipid-Lowering Efficacy of Combination Therapy With Moderate-Intensity Statin and Ezetimibe Versus High-Intensity Statin Monotherapy: A Randomized, Open-Label, Non-Inferiority Trial From Korea. *J Lipid Atheroscler* [Internet]. 2023;12(3):277-89. Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2026283171&from=export http://dx.doi.org/10.12997/JLA.2023.12.3.277>
59. Cho Y, Rhee H, Kim YE, Lee M, Lee BW, Kang ES, et al. Ezetimibe combination therapy with statin for non-alcoholic fatty liver disease: an open-label randomized controlled trial (ESSENTIAL study). *BMC Med* [Internet]. 2022;20(1):93. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02385913/full>
60. Choe J, Lee SH, Ahn J, Lee H, Oh JH, Choi J, et al. Effect of High-Intensity Rosuvastatin vs. Combination of Low-Intensity Rosuvastatin and Ezetimibe on HbA1c Levels in Patients without Diabetes: a Randomized IDEAL Trial. *J Clin Med* [Internet]. 2023;12(18). Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02600362/full>
61. Strony J, Yang B, Hanson ME, Veltri EP. Long-term safety and tolerability of ezetimibe coadministered with simvastatin in hypercholesterolemic patients: a randomized, 12-month double-blind extension study. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2008;24(11):3149-3157. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00786920/full>

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

62. Davidson MH, McGarry T, Bettis R, Melani L, Lipka LJ, LeBeaut AP, et al. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2002;40(12):2125-2134. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00412485/full>
63. Luo P, Wang L, Zhu H, Du S, Wang G, Ding S. Impact of atorvastatin combined with ezetimibe for the treatment of carotid atherosclerosis in patients with coronary heart disease. *Acta Cardiol Sin* [Internet]. 2016;32(5):578-585. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01735161/full>
64. Malina DM, Fonseca FA, Barbosa SA, Kasmas SH, Machado VA, França CN, et al. Additive effects of plant sterols supplementation in addition to different lipid-lowering regimens. *J Clin Lipidol*. 2015;9(4):542–52.
65. Masuda J, Tanigawa T, Yamada T, Nishimura Y, Sasou T, Nakata T, et al. Effect of combination therapy of ezetimibe and rosuvastatin on regression of coronary atherosclerosis in patients with coronary artery disease. *Int Heart J*. 2015;56(3):278–85.
66. Masana L, Mata P, Gagné C, Sirah W, Cho M, Johnson-Levonas AO, et al. Long-term safety and, tolerability profiles and lipid-modifying efficacy of ezetimibe coadministered with ongoing simvastatin treatment: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 48-week extension study. *Clin Ther* [Internet]. 2005;27(2):174-184. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00512469/full>
67. Matsue Y, Matsumura A, Suzuki M, Hashimoto Y, Yoshida M. Differences in action of atorvastatin and ezetimibe in lowering low-density lipoprotein cholesterol and effect on endothelial function: randomized controlled trial. *Circ J*. 2013;77(7):1791–8.
68. McCormack T, Harvey P, Gaunt R, Allgar V, Chipperfield R, Robinson P. Incremental cholesterol reduction with ezetimibe/simvastatin, atorvastatin and rosuvastatin in UK General Practice (IN-PRACTICE): randomised controlled trial of achievement of Joint British Societies (JBS-2) cholesterol targets. *Int J Clin Pract* [Internet]. 2010;64(8):1052-1061. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00804689/full>
69. McKenney JM, Jones PH, Bays HE, Knopp RH, Kashyap ML, Ruoff GE, et al. Comparative effects on lipid levels of combination therapy with a statin and extended-release niacin or ezetimibe versus a statin alone (the COMPELL study). *Atherosclerosis* [Internet]. 2007;192(2):432-437. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00586601/full>
70. Meaney A, Ceballos G, Asbun J, Solache G, Mendoza E, Vela A, et al. The VYtorin on Carotid intima-media thickness and overall arterial rigidity (VYCTOR) study. *J Clin Pharmacol*. 2009;49(7):838–47.
71. Florentin M, Liberopoulos EN, Moutzouri E, Rizos C V, Tselepis AD, Elisaf MS. The effect of simvastatin alone versus simvastatin plus ezetimibe on the concentration of small dense low-density lipoprotein cholesterol in subjects with primary hypercholesterolemia. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(3):685–92.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

72. Han JH, Joung KH, Lee JC, Kim OS, Choung S, Kim JM, et al. Comparative Efficacy of Rosuvastatin Monotherapy and Rosuvastatin/Ezetimibe Combination Therapy on Insulin Sensitivity and Vascular Inflammatory Response in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab J* [Internet]. 2024;48(1):112-121. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02651039/full>
73. Hong KS, Bang OY, Park JH, Jung JM, Lee SH, Song TJ, et al. Moderate-Intensity Rosuvastatin Plus Ezetimibe Versus High-Intensity Rosuvastatin for Target Low-Density Lipoprotein Cholesterol Goal Achievement in Patients With Recent Ischemic Stroke: a Randomized Controlled Trial. *J Stroke* [Internet]. 2023;25(2):242-250. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02637894/full>
74. Feldman T, Koren M, Insull Jr. W, McKenney J, Schrott H, Lewin A, et al. Treatment of high-risk patients with ezetimibe plus simvastatin co-administration versus simvastatin alone to attain National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III low-density lipoprotein cholesterol goals. *Am J Cardiol*. 2004;93(12):1481-6.
75. Garcia MM, Varela CG, Silva PF, Lima PR, Góes PM, Rodrigues MG, et al. Endothelial Effect of Statin Therapy at a High Dose Versus Low Dose Associated with Ezetimibe. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2016;106(4):279-288. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01153380/full>
76. Gaudiani LM, Lewin A, Meneghini L, Perevozskaya I, Plotkin D, Mitchel Y, et al. Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with simvastatin in thiazolidinedione-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab* [Internet]. 2005;7(1):88-97. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00503190/full>
77. Liberopoulos EN, Makariou SE, Moutzouri E, Kostapanos MS, Challa A, Elisaf M. Effect of simvastatin/ezetimibe 10/10 mg versus simvastatin 40 mg on serum vitamin D levels. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* [Internet]. 2013;18(3):229-233. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00874259/full>
78. Farnier M, Jones P, Severance R, Averna M, Steinhagen-Thiessen E, Colhoun HM, et al. Efficacy and safety of adding alirocumab to rosuvastatin versus adding ezetimibe or doubling the rosuvastatin dose in high cardiovascular-risk patients: the ODYSSEY OPTIONS II randomized trial. *Atherosclerosis* [Internet]. 2016;244:138-146. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01125809/full>
79. Oh M, Kim H, Shin EW, Sung C, Kim DH, Moon DH, et al. Comparison of High-Dose Rosuvastatin Versus Low-Dose Rosuvastatin Plus Ezetimibe on Carotid Atherosclerotic Plaque Inflammation in Patients with Acute Coronary Syndrome. *J Cardiovasc Transl Res*. 2020;13(6):900-7.
80. Moon JS, Park IR, Kim SS, Kim HS, Kim NH, Kim SG, et al. The Efficacy and Safety of Moderate-Intensity Rosuvastatin with Ezetimibe versus High-Intensity Rosuvastatin in High Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: a Randomized, Multicenter, Open, Parallel, Phase 4 Study. *Diabetes Metab J* [Internet]. 2023;47(6):818-825. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02633045/full>

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

81. Oh PC, Jang AY, Ha K, Kim M, Moon J, Suh SY, et al. Effect of Atorvastatin (10 mg) and Ezetimibe (10 mg) Combination Compared to Atorvastatin (40 mg) Alone on Coronary Atherosclerosis. *Am J Cardiol.* 2021;154:22–8.
82. Oh M, Kim H, Shin EW, Sung C, Kim DH, Moon DH, et al. Effects of ezetimibe/simvastatin 10/10 mg versus Rosuvastatin 10 mg on carotid atherosclerotic plaque inflammation. *BMC Cardiovasc Disord* [Internet]. 2019;19(1):201. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01990816/full>
83. Qian J, Li Z, Zhang X, Chen J, Ding C, Yang P, et al. Efficacy and Tolerability of Ezetimibe/Atorvastatin Fixed-dose Combination Versus Atorvastatin Monotherapy in Hypercholesterolemia: a Phase III, Randomized, Active-controlled Study in Chinese Patients. *Clin Ther* [Internet]. 2022;44(10):1282-1296. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02501647/full>
84. Piorkowski M, Fischer S, Stellbaum C, Jaster M, Martus P, Morguet AJ, et al. Treatment with ezetimibe plus low-dose atorvastatin compared with higher-dose atorvastatin alone: is sufficient cholesterol-lowering enough to inhibit platelets? *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(10):1035–42.
85. Pytel E, Bukowska B, Koter-Michalak M, Olszewska-Banaszczyk M, Gorzelak-Pabiś P, Broncel M. Effect of intensive lipid-lowering therapies on cholinesterase activity in patients with coronary artery disease. *Pharmacol Rep.* 2017;69(1):150–5.
86. Pearson TA, Denke MA, McBride PE, Battisti WP, Brady WE, Palmisano J. A community-based, randomized trial of ezetimibe added to statin therapy to attain NCEP ATP III goals for LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients: the ezetimibe add-on to statin for effectiveness (EASE) trial. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2005;80(5):587-595. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00515473/full>
87. Pesaro AE, Serrano Jr. C V, Fernandes JL, Cavalcanti AB, Campos AH, et al. Pleiotropic effects of ezetimibe/simvastatin vs. high dose simvastatin. *Int J Cardiol.* 2012;158(3):400–4.
88. Pinto LCS, Mello APQ, Izar MCO, Damasceno NRT, Neto AMF, França CN, et al. Main differences between two highly effective lipid-lowering therapies in subclasses of lipoproteins in patients with acute myocardial infarction. *Lipids Health Dis* [Internet]. 2021;20(1):124. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02336075/full>
89. Tan H, Liu L, Zheng Q, Zhang D, Liu Q, Cui D, et al. Effects of Combined Lipid-Lowering Therapy on Low-Density Lipoprotein Cholesterol Variability and Cardiovascular Adverse Events in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Adv Ther.* 2021;38(6):3389–98.
90. Sun C, Zheng W, Liang L, Liu Z, Sun W, Tang R. Ezetimibe Improves Rosuvastatin Effects on Inflammation and Vascular Endothelial Function in Acute Coronary Syndrome Patients Undergoing PCI. *J Interv Cardiol* [Internet]. 2021;2021:2995602. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02347393/full>
91. Teramoto T, Sawada T, Iwamoto K, Daida H. Clinical Efficacy and Tolerability of Ezetimibe in Combination With Atorvastatin in Japanese Patients With Hypercholesterolemia-Ezetimibe Phase IV Randomized Controlled Trial in Patients With Hypercholesterolemia.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

- Curr Ther Res Clin Exp [Internet]. 2012;73(1):16-40. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00896915/full>
92. 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;99(12):1706–13.
93. Miklishanskaya S V, Vlasik TN, Kheimets GI, Kukharchuk V V. The possibility of reducing the Lp-PLA2 mass level using simvastatin monotherapy and combination therapy with ezetimibe. Cor Vasa [Internet]. 2015;57(4):e257–64. Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L603967568&from=export http://dx.doi.org/10.1016/j.crvasa.2015.03.012>
94. Patel J V, Hughes EA. Efficacy, safety and LDL-C goal attainment of ezetimibe 10 mg-simvastatin 20 mg vs. placebo-simvastatin 20 mg in UK-based adults with coronary heart disease and hypercholesterolaemia. Int J Clin Pract [Internet]. 2006;60(8):914-921. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00576331/full>
95. Namal E, Sener N, Ulaş T, Akçalı Z, Oztekin E, Borlu F. [Effects of different statins, ezetimibe/simvastatin combination on hsCRP levels in unstable angina pectoris and non-ST elevation myocardial infarction patients: a randomized trial]. Anadolu Kardiyol Derg. 2011;11(8):703–10.
96. Nicholls SJ, Ray KK, Ballantyne CM, Beacham LA, Miller DL, Ruotolo G, et al. Comparative effects of cholesteryl ester transfer protein inhibition, statin or ezetimibe on lipid factors: the ACCENTUATE trial. Atherosclerosis [Internet]. 2017;261:12-18. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01370729/full>
97. Moreira FT, Ramos SC, Monteiro AM, Helfenstein T, Gidlund M, Damasceno NR, et al. Effects of two lipid lowering therapies on immune responses in hyperlipidemic subjects. Life Sci Sci [Internet]. 2014;98(2):83-87. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00982230/full>
98. Ose L, Johnson-Levonas A, Reyes R, Lin J, Shah A, Tribble D, et al. A multi-centre, randomised, double-blind 14-week extension study examining the long-term safety and efficacy profile of the ezetimibe/simvastatin combination tablet. Int J Clin Pract [Internet]. 2007;61(9):1469-1480. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00610845/full>
99. Okada K, Iwahashi N, Endo T, Himeno H, Fukui K, Kobayashi S, et al. Long-term effects of ezetimibe-plus-statin therapy on low-density lipoprotein cholesterol levels as compared with double-dose statin therapy in patients with coronary artery disease. Atherosclerosis [Internet]. 2012;224(2):454-456. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00879274/full>
100. Okada K, Kimura K, Iwahashi N, Endo T, Himeno H, Fukui K, et al. Clinical usefulness of additional treatment with ezetimibe in patients with coronary artery disease on statin therapy. - From the viewpoint of cholesterol metabolism. Circulation journal [Internet].

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

- 2011;75(10):2496-2504. Disponível em:  
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00840749/full>
101. Pytel E, Jackowska P, Chwatko G, Olszewska-Banaszczyk M, Koter-Michalak M, Kubalczyk P, et al. Intensive statin therapy, used alone or in combination with ezetimibe, improves homocysteine level and lipid peroxidation to a similar degree in patients with coronary artery diseases. *Pharmacol Rep [Internet]*. 2016;68(2):344-348. Disponível em:  
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01133797/full>
102. Ostad MA, Eggeling S, Tschentscher P, Schwedhelm E, Böger R, Wenzel P, et al. Flow-mediated dilation in patients with coronary artery disease is enhanced by high dose atorvastatin compared to combined low dose atorvastatin and ezetimibe: results of the CEZAR study. *Atherosclerosis [Internet]*. 2009;205(1):227-232. Disponível em:  
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00722164/full>
103. Ran D, Nie HJ, Gao YL, Deng SB, Du JL, Liu YJ, et al. A randomized, controlled comparison of different intensive lipid-lowering therapies in Chinese patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome (NSTE-ACS): Ezetimibe and rosuvastatin versus high-dose rosuvastatin. *Int J Cardiol [Internet]*. 2017;235:49-55. Disponível em:  
<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L614754358&from=export http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.02.099>
104. Ren Y, Zhu H, Fan Z, Gao Y, Tian N. Comparison of the effect of rosuvastatin versus rosuvastatin/ezetimibe on markers of inflammation in patients with acute myocardial infarction. *Exp Ther Med*. 2017;14(5):4942-50.
105. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, Fialkow J, Neutel JM, Ramstad D, et al. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311(18):1870-82.
106. Rodney RA, Sugimoto D, Wagman B, Zieve F, Kerzner B, Strony J, et al. Efficacy and safety of coadministration of ezetimibe and simvastatin in African-American patients with primary hypercholesterolemia. *J Natl Med Assoc [Internet]*. 2006;98(5):772-778. Disponível em:  
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00556745/full>
107. Roeters van Lennep HW, Liem AH, Dunselman PH, Dallinga-Thie GM, Zwinderman AH, Jukema JW. The efficacy of statin monotherapy uptitration versus switching to ezetimibe/simvastatin: results of the EASEGO study. *Curr Med Res Opin [Internet]*. 2008;24(3):685-694. Disponível em:  
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00637625/full>
108. Rosen JB, Jimenez JG, Pirags V, Vides H, Hanson ME, Massaad R, et al. A comparison of efficacy and safety of an ezetimibe/simvastatin combination compared with other intensified lipid-lowering treatment strategies in diabetic patients with symptomatic cardiovascular disease. *Diab Vasc Dis Res*. 2013;10(3):277-86.
109. Rotella CM, Zaninelli A, Le Grazie C, Hanson ME, Gensini GF. Ezetimibe/simvastatin vs simvastatin in coronary heart disease patients with or without diabetes. *Lipids Health Dis*

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

- [Internet]. 2010;9:80. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00768488/full>
110. Ruggenenti P, Cattaneo D, Rota S, Iliev I, Parvanova A, Diadei O, et al. Effects of combined ezetimibe and simvastatin therapy as compared with simvastatin alone in patients with type 2 diabetes: a prospective randomized double-blind clinical trial. *Diabetes Care* [Internet]. 2010;33(9):1954-1956. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00768015/full>
111. Rudofsky G, Reismann P, Groener JB, Djuric Z, Fleming T, Metzner C, et al. Identical LDL-cholesterol lowering but non-identical effects on NF-κB activity: high dose simvastatin vs combination therapy with ezetimibe. *Atherosclerosis* [Internet]. 2012;223(1):190-196. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00904378/full>
112. Saeedi R, Johns K, Frohlich J, Bennett MT, Bondy G. Lipid lowering efficacy and safety of Ezetimibe combined with rosuvastatin compared with titrating rosuvastatin monotherapy in HIV-positive patients. *Lipids Health Dis* [Internet]. 2015;14:57. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01257457/full>
113. Shankar PK, Bhat R, Prabhu M, Reddy BP, Reddy MS, Reddy M. Efficacy and tolerability of fixed-dose combination of simvastatin plus ezetimibe in patients with primary hypercholesterolemia: Results of a multicentric trial from India. *J Clin Lipidol*. 2007;1(4):264–70.
114. Settergren M, Böhm F, Rydén L, Pernow J. Cholesterol lowering is more important than pleiotropic effects of statins for endothelial function in patients with dysglycaemia and coronary artery disease. *Eur Heart J* [Internet]. 2008;29(14):1753-1760. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00648273/full>
115. Settergren M, Böhm F, Rydén L, Pernow J, Kalani M. Lipid lowering versus pleiotropic effects of statins on skin microvascular function in patients with dysglycaemia and coronary artery disease. *J Intern Med* [Internet]. 2009;266(5):492-498. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00728372/full>
116. Siddiqi SS, Misbahuddin, Ahmad F, Rahman SZ, Khan AU. Dyslipidemic drugs in metabolic syndrome. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013;17(3):472–9.
117. Stein E, Stender S, Mata P, Sager P, Ponsonnet D, Melani L, et al. Achieving lipoprotein goals in patients at high risk with severe hypercholesterolemia: efficacy and safety of ezetimibe co-administered with atorvastatin. *Am Heart J*. 2004;148(3):447–55.
118. Su Q, Liu Y, Zhang G, Xu L, Wang M, Mei S, et al. Efficacy and Safety of Single-Pill Combination of Rosuvastatin and Ezetimibe in Chinese Patients with Primary Hypercholesterolemia Inadequately Controlled by Statin Treatment (ROZEL): a Randomized, Double-Blind, Double Dummy, Active-Controlled Phase 3 Clinical Trial. *Adv Ther* [Internet]. 2023;40(12):5285-5299. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02608769/full>

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

119. Ueda Y, Hiro T, Hirayama A, Komatsu S, Matsuoka H, Takayama T, et al. Effect of Ezetimibe on Stabilization and Regression of Intracoronary Plaque - The ZIPANGU Study. *Circ J.* 2017;81(11):1611–9.
120. Sharp Collaborative G. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J.* 2010;160(5):785–794.e10.
121. Undas A, Machnik A, Potaczek DP, Wypasek E, Zmudka K, Tracz W. Ezetimibe combined with simvastatin compared with simvastatin alone results in a greater suppression of oxidative stress and enhanced fibrinolysis in patients after acute coronary events. *J Cardiovasc Pharmacol* [Internet]. 2011;58(2):167–172. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00811811/full>
122. Torimoto K, Okada Y, Mori H, Hajime M, Tanaka K, Kurozumi A, et al. Efficacy of combination of Ezetimibe 10 mg and rosuvastatin 2.5 mg versus rosuvastatin 5 mg monotherapy for hypercholesterolemia in patients with type 2 diabetes. *Lipids Health Dis* [Internet]. 2013;12:137. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01121436/full>
123. Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, Shimomura H, Yamashita T, Yamanaga K, et al. Impact of Dual Lipid-Lowering Strategy With Ezetimibe and Atorvastatin on Coronary Plaque Regression in Patients With Percutaneous Coronary Intervention: the Multicenter Randomized Controlled PRECISE-IVUS Trial. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2015;66(5):495–507. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01091448/full>
124. Villegas-Rivera G, Roman-Pintos LM, Cardona-Munoz EG, Arias-Carvajal O, Rodriguez-Carrizalez AD, Troyo-Sanroman R, et al. Effects of ezetimibe/simvastatin and rosuvastatin on oxidative stress in diabetic neuropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2015;2015:756294. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01090712/full>
125. Wang L, Tang X. Implications of Ezetimibe in Combination with Low- to Moderate-Intensity Atorvastatin Adjuvant Aspirin Therapy for Cerebrovascular Disease. *Comput Math Methods Med.* 2022;2022:3369226.
126. Wang J, Ai XB, Wang F, Zou YW, Li L, Yi XL. Efficacy of ezetimibe combined with atorvastatin in the treatment of carotid artery plaque in patients with type 2 diabetes mellitus complicated with coronary heart disease. *International angiology* [Internet]. 2017;36(5):467–473. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01403838/full>
127. West AM, Anderson JD, Meyer CH, Epstein FH, Wang H, Hagspiel KD, et al. The effect of ezetimibe on peripheral arterial atherosclerosis depends upon statin use at baseline. *Atherosclerosis* [Internet]. 2011;218(1):156–162. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00831707/full>
128. Winkler K, Jacob S, Schewe T, Putz G, Hoffmann MM, Konrad T. Ezetimibe alone and in combination lowers concentrations of small, dense low density lipoproteins in type 2

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

- diabetes mellitus. *Atheroscler Suppl* [Internet]. 2011;12(1):20-21. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01032197/full>
129. Wu NQ, Guo YL, Zhu CG, Gao Y, Zhao X, Sun D, et al. Comparison of statin plus ezetimibe with double-dose statin on lipid profiles and inflammation markers. *Lipids Health Dis* [Internet]. 2018;17(1):265. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01667407/full>
130. Yamazaki D, Ishida M, Watanabe H, Nobori K, Oguma Y, Terata Y, et al. Comparison of anti-inflammatory effects and high-density lipoprotein cholesterol levels between therapy with quadruple-dose rosuvastatin and rosuvastatin combined with ezetimibe. *Lipids Health Dis* [Internet]. 2013;12:9. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00864194/full>
131. Yang YJ, Lee SH, Kim BS, Cho YK, Cho HJ, Cho KI, et al. Combination Therapy of Rosuvastatin and Ezetimibe in Patients with High Cardiovascular Risk. *Clin Ther* [Internet]. 2017;39(1):107-117. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01413572/full>
132. Yokote K, Kanada S, Matsuoka O, Sekino H, Imai K, Tabira J, et al. Efficacy and Safety of Bococizumab (RN316/PF-04950615), a Monoclonal Antibody Against Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9, in Hypercholesterolemic Japanese Subjects Receiving a Stable Dose of Atorvastatin or Treatment-Naïve - Results From a Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study. *Circulation journal* [Internet]. 2017;81(10):1496-1505. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01423181/full>
133. Yu CC, Lai WT, Shih KC, Lin TH, Lu CH, Lai HJ, et al. Efficacy, safety and tolerability of ongoing statin plus ezetimibe versus doubling the ongoing statin dose in hypercholesterolemic Taiwanese patients: an open-label, randomized clinical trial. *BMC Res Notes* [Internet]. 2012;5:251. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00848567/full>
134. Zhang J, Long M, Yu Y. The effects of additional ezetimibe treatment to baseline rosuvastatin on circulating PCSK9 among patients with stable angina. *J Thorac Dis* [Internet]. 2017;9(5):1226-33. Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L616582702&from=export http://dx.doi.org/10.21037/jtd.2017.03.186>
135. Zieve F, Wenger NK, Ben-Yehuda O, Constance C, Bird S, Lee R, et al. Safety and efficacy of ezetimibe added to atorvastatin versus up titration of atorvastatin to 40 mg in Patients > or = 65 years of age (from the ZETia in the ELDerly [ZETELD] study). *American journal of cardiology* [Internet]. 2010;105(5):656-663. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00804079/full>
136. Zubaid M, Shakir DK, Bazargani N, Binbrek A, Gopal R, Al-Tamimi O, et al. Effect of ezetimibe coadministration with simvastatin in a Middle Eastern population: a prospective, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2008;9(7):688-93.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

137. Wang X, Zhao X, Li L, Yao H, Jiang Y, Zhang J. Effects of Combination of Ezetimibe and Rosuvastatin on Coronary Artery Plaque in Patients with Coronary Heart Disease. *Heart Lung Circ.* 2016;25(5):459–65.
138. Luo P, Li L, Wang LX, Zhu HH, Du S, Wu SL, et al. Effects of atorvastatin in combination with ezetimibe on carotid atherosclerosis in elderly patients with hypercholesterolemia. *Genet Mol Res.* 2014;13(2):2377–84.
139. Lin H, Zhang YM. The effect of Ezetimibe and Simvastatin Combination Therapy on percutaneous coronary intervention patients. *Int J Cardiol* [Internet]. 2017;242:1-3. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01458531/full>
140. Lin L, Luo S, Cai K, Huang H, Liang H, Zhong L, et al. The Effectiveness and Safety of Intensive Lipid-Lowering with Different Rosuvastatin-Based Regimens in Patients at High Cardiovascular Disease Risk: a Nonblind, Randomized, Controlled Trial. *Rev Cardiovasc Med* [Internet]. 2023;24(8). Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02611552/full>
141. Lins LC, França CN, Fonseca FA, Barbosa SP, Matos LN, Aguirre AC, et al. Effects of ezetimibe on endothelial progenitor cells and microparticles in high-risk patients. *Cell Biochem Biophys.* 2014;70(1):687–96.
142. Liu B, Che W, Yan H, Zhu W, Wang H. Effects of rosuvastatin vs. simvastatin/ezetimibe on arterial wall stiffness in patients with coronary artery disease. *Intern Med.* 2013;52(24):2715–9.
143. Liu PY, Liu YW, Lin LJ, Chen JH, Liao JK. Evidence for statin pleiotropy in humans: differential effects of statins and ezetimibe on rho-associated coiled-coil containing protein kinase activity, endothelial function, and inflammation. *Circulation* [Internet]. 2009;119(1):131-138. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00668719/full>
144. Liu Z, Hao H, Yin C, Chu Y, Li J, Xu D. Therapeutic effects of atorvastatin and ezetimibe compared with double-dose atorvastatin in very elderly patients with acute coronary syndrome. *Oncotarget.* 2017;8(25):41582–9.
145. Liu C, Liu Q, Xiao X. Effectiveness and safety of combinational therapy compared with intensified statin monotherapy in patients with coronary heart disease. *Exp Ther Med* [Internet]. 2018;15(6):4683–8. Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L622057195&from=export http://dx.doi.org/10.3892/etm.2018.6024>
146. Bays H, Conard S, Leiter LA, Bird S, Jensen E, Hanson ME, et al. Are post-treatment low-density lipoprotein subclass pattern analyses potentially misleading? *Lipids Health Dis* [Internet]. 2010;9:136. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00770993/full>
147. Leiter LA, Bays H, Conard S, Bird S, Rubino J, Hanson ME, et al. Efficacy and safety of ezetimibe added on to atorvastatin (40 mg) compared with uptitration of atorvastatin (to 80 mg) in hypercholesterolemic patients at high risk of coronary heart disease. *American*

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

- journal of cardiology [Internet]. 2008;102(11):1495-1501. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00665166/full>
148. Lee JH, Kang HJ, Kim HS, Sohn DW, Oh BH, Park YB. Effects of ezetimibe/simvastatin 10/20 mg vs. atorvastatin 20 mg on apolipoprotein B/apolipoprotein A1 in Korean patients with type 2 diabetes mellitus: results of a randomized controlled trial. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2013;13(5):343–51.
149. Lee J, Hwang YC, Lee WJ, Won JC, Song KH, Park CY, et al. Comparison of the Efficacy and Safety of Rosuvastatin/Ezetimibe Combination Therapy and Rosuvastatin Monotherapy on Lipoprotein in Patients With Type 2 Diabetes: Multicenter Randomized Controlled Study. *Diabetes Therapy* [Internet]. 2020;11(4):859–71. Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2004294950&from=export http://dx.doi.org/10.1007/s13300-020-00778-1>
150. Lee SA, Kim W, Hong TJ, Ahn Y, Kim MH, Hong SJ, et al. Effects of Fixed-dose Combination of Low-intensity Rosuvastatin and Ezetimibe Versus Moderate-intensity Rosuvastatin Monotherapy on Lipid Profiles in Patients With Hypercholesterolemia: A Randomized, Double-blind, Multicenter, Phase III Study. *Clin Ther.* 2021;43(9):1573–89.
151. Lee SH, Park S, Kang SM, Jang Y, Chung N, Choi D. Effect of atorvastatin monotherapy and low-dose atorvastatin/ezetimibe combination on fasting and postprandial triglycerides in combined hyperlipidemia. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2012;17(1):65–71.
152. Krysiak R, Okopien B. The effect of ezetimibe and simvastatin on monocyte cytokine release in patients with isolated hypercholesterolemia. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2011;57(4):505–12.
153. Krysiak R, Zmuda W, Okopien B. The effect of ezetimibe, administered alone or in combination with simvastatin, on lymphocyte cytokine release in patients with elevated cholesterol levels. *J Intern Med.* 2012;271(1):32–42.
154. Krysiak R, Zmuda W, Okopien B. The effect of ezetimibe, administered alone or in combination with simvastatin, on lymphocyte cytokine release in patients with elevated cholesterol levels. *J Intern Med.* 2012;271(1):32–42.
155. Lee CJ, Choi S, Cheon DH, Kim KY, Cheon EJ, Ann SJ, et al. Effect of two lipid-lowering strategies on high-density lipoprotein function and some HDL-related proteins: a randomized clinical trial. *Lipids Health Dis* [Internet]. 2017;16(1):49. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01378962/full>
156. Jackowska P, Pytel E, Koter-Michalak M, Olszewska-Banaszczyk M, Legęza A, Broncel M. The Effect of Combined Ezetimibe/Atorvastatin Therapy vs. Atorvastatin Monotherapy on the Erythrocyte Membrane Structure in Patients with Coronary Artery Disease: A Pilot Study. *Adv Clin Exp Med.* 2016;25(3):433–9.
157. Japaridze L, Sadunishvili M. The short-term effect of atorvastatin plus ezetimibe therapy versus atorvastatin monotherapy on clinical outcome in acute coronary syndrome patients by gender. *Kardiol Pol* [Internet]. 2017;75(8):770-778. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01405760/full>

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

158. Japaridze L, Sadunishvili M, Megreladze I. COMBINATION THERAPY EFFECTIVENESS OF EZETIMIBE AND ATORVASTATIN IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME. Georgian Med News [Internet]. 2016;(252):15-22. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01307429/full>
159. Hwang YC, Jun JE, Jeong IK, Ahn KJ, Chung HY. Comparison of the Efficacy of Rosuvastatin Monotherapy 20 mg with Rosuvastatin 5 mg and Ezetimibe 10 mg Combination Therapy on Lipid Parameters in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab J.* 2019;43(5):582–9.
160. Hougaard M, Hansen HS, Thayssen P, Antonsen L, Junker A, Veien K, et al. Influence of ezetimibe in addition to high-dose atorvastatin therapy on plaque composition in patients with ST-segment elevation myocardial infarction assessed by serial intravascular ultrasound with iMap: the OCTIVUS trial. *Cardiovascular revascularization medicine [Internet].* 2017;18(2):110-117. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01335405/full>
161. Joshi S, Sharma R, Rao HK, Narang U, Gupta N. Efficacy of combination therapy of rosuvastatin and ezetimibe vs rosuvastatin monotherapy on lipid profile of patients with coronary artery disease. *Journal of clinical and diagnostic research [Internet].* 2017;11(12):OC28-OC31. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01452190/full>
162. Kanat M, Serin E, Tunckale A, Yildiz O, Sahin S, Bolayirli M, et al. A multi-center, open label, crossover designed prospective study evaluating the effects of lipid lowering treatment on steroid synthesis in patients with Type 2 diabetes (MODEST Study). *J Endocrinol Invest.* 2009;32(10):852–6.
163. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF, et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *New England journal of medicine [Internet].* 2008;358(14):1431-1443. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00631054/full>
164. Kim KJ, Kim SH, Yoon YW, Rha SW, Hong SJ, Kwak CH, et al. Effect of fixed-dose combinations of ezetimibe plus rosuvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: MRS-ROZE (Multicenter Randomized Study of ROsuvastatin and eZEtimibe). *Cardiovasc Ther.* 2016;34(5):371–82.
165. Kim W, Yoon YE, Shin SH, Bae JW, Hong BK, Hong SJ, et al. Efficacy and Safety of Ezetimibe and Rosuvastatin Combination Therapy Versus Those of Rosuvastatin Monotherapy in Patients With Primary Hypercholesterolemia. *Clin Ther [Internet].* 2018;40(6):993-1013. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01605856/full>
166. Kim BK, Hong SJ, Lee YJ, Hong SJ, Yun KH, Hong BK, et al. Long-term efficacy and safety of moderate-intensity statin with ezetimibe combination therapy versus high-intensity statin monotherapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease (RACING): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet.* 2022;400(10349):380–90.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

167. Kouvelos GN, Arnaoutoglou EM, Matsagkas MI, Kostara C, Gartzonika C, Bairaktari ET, et al. Effects of rosuvastatin with or without ezetimibe on clinical outcomes in patients undergoing elective vascular surgery: results of a pilot study. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2013;18(1):5–12.
168. Lee SH, Kang SM, Park S, Jang Y, Chung N, Choi D. The effects of statin monotherapy and low-dose statin/ezetimibe on lipoprotein-associated phospholipase A<sub>2</sub>. *Clin Cardiol.* 2011;34(2):108–12.
169. Vaverkova H, Farnier M, Averna M, Missault L, Viigimaa M, Dong Q, et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/20 mg compared to rosuvastatin 10 mg in high-risk patients with and without type 2 diabetes mellitus inadequately controlled despite prior statin monotherapy. *Cardiovasc Ther.* 2012;30(2):61–74.
170. Farnier M, Volpe M, Massaad R, Davies MJ, Allen C. Effect of co-administering ezetimibe with on-going simvastatin treatment on LDL-C goal attainment in hypercholesterolemic patients with coronary heart disease. *Int J Cardiol.* 2005;102(2):327–32.
171. Farnier M, Averna M, Missault L, Vaverkova H, Viigimaa M, Massaad R, et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/20 mg compared with rosuvastatin 10 mg in high-risk hypercholesterolaemic patients inadequately controlled with prior statin monotherapy - The IN-CROSS study. *Int J Clin Pract.* 2009;63(4):547–59.
172. Madan M, Vira T, Rampakakis E, Gupta A, Khithani A, Balleza L, et al. A Randomized Trial Assessing the Effectiveness of Ezetimibe in South Asian Canadians with Coronary Artery Disease or Diabetes: The INFINITY Study. *Adv Prev Med [Internet].* 2012;2012:103728. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02552584/full>
173. Bays HE, Averna M, Majul C, Muller-Wieland D, De Pellegrin A, Gizek H, et al. Efficacy and safety of ezetimibe added to atorvastatin versus atorvastatin uptitration or switching to rosuvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *American Journal of Cardiology.* 2013;112(12).
174. Hamdan R, Hajj F, Kadry Z, Kassab R, Salame E, Aboujaoude S, et al. Benefit and tolerability of the coadministration of ezetimibe and atorvastatin in acute coronary syndrome patients. *Journal medical libanais The Lebanese medical journal [Internet].* 2011;59(2):65-69. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00798446/full>
175. Cno YK, Hur SH, Han CDK, Park HS, Yoon HJ, Kim H, et al. Comparison of ezetimibe/simvastatin 10/20 mg versus atorvastatin 20 mg in achieving a target low density lipoprotein-cholesterol goal for patients with very high risk. *Korean Circ J.* 2011;41(3).
176. Lv X, Liu X, Peng Y, Li W, Wang J, Chen X, et al. Medium-intensity statin with ezetimibe versus high-intensity statin in acute ischemic cerebrovascular disease (MESIA): A randomized clinical trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2024;33(5):107647.
177. Hing Ling P, Civeira F, Dan A, Hanson ME, Massaad R, De Tillegem C, et al. Ezetimibe/simvastatin 10/40 mg versus atorvastatin 40 mg in high cardiovascular risk
- Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

- patients with primary hypercholesterolemia: A randomized, double-blind, active-controlled, multicenter study. *Lipids Health Dis.* 2012;11.
178. Melani L, Mills R, Hassman D, Lipetz R, Lipka L, LeBeaut A, et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia: A prospective, randomized, double-blind trial. *Eur Heart J.* 2003;24(8).
179. Polis AB, Abate N, Catapano AL, Ballantyne CM, Davidson MH, Smugar SS, et al. Low-density lipoprotein cholesterol reduction and goal achievement with ezetimibe/simvastatin versus atorvastatin or rosuvastatin in patients with diabetes, metabolic syndrome, or neither disease, stratified by national cholesterol education program risk category. *Metab Syndr Relat Disord.* 2009;7(6).
180. Rosen JB, Jimenez JG, Pirags V, Vides H, Massaad R, Hanson ME, et al. Consistency of effect of ezetimibe/simvastatin compared with intensified lipid-lowering treatment strategies in obese and non-obese diabetic subjects. *Lipids Health Dis.* 2013;12(1).
181. Sasaki J, Otonari T, Sawayama Y, Hata S, Oshima Y, Saikawa T, et al. Double-dose pravastatin versus add-on ezetimibe with low-dose pravastatin - effects on LDL cholesterol, cholesterol absorption, and cholesterol synthesis in Japanese patients with hypercholesterolemia (PEAS study). *J Atheroscler Thromb.* 2012;19(5).
182. Kim TO, Lee K, Cho J, Yoon H, Park T, Choi JH, et al. Efficacy and safety of low-dose atorvastatin plus ezetimibe for primary hypercholesterolemia: A randomized, double-blind, multicenter phase 3 trial. *Lipids.* 18 de abril de 2025;
183. Ki Y, Kim W, Lee KH, Han S, Kim Y, Doh J, et al. Lipid-Lowering Effect and Safety of Ezetimibe and Atorvastatin 5 mg in Patients With Primary Hypercholesterolemia or Mixed Dyslipidemia: A Randomized, Double-Blind, Parallel, Multicenter, Phase 3 Clinical Trial. *Clin Cardiol.* 13 de maio de 2025;48(5).
184. Farshidi H, Bijani B, Sobhani SA, Dastsouz F, Abbaszadeh S. Comparison of ezetimibe and atorvastatin versus atorvastatin alone on short-term major adverse cardiac events after percutaneous coronary intervention, a double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *Trials.* 28 de março de 2025;26(1):108.
185. Choi HI, Oh SJ, Jo YH, Park YH, Park YH, Yang TH, et al. Comparison of rosuvastatin 10 mg plus ezetimibe versus rosuvastatin 20 mg in atherosclerotic cardiovascular disease and type 2 diabetes. *Sci Rep.* 8 de maio de 2025;15(1):16012.
186. Cha J, Kim JH, Hong SJ, Lim S, Joo HJ, Park JH, et al. Safety and efficacy of moderate-intensity statin with ezetimibe in elderly patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *J Intern Med.* 22 de abril de 2025;297(4):400–8.
187. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *The Lancet.* novembro de 2010;376(9753):1670–81.
188. Ennezat PV, Guerbaai RA, Maréchaux S, Le Jemtel TH, François P. Extent of Low-density Lipoprotein Cholesterol Reduction and All-cause and Cardiovascular Mortality Benefit: A

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

- Systematic Review and Meta-analysis. J Cardiovasc Pharmacol. janeiro de 2023;81(1):35–44.
189. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J. 21 de agosto de 2017;38(32):2459–72.
  190. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 1º de janeiro de 2020;41(1):111–88.
  191. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 132 p.
  192. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) statement: updated reporting guidance for health economic evaluations. BMC Med [Internet]. 12 de janeiro de 2022;20(1):23. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC8753858>
  193. Précoma DB, Oliveira GMM de, Simão AF, Dutra OP, Coelho-Filho OR, Izar MC de O, et al. Updated Cardiovascular Prevention Guideline of the Brazilian Society of Cardiology - 2019. Arq Bras Cardiol. 2019;
  194. Faludi A, Izar M, Saraiva J, Chacra A, Bianco H, Afiune Neto A, et al. ATUALIZAÇÃO DA DIRETRIZ BRASILEIRA DE DISLIPIDEMIAS E PREVENÇÃO DA ATEROSCLEROSE - 2017. Arq Bras Cardiol. 2017;109(1).
  195. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary. J Am Coll Cardiol. junho de 2019;73(24):3168–209.
  196. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. IBGE. Em 2019, expectativa de vida era de 76,6 anos [Internet]. Agência IBGE notícias. 2020 [citado 16 de novembro de 2022]. Disponível em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/29502-em-2019-expectativa-de-vida-era-de-76-6-anos>
  197. Brasil. Ministério da Saúde. BPS - Banco de Preços em saúde [Internet]. 2023 [citado 29 de novembro de 2023]. Disponível em: <http://bps.saude.gov.br>
  198. Brasil. Ministério da Saúde. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [Internet]. Ministério da Saúde. DATASUS. 2023 [citado 5 de outubro de 2023]. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/procedimento/exibir/0301040036/08/2023>

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

199. Brasil. Ministério da Saúde. Tab para Windows - TabWin [Internet]. 2024 [citado 24 de maio de 2024]. Disponível em: <http://siab.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=060805&item=1>
200. Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Oswaldo Cruz. Contas do SUS na perspectiva da contabilidade internacional: Brasil, 2010-2014 [Internet]. Brasília; 2018. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/contas\\_SUS\\_perspectiva\\_contabilidade\\_internacional\\_2010\\_2014.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/contas_SUS_perspectiva_contabilidade_internacional_2010_2014.pdf)
201. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: A systematic review and meta-analysis. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2016;316(12).
202. Vaduganathan M, Mensah GA, Turco JV, Fuster V, Roth GA. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk. *J Am Coll Cardiol*. dezembro de 2022;80(25):2361–71.
203. Brasil. Ministério da Saúde. IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo 2022 [Internet]. 2022 [citado 1º de julho de 2024]. Disponível em: <https://censo2022.ibge.gov.br/panorama/>
204. Win ZM, Mao W, Traill T, Kyaw ZL, Paing PY, Ogbuoji O, et al. Cost-effectiveness and budget impact analysis of screening and preventive interventions for cardiovascular disease in Myanmar: an economic modelling study. *The Lancet Regional Health - Southeast Asia*. julho de 2024;26:100394.
205. Ribeiro RA, Duncan BB, Ziegelmann PK, Stella SF, Vieira JL da C, Restelatto LMF, et al. Cost-Effectiveness of High, Moderate and Low-Dose Statins in the Prevention of Vascular Events in the Brazilian Public Health System. *Arq Bras Cardiol*. 2014;
206. Kohli-Lynch CN, Lewsey J, Boyd KA, French DD, Jordan N, Moran AE, et al. Beyond 10-Year Risk: A Cost-Effectiveness Analysis of Statins for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Circulation*. 26 de abril de 2022;145(17):1312–23.
207. Pinto CG, Carrageta MO, Miguel LS. Cost-Effectiveness of Rosuvastatin in the Prevention of Ischemic Heart Disease in Portugal. *Value in Health*. março de 2008;11(2):154–9.
208. Mihaylova B, Wu R, Zhou J, Williams C, Schlackow I, Emberson J, et al. Lifetime effects and cost-effectiveness of standard and higher-intensity statin therapy across population categories in the UK: a microsimulation modelling study. *The Lancet Regional Health - Europe*. maio de 2024;40:100887.
209. Brasil. Ministério da Saúde. O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: recomendações da comissão nacional de incorporação de tecnologias no SUS [Internet]. Brasília; 2022. Disponível em: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/pdf/2022/20221106\\_relatorio-uso-de-limiares-de-custo-efetividade-nas-decisoes-em-saude.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/pdf/2022/20221106_relatorio-uso-de-limiares-de-custo-efetividade-nas-decisoes-em-saude.pdf)
210. Eddy DM, Hollingsworth W, Caro JJ, Tsevat J, McDonald KM, Wong JB, et al. Model transparency and validation: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--7. *Value Health*. setembro de 2012;15(6):843–50.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

211. Stout NK, Knudsen AB, Kong CY, McMahon PM, Gazelle GS. Calibration Methods Used in Cancer Simulation Models and Suggested Reporting Guidelines. *Pharmacoconomics*. julho de 2009;27(7):533–45.
212. Malta DC, Pinheiro PC, De Andrade FMD, Sardinha LMV, Matoso LF, Caixeta RDB, et al. População com risco cardiovascular elevado em uso de medicamento e aconselhamento: a situação do Brasil em relação à meta mundial, 2014-2015. *Epidemiologia e Serviços de Saúde* [Internet]. 11 de junho de 2021 [citado 4 de julho de 2025];30(2):e2020369. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ress/a/6QZht84mNgZVcq7dJf4jCBg/?lang=pt>
213. Brasil. Ministério da Saude. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário: Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Série A: Normas e Manuais Técnicos. 2012.
214. Cesena FHY, Valente VA, Santos RD, Bittencourt MS. Risco Cardiovascular e Elegibilidade Para Estatina na Prevenção Primária: Comparação Entre a Diretriz Brasileira e a Diretriz da AHA/ACC. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 1º de setembro de 2020 [citado 4 de julho de 2025];115(3):440. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9363097/>
215. ANMAT. ANMAT - Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Disponível em: <https://www.argentina.gob.ar/anmat>.
216. Cadth. Emerging Drug List EZETIMIBE. [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/108\\_No27\\_ezetimibe%20\\_edrug\\_e.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/108_No27_ezetimibe%20_edrug_e.pdf). 2002.
217. NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng238/resources/cardiovascular-disease-risk-assessment-and-reduction-including-lipid-modification-pdf-66143902851781>. Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification. 2023.
218. PBAC. Ezetimibe. <https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/PICMI?OpenForm&t=&q=ezetimibe>. 2024.
219. SMC. ezetimibe (Ezetrol). <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ezetimibe-ezetrol-fullsubmission-6103/>. 2003.
220. Oliveira GMM de, Brant LCC, Polanczyk CA, Malta DC, Biolo A, Nascimento BR, et al. Cardiovascular Statistics - Brazil 2023. *Arq Bras Cardiol*. 1º de fevereiro de 2024;121(2):e20240079.
221. Home | Beta ClinicalTrials.gov [Internet]. [citado 1º de julho de 2023]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>
222. Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T PM. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2 (updated February 2021) [Internet]. Handbook. 2021 [citado 1º de julho de 2023]. Disponível em: <https://training.cochrane.org/handbook/current>

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

223. Lee JH, Shin DH, Kim BK, Ko YG, Choi D, Jang Y, et al. Early Effects of Intensive Lipid-Lowering Treatment on Plaque Characteristics Assessed by Virtual Histology Intravascular Ultrasound. *Yonsei Med J.* 2016;57(5):1087–94.
224. Ministério da Saúde. SIGTAP. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>.
225. Nicolau JC, Feitosa GS, Petriz JL, Furtado RH de M, Précoma DB, Lemke W, et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Angina Instável e Infarto Agudo do Miocárdio sem Supradesnível do Segmento ST – 2021. *Arq Bras Cardiol [Internet]*. 15 de julho de 2021 [citado 7 de julho de 2024];117(1):181–264. Disponível em: <https://abccardiol.org/article/diretrizes-da-sociedade-brasileira-de-cardiologia-sobre-angina-instavel-e-infarto-agudo-do-miocardio-sem-supradesnivel-do-segmento-st-2021/>

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

## APÊNDICE 1 – Métodos da síntese de evidências clínicas

### Critérios de elegibilidade

#### Critérios de inclusão

##### População

A população priorizada neste PTC é composta por adultos, acima de 18 anos, com alto e muito alto risco cardiovascular. Foram definidos, como alto risco, os indivíduos em prevenção primária que apresentam condições agravantes, com base em dados clínicos ou evidências de aterosclerose subclínica, ou  $\text{LDL-c} \geq 190 \text{ mg/dL}$ . Enquanto isso, os indivíduos com muito alto risco foram aqueles com doença aterosclerótica significativa com ou sem eventos clínicos) <sup>193</sup>.

##### Intervenção

A intervenção avaliada neste PTC é a ezetimiba combinada às estatinas sem restrição de dosagem e frequência de uso. Consideraram-se as estatinas que estão incorporadas no SUS (atorvastatina, pravastatina e simvastatina) e a estatina que está sendo avaliada para entrar no SUS (rosuvastatina).

##### Comparadores

Como comparadores, foram avaliados grupos com estatinas (já incorporadas no SUS: atorvastatina, pravastatina e simvastatina; e a estatina que está sendo avaliada para entrar no SUS: rosuvastatina) ou placebo, independentemente da dosagem e frequência.

##### Desfechos

Em reunião de priorização de perguntas realizada entre grupo gestor, elaborador e especialistas, foram priorizados os seguintes desfechos:

###### Desfechos primários

- Mortalidade por todas as causas;
- Mortalidade por eventos cardiovasculares;
- *Eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE)*: morte cardiovascular, não fatal, infarto do miocárdio (IM), acidente vascular cerebral (AVC) não fatal, hospitalização por angina instável ou procedimentos de revascularização coronária.
- Eventos adversos graves

###### Desfechos secundários

- *Alteração do perfil lipídico*: avaliada pela alteração de valores no LDL-c, não HDL-c, HDL-c e Colesterol Total (CT).
- *Qualidade de vida*: considerada como uma medida definida pelo paciente utilizando a definição de saúde da Organização Mundial da Saúde (OMS), considerando níveis de satisfação física, mental e social com o tratamento, bem como seu resultado.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

- Acidente vascular cerebral (AVC);
- Infarto do miocárdio (IM).
- Eventos adversos gerais

Apesar das definições supracitadas, os estudos podem diferir ou não reportar os conceitos e métodos de avaliação dos desfechos, de forma que as definições dos desfechos não foram consideradas como critérios de elegibilidade, mas sim discutidas quanto à potencial heterogeneidade.

#### Tipos de estudo

Foram considerados, para inclusão, revisões sistemáticas atualizadas, sendo definidas como aquelas que continham todos os ensaios clínicos randomizados (ECR) que contemplavam a população. Não havendo revisões sistemáticas atualizadas, os ECR foram identificados e extraídos individualmente para o presente PTC.

#### Critérios de exclusão

- Resumos ou pôsteres de congresso sem publicação final;
- Artigos em *preprint* (sem processo de revisão por pares);
- Estudos que comparavam dados entre dois ou mais estudos independentes (*pool analysis*);
- Protocolos de estudos sem publicação final;
- Estudos incompletos, em andamento ou sem resultados passíveis de análise;
- Revisões sistemáticas com restrição do ano de publicação;
- Revisões sistemáticas desatualizadas: aquelas que excluem algum estudo de interesse, identificado em outras revisões sistemáticas;
- Estudos publicados em caracteres não romanos.

#### Fontes de informações e estratégias de busca

Para identificação de potenciais revisões sistemáticas e ECRs, foi realizada uma busca em julho de 2025 nas seguintes plataformas: PubMed CENTRAL e Medline (via PubMed), EMBASE e Cochrane Library. Quanto ao idioma foram incluídos apenas estudos em caracteres romanos. Não foi aplicado nenhum filtro para restrição quanto à data de publicação, tipo de estudo ou idioma dos registros.

Os descritores foram combinados com os operadores booleanos AND ou OR, sempre que necessário, e adaptados às particularidades de cada base de dados. No quadro a seguir (**Quadro A1**, são detalhadas as estratégias de busca realizadas em cada plataforma.

**Quadro A1.** Estratégia de busca nas plataformas consultadas em 11 de julho de 2025.

Plataformas de busca	Estratégia de busca
PubMed (n=3.096)	#1 (ezetimibe[MH] OR ezetimib*[TIAB] OR Ezetrol[TIAB] OR Zetia[TIAB]) #2 (statin[TIAB] OR “rosuvastatin calcium”[MH] OR rosuvastatin[TIAB] OR Crestor[TIAB] OR simvastatin[MH] OR simvastatin[TIAB] OR Zocor[TIAB] OR

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

	Synvinolin[TIAB] OR atorvastatin[MH] OR atorvastatin[TIAB] OR Liptonorm[TIAB] OR Lipitor[TIAB] OR Vytorin[TIAB] OR Inegy[TIAB]) #1 AND #2
EMBASE (n=1.651)	#1 'ezetimibe'/exp #2 ('statin' (protein)/exp OR 'rosuvastatin'/exp OR 'simvastatin'/exp OR 'atorvastatin'/exp) AND ([embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)) AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it) #1 AND #2
Cochrane Library (n=1.802)	#1 "ezetimibe" in All Text #2 statin OR rosuvastatin OR simvastatin OR atorvastatin in All Text #1 AND #2

Fonte: Elaboração própria.

### Seleção dos estudos

Um avaliador realizou a seleção das revisões sistemáticas elegíveis, compreendendo as etapas de leitura de título e resumo (triagem) e leitura de texto completo (elegibilidade). A exclusão das referências duplicadas foi realizada utilizando o software Rayyan® e, posteriormente, de modo manual. A triagem dos estudos foi realizada utilizando o software Rayyan®, enquanto a elegibilidade foi realizada utilizando planilha de Microsoft Office Excel®. Em caso de dúvidas, um segundo avaliador independente foi consultado.

Todos os ECR incluídos em todas as revisões sistemáticas foram identificados e lidos na íntegra. Após a seleção dos ECR elegíveis, as revisões sistemáticas consideradas atualizadas (contemplando todos os ECR de interesse, e reportando análises para os desfechos priorizados neste PTC) foram avaliadas quanto à qualidade metodológica e, se consideradas de alta qualidade, seus resultados foram sintetizados e analisados neste PTC. Entretanto, como nenhuma revisão sistemática foi considerada elegível, principalmente por não apresentar os critérios da população, este PTC foi conduzido considerando os ECR identificados a partir de todas as revisões sistemáticas e da busca nas bases de dados.

Buscas manuais nas listas de referências dos estudos incluídos também foram realizadas para capturar potenciais estudos não encontrados pelas bases de dados. Além disso, os registros no *ClinicalTrials.gov*<sup>221</sup> foram identificados e todas as publicações citadas foram verificadas e incluídas neste PTC, se cumpriram os critérios de elegibilidade.

### Extração dos dados

A extração dos dados foi realizada em planilhas do Microsoft Office Excel®, por um único avaliador com checagem de um segundo. Foram extraídas as seguintes informações:

- i. Características dos estudos e intervenção: autor; ano; país; tipo do estudo; população (n); condição clínica; randomização (n); intervenção; comparador e financiamento.
- ii. Características dos participantes: autor; ano; idade; sexo masculino; média colesterol total de início; média colesterol LDL de início; diabete tipo 2; hipertensão; e tabagismo.
- iii. Desfechos e resultados: definição e *time-point* de avaliação do desfecho e resultados por alternativa para cada desfecho. Para desfechos contínuos (i.e., qualidade de vida e perfil lipídico): diferença de médias, desvio-padrão (DP), n; e para desfechos dicotômicos (i.e., mortalidade por todas as causas, mortalidade por evento cardiovascular, MACE, eventos adversos): n com evento, n com a alternativa (população

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

ITT ou por protocolo [PP], a depender do desfecho reportado), *odds ratio* (OR), *hazard ratio* (HR), risco relativo (RR), intervalo de confiança (IC) ou p-valor. Para obtenção desses parâmetros, em alguns casos, foi necessário recorrer a cálculos, imputações e deduções sendo que os valores foram calculados ou imputados, usando métodos recomendados no *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*<sup>222</sup> sempre que possível.

### Análise do risco de viés e qualidade metodológica

Para a avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas, seria utilizada a ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* (AMSTAR2), composta por 16 itens que avaliam o cumprimento de atributos metodológicos para esse tipo de estudo. A confiança nos resultados é graduada como: alta, moderada, baixa ou criticamente baixa.

Para a avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados, seria utilizada a ferramenta *Risk of Bias* (ROB 2.0) para os desfechos primários e os resultados foram graduados como baixo, algumas preocupações ou alto risco de viés. Os motivos para julgamento de alto risco de viés foram explicitados.

### Síntese e análise de dados

Tabelas contendo o resumo das principais características dos estudos e participantes incluídos e uma descrição narrativa dos principais resultados encontrados com estatística descritiva (frequência absoluta e relativa, média e desvio padrão [DP] ou mediana e intervalo interquartil [IIQ]) foram elaboradas para sintetizar as evidências. Resultados individuais foram reportados para todos os desfechos extraídos.

Para síntese dos dados, meta-analises diretas foram conduzidas por meio da comparação do acrônimo PICO de cada estudo (critérios de inclusão e exclusão da população, definições de subpopulações, intervenção e controles e definições dos desfechos). Sendo identificadas discrepâncias importantes, elas foram discutidas como potenciais limitações das meta-analises.

Quando foram identificados mais de um estudo para a comparação com ezetimiba, meta-analises diretas foram conduzidas no software R 4.4.2 e Rstudio 3.6.3. Desfechos contínuos de perfil lipídico foram sumarizados e expressos segundo diferença de médias, modelo de efeitos aleatórios, e respectivos intervalos de confiança (IC) 95%. Desfechos binários de mortalidade, eventos cardiovasculares maiores e eventos adversos foram sumarizados em número de eventos em relação à população do estudo. Os resultados foram expressos em *risk ratio* (risco relativo) e modelo de efeitos aleatórios.

### Avaliação da certeza da evidência

A certeza geral do conjunto das evidências foi avaliada utilizando a abordagem GRADE, conforme recomendado pelo GRADE Working Group.

Os desfechos primários foram considerados relevantes para paciente e/ou gestores e foram graduados em alta, moderada, baixa e muito baixa qualidade da evidência.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

## APÊNDICE 2 – Processo de seleção dos registros

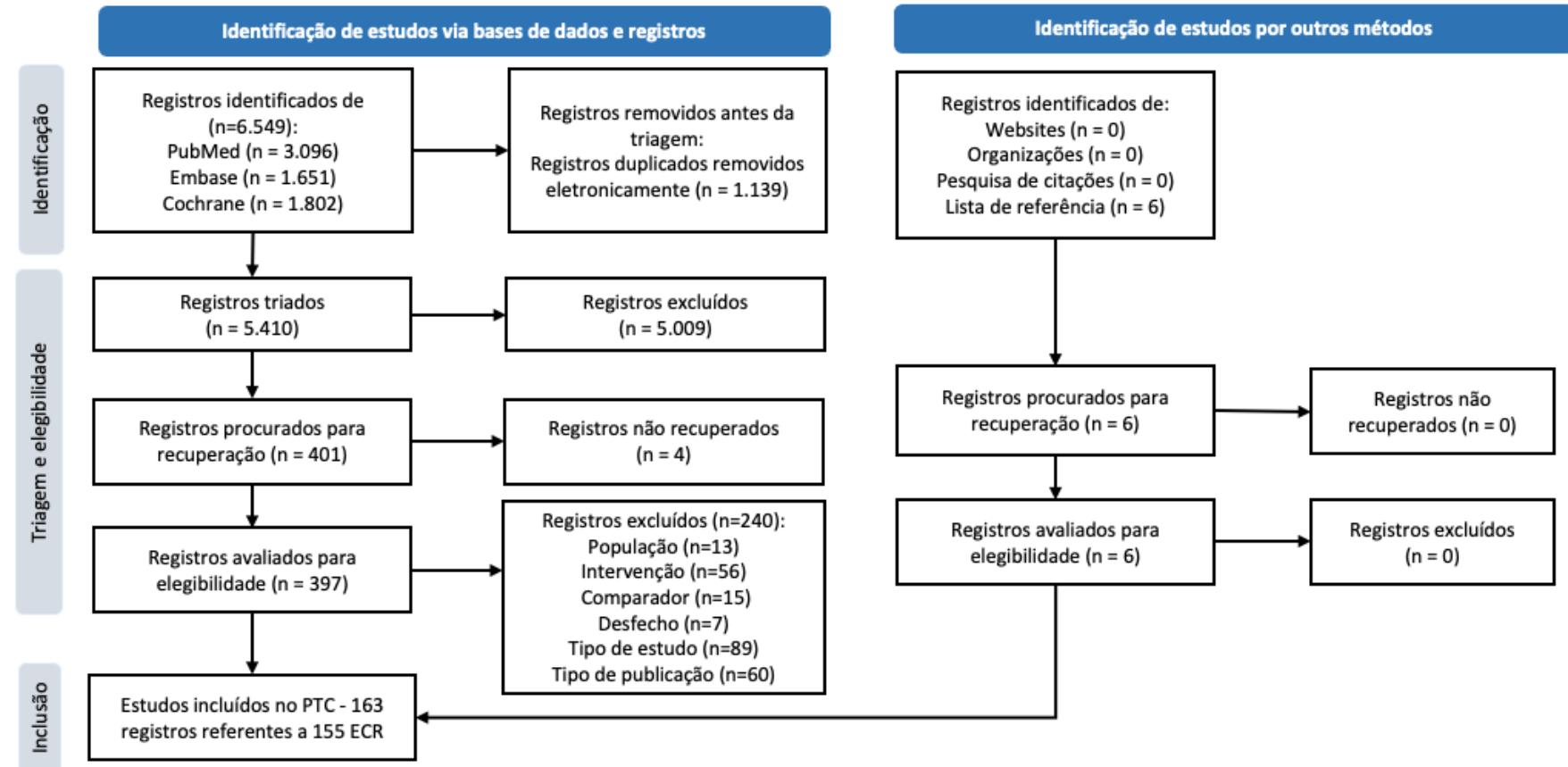


Figura A1. Fluxograma de seleção dos estudos.

Fonte: Traduzido e preenchido de Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

## APÊNDICE 3 – Estudos excluídos na elegibilidade

### Razão de exclusão: População (n=13)

1. Ahmed O, Littmann K, Gustafsson U, Pramfalk C, Örni K, Larsson L, et al. Ezetimibe in Combination With Simvastatin Reduces Remnant Cholesterol Without Affecting Biliary Lipid Concentrations in Gallstone Patients. *Journal of the American Heart Association.* 2018;7(24):e009876.
2. Arai H, Sasaki J, Yokote K, Kuwabara M, Harada K, Imai T, et al. Ezetimibe in prevention of cerebro- and cardiovascular events in middle- to high-risk, elderly (75 Years Old Or Over) patients with elevated LDLcholesterol: a multicenter, randomized, controlled, open-label trial. *Circulation.* 2018;138(25):e753.
3. Berneis K, Rizzo M, Berthold HK, Spinas GA, Krone W, Gouni-Berthold I. Ezetimibe alone or in combination with simvastatin increases small dense low-density lipoproteins in healthy men: a randomized trial. *European heart journal.* 2010;31(13):1633-9.
4. Berthold HK, Berneis K, Mantzoros CS, Krone W, Gouni-Berthold I. Effects of simvastatin and ezetimibe on interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein. *Scand Cardiovasc J Suppl.* 2013;47(1):20-7.
5. Berthold HK, Rizzo M, Spenrath N, Montaldo G, Krone W, Gouni-Berthold I. Effects of lipid-lowering drugs on high-density lipoprotein subclasses in healthy men-a randomized trial. *PloS one.* 2014;9(3):e91565.
6. Berthold HK, Seidah NG, Benjannet S, Gouni-Berthold I. Evidence from a randomized trial that simvastatin, but not ezetimibe, upregulates circulating PCSK9 levels. *PloS one.* 2013;8(3):e60095.
7. Gagné C, Gaudet D, Bruckert E. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation.* 2002;105(21):2469-75.
8. Kim H, Choi HY, Kim YH, Bae KS, Jung J, Son H, et al. Pharmacokinetic interactions and tolerability of rosuvastatin and ezetimibe: an open-label, randomized, multiple-dose, crossover study in healthy male volunteers. *Drug Des Devel Ther.* 2018;12:815-21.
9. Mäki-Petäjä KM, Booth AD, Hall FC, Wallace SM, Brown J, McEnery CM, et al. Ezetimibe and simvastatin reduce inflammation, disease activity, and aortic stiffness and improve endothelial function in rheumatoid arthritis. *Journal of the American College of Cardiology.* 2007;50(9):852-8.
10. Patiño-Rodríguez O, Torres-Roque I, Martínez-Delgado M, Escobedo-Moratilla A, Pérez-Urizar J. Pharmacokinetic non-interaction analysis in a fixed-dose formulation in combination of atorvastatin and ezetimibe. *Front Pharmacol.* 2014;5:261.
11. Ray M, Baigent C, Leaper C, Adu D, Altmann P, Armitage J, et al. The second United Kingdom Heart and Renal Protection (UK-HARP-II) Study: a randomized controlled study of the biochemical safety and efficacy of adding ezetimibe to simvastatin as initial therapy among patients with CKD. *Am J Kidney Dis.* 2006;47(3):385-95.
12. Wang L, Luan Y, Jia C, Xie X, Zhang Z, Xie X, et al. Pharmacokinetic Interactions and Tolerability of Rosuvastatin and Ezetimibe: A Randomized, Phase 1, Crossover Study in Healthy Chinese Participants. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2023;48(1):51-62.
13. Bak, S. H., Lee, K. A., Kim, S. S., Kim, S. H., Hong, S. J., & Kim, H. S. Efficacy and safety of low-dose rosuvastatin/ezetimibe for dyslipidemia in patients with rheumatoid arthritis or osteoarthritis. *Medicine.* 2025; 104(27).

### Razão de exclusão: Intervenção (n=56)

1. Bissonnette S, Habib R, Sampalis F, Boukas S, Sampalis JS. Efficacy and tolerability of ezetimibe 10 mg/day coadministered with statins in patients with primary hypercholesterolemia who do not achieve target LDL-C while on statin monotherapy: A Canadian, multicentre, prospective study--the Ezetrol Add-On Study. *Can J Cardiol.* 2006;22(12):1035-44.
2. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, Lillestol MJ, Toth PD, Burgess L, et al. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med.* 2014;370(19):1809-19.
3. Cannon CP, Cariou B, Blom D, McKenney JM, Lorenzato C, Pordy R, et al. Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. *European heart journal.* 2015;36(19):1186-94.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

4. Dai YY, Zhang HS, Zhang XG, Guan QG, Gao Y, Li YZ, et al. Statin-ezetimibe versus statin lipid-lowering therapy in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention. *Journal of Thoracic Disease*. 2017;9(5):1345-52.
5. Denke M, Pearson T, McBride P, Gazzara RA, Brady WE, Tershakovec AM. Ezetimibe added to ongoing statin therapy improves LDL-C goal attainment and lipid profile in patients with diabetes or metabolic syndrome. *Diabetes & vascular disease research*. 2006;3(2):93-102.
6. Ley AS, Bissonnette S, Boukas S, Rampakakis E, Sampalis JS. Effectiveness and tolerability of ezetimibe co-administered with statins versus statin dose-doubling in high-risk patients with persistent hyperlipidemia: The EZE(STAT)2 trial. *Archives of Medical Science*. 2011;7(5):767-75.
7. Farnier M, Retterstøl K, Steinmetz A, Császár A. Comparative efficacy and safety of fenofibrate/pravastatin plus ezetimibe triple therapy and simvastatin/ezetimibe dual therapy in type 2 diabetic patients with mixed dyslipidaemia and cardiovascular disease. *Diabetes & vascular disease research*. 2012;9(3):205-15.
8. Fleg JL, Mete M, Howard BV, Umans JG, Roman MJ, Ratner RE, et al. Effect of statins alone versus statins plus ezetimibe on carotid atherosclerosis in type 2 diabetes: the SANDS (Stop Atherosclerosis in Native Diabetics Study) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(25):2198-205.
9. Gagné C, Bays HE, Weiss SR, Mata P, Quinto K, Melino M, et al. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. *American journal of cardiology*. 2002;90(10):1084-91.
10. Geiss HC, Otto C, Hund-Wissner E, Parhofer KG. Effects of ezetimibe on plasma lipoproteins in severely hypercholesterolemic patients treated with regular LDL-apheresis and statins. *Atherosclerosis*. 2005;180(1):107-12.
11. Geiss HC, Otto C, Parhofer KG. Effect of ezetimibe on low-density lipoprotein subtype distribution: results of a placebo-controlled, double-blind trial in patients treated by regular low-density lipoprotein apheresis and statins. *Metabolism: clinical and experimental*. 2006;55(5):599-604.
12. Giugliano RP, Desai NR, Kohli P, Rogers WJ, Somaratne R, Huang F, et al. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in combination with a statin in patients with hypercholesterolemia (LAPLACE-TIMI 57): a randomised, placebo-controlled, dose-ranging, phase 2 study. *Lancet*. 2012;380(9858):2007-17.
13. González CA, Rubio-Guerra AF, Pavía A, Redding FJ, Cervantes JL, Zácaras JL, et al. Effectiveness and safety of ezetimibe added to statin therapy in patients with primary dyslipidaemia not achieving the LDL-C treatment goal on statin monotherapy. *Clin Drug Investig*. 2007;27(5):333-7.
14. Gounari P, Tousoulis D, Antoniades C, Kampoli AM, Stougianos P, Papageorgiou N, et al. Rosuvastatin but not ezetimibe improves endothelial function in patients with heart failure, by mechanisms independent of lipid lowering. *International journal of cardiology*. 2010;142(1):87-91.
15. Guyton JR, Brown BG, Fazio S, Polis A, Tomassini JE, Tershakovec AM. Lipid-altering efficacy and safety of ezetimibe/simvastatin coadministered with extended-release niacin in patients with type IIa or type IIb hyperlipidemia. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(16):1564-72.
16. Guyton JR, Fazio S, Adewale AJ, Jensen E, Tomassini JE, Shah A, et al. Effect of extended-release niacin on new-onset diabetes among hyperlipidemic patients treated with ezetimibe/simvastatin in a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2012;35(4):857-60.
17. Hagiwara N, Kawada-Watanabe E, Koyanagi R, Arashi H, Yamaguchi J, Nakao K, et al. Low-density lipoprotein cholesterol targeting with pitavastatin + ezetimibe for patients with acute coronary syndrome and dyslipidaemia: the HIJ-PROPER study, a prospective, open-label, randomized trial. *European heart journal*. 2017;38(29):2264-76.
18. Hibi K, Sonoda S, Kawasaki M, Otsuji Y, Murohara T, Ishii H, et al. Effects of Ezetimibe-Statin Combination Therapy on Coronary Atherosclerosis in Acute Coronary Syndrome. *Circ J*. 2018;82(3):757-66.
19. Hirayama A, Honarpour N, Yoshida M, Yamashita S, Huang F, Wasserman SM, et al. Effects of evolocumab (AMG 145), a monoclonal antibody to PCSK9, in hypercholesterolemic, statin-treated Japanese patients at high cardiovascular risk--primary results from the phase 2 YUKAWA study. *Circ J*. 2014;78(5):1073-82.
20. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamauchi M, Sugimoto T. Rosuvastatin increased serum osteocalcin levels independent of its serum cholesterol-lowering effect in patients with type 2 diabetes and hypercholesterolemia. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*. 2009;48(21):1869-73.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

21. Kater ALA, Batista MC, Ferreira SRG. Synergistic effect of simvastatin and ezetimibe on lipid and pro-inflammatory profiles in pre-diabetic subjects. *Diabetology and Metabolic Syndrome*. 2010;2(1).
22. Kawagoe Y, Hattori Y, Nakano A, Aoki C, Tanaka S, Ohta S, et al. Comparative study between high-dose fluvastatin and low-dose fluvastatin and ezetimibe with regard to the effect on endothelial function in diabetic patients. *Endocrine journal*. 2011;58(3):171-5.
23. Kerzner B, Corbelli J, Sharp S, Lipka LJ, Melani L, LeBeaut A, et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with lovastatin in primary hypercholesterolemia. *American journal of cardiology*. 2003;91(4):418-24.
24. Koren MJ, Scott R, Kim JB, Knusel B, Liu T, Lei L, et al. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 as monotherapy in patients with hypercholesterolemia (MENDEL): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet (london, england)*. 2012;380(9858):1995-2006.
25. Kostakou P, Kolovou G, Anagnostopoulou K, Theodoridis T, Galea V, Mihas C, et al. Efficacy of simvastatin or ezetimibe on tissue factor, von Willebrand's factor and C-reactive protein in patients with hypercholesterolemia. *Arch Cardiovasc Dis*. 2010;103(1):26-32.
26. Kovarnik T, Mintz GS, Skalicka H, Kral A, Horak J, Skulec R, et al. Virtual histology evaluation of atherosclerosis regression during atorvastatin and ezetimibe administration: HEAVEN study. *Circ J*. 2012;76(1):176-83.
27. Krysiak R, Zmuda W, Okopien B. The effect of simvastatin-ezetimibe combination therapy on adipose tissue hormones and systemic inflammation in patients with isolated hypercholesterolemia. *Cardiovasc Ther*. 2014;32(2):40-6.
28. Lakoski SG, Xu F, Vega GL, Grundy SM, Ch, alia M, et al. Indices of cholesterol metabolism and relative responsiveness to ezetimibe and simvastatin. *Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(2):800-9.
29. Musliner T, Cselovszky D, Sirah W, McCrary Sisk C, Sapre A, Salen G, et al. Efficacy and safety of ezetimibe 40 mg vs. ezetimibe 10 mg in the treatment of patients with homozygous sitosterolemia. *International journal of clinical practice*. 2008;62(7):995-1000.
30. Nakamura T, Hirano M, Kitta Y, Fujioka D, Saito Y, Kawabata K, et al. A comparison of the efficacy of combined ezetimibe and statin therapy with doubling of statin dose in patients with remnant lipoproteinemia on previous statin therapy. *J Cardiol*. 2012;60(1):12-7.
31. Nakamura T, Sato E, Fujiwara N, Kawagoe Y, Ueda Y, Suzuki T, et al. Co-administration of ezetimibe enhances proteinuria-lowering effects of pitavastatin in chronic kidney disease patients partly via a cholesterol-independent manner. *Pharmacological research*. 2010;61(1):58-61.
32. Nakou E, Babageorgakas P, Bouchliou I, Tziakas DN, Miltiades P, Spanoudakis E, et al. Statin-induced immunomodulation alters peripheral invariant natural killer T-cell prevalence in hyperlipidemic patients. *Cardiovascular drugs and therapy / sponsored by the International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2012;26(4):293-9.
33. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, Rosenson RS, Lehman SJ, Sattar N, et al. Efficacy and Tolerability of Evolocumab vs Ezetimibe in Patients With Muscle-Related Statin Intolerance: The GAUSS-3 Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2016;315(15):1580-90.
34. Oh MS, Min YJ, Kwon JE, Cho EJ, Kim JE, Lee WS, et al. Effects of ezetimibe added to ongoing statin therapy on C-reactive protein levels in hypercholesterolemic patients. *Korean Circ J*. 2011;41(5):253-8.
35. Olijhoek JK, Hager GR, van der Graaf Y, Dallinga-Thie GM, Visseren FL. The effects of low-dose simvastatin and ezetimibe compared to high-dose simvastatin alone on post-fat load endothelial function in patients with metabolic syndrome: a randomized double-blind crossover trial. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2008;52(2):145-50.
36. Pearson TA, Denke MA, McBride PE, Battisti WP, Gazzara RA, Brady WE, et al. Effectiveness of ezetimibe added to ongoing statin therapy in modifying lipid profiles and low-density lipoprotein cholesterol goal attainment in patients of different races and ethnicities: a substudy of the Ezetimibe add-on to statin for effectiveness trial. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(9):1177-85.
37. Pitsavos C, Skoumas I, Tousoulis D, Metalinos G, Masoura C, Chrysohoou C, et al. The impact of ezetimibe and high-dose of statin treatment on LDL levels in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Int J Cardiol*. 2009;134(2):280-1.
38. Ray KK, Colhoun HM, Szarek M, Baccara-Dinet M, Bhatt DL, Bittner VA, et al. Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2019;7(8):618-28.

39. Reckless JP, Henry P, Pomykaj T, Lim ST, Massaad R, ormael K, et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/40 mg compared with doubling the statin dose in patients admitted to the hospital for a recent coronary event: the INFORCE study. *International journal of clinical practice*. 2008;62(4):539-54.
40. Robinson JG, Rogers WJ, Nedergaard BS, Fialkow J, Neutel JM, Ramstad D, et al. Rationale and design of LAPLACE-2: a phase 3, randomized, double-blind, placebo- and ezetimibe-controlled trial evaluating the efficacy and safety of evolocumab in subjects with hypercholesterolemia on background statin therapy. *Clin Cardiol*. 2014;37(4):195-203.
41. Saito I, Azuma K, Kakikawa T, Oshima N, Hanson ME, Tershakovec AM. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effect of ezetimibe on glucose metabolism in subjects with type 2 diabetes mellitus and hypercholesterolemia. *Lipids in health and disease*. 2015;14:40.
42. Sakamoto K, Kawamura M, Kohro T, Omura M, Watanabe T, Ashidate K, et al. Effect of Ezetimibe on LDL-C Lowering and Atherogenic Lipoprotein Profiles in Type 2 Diabetic Patients Poorly Controlled by Statins. *PloS one*. 2015;10(9):e0138332.
43. Sakamoto K, Kawamura M, Watanabe T, Ashidate K, Kohro T, Tanaka A, et al. Effect of ezetimibe add-on therapy over 52 weeks extension analysis of prospective randomized trial (RESEARCH study) in type 2 diabetes subjects. *Lipids in health and disease*. 2017;16(1):122.
44. Sakuma M, Toyoda S, Hashimoto R, Yazawa H, Masuyama T, Hirose S, et al. Add-on ezetimibe treatment to low-dose statins vs medium-intensity statin monotherapy in coronary artery disease patients with poorly controlled dyslipidemia. *Hypertens Res*. 2019;42(12):1923-31.
45. Sawayama Y, Maeda S, Ohnishi H, Hayashi S, Hayashi J. Efficacy and safety of ezetimibe for Japanese patients with dyslipidaemia: the ESSENTIAL Study. *Clinical drug investigation*. 2010;30(3):157-66.
46. Strony J, Hoffman R, Hanson M, Veltri E. Tolerability and effects on lipids of ezetimibe coadministered with pravastatin or simvastatin for twelve months: results from two open-label extension studies in hypercholesterolemic patients. *Clin Ther*. 2008;30(12):2280-97.
47. Sullivan D, Olsson AG, Scott R, Kim JB, Xue A, Gebski V, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on low-density lipoprotein cholesterol levels in statin-intolerant patients: the GAUSS randomized trial. *Jama*. 2012;308(23):2497-506.
48. Suzuki H, Watanabe Y, Kumagai H, Shuto H. Comparative efficacy and adverse effects of the addition of ezetimibe to statin versus statin titration in chronic kidney disease patients. *Therapeutic advances in cardiovascular disease*. 2013;7(6):306-15.
49. Takase S, Matoba T, Nakashiro S, Mukai Y, Inoue S, Oi K, et al. Ezetimibe in Combination With Statins Ameliorates Endothelial Dysfunction in Coronary Arteries After Stenting: The CuVIC Trial (Effect of Cholesterol Absorption Inhibitor Usage on Target Vessel Dysfunction After Coronary Stenting), a Multicenter Randomized Controlled Trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37(2):350-8.
50. Talbot B, Cass A, Walker R, Hooi L, Jardine M, Jun M, et al. Comparing survival in patients with chronic kidney disease across three countries - Results from the study of heart and renal protection-extended review. *Nephrology (Carlton, Vic)*. 2023;28(1):36-43.
51. Tsujita K, Yamanaga K, Komura N, Sakamoto K, Sugiyama S, Sumida H, et al. Lipid profile associated with coronary plaque regression in patients with acute coronary syndrome: Subanalysis of PRECISE-IVUS trial. *Atherosclerosis*. 2016;251:367-72.
52. Uemura Y, Watarai M, Ishii H, Koyasu M, Takemoto K, Yoshikawa D, et al. Atorvastatin 10 mg plus ezetimibe 10mg compared with atorvastatin 20 mg: impact on the lipid profile in Japanese patients with abnormal glucose tolerance and coronary artery disease. *Journal of cardiology*. 2012;59(1):50-6.
53. Westerink J, Deanfield JE, Imholz BP, Spiering W, Basart DC, Coll B, et al. High-dose statin monotherapy versus low-dose statin/ezetimibe combination on fasting and postprandial lipids and endothelial function in obese patients with the metabolic syndrome: the PANACEA study. *Atherosclerosis*. 2013;227(1):118-24.
54. Lee, Chan Joo et al. A Phase III Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Multicenter Study on the Efficacy and Safety of Ezetimibe/Atorvastatin/Amlodipine Combination in Patients With Comorbid Primary Hypercholesterolemia and Essential Hypertension. *Clinical Therapeutics*, 2025.
55. Hess, Connie N. et al. Randomized trial of a vascular care team vs education for patients with peripheral artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2024; 83 (25): 2658-2670.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

56. Song, Jisoo, et al. Comparison of pharmacokinetics of a fixed-dose combination of atorvastatin/ezetimibe 5 mg/10 mg versus separate tablets in healthy subjects. *Translational and Clinical Pharmacology* 33.1 (2025): 40.

#### Razão de exclusão: Comparador (n=15)

1. Baigent C, ray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;377(9784):2181-92.
2. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Raya JL, Cain VA, Palmer MK, Karlson BW. Efficacy, safety and effect on biomarkers related to cholesterol and lipoprotein metabolism of rosuvastatin 10 or 20 mg plus ezetimibe 10 mg vs. simvastatin 40 or 80 mg plus ezetimibe 10 mg in high-risk patients: results of the GRAVITY randomized study. *Atherosclerosis*. 2014;232(1):86-93.
3. Bang CN, Greve AM, Boman K, Egstrup K, Gohlke-Baerwolf C, Køber L, et al. Effect of lipid lowering on new-onset atrial fibrillation in patients with asymptomatic aortic stenosis: the Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis (SEAS) study. *Am Heart J*. 2012;163(4):690-6.
4. Ghanim H, Green K, Abuaysheh S, Patel R, Batra M, Chaudhuri A, et al. Ezetimibe and simvastatin combination inhibits and reverses the pro-inflammatory and pro-atherogenic effects of cream in obese patients. *Atherosclerosis*. 2017;263:278-86.
5. Greve AM, Boman K, Gohlke-Baerwolf C, Kesäniemi YA, Nienaber C, Ray S, et al. Clinical implications of electrocardiographic left ventricular strain and hypertrophy in asymptomatic patients with aortic stenosis: the Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis study. *Circulation*. 2012;125(2):346-53.
6. Greve AM, Gerdts E, Boman K, Gohlke-Baerwolf C, Rossebø AB, Nienaber CA, et al. Prognostic importance of atrial fibrillation in asymptomatic aortic stenosis: the Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis study. *Int J Cardiol*. 2013;166(1):72-6.
7. Hamilton-Craig I, Kostner K, Colquhoun D, Woodhouse S. At Sea with SEAS: the First Clinical Endpoint Trial for Ezetimibe, Treatment of Patients with Mild to Moderate Aortic Stenosis, Ends with Mixed Results and More Controversy. *Heart, lung & circulation*. 2009;18(5):343-6.
8. Haynes R, Lewis D, Emberson J, Reith C, Agodoa L, Cass A, et al. Effects of lowering LDL cholesterol on progression of kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(8):1825-33.
9. Hodges GW, Bang CN, Forman JL, Olsen MH, Boman K, Ray S, et al. Effect of simvastatin and ezetimibe on suPAR levels and outcomes. *Atherosclerosis*. 2018;272:129-36.
10. Martínez-Abundis E, Barrera-Durán C, González-Ortiz M, Hernández-Salazar E. [Effect of simvastatin plus inulin in comparison with simvastatin plus ezetimibe on the treatment of mixed dyslipidemia]. *Gac Med Mex*. 2016;152:88-95.
11. Rieck AE, Gerdts E, Lønnebakken MT, Bahlmann E, Cioffi G, Gohlke-Bärwolf C, et al. Global left ventricular load in asymptomatic aortic stenosis: covariates and prognostic implication (the SEAS trial). *Cardiovascular ultrasound*. 2012;10:43.
12. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *New England journal of medicine*. 2008;359(13):1343-56.
13. Tendolkar I, Enajat M, Zwiers MP, van Wingen G, de Leeuw FE, van Kuilenburg J, et al. One-year cholesterol lowering treatment reduces medial temporal lobe atrophy and memory decline in stroke-free elderly with atrial fibrillation: evidence from a parallel group randomized trial. *International journal of geriatric psychiatry*. 2012;27(1):49-58.
14. Vattimo ACA, Fonseca FAH, Morais DC, Generoso LF, Herrera R, Barbosa CM, et al. Efficacy and Tolerability of a Fixed-Dose Combination of Rosuvastatin and Ezetimibe Compared with a Fixed-Dose Combination of Simvastatin and Ezetimibe in Brazilian Patients with Primary Hypercholesterolemia or Mixed Dyslipidemia: a Multicenter, Randomized Trial. *Current therapeutic research, clinical and experimental*. 2020;93:100595.
15. Yeang C, Clopton PC, Tsimikas S. Lipoprotein(a)-cholesterol levels estimated by vertical auto profile correlate poorly with Lp(a) mass in hyperlipidemic subjects: implications for clinical practice interpretation of Lp(a)-mediated risk. *Journal of Clinical Lipidology*. 2016;10(6):1389-96.

#### Razão de exclusão: Desfecho (n=7)

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

- Bays H, Sapre A, Taggart W, Liu J, Capece R, Tershakovec A. Long-term (48-week) safety of ezetimibe 10 mg/day coadministered with simvastatin compared to simvastatin alone in patients with primary hypercholesterolemia. *Current medical research and opinion*. 2008;24(10):2953-66.
- Hajer GR, Dallinga-Thie GM, van Vark-van der Zee LC, Olijhoek JK, Visseren FL. Lipid-lowering therapy does not affect the postprandial drop in high density lipoprotein-cholesterol (HDL-c) plasma levels in obese men with metabolic syndrome: a randomized double blind crossover trial. *Clinical endocrinology*. 2008;69(6):870-7.
- Lotfollahi Z, Mello APQ, Fonseca FAH, Machado LO, Mathias AF, Izar MC, et al. Changes in lipoproteins associated with lipid-lowering and antiplatelet strategies in patients with acute myocardial infarction. *PloS one*. 2022;17(8):e0273292.
- Moutzouri E, Liberopoulos EN, Florentin M, Liamis G, Elisaf MS. Effects of statin monotherapy versus statin plus ezetimibe combination on serum uric acid levels. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2013;18(1):13-8.
- Moutzouri E, Liberopoulos EN, Tellis CC, Milionis HJ, Tselepis AD, Elisaf MS. Comparison of the effect of simvastatin versus simvastatin/ezetimibe versus rosuvastatin on markers of inflammation and oxidative stress in subjects with hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2013;231(1):8-14.
- Robinson JG, Ballantyne CM, Grundy SM, Hsueh WA, Parving HH, Rosen JB, et al. Lipid-altering efficacy and safety of ezetimibe/simvastatin versus atorvastatin in patients with hypercholesterolemia and the metabolic syndrome (from the VYMET study). *Am J Cardiol*. 2009;103(12):1694-702.
- Rosolova H. ENHANCE trial. Effect of combination ezetimibe and high-dose simvastatin vs simvastatin alone on the atherosclerosis process in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Cor et vasa*. 2008;50(7):306-8.

**Razão de exclusão: Tipo de estudo (n=89)**

- Ezetimibe plus moderate-intensity statin versus high-intensity statin. *Drug and therapeutics bulletin*. 2023;61(3):38.
- Almquist T, Jacobson SH, Mobarrez F, Näsman P, Hjemdal P. Lipid-lowering treatment and inflammatory mediators in diabetes and chronic kidney disease. *European journal of clinical investigation*. 2014;44(3):276-84.
- Averna M, Missault L, Vaverkova H, Farnier M, Viigimaa M, Dong Q, et al. Lipid-altering efficacy of switching to ezetimibe/simvastatin 10/20 mg versus rosuvastatin 10 mg in high-risk patients with and without metabolic syndrome. *Diabetes & vascular disease research*. 2011;8(4):262-70.
- Benetos G, Galanakos S, Koutagiar I, Skoumas I, Oikonomou G, Drakopoulou M, et al. Carotid artery temperature reduction with statin therapy in patients with familial hyperlipidemia syndromes. *Journal of clinical medicine*. 2021;10(21).
- Ben-Yehuda O, Wenger NK, Constance C, Zieve F, Hanson ME, Lin JX, et al. The comparative efficacy of ezetimibe added to atorvastatin 10 mg versus uptitration to atorvastatin 40 mg in subgroups of patients aged 65 to 74 years or greater than or equal to 75 years. *Journal of geriatric cardiology*. 2011;8(1):1-11.
- Berthold HK, Krone W, Erdmann E, Gouni-Berthold I. Lipid lowering in patients with chronic kidney disease: A SHARP turn in the wrong direction? *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*. 2011;18(6):858-61.
- Bohula EA, Giugliano RP, Cannon CP, Zhou J, Murphy SA, White JA, et al. Achievement of dual low-density lipoprotein cholesterol and high-sensitivity C-reactive protein targets more frequent with the addition of ezetimibe to simvastatin and associated with better outcomes in IMPROVE-IT. *Circulation*. 2015;132(13):1224-33.
- Bohula EA, Wiviott SD, Giugliano RP, Blazing MA, Park JG, Murphy SA, et al. Prevention of Stroke with the Addition of Ezetimibe to Statin Therapy in Patients With Acute Coronary Syndrome in IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation*. 2017;136(25):2440-50.
- Bonaca MP, Gutierrez JA, Cannon C, Giugliano R, Blazing M, Park JG, et al. Polyvascular disease, type 2 diabetes, and long-term vascular risk: a secondary analysis of the IMPROVE-IT trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(12):934-43.
- Bozzetto L, Annuzzi G, Corte GD, Patti L, Cipriano P, Mangione A, et al. Ezetimibe beneficially influences fasting and postprandial triglyceride-rich lipoproteins in type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2011;217(1):142-8.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

11. Brudi P, Reckless JP, Henry DP, Pomykaj T, Lim ST, Massaad R, et al. Efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/40 mg compared to doubling the dose of low-, medium- and high-potency statin monotherapy in patients with a recent coronary event. *Cardiology*. 2009;113(2):89-97.
12. Cannon CP, Giugliano RP, Blazing MA, Harrington RA, Peterson JL, Sisk CM, et al. Rationale and design of IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: vtorin Efficacy International Trial): comparison of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes. *American heart journal*. 2008;156(5):826-32.
13. Chow D, Chen H, Glesby MJ, Busti A, Souza S, Andersen J, et al. Short-term ezetimibe is well tolerated and effective in combination with statin therapy to treat elevated LDL cholesterol in HIV-infected patients. *AIDS (London, England)*. 2009;23(16):2133-41.
14. Ciriacks K, Coly G, Krishnaswami S, Patel SB, Kidambi S. Effects of simvastatin and ezetimibe in lowering low-density lipoprotein cholesterol in subjects with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Metab Syndr Relat Disord*. 2015;13(2):84-90.
15. Conard S, Bays H, Leiter LA, Bird S, Lin J, Hanson ME, et al. Ezetimibe added to atorvastatin compared with doubling the atorvastatin dose in patients at high risk for coronary heart disease with diabetes mellitus, metabolic syndrome or neither. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2010;12(3):210-8.
16. Constance C, Ben-Yehuda O, Wenger NK, Zieve F, Lin J, Hanson ME, et al. Atorvastatin 10 mg plus ezetimibe versus titration to atorvastatin 40 mg: attainment of European and Canadian guideline lipid targets in high-risk subjects ≥65 years. *Lipids in health and disease*. 2014;13(1):13.
17. Crespo-Leiro MG, Paniagua MJ, Marzoa R, Grille Z, Naya C, Flores X, et al. The efficacy and safety of ezetimibe for treatment of dyslipidemia after heart transplantation. *Transplant Proc*. 2008;40(9):3060-2.
18. Davidson MH, Ballantyne CM, Kerzner B, Melani L, Sager PT, Lipka L, et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with statins: randomised, placebo-controlled, blinded experience in 2382 patients with primary hypercholesterolemia. *International journal of clinical practice*. 2004;58(8):746-55.
19. de Araujo DB, Bertolami MC, Ferreira WP, Abdalla DSP, Nakamura Y, do Espírito Santo Faulin T, et al. Simvastatin 80 mg and coadministration of simvastatin 10 mg and ezetimibe 10 mg: effects on LDL(-) and anti-LDL(-) antibodies. *International journal of atherosclerosis*. 2007;2(4):272-8.
20. Efrati S, Averbukh M, Dishy V, Faygenzo M, Friedensohn L, Golik A. The effect of simvastatin, ezetimibe and their combination on the lipid profile, arterial stiffness and inflammatory markers. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007;63(2):113-21.
21. Eisen A, Cannon CP, Blazing MA, Bohula EA, Park JG, Murphy SA, et al. The benefit of adding ezetimibe to statin therapy in patients with prior coronary artery bypass graft surgery and acute coronary syndrome in the IMPROVE-IT trial. *European heart journal*. 2016;37(48):3576-84.
22. Farmer J. The Vytorin on Carotid-Media Thickness and Overall Arterial Rigidity (VYCTOR) study. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2009;7(9):1057-60.
23. Farmer JA. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia (the ENHANCE trial). *Current atherosclerosis reports*. 2009;11(2):81-2.
24. Farnier M, Santos RD, Cosin-Sales J, Ezhov MV, Liu J, Granados D, et al. Projected impact of treatment intensification with statin, ezetimibe, and statin plus ezetimibe fixed-dose combination on MACE across six countries. *Eur J Prev Cardiol*. 2022;29(17):2264-71.
25. Ferguson LD, Logue J. Has IMPROVE-IT improved cardiovascular outcome? *Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh*. 2015;45(3):215-7.
26. Foody JM, Toth PP, Tomassini JE, Sajjan S, Ramey DR, Neff D, et al. Changes in LDL-C levels and goal attainment associated with addition of ezetimibe to simvastatin, atorvastatin, or rosuvastatin compared with titrating statin monotherapy. *Vasc Health Risk Manag*. 2013;9:719-27.
27. Fordyce CB, Giugliano RP, Cannon CP, Roe MT, Sharma A, Page C, et al. Cardiovascular Events and Long-Term Risk of Sudden Death Among Stabilized Patients After Acute Coronary Syndrome: Insights From IMPROVE-IT. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(4):e022733.
28. Fras Z, Mikhailidis DP. Statin plus ezetimibe treatment in clinical practice: the SI-SPECT (Slovenia (SI) Statin Plus Ezetimibe in Cholesterol Treatment) monitoring of clinical practice study. *Current medical research and opinion*. 2008;24(9):2467-76.
29. Fujisue K, Yamanaga K, Nagamatsu S, Shimomura H, Yamashita T, Nakao K, et al. Effects of Statin Plus Ezetimibe on Coronary Plaques in Acute Coronary Syndrome Patients with Diabetes Mellitus: Sub-Analysis of PRECISE-IVUS Trial. *J Atheroscler Thromb*. 2021;28(2):181-93.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

30. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, Nicolau JC, Corbalán R, Špinar J, et al. Benefit of Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus: results From IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: vtorin Efficacy International Trial). *Circulation*. 2018;137(15):1571-82.
31. Goldberg RB, Guyton JR, Mazzone T, Weinstock RS, Polis AB, Tipping D, et al. Relationships between metabolic syndrome and other baseline factors and the efficacy of ezetimibe/simvastatin and atorvastatin in patients with type 2 diabetes and hypercholesterolemia. *Diabetes Care*. 2010;33(5):1021-4.
32. Greve AM, Bang CN, Berg RM, Egstrup K, Rossebø AB, Boman K, et al. Resting heart rate and risk of adverse cardiovascular outcomes in asymptomatic aortic stenosis: the SEAS study. *Int J Cardiol*. 2015;180:122-8.
33. Guyton JR, Betteridge DJ, Farnier M, Leiter LA, Lin J, Shah A, et al. Achievement of recommended lipid and lipoprotein levels with combined ezetimibe/statin therapy versus statin alone in patients with and without diabetes. *Diab Vasc Dis Res*. 2011;8(2):160-72.
34. Guyton JR, Goldberg RB, Mazzone T, Weinstock RS, Polis A, Rosenberg E, et al. Lipoprotein and apolipoprotein ratios in the VYTAL trial of ezetimibe/simvastatin compared with atorvastatin in type 2 diabetes. *Journal of Clinical Lipidology*. 2008;2(1):19-24.
35. Hager GR, Dallinga-Thie GM, van Vark-van der Zee LC, Visseren FL. The effect of statin alone or in combination with ezetimibe on postprandial lipoprotein composition in obese metabolic syndrome patients. *Atherosclerosis*. 2009;202(1):216-24.
36. Hayek S, Canepa Escaro F, Sattar A, Gamalski S, Wells KE, Divine G, et al. Effect of ezetimibe on major atherosclerotic disease events and all-cause mortality. *Am J Cardiol*. 2013;111(4):532-9.
37. Hernández-Mijares A, Bañuls C, Bellod L, Jover A, Solá E, Víctor VM, et al. Study of lipoprotein subfractions following treatment with simvastatin and ezetimibe administered alone and in combination in hyperlipidemic patients. *Clinica e Investigacion en Arteriosclerosis*. 2012;24(5):217-25.
38. Hiro T, Hirayama A, Ueda Y, Komatsu S, Matsuoka H, Takayama T, et al. Rationale and design of a randomized clinical study to investigate the effect of ezetimibe, a cholesterol absorption inhibitor, on the regression of intracoronary plaque evaluated by non-obstructive angioscopy and ultrasound: The ZIPANGU study. *J Cardiol*. 2014;64(6):501-7.
39. Hougaard M, Hansen HS, Thayssen P, Maehara A, Antonsen L, Junker A, et al. Influence of Ezetimibe on Plaque Morphology in Patients with ST Elevation Myocardial Infarction Assessed by Optical Coherence Tomography: an OCTIVUS Sub-Study. *Cardiovascular revascularization medicine*. 2020;21(11):1417-24.
40. Ji MS, Jeong MH, Ahn YK, Kim SH, Kim YJ, Chae SC, et al. Clinical outcome of statin plus ezetimibe versus high-intensity statin therapy in patients with acute myocardial infarction propensity-score matching analysis. *Int J Cardiol*. 2016;225:50-9.
41. Kato ET, Cannon CP, Blazing MA, Bohula E, Guneri S, White JA, et al. Efficacy and Safety of Adding Ezetimibe to Statin Therapy Among Women and Men: insight From IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: vtorin Efficacy International Trial). *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(11).
42. Kato ET, Giugliano RP, Blazing MA, May EB, Guneri S, White JA, et al. Benefit and safety of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes in 4416 women in the IMPROVE-IT trial. *Circulation*. 2015;132.
43. Katzmann JL, Sorio-Vilela F, Dornstauder E, Fraas U, Smieszek T, Zappacosta S, et al. Non-statin lipid-lowering therapy over time in very-high-risk patients: effectiveness of fixed-dose statin/ezetimibe compared to separate pill combination on LDL-C. *Clin Res Cardiol*. 2022;111(3):243-52.
44. Kelsey MD, Newby LK. In ASCVD, moderate-intensity statin + ezetimibe was noninferior to high-intensity statin alone at 3 y. *Annals of internal medicine*. 2022;175(11):JC126.
45. Klassen A, Faccio AT, Picossi CRC, Derogis P, Dos Santos Ferreira CE, Lopes AS, et al. Evaluation of two highly effective lipid-lowering therapies in subjects with acute myocardial infarction. *Scientific reports*. 2021;11(1):15973.
46. Kouvelos GN, Arnaoutoglou EM, Milionis HJ, Raikou VD, Papa N, Matsagkas MI. The effect of adding ezetimibe to rosuvastatin on renal function in patients undergoing elective vascular surgery. *Angiology*. 2015;66(2):128-35.
47. Kovarnik T, Chen Z, Wahle A, Zhang L, Skalicka H, Kral A, et al. Pathologic Intimal Thickening Plaque Phenotype: not as Innocent as Previously Thought. A Serial 3D Intravascular Ultrasound Virtual Histology Study. *Revista espanola de cardiologia (English ed)*. 2017;70(1):25-33.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

48. Le NA, Tomassini JE, Tershakovec AM, Neff DR, Wilson PW. Effect of Switching From Statin Monotherapy to Ezetimibe/Simvastatin Combination Therapy Compared With Other Intensified Lipid-Lowering Strategies on Lipoprotein Subclasses in Diabetic Patients With Symptomatic Cardiovascular Disease. *Journal of the American Heart Association*. 2015;4(10):e001675.
49. Leiter LA, Bays H, Conard S, Lin J, Hanson ME, Shah A, et al. Attainment of Canadian and European guidelines' lipid targets with atorvastatin plus ezetimibe vs. doubling the dose of atorvastatin. *International journal of clinical practice*. 2010;64(13):1765-72.
50. Li L, Zhang M, Su F, Li Y, Shen Y, Shen J, et al. Combination therapy analysis of ezetimibe and statins in Chinese patients with acute coronary syndrome and type 2 diabetes. *Lipids Health Dis*. 2015;14:10.
51. Lipka L, Sager P, Strony J, Yang B, Suresh R, Veltri E. Efficacy and safety of coadministration of ezetimibe and statins in elderly patients with primary hypercholesterolaemia. *Drugs & aging*. 2004;21(15):1025-32.
52. Madrigal JC, Gamiño GB, Gómez HEV, Villalón JAM. Effect of simvastatine and ezetimibe in lipids profile, endothelial function and thickness of carotid intima-media in patients with type 2 diabetes and LDL higher target value. *Medicina Interna de Mexico*. 2008;24(5):334-7.
53. Marcusa DP, Giugliano RP, Park JG, de Lemos JA, Cannon CP, Sabatine MS. Association of Baseline Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Percentage Low-Density Lipoprotein Cholesterol Reduction with Statins, Ezetimibe, and PCSK9 Inhibition. *JAMA cardiology*. 2020;6(5):1-5.
54. Merino JL, Lozano E, Domínguez P, Amézquita Y, Bueno B, Espejo B, et al. Association of simvastatin with ezetimibe as lipid control alternative therapy of chronic renal disease, stage 3-4. One year results. *Dialisis y Trasplante*. 2015;36(1):1-7.
55. Missault L, Averna M, Farnier M, Vaverkova H, Viigimaa M, Dong Q, et al. Efficacy of Ezetimibe/Simvastatin 10/20 mg Versus Rosuvastatin 10 mg in High-Risk Patients With or Without Obesity. *Combination products in therapy*. 2011;1(1):1-15.
56. Miyoshi T, Nakamura K, Doi M, Ito H. Impact of Ezetimibe Alone or in Addition to a Statin on Plasma PCSK9 Concentrations in Patients with Type 2 Diabetes and Hypercholesterolemia: A Pilot Study. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2015;15(3):213-9.
57. Murphy SA, Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, White JA, Lokhnygina Y, et al. Reduction in Total Cardiovascular Events With Ezetimibe/Simvastatin Post-Acute Coronary Syndrome: The IMPROVE-IT Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(4):353-61.
58. Nakajima N, Miyauchi K, Yokoyama T, Ogita M, Miyazaki T, Tamura H, et al. Effect of combination of ezetimibe and a statin on coronary plaque regression in patients with acute coronary syndrome: ZEUS trial (eZETimibe Ultrasound Study). *IJC Metabolic and Endocrine*. 2014;3:8-13.
59. Nakano Y, Yamamoto M, Matoba T, Katsuki S, Nakashiro S, Takase S, et al. Association between Serum Oxysterols and Coronary Plaque Regression during Lipid-Lowering Therapy with Statin and Ezetimibe: insights from the CuVIC Trial. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2023;30(8):907-18.
60. Padhy BM, Yadav R, Gupta YK. Hypolipidaemic and anti-inflammatory effects of fixed dose combination of atorvastatin plus ezetimibe in Indian patients with dyslipidaemia. *Singapore medical journal*. 2013;54(2):90-5.
61. Palathingal JT, Vijayan D, Drisya Rajan C, Stanly I, Jamshad TP, Linu MP. A randomised controlled study of high dose statin versus statin plus ezetimibe therapy in patients with acute coronary syndrome. *International journal of biomedical science*. 2020;16(4):52-67.
62. Park JI, Lee SJ, Hong BK, Cho YH, Shin WY, Lim SW, et al. Efficacy and safety of moderate-intensity statin with ezetimibe combination therapy in patients after percutaneous coronary intervention: a post-hoc analysis of the RACING trial. *EClinicalMedicine*. 2023;58.
63. Park SY, Jun JE, Jeong IK, Ahn KJ, Chung HY, Hwang YC. Comparison of the Efficacy of Ezetimibe Combination Therapy and High-Intensity Statin Monotherapy in Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024.
64. Pearson GJ, Francis GA, Romney JS, Gilchrist DM, Opgenorth A, Gyenes GT. The clinical effect and tolerability of ezetimibe in high-risk patients managed in a specialty cardiovascular risk reduction clinic. *Can J Cardiol*. 2006;22(11):939-45.
65. Peto R, Emberson J, ray M, Baigent C, Collins R, Clare R, et al. Analyses of cancer data from three ezetimibe trials. *N Engl J Med*. 2008;359(13):1357-66.
66. Pokharel Y, Chinnakondepalli K, Vilain K, Wang K, Mark DB, Davies G, et al. Impact of Ezetimibe on the Rate of Cardiovascular-Related Hospitalizations and Associated Costs Among Patients With a

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

- Recent Acute Coronary Syndrome: results From the IMPROVE-IT Trial (Improved Reduction of Outcomes: vytorin Efficacy International Trial). *Circulation Cardiovascular quality and outcomes*. 2017;10(5).
67. Reith C, Staplin N, Herrington WG, Stevens W, Emberson J, Haynes R, et al. Effect on non-vascular outcomes of lowering LDL cholesterol in patients with chronic kidney disease: results from the Study of Heart and Renal Protection. *BMC nephrology*. 2017;18(1):147.
68. Reith CA, Staplin N, Herrington WG. Effect of Lowering LDL-Cholesterol with Simvastatin plus Ezetimibe on Non-Vascular Outcomes in Patients with Chronic Kidney Disease (CKD): results from the Study of Heart and Renal Protection (SHARP). *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2015;26:488A.
69. Robinson JG, Ballantyne CM, Hsueh W, Rosen J, Lin J, Shah A, et al. Achievement of specified low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol apolipoprotein B, and high-sensitivity C-reactive protein levels with ezetimibe/simvastatin or atorvastatin in metabolic syndrome patients with and without atherosclerotic vascular disease (from the VYMET study). *J Clin Lipidol*. 2011;5(6):474-82.
70. Robinson JG, Davidson MH, Shah A, Lin J, Neff D, DeLuca PT, et al. Efficacy and safety of ezetimibe and ezetimibe plus statin therapy in patients aged under 65, 65-74 and 75 years and older. *Aging health*. 2007;3(6):691-705.
71. Sager PT, Melani L, Lipka L, Strony J, Yang B, Suresh R, et al. Effect of coadministration of ezetimibe and simvastatin on high-sensitivity C-reactive protein. *Am J Cardiol*. 2003;92(12):1414-8.
72. Sharma A, Sun JL, Lohknygina Y, Roe MT, Ahmad T, Desai NR, et al. Patient Phenotypes, Cardiovascular Risk, and Ezetimibe Treatment in Patients After Acute Coronary Syndromes (from IMPROVE-IT). *American journal of cardiology*. 2019;123(8):1193-201.
73. Spinar J, Spinarova L, Vitovec J. IMPROVED Reduction of Outcomes: vytorin Efficacy International Trial (studie IMPROVE-IT). *Vnitrní lekarství*. 2014;60(12):1095-101.
74. Stanifer JW, Charytan DM, White J, Lohknygina Y, Cannon CP, Roe MT, et al. Benefit of Ezetimibe Added to Simvastatin in Reduced Kidney Function. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2017;28(10):3034-43.
75. Stein EA, Ose L, Retterstøl K, Tonstad S, Schleman M, Harris S, et al. Further reduction of low-density lipoprotein cholesterol and C-reactive protein with the addition of ezetimibe to maximum-dose rosuvastatin in patients with severe hypercholesterolemia. *Journal of Clinical Lipidology*. 2007;1(4):280-6.
76. Storey B. Relevance of LDL Cholesterol and C-Reactive Protein to Cardiovascular Risk Among Patients with Chronic Kidney Disease - Results from the Study of Heart and Renal Protection. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2015;26:29A.
77. Tobaru T, Seki A, Asano R, Sumiyoshi T, Hagiwara N. Lipid-lowering and anti-inflammatory effect of ezetimibe in hyperlipidemic patients with coronary artery disease. *Heart Vessels*. 2013;28(1):39-45.
78. Tsujita K, Yamanaga K, Komura N, Sakamoto K, Sugiyama S, Sumida H, et al. Lipid profile associated with coronary plaque regression in patients with acute coronary syndrome: Subanalysis of PRECISE-IVUS trial. *Atherosclerosis*. 2016;251:367-72.
79. Uzokov J, Alyavi B, Abdullaev A. Influence of combined lipid lowering therapy on lipid components and interleukins in dyslipidemic patients with coronary artery disease after PCI. *Atherosclerosis*. 2020;315:e280.
80. Veltri EP. Effect of ezetimibe plus simvastatin versus simvastatin alone on atherosclerosis in the carotid artery (ENHANCE). 2002.
81. Wallemacq C, Scheen AJ. Ezetimibe-rosuvastatin fixed-dose combination (Myrosor®). *Revue Medicale de Liège*. 2020;75(4):260-4.
82. Weinstock RS, Goldberg RB, Guyton JR, Mazzone T, Polis A, Tomassini JE, et al. Effect of ezetimibe/simvastatin vs atorvastatin on lowering levels of LDL-C and non-HDL-C, ApoB, and hs-CRP in patients with type 2 diabetes. *J Clin Lipidol*. 2008;2(1):25-35.
83. Wiviott SD, Giugliano RP, Blazing MA, Cannon CP, Zhou J, Murphy SA, et al. Reduction in non-hemorrhagic stroke with ezetimibe/simvastatin compared with simvastatin alone in the IMPROVE-IT trial. *Circulation*. 2015;132.
84. Yamaoka-Tojo M, Tojo T, Kosugi R, Hatakeyama Y, Yoshida Y, Machida Y, et al. Effects of ezetimibe add-on therapy for high-risk patients with dyslipidemia. *Lipids Health Dis*. 2009;8:41.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

85. Yoon HE, Song JC, Hyoung BJ, Hwang HS, Lee SY, Jeon YJ, et al. The efficacy and safety of ezetimibe and low-dose simvastatin as a primary treatment for dyslipidemia in renal transplant recipients. *Korean J Intern Med.* 2009;24(3):233-7.
86. Zou YC, Lu Y, Bai J, Gao Y, Li Y. Effect of ezetimibe combined with low-dose atorvastatin calcium on carotid atherosclerosis in elderly patients with coronary heart disease. *Journal of the American Geriatrics Society.* 2016;64:S328.
87. Park, So Young, et al. "Comparison of the efficacy of ezetimibe combination therapy and high-intensity statin monotherapy in type 2 diabetes." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 109.7 (2024): 1883-1890.
88. van der Brug, Sander, et al. "PENELOPE 1-year follow-up: legacy effect of a short protocol-led LDL-C-lowering strategy in patients after myocardial infarction." *Netherlands Heart Journal* (2025): 1-6.
89. Zeng J. Efficacy of Atorvastatin Co-administered with Ezetimibe for Acute Coronary Syndrome and its Effect on Inflammatory Response. *Latin American Journal of Pharmacy*, 2024; 43(4), 805-809.

#### Razão de exclusão: Tipo de publicação (n=60)

1. Baruch L, Gupta B, Haynos A, Agarwal S, Johnson S, Kelly-Johnson K, et al. Efficacy of ezetimibe 2.5 mg with a novel tablet-splitting strategy. *American journal of pharmacy benefits.* 2010;2(4):261-6.
2. Baruch L, Gupta B, Haynos A, Agarwal S, Johnson S, Kelly-Johnson K, et al. Efficacy of ezetimibe 2.5 milligrams utilizing a novel tablet splitting strategy. *Circulation: cardiovascular quality and outcomes.* 2011;4(6).
3. Bays HE, Averna M, Majul C, Muller W, D., De Pellegrin A, et al. Ezetimibe & atorvastatin coadministration vs atorvastatin uptitration or switching to rosuvastatin in primary hypercholesterolemic patients at high cardiovascular risk. *Journal of Clinical Lipidology.* 2013;7(3):280.
4. Benetos G, Toutouzas K, Koutagiar I, Skoumas I, Galanakos S, Rigatou A, et al. Beneficial effect of statin therapy on carotid wall temperatures in patients with familial hyperlipidemia syndromes: results from a randomized trial. *Journal of the American College of Cardiology.* 2017;69(11):1705.
5. Brudi P, Averna M, Farni M, Missault L, Vaverkova H, Viigima M, et al. Efficacy of switching from statin monotherapy to ezetimibe/simvastatin 10/20 mg versus rosuvastatin 10 mg in high-risk patients analyzed by baseline LDL-C. *Journal of Clinical Lipidology.* 2010;4(3):204-5.
6. Cha JJ, Hong SJ, Kim JH, Lim S, Joo HJ, Park JH, et al. Effect of rosuvastatin 20 mg versus rosuvastatin 5 mg plus ezetimibe on statin side-effects in elderly patients with atherosclerotic cardiovascular disease: Rationale and design of a randomized, controlled SaveSAMS trial. *Am Heart J.* 2023;261:45-50.
7. Civeira F, Dan AG, Hing PLK, Hanson ME, Massaad R, Milardo C, et al. Ezetimibe/simvastatin 10/40MG versus atorvastatin 40MG in high cardiovascular risk patients with primary hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, active-controlled, multicenter study. *Atherosclerosis supplements.* 2011;12(1):21.
8. Deepa, Sawhney JPS, Mehta A, Sharma MK, Tyagi K. High Intensity Statin With or Without Ezetimibe to Achieve Low Density Lipid Cholesterol Goal in Patients with Acute Coronary Syndrome-A Randomised Controlled Study. *Indian heart journal.* 2023;75:S1.
9. Gegeshidze N, Tchaava K. Efficacy and safety of ezetimibe and rosuvastatin combination therapy versus those of rosuvastatin monotherapy in diabetic patients with dyslipidemia and essential hypertension. *Atherosclerosis.* 2020;315:e280-e1.
10. Greve AM, Bang CN, Gohlke-Baerwolf C, Boman K, Egstrup K, Kesaniemi YA, et al. Lipid lowering in patients with mild aortic stenosis and elevated low density lipoprotein: the seas study. *Cardiology (switzerland).* 2015;131:193.
11. Hong KS, Bang OY, Park JH, Jung JM, Song TJ, Lee SH, et al. MODERATE-INTENSITY ROSUVASTATIN PLUS EZETIMIBE VERSUS HIGH-INTENSITY ROSUVASTATIN FOR LDL-C REDUCTION IN RECENT ISCHEMIC STROKE; A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL (ROSETTA-STROKE). *International journal of stroke.* 2022;17(3):71.
12. Hougaard M, Hansen HS, Junker A, Thayssen P, Antonsen L, Maehara A, et al. Effect of ezetimibe in addition to statin therapy in statin naive STEMI patients assessed by optical coherence tomography and intravascular ultrasound with iMap (the OCTIVUS trial). *Journal of the American College of Cardiology.* 2014;64(11):B112.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

13. Izar MC, Tegani DM, De Matos LN, Barbosa SA, Kasmas SH, Povoa RM, et al. Phytosterol supplementation affects sterol plasma levels in patients under lipid-lowering therapies. *European heart journal*. 2013;34:768.
14. Johns KW, Bennett MT, Bondy GP. Ezetimibe in addition to rosuvastatin for improvement of lipid parameters in HIVpositive patients not reaching lipid targets with rosuvastatin alone. *Antiviral therapy*. 2012;17:A39.
15. Johns KW, Bennett MT, Bondy GP. Ezetimibe in addition to rosuvastatin for improvement of lipid parameters in HIV-positive patients not reaching lipid tar gets with rosuvastatin alone. *Canadian journal of infectious diseases and medical microbiology*. 2013;24:11A.
16. Kadro W. Ezetimibe and statins yields on silent holter ambulatory myocardial ischemia. *Journal of the Saudi Heart Association*. 2016;28(3):205-6.
17. Karlson BW, Hoogeveen R, Cain VA, Palmer MK, Ballantyne CM. Effect of rosuvastatin or simvastatin plus ezetimibe on biomarkers related to cholesterol metabolism: results from GRAVITY. *Cardiology (switzerland)*. 2013;125:18-9.
18. Kastelein JJP, Kusters M, Caceres M, Coll M, Cuffie C, Gagne C, et al. Efficacy and safety of ezetimibe monotherapy in children six to ten years of age with heterozygous familial or non-familial hypercholesterolemia. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(10):E1466.
19. Katoh A, Hattori Y, Yoshikwa N, Niiyama H, Harada H, Kai H, et al. The effects of ezetimibe on coronary plaque volume in patients with stable angina pectoris previously treated with statins. *European heart journal*. 2017;38:188.
20. Kct. A multi center, randomized, double-blind, parallel, factorial design, therapeutic confirmatory(phase III) study to evaluate the efficacy and safety of combination of Rosuvastatin and Ezetimibe in patients with primary hypercholesterolemia. <https://trialsearchwhoint/Trial2.aspx?TrialID=KCT0001831>. 2016.
21. Kct. Comparison of the efficacy and safety of moderate-intensity rosuvastatin plus ezetimibe versus high-intensity rosuvastatin for target low-density lipoprotein goal achievement in patients with recent ischemic stroke. <https://trialsearchwhoint/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003890>. 2019.
22. Kct. A randomized comparaTive study Of rosuvastatin/ezetimibe 20/10mg and atorvastatin/ezetimibe 40/10mg in patients with coronary artery drug eLuting stEnt implantation Requiring high-dose stAtin/ezetimibe combiNaTion therapy: TOLERANT Trial. <https://trialsearchwhoint/Trial2.aspx?TrialID=KCT0008362>. 2023.
23. Kim Y. Ezetimibe combination therapy with statin for non-alcoholic fatty liver disease: a randomised controlled trial (ESSENTIAL study). *Diabetologia*. 2022;65:S62.
24. Koh K. Vascular and metabolic effects of ezetimibe depend on dosages of simvastatin in patients with hypercholesterolaemia. *EuroIntervention*. 2016;481.
25. Koh K, Han S. Vascular and metabolic effects of ezetimibe depend on dosages of simvastatin in patients with hypercholesterolemia. *Global heart*. 2016;11(2):e28.
26. Koh KK. Significant differential vascular and metabolic effects of simvastatin combined with ezetimibe and simvastatin alone in patients with hypercholesterolemia. *Journal of cardiac failure*. 2016;22(9):S205.
27. Koshelskaya O, Sushkova A, Kravtshenko E, Suslova T. Metabolic effects of different lipid-lowering therapy regimens in hypertensive patients with high cardiovascular risk. *Journal of hypertension*. 2017;35:e193-e4.
28. Koshelskaya O, Sushkova A, Suslova T, Karpov R. Lipid and pleotropic effects of atorvastatin therapy and its combination with ezetimibe in patients with coronary artery disease and diabetes. *Atherosclerosis*. 2014;235(2):e257.
29. Koutagiar I, Toutouzas K, Skoumas J, Benetos G, Aggeli C, Rigatou A, et al. Statin therapy reduced carotid wall temperature in patients with familial hyperlipidemia syndromes. *Circulation*. 2016;134.
30. Koutagiar I, Toutouzas K, Skoumas J, Benetos G, Galanakos S, Rigatou A, et al. Impact of statin therapy on carotid functional and structural characteristics in patients with familial hyperlipidemia syndromes. *European heart journal*. 2016;37:272.
31. Kouvelos G, Milionis H, Arnaoutoglou E, Kostara C, Papa N, Koulouras V, et al. The effect of intensified lipid lowering therapy on one-year prognosis in patients undergoing vascular surgery. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. 2011;12:S61-S2.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

32. Lee JC, Kim JM, Joung KH, Lee JH, Kim HJ, Ku BJ. The efficacy of statin and ezetimibe treatment on soluble EGFR level in patients with type 2 diabetes and hypercholesterolemia. *Journal of diabetes investigation*. 2021;12:18.
33. Lotfollahi Z, Mello A, Fonseca FAH, Machado LO, Mathias AF, Izar MC, et al. Changes in lipoproteins associated with pharmacological strategies in patients with acute myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 2022;355:82.
34. MacDougall D, Sterling LR, Rubino J, Hanselman J, Nicholls S. Efficacy and Safety of Triplet Therapy With Bempedoic Acid, Ezetimibe, and Atorvastatin in Patients with Hypercholesterolemia. *Journal of Clinical Lipidology*. 2019;13(3):e55.
35. Matos LN, Machado VA, Barbosa SA, Fonseca MI, Fonseca FA, Borges NC, et al. Effects of phytosterol supplementation to the maximum lipid-lowering therapy in familial hypercholesterolemia. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(10):E1464.
36. Moutzouri E, Liberopoulos E, Kostapanos M, Milionis H, Elisaf M. Comparison of the effects of simvastatin versus rosuvastatin versus simvastatin/ezetimibe on parameters of carbohydrate metabolism. *Atherosclerosis supplements*. 2011;12(1):19.
37. Okada K, Kimura K, Iwahashi N, Endo T, Hideo H, Shimizu M, et al. The mechanism of long-term low-density lipoprotein cholesterol lowering effect of ezetimibe-plus-statin combination therapy in coronary artery disease patients; compared with double-dose statin therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(13):E1541.
38. Parkhomenko AN, Irkin OI, Iaroslav Lutay IA, Stepura AA, Kushnir SP, Bilyy DA. High-intensity lipid-lowering therapy prevents pathological left ventricle remodeling after STEMI. *European journal of heart failure*. 2017;19:507-8.
39. Parkhomenko AN, Lutay IA, Stepura AA, Irkin OI, Sokolov MJ, Kobylak VJ, et al. Early intensive lipid-lowering therapy prevents development of no-reflow phenomenon and reduces the incidence of post MI LV remodeling. *European heart journal*. 2017;38:985.
40. Patel SM, Cannon CP, Im KA, Blazing MA, Mitchel YB, Sabatine MS, et al. Ezetimibe consistently reduces LDL-C with little inter individual variability in 14,970 patients post-ACS. *Circulation*. 2021;144.
41. Qamar A, Giugliano RP, Blazing MA, Park JG, Murphy SA, Cannon CP, et al. Biomarkers, cardiovascular outcomes and effect of ezetimibe after acute coronary syndrome in the improve-it trial. *Circulation*. 2017;136.
42. Rosen JB, Jimenez JG, Pirags V, Vides H, Hanson ME, Massaad R, et al. A comparison of switching to ezetimibe/simvastatin (10 mg/20 mg) versus doubling the statin dose to simvastatin 40 mg or atorvastatin 20 mg or switching to rosuvastatin 10 mg in patients with cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Circulation*. 2011;124(21).
43. Roth EM, Somaratne R, Bolognese M, Lillestol MJ, Lundqvist P, Bays H, et al. Efficacy and safety of long-term treatment with AMG 145 monotherapy. *Circulation*. 2013;128(22).
44. Sadamatsu K, Matoba T, Nakashiro S, Takase S, Suematsu N, Koga Y, et al. Effect of ezetimibe in combination with statins on coronary plaque regression in patients after coronary stenting. *EuroIntervention*. 2016;34.
45. Sawayama Y. Low-dose pravastatin plus ezetimibe verus standard-dose pravastatin: the effect on the carotid atherosclerosis of patients with hypercholesterolemia. *Atherosclerosis supplements*. 2011;12(1):180.
46. Shumakov O, Parkhomenko A, Stepura A, Irkin O, Lutay Y, Bilyy D, et al. Positive dynamics of endothelial function in patients with St segment elevation MI is associated with LDL cholesterol target level achievement. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(11).
47. Simon TG, Park JG, Corey KE, Chung RT, Cannon CP, Giugliano R. Fatty liver index is reduced with ezetimibe in an analysis of 15,095 patients randomized to ezetimibe vs placebo in the improve-it trial. *Circulation*. 2015;132.
48. Takaaki T, Kazinami K, Kitayama M, Kawai Y, Tuchiya T, Akao H, et al. Circulating PCSK9 levels and additional LDL cholesterol-lowering after standard dose atorvastatin therapy: comparison with doubling dose and azetimibe combination. *European heart journal*. 2012;33:282.
49. Tomassini JE, Lin J, Polis AB, Shah A, Brudi P, Tershakovec A, et al. Variability of the ldl-c lowering response to ezetimibe and ezetimibe 1 statin therapy in hypercholesterolemic patients. *Journal of Clinical Lipidology*. 2013;7(3):281-2.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

50. Toth PP, Bays HE, Brown WV, Catapano AL, Davidson MH, Farnier M, et al. Effects of ezetimibe+statins and statin therapy on changes in remnant-lipoprotein cholesterol. *Circulation*. 2017;136.
51. Tripoten MI, Pogorelova OA, Zubareva MY, Kukharchuk VV, Rogoza AN, Susekov AV, et al. Arterial wall function in patients with coronary heart disease and dyslipidemia, comparative efficacy of ezetimibe, statins and their combination. *Artery research*. 2010;4(4):157-8.
52. Westerink J, Deanfield JE, Imholz BP, Kastelein JJ, Basart DC, Coll B, et al. The effects of high-dose statin compared to the combination of low-dose statin and ezetimibe on postprandial lipids and endothelial function in patients with metabolic syndrome. *Circulation*. 2011;124(21).
53. Zhang J, Zhang Y, Song HX, He R, Guo HL, Yuan YQ, et al. Influence of pretreatment with atorvastatin co-administration ezetimibe on inflammatory reaction after elective percutaneous coronary intervention. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2018;66:S471.
54. Zieve FJ, Foody JM, Brown WV, Adewale AJ, Flaim D, Lowe RS, et al. Safety and efficacy of ezetimibe/simvastatin combination versus atorvastatin in patients 65 years of age and older. *Journal of Clinical Lipidology*. 2010;4(3):225.
55. Ebubechukwu U, Ugoala O, Agarwala A. Ezetimibe plus statin combination versus double-dose statin monotherapy: readdressing the management of hyperlipidemia. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2025 May 7;38(4):484-485.
56. Yang, I. H., Cho, J. M., Kim, N., & Jeon, H. (2024). EFFICACY AND SAFETY OF FIXED DOSE COMBINATION THERAPY OF LOW INTENSITY ROSUVASTATIN AND EZETIMIBE IN HYPERCHOLESTEROLEMIA PATIENTS. *Journal of the American College of Cardiology*, 83(13\_Supplement), 2021-2021.
57. Halatiu, V. B., et al. Efficacy of combination therapy with statin and ezetimibe versus high dose statin monotherapy in secondary prevention in high-risk patients. *European Heart Journal* 45.Supplement\_1 (2024): ehae666-2842.
58. Ahmed, Ghada Atef, et al. Effect of Pre-Procedural Statin/Ezetimibe Combination Therapy Versus Statin Monotherapy on Myocardial No-Reflow Following Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Randomized Controlled Clinical Trial. *QJM: An International Journal of Medicine* 117.Supplement\_2 (2024): hcae175-127.
59. Malhabi, N., et al. Comparison of different intensive lipid-lowering therapies for patients with acute coronary syndrome: Ezetimibe and rosuvastatin versus high-dose rosuvastatin. *Archives of Cardiovascular Diseases* 118.1 (2025): S139.
60. Lee, B., et al. "Moderate-intensity statin plus ezetimibe combination therapy versus high-intensity statin monotherapy according to baseline LDL-C levels: a prespecified subgroup analysis of RACING Trial." *European Heart Journal* 44.Supplement\_2 (2023): ehad655-2793.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

## APÊNDICE 4 – Características dos estudos e participantes incluídos

**Quadro A2.** Características dos estudos incluídos.

Autor, ano	Código	Tipo de estudo	População	Prevenção	Intervenção vs comparador
<b>Averna, 2010<sup>26</sup></b>	NCT00423579	ECR duplo-cego, multicêntrico	Pacientes com hipercolesterolemia primária e doença coronariana.	Secundária	Eze/Sinva 10/20 mg vs Sinva 40 mg
<b>Araújo, 2010<sup>27</sup></b>	NR	ECR crossover, centro único	Pacientes com hipercolesterolemia ( $LDL-c > 160$ mg/dL) e sem DCV prévia.	Primária	Eze/Sinva 10/10 mg vs Sinva 80 mg
<b>Arimura, 2012<sup>28</sup></b>	NR	ECR, centro único	Pacientes com angina estável e dislipidemia.	Primária	Eze/Ator 10/10 mg vs Ator 10 mg
<b>Azar, 2011<sup>34</sup></b>	NR	ECR, duplo-cego, centro único	Pacientes com DAC estável ou equivalente (DM, AVC ou doença vascular periférica)	Primária e Secundária	Eze/Ator 10/40 mg vs Ator 40 mg
<b>Azar, 2010<sup>33</sup></b>	NR	ECR, duplo-cego	Pacientes com DAC estável ou equivalente a DAC (diabetes, acidente vascular cerebral ou doença vascular periférica)	Primária e secundária	Eze/Ator 10/40 mg vs Ator 40 mg
<b>Ballantyne, 2003<sup>35</sup></b>	NCT00988364	ECR duplo-cego, multicêntrico	Pacientes com $LDL-c$ basal de 145 a 250 mg/dL e $TG \leq 350$ mg/dL	Primária e Secundária	Eze/Ator 10/10, 20, 40 ou 80 mg vs Ator 10, 20, 40 ou 80 mg
<b>Ballantyne, 2004 (1)<sup>32</sup></b>	NCT00988364	ECR, duplo-cego, multicêntrico	Indivíduos com $LDL-c$ basal de 145 a 250 mg/dL e triglicerídeos $\leq 350$ mg/dL	Primária e secundária	Eze/Ator 10/10, 20, 40 ou 80 mg vs Ator 10, 20, 40 ou 80 mg
<b>Ballantyne, 2004 (2)<sup>30</sup></b>	NR	ECR, duplo-cego, multicêntrico	Pacientes com dislipidemia ( $LDL-c$ alterado)	Primária e secundária	Eze/Sinva 10/10 -- 20 -- 40 -- 80 mg vs Eze/Sinva 10/20 -- 40 -- 40 -- 80 mg vs Ator 10 -- 20 -- 40 -- 80 mg
<b>Ballantyne, 2005<sup>29</sup></b>	NR	ECR, duplo-cego, multicêntrico	Pacientes com nível de $LDL-c \geq$ aos limites de tratamento estabelecidos pelo NCEP ATP III.	Primária e secundária	Eze/Sinva 10/10, 20, 40, 80 mg vs Ator 10, 20, 40, 80 mg
<b>Barbosa, 2013<sup>36</sup></b>	NR	ECR, aberto, centro único	Pacientes com alto risco para doença coronariana (DAC; DM2; ou escore de risco de Framingham foi $> 20\%$ )	NR	Eze/Ator 10/40 mg vs Ator 40 mg
<b>Bardini, 2010<sup>39</sup></b>	NR	ECR, duplo-cego, multicêntrico	Pacientes com DM2 e DAC ou doença vascular periférica sintomática	Primária e secundária	Eze/Sinva 10/20 mg vs Sinva 20 mg
<b>Barrios, 2005<sup>38</sup></b>	NR	ECR, duplo-cego, multicêntrico	Pacientes com hipercolesterolemia e aterosclerose ou doença coronariana	Secundária	Eze/Sinva 10/20 mg vs Ator 20 mg

Autor, ano	Código	Tipo de estudo	População	Prevenção	Intervenção vs comparador
Bays, 2004 <sup>37</sup>	NR	ECR, duplo cego, multicêntrico	Pacientes com hipercolesterolemia primária (LDL-c entre 145 e 250 mg e TG ≤ 350 mg/dL)	NR	Eze/Sinva 10/10, 20,40, 80 mg vs Sinva 10, 20, 40, 80 mg
Bays, 2013 <sup>173</sup>	NCT01154036	ECR, duplo cego, multicêntrico	Pacientes com hipercolesterolemia primária e alto risco cardiovascular	Primária e Secundária	Eze/Ator 10/10 mg vs Ator 20 mg ou Rosu 10 mg
Blagden, 2007 <sup>41</sup>	NR	ECR, duplo-cego, multicêntrico	Pacientes com hipercolesterolemia primária e DCV ou risco	Primária e secundária	Eze/Ator 10/10 mg vs Ator 10mg
Brohet, 2005 <sup>43</sup>	NR	ECR, duplo cego, multicêntrico	Pacientes com DCV	Secundária	Eze/Sinva 10/10, 20 mg vs Sinva 10, 20 mg
Brown, 2016/Foody, 2010 <sup>45,48</sup>	NCT00535405 VYTEL	ECR, duplo-cego, multicêntrico	Pacientes com hipercolesterolemia com ou sem DCV	Primária e secundária	Eze/Sinva 10/20 ou 40 mg vs Ator 10, 20 ou 40 mg
Cannon, 2015 <sup>47</sup>	NCT00202878 (IMPROVE-IT)	ECR, duplo cego, multicêntrico	Pacientes hospitalizados com SCA	Secundária	Eze/Sinva 10/40 mg vs Sinva 40 mg
Chenot, 2007 <sup>42</sup>	NR	ECR, centro único	Pacientes com IAM	Secundária	Eze/Sinva 10/40 mg vs Sinva 40 mg
Cho, 2011 <sup>175</sup>	NR	ECR, aberto, centro único	Pacientes com alto risco cardiovascular	Secundária	Eze/Ator 10/20 mg vs Ator 20 mg
Conard, 2008 <sup>49</sup>	Protocol 079	ECR, duplo-cego, multicêntrico	Pacientes com alto risco cardiovascular	Primária	Eze/Ator 10/20 mg vs Ator 40 mg
Constance, 2007 <sup>50</sup>	NR	ECR, duplo cego, multicêntrico	Pacientes com DM2	NR	Eze/Sinva 10/20 mg vs Eze/Sinva 10/40 mg vs Ator 20 mg
Cruz-Fernández, 2005 <sup>51</sup>	NR	ECR, duplo cego, multicêntrico	Pacientes com DCV	Secundária	Eze/Ator 10/10, 20 mg vs Ator 10,20 mg
Dagli, 2007 <sup>54</sup>	NR	ECR, duplo cego, centro único	Pacientes com hiperlipemia primária e DCV	Secundária	Eze/Prava 10/40 mg vs Prava 40 mg
Davidson, 2002/Strony, 2008 <sup>61,62</sup>	NR	ECR, duplo-cego, multicêntrico	Pacientes com hipercolesterolemia primária	Primária e Secundária	Eze/Sinva 10/10, 20, 40, 80 mg vs Sinva 10, 20, 40, 80 mg
El-Tamalawy, 2018 <sup>56</sup>	NR	ECR, centro único	Pacientes com comprometimento cardiovascular e DM2	Secundária	Eze/Ator 10/40 mg vs Ator 80 mg
Farnier, 2005 <sup>170</sup>	MSP Protocol 802	ECR, duplo-cego, multicêntrico	Pacientes com DCV	Secundária	Eze/Sinva 10/10, 20 mg vs Sinva 10, 20 mg
Feldman, 2004 <sup>74</sup>	NR				Eze/Sinva 10/10 vs Eze/Sinva 10/20

Autor, ano	Código	Tipo de estudo	População	Prevenção	Intervenção vs comparador
		ECR, duplo-cego, multicêntrico	Pacientes com DCV ou risco de desenvolver DCV	Primária e secundária	Ezi/Sinva 10/40 vs Sinva 20 mg
<b>Florentin, 2011</b> <sup>71</sup>	NCT00932620	ECR, aberto, centro único	Pacientes com hipercolesterolemia primária	NR	Eze/Sinva 10/10 mg vs Sinva 40 mg
<b>Garcia, 2016</b> <sup>75</sup>	NCT01241097	ECR, duplo-cego, centro único	Mulheres com IMC > 25 kg/m <sup>2</sup> e LDL-c > 100 mg/dL	NR	Eze/Sinva 10/10 mg vs Sinva 80 mg
<b>Gaudiani, 2005</b> <sup>76</sup>	NR	ECR, duplo-cego, multicêntrico	Pacientes com DM2	NR	Eze/Sinva 10/20 mg vs Sinva 40 mg
<b>Goldberg, 2006</b> <sup>53</sup>	(VYTAL)	ECR, duplo-cego, multicêntrico	Pacientes com hipercolesterolemia e DM2	Primária e Secundária	Eze/Sinva 10/20 - 40 mg / Eze/sinva 10/20 mg vs Eze/sinva10/40 mg Ator 10, 20 - 40 mg vs Ator 10 mg vs Ator 20 mg vs Ator 40mg
<b>Goldberg, 2004</b> <sup>52</sup>	NR	ECR, duplo-cego, multicêntrico	Pacientes hipercolesterolemia primária, com alteração nas enzimas hepáticas e creatinofosfoquinase	Primária	Eze/Sinva 10/10, 20, 40, 80 mg vs Sinva 10, 20, 40, 80 mg
<b>Hamdan, 2011</b> <sup>174</sup>	NR	ECR, centro único	Pacientes com SCA	Secundária	Eze/Ator 10/10 mg vs Ator 20 mg
Hougaard, 2017 <sup>160</sup>	NCT01385631 (OCTIVUS)	ECR, duplo cego, centro único	Pacientes com histórico prévio de IAM	Secundária	Eze/Ator 10/80 mg vs Ator 80 mg
<b>Jackowska, 2016</b> <sup>156</sup>	NR	ECR, centro único	Pacientes com IM ou ICP e/ou cirurgia de revascularização miocárdica	Secundária	Eze/Ator 10/10 mg vs Ator 40 mg
<b>Japaridze, 2016 e 2017</b> <sup>157,158</sup>	NR	ECR, aberto, centro único	Pacientes hospitalizados com SCA	Secundária	Eze/Ator 10/20 --20, 20 -- 40 mg vs Ator 40 --40, 40 -- 80 mg
<b>Kanat, 2009</b> <sup>162</sup>	NR	ECR, aberto, multicêntrico, crossover	Pacientes com DM2 e DCV prévia	Secundária	Eze/Ator 10/10 mg vs Ator 80 mg
<b>Kastelein, 2008</b> <sup>163</sup>	NCT00552097 (ENHANCE)	ECR, duplo-cego, multicêntrico	Pacientes com hipercolesterolemia familiar	Primária e secundária	Eze/Sinva 10/80 vs Sinva 10/80
<b>Ki, 2025</b> <sup>183</sup>	NCT05970679	ECR, duplo-cego	Pacientes com dislipidemia e LDL-C ≤250 mg/dL e triglicerídeos (TG) < 500 mg/dL.	Primária e secundária	Eze/Ator 10/5 mg vs Ator 5 mg
<b>Kim, 2024</b> <sup>182</sup>	NCT05657574	ECR, duplo-cego, multicêntrico	Pacientes hipercolesterolemia e LDL-C ≤250 mg/dL e triacilgliceróis (TAG) <500 mg/dL	Primária e secundária	Eze/Ator 10/5 mg vs Ator 5 mg
<b>Kouvelos 2013</b> <sup>167</sup>	NR	ECR, aberto	Pacientes submetidos a cirurgia vascular eletiva	Primária e secundária	Eze/Ator 10/80 mg vs Estatinas

Autor, ano	Código	Tipo de estudo	População	Prevenção	Intervenção vs comparador
Krysiak, 2012 (1) <sup>153</sup>	NR	ECR, duplo-cego, centro único	Pacientes com CT > 200 mg/dL, LDL-c >130 mg/dL e TG<150 mg/dL	Primária	Eze/Sinva 10/40 mg vs Sinva 40 mg
Krysiak, 2012 (2) <sup>152</sup>	NR	ECR, duplo-cego	Pacientes com hipercolesterolemia primária isolada (LDL-c >130, TG<150 e CT>200 mg/dL)	Primária e secundária	Eze/Sinva 10/40 mg vs Sinva 40 mg
Krysiak, 2012 (3) <sup>154</sup>	NR	ECR, duplo-cego	Pacientes com hipercolesterolemia isolada (LDL-c >130, TG<150 mg/dL)	NR	Eze/Sinva 10/40 mg vs Sinva 40 mg
Lee, 2011 <sup>168</sup>	NR	ECR, aberto, centro único	Pacientes com LDL-c >130 mg/dL e TG < 400 mg/dL	Primária	Eze/Ator 5/5 mg vs Ator 20 mg
Lee, 2013 <sup>148</sup>	NCT01185236	ECR, aberto, centro único	Pacientes com DM2 (HbA1c <8,5%) e hipercolesterolemia (LDL-c >100 mg/dL)	Primária e Secundária	Eze/Sinva 10/20 mg vs Ator 20 mg
Lee, 2016 <sup>223</sup>	NCT01857843	ECR, aberto, centro único	Pacientes com SCA	Secundária	Eze/Sinva 10/40 mg vs Prava 20 mg
Lee, 2017 <sup>155</sup>	NCT02942602	ECR	Pacientes com DCV prévia, DM ou alto risco CV	Primária e Secundária	Eze/Ator 10/5mg vs Ator 20mg
Lee, 2012 <sup>151</sup>	NR	ECR, aberto	Pacientes com hipercolesterolemia familiar	Primária	Eze/Ator 5/5mg vs Ator 20mg
Leiter, 2008/Bays, 2010 <sup>146,147</sup>	NCT00276484	ECR, duplo-cego, multicêntrico	Pacientes com hipercolesterolemia, tratados com estatinas e com alto risco de DCV	Primária e secundária	Eze/Ator 10/40 mg vs Ator 80 mg
Liberopoulos, 2013 <sup>77</sup>	NR	ECR, aberto	Pacientes com hipercolesterolemia primária	Primária	Eze/Sinva 10/10mg vs Sinva 40mg
Lin, 2017 <sup>139</sup>	NR	ECR, multicêntrico	Pacientes com SCA	Secundária	Eze/Sinva 10/40 mg vs Sinva 40 mg
Lins, 2014 <sup>141</sup>	NR	ECR, cegamento único, centro único	Pacientes com alto risco de DCV	Primária e secundária	Eze/Ator 10/40 mg vs Ator 40 mg
Ling, 2012 <sup>177</sup>	NCT00782184	ECR, duplo-cego, multicêntrico	Pacientes com alto risco de DCV e hipercolesterolemia primária	NR	Eze/Sinva 10/40 mg vs Ator 40 mg
Liu, 2008 <sup>143</sup>	NR	ECR	Pacientes com dislipidemia, mas sem doença cardiovascular documentada	Primária	Eze/Sinva 10/10mg vs Sinva 40mg
Liu, 2017 <sup>144</sup>	NR	ECR, centro único	Pacientes idosos com SCA	Secundária	Eze/Ator 10/10 mg vs Ator 20 mg
Liu, 2018 <sup>145</sup>	NR	ECR, centro único	Pacientes com hipercolesterolemia e DCV	Secundária	Eze/Ator 10/20 mg vs Ator 30 mg
Luo, 2014 <sup>138</sup>	NR	ECR, centro único	Pacientes idosos com hipercolesterolemia	Primária e secundária	Eze/Ator 10/20 mg vs Ator 20 mg
Luo, 2016 <sup>63</sup>	NR	ECR, centro único	Pacientes com DCC	Secundária	Eze/Ator 10/20 mg vs Ator 20 mg

Autor, ano	Código	Tipo de estudo	População	Prevenção	Intervenção vs comparador
<b>Madan, 2012</b> <sup>172</sup>	NR	ECR, aberto, multicêntrico	Pacientes com hipercolesterolemia primária, DAC ou DM	Secundária	Eze/Ator 10/10, 20, 40, 80 mg vs Ator 10, 20, 40, 80 mg
<b>Malina, 2015</b> <sup>64</sup>	NR	ECR, cegamento único	Pacientes em prevenção de DCV primária ou secundário e com indicação ao uso conforme NCEP	Primária e secundária	Eze/Ator 10/40 mg vs Ator 40 mg
<b>Masana, 2005</b> <sup>66</sup>	NR	ECR, duplo-cego, multicêntrico	Pacientes com hipercolesterolemia primária	Primária	Eze/Sinva 10/40mg vs Sinva/placebo 40mg
<b>Matsue, 2013</b> <sup>67</sup>	UMIN0000022 97	ECR, aberto, centro único	Pacientes com DAC e LDL-c >70 mg/dl (apesar do uso de 10 mg de atorvastatina por >1 mês)	Secundária	Eze/Ator 10/10mg vs Ator 20mg
<b>McCormack, 2010</b> <sup>68</sup>	NCT 00462748	ECR, duplo-cego, multicêntrico	Pacientes com DCV, DM ou alto risco de DCV (com uso de simvastatina 40 mg por ‡ 6 semanas)	Primária e secundária	Eze/Sinva 10/40mg vs Ator 40mg vs Rosu 5-10 mg
<b>McKenney, 2007</b> <sup>69</sup>	NCT00079638 (COMPELL)	ECR, aberto, multicêntrico	Pacientes elegíveis conforme NCEP	NR	Eze/Sinva 10/ 20 -- 20 -- 40 mg vs Rosu 10 --20 --40 mg
<b>Meaney, 2009</b> <sup>70</sup>	(VYCTOR)	ECR, aberto, multicêntrico	Pacientes com alto risco de DAC.	NR	Eze/Prava 10/40 mg vs Sinva 40/80 mg vs Eze/Sinva 10/20, 40 mg
<b>Melani, 2003</b> <sup>178</sup>	NR	ECR, duplo cego, multicêntrico	Pacientes com hipercolesterolemia (LDL-c entre 3,8-6,5 mmol/L) e TG< 400 mg/dL	Primária e Secundária	Eze/Prava 10/10, 20, 40 mg vs Prava 10, 20, 40 mg
<b>Miklishanskaya, 2015</b> <sup>93</sup>	NR	ECR, centro único	Pacientes com DCV prévia	Secundária	Eze/Sinva 10/20 -- 40 --80 mg vs Sinva 20 -- 40 --80 mg
<b>Namal, 2011</b> <sup>95</sup>	NR	ECR	Pacientes com SCA, IM, angina instável	Secundária	Eze/Sinva 10/10mg vs Ator 20mg vs Rosu 10mg
<b>Nicholls, 2017</b> <sup>96</sup>	NR	ECR, duplo-cego, multicêntrico	Pacientes com DCA (estenose coronária, IM ou AI, revascularização coronariana, doença aterosclerótica não coronariana, DM 1 ou 2)	Secundária	Eze/Ator 10/40mg vs Ator 80mg vs Ator 40mg
<b>Oh, 2021</b> <sup>81</sup>	NR	ECR, aberto, centro único	Pacientes com suspeita de angina pectoral estável	Secundária	Eze/Ator 10/10 mg vs Ator 40 mg
<b>Okada, 2011 e 2012 (extensão)</b> <sup>99,100</sup>	NR	ECR, aberto, multicêntrico	Pacientes com DAC e LDL-c ≥100 mg/dL	Secundária	Eze/Ator ou Rosu 10/10 ou 2,5 mg vs Ator 20 mg ou Rosu 5 mg
<b>Ose, 2007</b> <sup>98</sup>	NCT00092664	ECR, duplo-cego, multicêntrico	Pacientes com hipercolesterolemia (LDL-c entre 145-250 mg/dL e TG ≤ 350 mg/dL)	NR	Eze/Sinva 10/10 mg vs Sinva 10 mg

Autor, ano	Código	Tipo de estudo	População	Prevenção	Intervenção vs comparador
Ostad, 2009 <sup>102</sup>	ISRCTN341106 82 (CESAR)	ECR, duplo-cego, multicêntrico	Pacientes com DAC e hipercolesterolemia	Secundária	Eze/Ator 10/10 mg vs Ator 80 mg
Patel, 2006 <sup>94</sup>	NR	ECR, multicêntrico, duplo-cego	Pacientes com DAC e hipercolesterolemia primária	Secundária	Eze/Sinva 10/20mg vs Sinva 20mg
Pearson, 2005 <sup>86</sup>	(EASE)	ECR, duplo-cego, multicêntrico	Pacientes com hipercolesterolemia	Primária	Eze/ator 10/10, 20,40, 80 mg vs Ator 10, 20, 40, 80 mg Eze/Sinva 10/ 10, 20, 40, 80 mg vs Sinva 10, 20, 40, 80 mg Eze/Prava 10/20, 40 mg vs Prava 20, 40 mg
Pearson, 2007 <sup>92</sup>	NR	ECR, multicêntrico, duplo-cego	Pacientes com hipercolesterolemia primária	Primária	Eze/Sinva 10/10, 10/20, 10/40, 10/80mg vs Eze/Sinva 10/10,10/20,10/40,10/80mg vs Sinva 10,20,40,80mg vs Ator 10,20,40,80mg
Pesaro, 2011 <sup>87</sup>	NR	ECR, duplo-cego, centro único	Pacientes com DAC documentada angiograficamente, e angina estável.	Primária	Eze/Sinva 10/20mg vs Sinva 80mg
Piorkowski, 2007 <sup>84</sup>	NR	ECR, centro único	Pacientes com DAC clinicamente estável e LD-c L 2,5 mmol/L	Secundária	Eze/Ator 10/40mg vs Ator 40mg  1) Eze/Sinva 10/40, 10/20, 10/40, 10/80 mg vs Ator 10, 20, 40 ou 80 mg 2) Eze/Sinva 10/40, 10/20, 10/40, 10/80 mg vs Rosu 10, 20 ou 40mg
Polis, 2009 <sup>179</sup>	NR	ECR, duplo-cego, multicêntrico	Pacientes com DM	NR	  1) Eze/Sinva 10/40, 10/20, 10/40, 10/80 mg vs Ator 10, 20, 40 ou 80 mg 2) Eze/Sinva 10/40, 10/20, 10/40, 10/80 mg vs Rosu 10, 20 ou 40mg
			Pacientes com SM	NR	  1) Eze/Sinva 10/40, 10/20, 10/40, 10/80 mg vs Ator 10, 20, 40 ou 80 mg 2) Eze/Sinva 10/40, 10/20, 10/40, 10/80 mg vs Rosu 10, 20 ou 40mg
			Pacientes sem nenhuma das condições (DM/SM)	Primária	  1) Eze/Sinva 10/40, 10/20, 10/40, 10/80 mg vs Ator 10, 20, 40 ou 80 mg 2) Eze/Sinva 10/40, 10/20, 10/40, 10/80 mg vs Rosu 10, 20 ou 40mg

Autor, ano	Código	Tipo de estudo	População	Prevenção	Intervenção vs comparador
<b>Pytel, 2017</b> <sup>85</sup>	NR	ECR, centro único	Pacientes com DAC, não fumante e IM antes de 6 meses e pacientes saudáveis.	Secundária	Eze/Ator 10/10 mg vs Ator 40 mg vs Rosu 20 mg vs Controle
<b>Pytel, 2016</b> <sup>101</sup>	NR	ECR	Pacientes com DAC	Secundária	Eze/Ator 10/10mg vs Rosu 15mg vs Ator 40mg
<b>Qian, 2022</b> <sup>83</sup>	CTR20190172	ECR, multicêntrico, duplo-cego	Pacientes com hipercolesterolemia não controlada	Primária e secundária	Eze/Ator 10/10mg vs Eze/Ator 10/20mg vs Ator 20mg vs Ator 40mg
<b>Rodney, 2006</b> <sup>106</sup>	NR	ECR, multicêntrico, duplo-cego	Pacientes com hipercolesterolemia primária	Primária	Eze/Sinva 10/20mg vs Sinva 20mg
<b>Roeters, 2008</b> <sup>107</sup>	NR	ECR, multicêntrico	Pacientes com DM2 estável controlado (> 3 meses) e/ou doença coronariana	Primária e secundária	Eze/Sinva 10/20mg vs Estatina (Sinva/ator 40/20mg)
<b>Rosen, 2013 (1)</b> <b>Rosen, 2013 (2)</b> <sup>108,180</sup>	NCT00862251	ECR, duplo-cego, multicêntrico	Pacientes com DM1 ou DM2 ( $HbA1c \leq 8,5\%$ ) e DCV sintomática/evidente.	Secundária	Eze/Sinva 10/20 mg vs Estatina dose duplicada (sinva/ator/prava/fluva) vs Rosu 10mg
<b>Rotella, 2010</b> <sup>109</sup>	NCT00423488 NCT00423579	ECR duplo-cego, multicêntrico	Pacientes com DCC isoladamente com ou sem DM2.	Secundária	Eze/Sinva 10/20 mg vs Sinva 40 mg
<b>Ruggenenti, 2010</b> <sup>110</sup>	NCT00157482	ECR duplo-cego, multicêntrico	Pacientes com dislipidemia, DM2, tratamento prévio	Primária	Eze/Sinva 10/40 mg vs Sinva 40 mg
<b>Rudofsky, 2012</b> <sup>111</sup>	NR	ECR duplo-cego, centro único	Pacientes com DM2 ( $HbA1c$ entre 6,0% e 9,0%, e $LDL-c > 100$ mg/dL), sem tratamento prévio.	Primária	Eze/Sinva 10/10 mg vs Sinva 80mg vs Placebo
<b>Sasaki, 2012</b> <sup>181</sup>	NR	ECR, multicêntrico	Pacientes com hipercolesterolemia ( $LDL-c \geq 120$ mg/dL após tratamento prévio).	Primária	Ez/Prava 10/5 vs Dose duplicada Prav 10mg
<b>Shankar, 2007</b> <sup>113</sup>	NR	ECR, multicêntrico, duplo-cego	Pacientes com hipercolesterolemia primária	Primária	Eze/Sinva 10/10mg vs Sinva 10mg
<b>Settergren, 2008</b> <sup>114</sup>	NR	ECR duplo cego, centro único	Pacientes com DM2 ou tolerância diminuída à glicose (IGT), e DAC, sem tratamento com estatinas.	Secundária	Ez/Sinva 10/10 mg vs Sinva 80mg
<b>Settergren, 2009</b> <sup>115</sup>	NR	ECR	Pacientes com dislipidemia e DAC, sem tratamento com estatinas.	Secundária	Eze/Sinva 10/10 mg vs Sinva 80 mg
<b>Sharp, 2010</b> <sup>120</sup>	NR	ECR multicêntrico	Pacientes com DRC, em pré-dialise ou dialise.	Primária	Eze/Sinva 10/20 mg vs Sinva 10mg
<b>Stein, 2004</b> <sup>117</sup>	NR	ECR multicêntrico	Pacientes com hipercolesterolemia primária e doença coronariana.	Secundária	Eze/Ator 10/10 vs Ator 10 mg

Autor, ano	Código	Tipo de estudo	População	Prevenção	Intervenção vs comparador
Tan, 2021 <sup>89</sup>	NR	ECR	Pacientes com SCA	Secundária	Eze/Ator 10/20mg vs Ator 40mg
Teramoto, 2012 <sup>91</sup>	NR	ECR, aberto, multicêntrico	Pacientes com hipercolesterolemia	NR	Eze/Ator 10/20mg vs Ator 20mg
Tsujita, 2015 <sup>123</sup>	NCT01043380	ECR, single blind, multicêntrico	Pacientes com DCV.	Secundária	Eze/Ator 10/10 vs Ator 10
Ueda, 2017 <sup>119</sup>	NR	ECR, multicêntrico	Pacientes com ICP eletiva e hipercolesterolemia (LDL-c >100 mg/dL).	Secundária	Ez/Ator 10/10--20mg vs Ator 10--20mg
Undas, 2011 <sup>121</sup>	NCT00725829	ECR duplo cego, centro único	Pacientes com SCA ou doença coronariana documentada.	Secundária	Eze/Sinva 10/40 mg vs Sinva 40 mg / placebo
Wang, 2017 <sup>126</sup>	NR	ECR, centro único	Pacientes com atherosclerose carotídea, DM2 e DCC.	Secundária	Eze/Ator 10/20 mg vs Ator 20 mg
Wang, 2022 <sup>125</sup>	NR	ECR	Pacientes com doença cerebrovascular	Secundária	Eze/Ator 10/20mg vs Ator 40mg
West, 2011 <sup>127</sup>	NCT00587678	ECR, duplo-cego, centro único	Pacientes com doença arterial periférica.	Secundária	Eze/Sinva 10/40 mg vs Sinva 40 mg
Winkler, 2012 <sup>128</sup>	NR	ECR, aberto, multicêntrico	Pacientes com DM2	NR	Eze/Sinva 10/20mg vs Sinva 20mg
Wu, 2018 <sup>129</sup>	NR	ECR, aberto centro único	Pacientes com DCV (DAC ou doença arterial carótida), sem tratamento prévio.	Secundária	Eze/Ator 10/20 mg vs Ator 40 mg
Yokote, 2017 <sup>132</sup>	NCT02055976	ECR, duplo-cego (um braço aberto)	Pacientes com hipercolesterolemia (LDL-c ≥100 mg/dL e TG ≤400 mg/dL)	Primária e Secundária	Eze/Ator 10/NR mg vs Ator
Yu, 2012 <sup>133</sup>	NCT00652327	ECR, aberto, multicêntrico	Pacientes com hipercolesterolemia (não atingiram as metas de tratamento de LDL-c recomendadas pelo NCEP ATP III)	Primária e Secundária	Eze/Sinva ou ator ou prava 10/20, 10, 20 mg vs Sinva, ator, prava 40, 20, 40 mg
Zieve, 2010 <sup>135</sup>	NCT00418834 ELDery [ZETELD]	ECR, duplo-cego, multicêntrico	Pacientes com alto risco de DCV com ou sem doença aterosclerótica vascular	Primária e Secundária	Eze/Ator 10/10 mg vs Ator 20 -- 40 mg
Zubaid, 2008 <sup>136</sup>	NR	ECR, duplo-cego, multicêntrico	Pacientes com LDL-c entre 2,6 e 4,1 mmol/L e TG <3,99 mmol/L	Primária e Secundária	Eze/Sinva mg vs Sinva mg

**Fonte:** elaboração própria.

**Legenda:** AI: angina instável; Ator: atorvastatina; AVC: acidente vascular cerebral; DAC: doença arterial coronariana; DCC: doença cardíaca coronariana; DCR: doença renal crônica; DCV: doença cardiovascular; DM: diabete melito; DM1: diabete melito tipo 1; DM2: diabete melito tipo 2; ECR: ensaio clínico randomizado; Eze: ezetimiba; HIV: vírus da imunodeficiência humana; IAM: infarto agudo do miocárdio; ICP: intervenção coronária percutânea; IM: infarto do miocárdio; LDL-c: colesterol de lipoproteínas de baixa densidade; NCEP: *National Cholesterol Education Program*; NCEP-ATP III: *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*; NR: não reportado; Prava: pravastatina; Rosu: rosuvastatina; SCA: síndrome coronaria aguda; Sinva: sinvastatina; SM: síndrome metabólica; TG: triglicerídeos.

**Quadro A3.** Características dos participantes incluídos.

Estudo (autor, ano)	Intervenção (n) Comparador (n)	Idade média (I vs C) (média ± DP)	Sexo masculino (I vs C) (%)	Baseline LDL-c mg/dL (média ± DP)	Baseline Colesterol Total (média ± DP)	DM (%)	HAS (%)	Fumantes (%)
Averna, 2010	Eze/Sinva 10/20 mg (n=60)	61 ± 8,4	53,60%	125,9± 16,3	201,2± 22,6	NR	NR	NR
	Sinva 40 mg (n=60)	62 ± 7,8	57,10%	201,2 ± 22,6	201,7 ± 19,4	NR	NR	NR
Araújo, 2010	Eze/Sinva 10/10 mg (n=11)	NR	NR	200,69 ± 42,83	280,82 ± 46,34	NR	NR	NR
	Sinva 80 mg (n=12)	NR	NR	109,83 ± 37,33	288,04 ± 42,23	NR	NR	NR
Arimura, 2012	Eze/Ator 10/10 mg (n=25)	69 ± 9	73%	179,87 ± 31,45	103,53 ± 29,8	32%	82%	59%
	Ator 10 mg (n=25)	69 ± 8	68%	181,13 ± 36,48	103,53 ± 32,94	27%	68%	59%
Azar, 2011	Eze/Ator 10/40 mg (n=50)	64 ± 8	88%	102 ± 29	176 ± 35	36%	70%	28%
	Ator 40 mg (n=50)	65 ± 11	82%	99 ± 21	168 ± 26	42%	76%	24%
Azar, 2010	Eze/Ator 10/40 mg (n=50)	64 ± 8	88%	102 ± 29	176 ± 35	36%	70%	28%
	Ator 40 mg (n=50)	65 ± 11	82%	99 ± 21	168 ± 26	42%	76%	24%
Ballantyne, 2003	Eze/Ator 10/10, 20, 40 ou 80 mg (n=255)	58,7 ± 11,4	42%	179,8 ± 1,55	267,2 ± 1,55	7%	33%	14%
	Ator 10, 20, 40 ou 80 mg (n=248)	57,8 ± 11,7	38%	179,8 ± 1,55	268,7 ± 1,55	4%	32%	13%
Ballantyne 2004 (1)	Eze/Ator 10/10, 20, 40 ou 80 mg (n=201)	57,6 (26-86) <sup>a</sup>	39%	181,75 ± 23,2	266,8 ± 27,07	7%	34%	13%
	Ator 10, 20, 40 ou 80 mg (n=45)	58,5 (34-76) <sup>a</sup>	51%	185,6 ± 23,2	270,7 ± 27,07	2%	42%	9%
Ballantyne, 2004 (2)	Eze/Sinva 10/10 -- 20 -- 40 -- 80 mg (n=263)	59,4 ±10,62	52,60%	180,0 ± 41,3	265,6 ±45,9	NR	NR	NR
	Eze/Sinva 10/20 -- 40 -- 40 --80 (n=263)	59,9 ± 10,88	52,50%	179,2 ± 41,7	264,0 ± 43,7	NR	NR	NR
	Ator 10 -- 20 -- 40 -- 80 mg (n=262)	60,8±9,99	50%	180,6 ± 45,6	266,8 ± 49,8	NR	NR	NR
Ballantyne, 2005	Eze/Sinva 10/10, 20, 40, 80 mg (n=923)	59,0 ± 10,6	52,20%	177,7 ± 41,3	264,2 ± 42,0	NR	NR	NR
	Ator 10, 20, 40, 80 mg (n=927)	58,5 ± 10,2	52,40%	178,9 ± 37,9	264,5 ± 42,0	NR	NR	NR

Estudo (autor, ano)	Intervenção (n) Comparador (n)	Idade média (I vs C) (média ± DP)	Sexo masculino (I vs C) (%)	Baseline LDL-c mg/dL (média ± DP)	Baseline Colesterol Total (média ± DP)	DM (%)	HAS (%)	Fumantes (%)
<b>Barbosa, 2013</b>	Eze/Ator 10/40 mg (n=37)	65 (57-71) <sup>a</sup>	41%	94 (75-117) <sup>a</sup>	170 (147-209) <sup>a</sup>	43%	91%	13%
	Ator 40 mg (n=45)	60 (5-65) <sup>a</sup>	47%	89 (71-106) <sup>a</sup>	175 (147-187) <sup>a</sup>	44%	95%	16%
<b>Bardini, 2010</b>	Eze/Sinva 10/20 mg (n=42)	65 ± 6,5	56,80%	127,61 ± 19,33	201,08 ± 23,2	100%	81,10%	NR
	Sinva 20 mg (n=51)	60 (5-65) <sup>a</sup>	76%	123,74 ± 19,33	197,22 ± 23,2	100%	62%	NR
<b>Barrios, 2005</b>	Eze/Sinva 10/20 mg (n=221)	63,5 ± 9,6	63,80%	123,36 ± 17,4	205,34 ± 23,2	26,70%	63,80%	NR
	Ator 20 mg (n=214)	63,4 ± 10,2	59,80%	125,29 ± 18,95	5,39 ± 24,75	24,80%	54,20%	NR
<b>Bays, 2004</b>	Eze/Sinva 10/10, 20,40, 80 mg (n=609)	56,4 ± 10,6	48,60%	176,2 ± 24,8	260,8 ± 28	5,60%	35%	NR
	Sinva 10, 20, 40, 80 mg (n=622)	54,9 ± 11,2	49,40%	177,5 ± 25,3	261,7 ± 28,7	5,80%	38%	NR
<b>Bays, 2013</b>	Eze/Ator 10/10 mg (n=120)	60,4 ± 9,4	40,80%	121 ± 18	203 ± 25	50,00%	NR	NR
	Ator 20 mg (n=483)	59,6 ± 10,2	47,60%	120 ± 17	203 ± 23	46,00%	NR	NR
	Rosu 10 mg (n=944)	59,9 ± 9,7	48,20%	121 ± 18	205 ± 24	47,80%	NR	NR
<b>Blagden, 2007</b>	Eze/Ator 10/10 mg (n=72)	65 ± 9,4	56%	4,04 ± 0,54 <sup>i</sup>	5,84 ± 0,66 <sup>i</sup>	4,0%	56%	72%
	Ator 10 mg (n=76)	66,1 ± 8,3	61%	4,09 ± 0,55 <sup>i</sup>	5,89 ± 0,76 <sup>i</sup>	5,0%	47%	71%
<b>Brohet, 2005</b>	Eze/Sinva 10/10, 20 mg (n=208)	63,6 ± 11,1	69,70%	122,2 ± 15,74	204,18 ± 22,43	NR	NR	NR
	Sinva 10, 20 mg (n=210)	62,7 ± 9,6	75,20%	122,97 ± 13,92	203,79 ± 22,27	NR	NR	NR
<b>Brown, 2016 / Foody, 2010</b>	Eze/Sinva 10/20 ou 40 mg (n=420)	71,8 ± 5,5	42,6%	165,1 ± 29,5	NR	16,0%	NR	NR
	Ator 10, 20 ou 40 mg (n=634)	72,0 ± 5,4	34,5%	167,6 ± 31,4	NR	12,5%	NR	NR
<b>Cannon, 2015</b>	Eze/Sinva 10/40 mg (n=9.067)	63,6 ± 9,7	75,50%	93,8 (79-110) <sup>a</sup>	162,7 (144-181) <sup>a</sup>	27,10%	61,60%	32,50%
	Sinva 40 mg (n=9.077)	63,6 ± 9,8	75,90%	93,8 (79-110) <sup>a</sup>	162,7 (144-181) <sup>a</sup>	27,30%	61,30%	33,50%
<b>Chenot, 2007</b>	Eze/Sinva 10/40 mg (n=20)	64±11	45%	146±32	216±46	20,0%	60%	65%
	Sinva 40 mg (n=20)	61±10	70%	145±36	223±51	10,0%	60%	75%

Estudo (autor, ano)	Intervenção (n) Comparador (n)	Idade média (I vs C) (média ± DP)	Sexo masculino (I vs C) (%)	Baseline LDL-c mg/dL (média ± DP)	Baseline Colesterol Total (média ± DP)	DM (%)	HAS (%)	Fumantes (%)
Cho, 2011	Eze/Ator 10/20 mg (n=42)	60,5 ± 9,5	66,70%	134 ± 23,2	199 ± 32,2	33,30%	50,00%	27,80%
	Ator 20 mg (n=43)	62,6 ± 9,7	57,90%	132,1 ± 30,6	198,5 ± 35,3	34,20%	55,30%	42,10%
Conard, 2008	Eze/Ator 10/20 mg (n=98)	56 ± 10	59%	120 ± 20	203 ± 25	0%	91%	33%
	Ator 40 mg (n=98)	58 ± 10	50%	118 ± 17	201 ± 22	0%	89%	29%
Constance, 2007	Eze/Sinva 10/20 mg (n=220)	62,1 (28-86) <sup>a</sup>	50,90%	90,49 ± 26,3	172,08 ± 35,19	100%	75,50%	NR
	Eze/Sinva 10/40 mg (n=222)	62,4 (35-84) <sup>a</sup>	50,50%	2,43 ± 0,69 <sup>i</sup>	175,95 ± 34,03	100%	68,00%	NR
	Ator 20 mg (n=219)	61,7 (29-82) <sup>a</sup>	49,30%	2,48 ± 0,7 <sup>i</sup>	176,72 ± 33,64	100%	72,10%	NR
Cruz- Fernández, 2005	Eze/Ator 10/10, 20 mg (n=220)	63,0 ± 9,3	69%	120,57 ± 16,63	204,56 ± 22,43	17%	58%	NR
	Ator 10,20 mg (n=230)	63,4 ± 9,8	68%	3,13 ± 0,4 <sup>i</sup>	202,63 ± 22,43	18%	54%	NR
Dagli, 2007	Eze/Prava 10/40 mg (n=50)	53,2 ± 12,2	52%	158,1 ± 47,5	250,9 ± 51,8	NR	26%	54%
	Prava 40 mg (n=50)	57,1 ± 11,1	46%	165,7 ± 29,7	231,1 ± 83,5	NR	32%	52%
Davidson, 2002	Eze/Sinva 10/10, 20, 40, 80 mg (n=274)	57,6 (27-83) <sup>a</sup>	46%	176,3 ± 19,9	264 ± NR	3%	30%	14%
	Sinva 10, 20, 40, 80 mg (n=263)	56,4 (25-87) <sup>a</sup>	42%	178,5 ± 20	265 ± NR	3%	29%	16%
El-Tamalawy, 2018	Eze/Ator 10/40 mg (n=33)	61 ± 7,1	45%	172 ± 51	253 ± 51	100%	NR	NR
	Ator 80 mg (n=32)	62 ± 6,9	30%	180 ± 51	258 ± 51	100%	NR	NR
Farshid, 2025	Eze/Ator 10/40 mg (n= 112)	60,68 ± 10,65	46,4%	NR	NR	43,8%	71,4%	33%
	Ator 40 mg (n= 112)	59,48 ± 9,69	56,3%			56,3%	40,5%	41,1%
Farnier, 2005	Eze/Sinva 10/10, 20 mg (n=181)	61,2 ± 11	68,50%	121,42 ± 14,69	201,86 ± 19,33	12,20%	NR	NR
	Sinva 10, 20 mg (n=191)	60,8 ± 9,9	69,60%	123,36 ± 14,69	203,79 ± 19,72	19,40%	NR	NR
Feldman, 2004	Eze/Sinva 10/10 (n=251)	61,3 ± 10,2	69%	165,1 ± 34,3	38	51%	NR	NR
	Eze/Sinva 10/20 (n=109)	64,0 ± 9,8	54%	167,3 ± 33,0	248,8 ± 37,9	55%	NR	NR
	Ezi/Sinva 10/40 (n=97)	61,7 ± 9,8	62%	170,5 ± 40,6	252,3 ± 43,7	42%	NR	NR
	Sinva 20 mg (n=253)	62,1 ± 9,7	62%	173,8 ± 44,7	256,7 ± 46,8	45%	NR	NR

Estudo (autor, ano)	Intervenção (n) Comparador (n)	Idade média (I vs C) (média ± DP)	Sexo masculino (I vs C) (%)	Baseline LDL-c mg/dL (média ± DP)	Baseline Colesterol Total (média ± DP)	DM (%)	HAS (%)	Fumantes (%)
<b>Florentin, 2011</b>	Eze/Sinva 10/10 mg (n=50)	59 ± 9	66%	178±31	264±37	10,0%	NR	14%
	Sinva 40 mg (n=50)	57 ± 10	68%	172±31	254±37	6,0%	NR	22%
<b>Garcia, 2016</b>	Eze/Sinva 10/10 mg (n=16)	48 ± 8,1	0	149 ± 43	225 ± 47	6,30%	38%	6,30%
	Sinva 80 mg (n=16)	41 ± 8,6		133 ± 26	205 ± 29	0%	31%	0%
<b>Gaudiani, 2005</b>	Eze/Sinva 10/20 mg (n=110)	57,8 (35-80) <sup>a</sup>	59,60%	93,97 ± 28,62	172,08 ± 40,22	100%	NR	NR
	Sinva 40 mg (n=104)	58,3 (37-78) <sup>a</sup>	55,50%	91,65 ± 24,36	167,83 ± 29,39	100%	NR	NR
<b>Goldberg, 2006</b>	Eze/Sinva 10/20 - 40 mg (n=494) Eze/sinva 10/20 mg vs Eze/sinva10/40 mg	59,3 ± 10,2	44,70%	145 vs 144	227,8 vs 229,1	100%	NR	NR
	Ator 10, 20 - 40 mg (n=735) Ator 10 mg vs Ator 20 mg vs Ator 40mg	59,7 ± 10,4	49,10%	145,2 vs 146,6 vs 145,9	230,6 vs 230,9 vs 230,2	100%	NR	NR
<b>Goldberg, 2004</b>	Eze/Sinva 10/10, 20, 40, 80 mg (n=353)	< 65 anos: 75%	48%	175 ± 27	260 ± 30	6,70%	33,70%	NR
	Sinva 10, 20, 40, 80 mg (n=349)	< 65 anos: 77%	49%	175 ± 25	259 ± 30	4,30%	28,90%	NR
<b>Handan, 2011</b>	Eze/Ator 10/10 mg (n=47)	60,9%	75% <sup>d</sup>	3,2 ± NR <sup>i</sup>	5,0 ± NR <sup>i</sup>	NR	NR	NR
	Ator 20 mg (n=46)	58,9%		3,4 ± NR <sup>i</sup>	5,4 ± NR <sup>i</sup>	NR	NR	NR
<b>Hougaard - OCTIVUS, 2017</b>	Eze/Ator 10/80 mg (n=43)	55,3 ± 11,0	90,70%	143,1 ± 27,1	204,9 ± 34,8	2,30%	16,30%	58,10%
	Ator 80 mg (n=44)	57,2 ± 9,1	81,80%	158,5 ± 34,8	220,4 ± 38,7	2,30%	18,20%	52,30%
<b>Jackowska, 2016</b>	Eze/Ator 10/10 mg (n=8)	NR	NR	104 ± 35	183 ± 43	NR	NR	NR
	Ator 40 mg (n=10)	NR	NR	101,15 ± 15	178 ± 22	NR	NR	NR
<b>Japaridze, 2016 e 2017</b>	Eze/Ator 10/20 --20, 20 -- 40 mg (n=146)	62,21 ± 11,36	54,10%	109,44 ± 21,27	NR	4,80%	NR	NR
	Ator 40 --40, 40 -- 80 mg (n=146)	62,62 ± 11,03	53,10%	105,96 ± 24,75	NR	1,40%	NR	NR

Estudo (autor, ano)	Intervenção (n) Comparador (n)	Idade média (I vs C) (média ± DP)	Sexo masculino (I vs C) (%)	Baseline LDL-c mg/dL (média ± DP)	Baseline Colesterol Total (média ± DP)	DM (%)	HAS (%)	Fumantes (%)
Kanat, 2009	Eze/Ator 10/10 mg (n=50)	45±10	48%	146±20	219±24	100%	72%	8%
	Ator 80 mg (n=48)	45±9	47%	146±16	221±20	100%	73%	10%
Kastelein - ENHANCE 2008	Eze/Sinva 10/80 (n=357)	46,1 ± 9,0	53,50%	319 ± 65	400 ± 67,5	2,20%	18,80%	28,60%
	Sinva 10/80 (n=363)	45,7 ± 10	49,30%	317,8 ± 66,1	400 ± 68,3	1,40%	14,00%	28,70%
Ki, 2025	Eze/Ator 10/5 mg (n= 61)	62±10,5	55,7%	150,9±32,9	229,9±37,2	55,7%	65,6%	21,3%
	Ator 5 mg (n= 60)	64,6±10,3	43,3%	152,8±30,8	226,8±35,1	43,3%	71,7%	6,7%
	Ator 10 mg (n= 62)	63±10,3	51,6%	152,9±27,6	224,4±32,4	41,9%	69,4%	14,5%
Kim, 2024	Eze/Ator 10/5 mg (n= 56)	60,8±12,2	62,5%	143,80±25,8	216,6±33,0	26,8%	55,4%	12,5%
	Ator 5 mg (n= 55)	60,9±10,4	61,8%	137,30±25,0	209,2±30,5	34,5%	60%	20%
	Ator 10 mg (n= 55)	57,6±12,4	69,1%	133,8±27,4	205,0±29,7	29,1%	70,9%	23,6%
Krysiak, 2012(1)	Eze/Sinva 10/40 mg (n=26)	53,9 ± 3,5	60%	181,7 ± 10,2	255 ± 13,8	0%	28%	36%
	Sinva 40 mg (n=26)	54,2 ± 3,8	56%	182 ± 10,5	249,5 ± 12,7	0%	24%	40%
Krysiak, 2012 (2)	Eze/Sinva 10/40 mg (n=26)	54,2 ± 3,8	60%	181,7±10,2	249,5±12,7	0%	28%	36%
	Sinva 40 mg (n=26)	53,9 ± 3,5	56%	182,0±10,5	255,0±13,8	0%	24%	40%
Krysiak, 2012 (3)	Eze/Sinva 10/40 mg (n=42)	52±4	57%	182±8	255±12	182±8	12%	36%
	Sinva 40 mg (n=46)	51±4	55%	183±10	259±13	183±10	16%	34%
Lee, 2011	Eze/Ator 5/5 mg (n=30)	60 ± 9	33%	181,7 ± 10,2	255 ± 13,8	13%	43%	7%
	Ator 20 mg (n=30)	62 ± 9	30%	182 ± 10,5	249,5 ± 12,7	7%	60%	0%
Lee, 2012	Eze/Ator 5/5mg (n=32)	62 ± 12	50%	159 ± 12	241 ± 16	9%	41%	6%
	Ator 20mg (n=28)	63 ± 8	36%	161 ± 16	249 ± 17	7%	50%	8%
Lee, 2013	Eze/Sinva 10/20 mg (n=66)	65,0± 7,5	39,40%	139,3 ± 26,8	222,3 ± 29,7	100%	63,60%	NR
	Ator 20 mg (n=66)	64,2 ± 7,7	51,50%	133,8 ± 30,1	216,6 ± 38,8	100%	60,60%	NR
Lee, 2016	Eze/Sinva 10/40 mg (n=34)	60,9 ± 10,9	79,40%	111,4 ± 22	190,8 ± 24,7	32,40%	50%	44,10%
	Prava 20 mg (n=36)	59,3 ±10,7	75%	119,1 ± 29,9	196,8 ± 38,4	25%	58,30%	50%
Lee, 2017	Eze/Ator 10/5mg (n=10)	57 ± 43,63	90%	134±102,142	200 ± 163,211	10%	60%	60%
	Ator 20mg (n=11)	58 ± 51,64	82%	110±95,155	214 ± 191,261	18%	73%	64%

Estudo (autor, ano)	Intervenção (n) Comparador (n)	Idade média (I vs C) (média ± DP)	Sexo masculino (I vs C) (%)	Baseline LDL-c mg/dL (média ± DP)	Baseline Colesterol Total (média ± DP)	DM (%)	HAS (%)	Fumantes (%)
Leiter, 2008 / Bays, 2010	Eze/Ator 10/40 mg (n=288)	61 ± 10	60%	89 ± 16	165 ± 22	54%	92%	NR
	Ator 80 mg (n=291)	62 ± 9	61%	90 ± 16	165 ± 23	53%	94%	NR
Liberopoulos, 2013	Eze/Sinva 10/10mg (n=25)	54 ± 12	12%	176 ± 48	253 ± 53	NR	NR	41%
	Sinva 40mg (n=25)	58 ± 8	11%	177 ± 32	266 ± 38	NR	NR	38%
Lin, 2017	Eze/Sinva 10/40 mg (n=28)	62,1 ± 10	29% <sup>d</sup>	120,26 ± 37,12	70,38 ± 26,3	57%	74%	52%
	Sinva 40 mg (n=29)	62,1 ± 10,4	-	120,65 ± 34,03	84,3 ± 22,04	60%	78%	47%
Lins, 2014	Eze/Ator 10/40 mg (n=21)	66 (57-74) <sup>a</sup>	48%	95,66 ± 31,8	177,33 ± 46,11	24%	91%	19%
	Ator 40 mg (n=22)	57 (52-61) <sup>a</sup>	45%	90 ± 27,73	162,66 ± 26,94	32%	95%	19%
Ling, 2012	Eze/Sinva 10/40 mg (n=120)	58,9 ± 10,0	52,50%	122 ± 16,5	202,54 ± 21,1	35%	NR	NR
	Ator 40 mg (n=130)	59,7 ± 8,4	50,00%	119,01 ± 15,52	198,6 ± 23,11	34,60%	NR	NR
Liu, 2008	Eze/Sinva 10/10mg (n=20).	65,9 ± 7,2	75%	142,7 ± 32,5	228,4 ± 23,1	0%	85%	15%
	Sinva (40mg)	67,1± 8,2	80%	143,3 ± 29,7	220 ± 22,2	0%	90%	20%
	Placebo (n=20)	64,3 ±10	80%	144,7 ± 20,3	22,1 ± 18,5	0%	75%	10%
Liu, 2017	Eze/Ator 10/10 mg (n=114)	84,2 ± 2,9	52,60%	85,07 ± 23,2	NR	40,40%	71,10%	11,40%
	Ator 20 mg (n=116)	84,0 ± 1,8	50,90%	88,94 ± 30,94	NR	36,20%	69,00%	13,80%
Liu, 2018	Eze/Ator 10/20 mg (n=60)	60 ±8,7	66,70%	112,14 ± 15,47	177,88 ± 19,33	NR	55%	48,30%
	Ator 30 mg (n=60)	60 ±8,5	61,70%	116,01 ± 23,2	181,75 ± 27,07	NR	58,30%	46,70%
Luo, 2014	Eze/Ator 10/20 mg (n=40)	67,21±6,40	55%	126,45 ± 13,92	222,35 ± 61,1	30%	NR	NR
	Ator 20 mg (n=44)	66,31±5,82	50%	128 ± 17,79	227,38 ± 54,91	36%	NR	NR
Luo, 2016	Eze/Ator 10/20 mg (n=74)	67,2 ± 6,4	55%	138,05 ± 14,69	227,38 ± 56,07	45,90%	51,40%	40,50%
	Ator 20 mg (n=74)	66,3 ± 5,8	50%	136,12 ± 17,79	231,25 ± 56,84	40,50%	48,60%	35,10%
Madan, 2012	Eze/Ator 10/10, 20, 40, 80 mg (n=34)	60 ± 10	58,80%	2,54 ± 0,53 <sup>i</sup>	4,29 ± 0,62 <sup>i</sup>	64,70%	58,80%	2,90%

Estudo (autor, ano)	Intervenção (n) Comparador (n)	Idade média (I vs C) (média ± DP)	Sexo masculino (I vs C) (%)	Baseline LDL-c mg/dL (média ± DP)	Baseline Colesterol Total (média ± DP)	DM (%)	HAS (%)	Fumantes (%)
Malina, 2015	Ator 10, 20, 40, 80 mg (n=30)	54 ± 13	70%	2,77 ± 0,68 <sup>i</sup>	4,57 ± 0,95 <sup>i</sup>	70%	43,30%	10%
	Eze/Ator 10/40 mg (n=22)	63 (55-64) <sup>a</sup>	35%	89 ± 28	158 (146-194) <sup>a</sup>	13%	83%	4%
	Ator 40 mg (n=35)	62 (55-68) <sup>a</sup>	23%	100 ± 32	166 (150-205) <sup>a</sup>	23%	89%	9%
Masana, 2005	Eze/Sinva 10/40mg (n=355).	59 (22-84) <sup>b</sup>	57%	136,6 ± 47,3	216 ± 49	NR	NR	NR
	Sinva/placebo (40mg) (n= 78)	61 (28-83) <sup>b</sup>	55%	131,4 ± 45,6	211,3 ± 48,6	NR	NR	NR
Matsue, 2013	Eze/Ator 10/10mg (n=115).	69,2 ± 9,3	72,20%	94,4 ± 16,8	168,9 ± 22,1	36,50%	78,30%	17,40%
	Ator (20mg) (n= 128)	70,3 ± 9,9	75%	95,1± 18,4	167,1 ± 21,4	40,60%	81,20%	17,20%
McCormack, 2010	Eze/Sinva 10/40mg (n=261)	64,7 ± 8,7	61,30%	2,6 ± 0,4 <sup>i</sup>	4,7 ± 0,5 <sup>i</sup>	0,8% <sup>g</sup> vs 15,3% <sup>h</sup>	NR	NR
	Ator (40mg) (n= 263)	64,2 ± 8,4	70,30%	2,6 ± 0,4 <sup>i</sup>	4,7 ± 0,6 <sup>i</sup>	0,4% <sup>g</sup> vs 9,9% <sup>h</sup>	NR	NR
	Rosu (5-10mg) (n=262)	63,9 ± 8,6	67,90%	2,5 ± 0,4 <sup>i</sup>	4,7 ± 0,6 <sup>i</sup>	0,4% <sup>g</sup> vs 12,2% <sup>h</sup>	NR	NR
	Eze/Prava 10/40 mg (n= 30)	59 ± 7	43%	128 ± 30	207 ± 31	53%	NR	NR
Meaney - VYCTOR, 2009	Sinva 40/80 mg (n=30)	57 ± 8	40%	130 ± 33	215 ± 39	50%	NR	NR
	Eze/Sinva 10/20, 40 mg (n=30)	58 ± 9	63%	131 ± 39	216 ± 40	47%	NR	NR
	Eze/Prava 10/10, 20, 40 mg (n=204)	58,9 (20-86) <sup>a</sup>	41%	177,88 ± 19,33	262,95 ± NR	5%	32%	11%
Melani, 2003	Prava 10, 20, 40 mg (n=205)	55,1 (23-84) <sup>a</sup>	49%	177,88 ± 23,2	262,95 ± NR	7%	31%	15%
	Eze/Sinva 10/20 -- 40 -- 80 mg (n=50)	62 (56-69) <sup>a</sup>	74%	157,39 ± 40,99	233,95 ± 40,99	14%	94%	70%
Miklishanskaya, 2015	Sinva 20 -- 40 --80 mg (n=50)	61 (54-65) <sup>a</sup>	78%	138,82 ± 32,1	218,1 ± 26,3	14%	90%	52%
	Eze/Sinva 10/10mg (n=47)	62,96 ± 10,9	63,80%	141,4 ± 30,9	NR	44,70%	55,30%	61,70%
Namal, 2011	Ator 20mg (n=45)	62,47 ± 8,4	62,2%	141,7 ± 36,9	NR	48,9%	64,4%	64,4%

Estudo (autor, ano)	Intervenção (n) Comparador (n)	Idade média (I vs C) (média ± DP)	Sexo masculino (I vs C) (%)	Baseline LDL-c mg/dL (média ± DP)	Baseline Colesterol Total (média ± DP)	DM (%)	HAS (%)	Fumantes (%)
Nicholls, 2017	Rosu 10mg (n=46)	64,85 ± 11,6	73,9%	151,7 ± 32,8	NR	60,9%	67,4%	56,5%
	Eze/Ator 10/40mg (n=91) vs Ator (80mg) (n= 44) vs Ator (40mg) (n= 40)	63,4 ± 9,2 <sup>d</sup>	66,1% <sup>d</sup>	83 (22) <sup>d</sup>	NR	50,5% <sup>d</sup>	NR	NR
Oh, 2021	Eze/Ator 10/10 mg (n=20)	56,3 ± 7,1	72%	107 ± 31,5	171 ± 34,7	33%	56%	28%
	Ator 40 mg (n=21)	56,7 ± 8,4	79%	100,6 ± 30,7	167,2 ± 36,5	26%	28,00%	26%
Okada, 2011 e 2012	Eze/Ator ou Rosu 10/10 ou 2,5 mg (n=100)	66 ± 10	71%	120,3 ± 14,9	200,2 ± 23,6	48%	80%	42%
	Ator 20 mg ou Rosu 5 mg (n=100)	67 ± 8	76%	117,3 ± 16,9	194,7 ± 23,0	51%	74%	36%
Ose, 2007	Eze/Sinva 10/10 mg (n=544)	56 (22-80) <sup>a</sup>	46%	177,88 ± 23,2	262,95 ± 27,07	6,40%	35,30%	NR
	Sinva 10 mg (n=560)	55 (22-83) <sup>a</sup>	48%	177,88 ± 23,2	262,95 ± 27,07	6,60%	35,20%	NR
Ostad, 2009	Eze/Ator 10/10 mg (n=24)	64 ± 10	76%	151 ± 31	237 ± 41	16%	68%	32%
	Ator 80 mg (n=25)	66 ± 9	79%	148 ± 31	233 ± 37	25%	88%	17%
Patel, 2006	Eze/Sinva 10/20mg (n=77)	65,6 ± 8,2	62%	4,17 ± 0,53	NR	1,30%	44,20%	33,80%
	Sinva 20mg + placebo (n=75)	65,2 ± 7,6	67%	4,09 ± 0,51	NR	6,70%	46,70%	38,70%
Pearson, 2005	Eze/Sinva 10, 20, 40 ou 80 mg, Prava 20 ou 40 mg, Lova, Fluva (n=2020)	62,2 ± 11,2	14,00%	NR	NR	38%	NR	NR
	Placebo + estatina (n=1010)	61,6 ± 11,5	12,00%	NR	NR	39,10%	NR	NR
Pearson, 2007 <sup>j</sup>	Eze/Sinva 10/10, 10/20, 10/40, 10/80mg (n=1007)	57 ± 11	47,4%	176 ± 24	262 ± 28	5,9%	NR	NR
	Eze/Sinva10/10,10/20,1 0/40,10/80mg (n=915)	59 ± 11	51,9%	178 ± 38	264 ± 42	23%	NR	NR

Estudo (autor, ano)	Intervenção (n) Comparador (n)	Idade média (I vs C) (média ± DP)	Sexo masculino (I vs C) (%)	Baseline LDL-c mg/dL (média ± DP)	Baseline Colesterol Total (média ± DP)	DM (%)	HAS (%)	Fumantes (%)
<b>Pesaro, 2011</b>	Sinva 10,20,40,80mg (n=1031)	55 ± 11	47,9%	177 ± 24	262 ± 28	4,4%	NR	NR
	Ator 10,20,40,80mg (n=917)	58 ± 10	52,5%	179 ± 38	265 ± 42	21,5%	NR	NR
<b>Piorkowski, 2007</b>	Eze/Sinva 10/20mg (n=40)	64,5 ± 9	68%	99 (89 a 117) <sup>a</sup>	175 (157 a 195) <sup>a</sup>	40%	90%	13%
	Sinva (80mg) (n= 38)	61,7 ± 10	55%	101 (85 a 130) <sup>a</sup>	170,5 (155 a 195) <sup>a</sup>	52%	68%	23%
<b>Polis, 2009</b>	Eze/Ator 10/40mg (n=26)	62 ± 2,1	76,90%	3,61 ± 0,22 <sup>i</sup>	NR	15,40%	100%	69,20%
	Ator 40mg (n=25)	61,4 ± 1,8	88%	3,49 ± 0,48 <sup>i</sup>	NR	28%	100%	64%
	Eze/Sinva 10/40, 10/20, 10/40, 10/80 mg (n=221) vs Ator 10, 20, 40 ou 80 mg (n=207) % alto risco com DA / alto risco sem DA	60,8 ± 10,4 vs 59,9 ±9,3.	47,1% vs 46,4%	167,0 ± 34,2 vs 164,9 ± 33 / 164,6 ± 34,6 vs 164,4 ± 31,3	NR	100%	NR	NR
	Eze/Sinva 10/40, 10/20, 10/40, 10/80 mg (n=190) vs Rosu 10, 20 ou 40mg (n= 185) % alto risco com DA / alto risco sem DA	57,5 ±10,2 vs 57,8 ± 9,7	51,1% vs 40,5%	165,0 ± 17,1 vs 169,4 ± 26,9 / 171,3 ± 24,3 vs 169,9 ± 26,5	NR	100%	NR	NR
	Eze/Sinva 10/40, 10/20, 10/40, 10/80 mg (n=309) vs Ator 10, 20, 40 ou 80 mg (n=308) % alto risco com DA / alto risco sem DA	59,8 ± 10,7 vs 59,4±10,3	49,2% vs 46,1%	172,1± 33 vs 178,7 ± 45,1 / 159,8 ±22,4 vs 174,3 ± 41,4	NR	0%	NR	NR
	2) Eze/Sinva 10/40, 10/20, 10/40, 10/80 mg (n=409) vs Rosu 10, 20 ou 40mg (n= 431). % alto risco com DA / alto risco sem DA	56,5 ± 9,7 vs 56,4 ± 10,0	34,7% vs 35,5%	173,3 ± 26,2 vs 174,2 ± 24,4 / 179,8 ± 26,5 vs 183,7 ± 27,8	NR	0%	NR	NR

Estudo (autor, ano)	Intervenção (n) Comparador (n)	Idade média (I vs C) (média ± DP)	Sexo masculino (I vs C) (%)	Baseline LDL-c mg/dL (média ± DP)	Baseline Colesterol Total (média ± DP)	DM (%)	HAS (%)	Fumantes (%)
	1) Eze/Sinva 10/40, 10/20, 10/40, 10/80 mg (n=417) vs Ator 10, 20, 40 ou 80 mg (n=419) % alto risco com DA / alto risco sem DA	57,3 ± 10,3 vs 57,1 ± 10,4	57,3% vs 59,2%.	175,0 ± 46,7 vs 170,5 ± 29,1 / 190,8 ± 29,4 vs 200,5 ± 50,8	NR	0%	NR	NR
	2) Eze/Sinva 10/40, 10/20, 10/40, 10/80 mg (n=867) vs Rosu 10, 20 ou 40mg (n= 855) % alto risco com DA / alto risco sem DA	54,9 ± 10,5 vs 54,7 ± 10,7	49,9% vs 45,8%	174,2 ± 24,5 vs 181,8 ± 27,3 / 189,9 ± 23,8 vs 188,0 ± 26,1	NR	0%	NR	NR
Pytel, 2017	Eze/Ator 10/10 mg (n=20)	NR	NR	110 ± 31	182 ± 37	NR	NR	NR
	Ator 40 mg (n=20)	NR	NR	107 ± 21	184 ± 25	NR	NR	NR
	Rosu 20 mg (n= 21)	NR	NR	113 ± 28	181 ± 37	NR	NR	NR
	Controle (n=63) saudáveis	NR	NR	82 ± 9	189 ± 38	NR	NR	NR
Pytel, 2016	Eze/Ator 10/10mg (n=6)	NR	NR	111 ± 37	194 ± 45	NR	NR	NR
	Rosu 15mg (n=10)	NR	NR	118 ± 30	203 ± 39	NR	NR	NR
	Ator 40mg (n=12)	NR	NR	103 ± 18	179 ± 24	NR	NR	NR
Qian, 2022	Eze/Ator 10/10mg (n=88)	62,4 ± 7,4	51,1%	95,5 ± 24,6	170,9 ± 28,1	NR	65,9%	NR
	Eze/Ator 10/20mg (n=137)	59,4 ± 9,30	75,2%	88,4 ± 21,9	161 ± 25,8	NR	66,4%	NR
	Ator 20mg (n=89)	62,4 ± 8,5	57,3%	96,8 ± 25,9	172,9 ± 28,2	NR	70,8%	NR
	Ator 40mg (n=140)	60,6 ± 10,3	67,1%	91,9 ± 24,9	164,4 ± 28,3	NR	66,4%	NR
Robinson, 2014	Eze/estatina (rosu, ator ou Sinva) (n=221)	60,8 ± 9,3	50,70%	109,4 ± 37,3	188,2 ± 43,3	19,90%	NR	NR
	Estatina (rosu, ator ou Sinva) (n=558)	59,9 ± 10,2	52,20%	107,7 ± 40,2	187,9 ± 44,3	13,30%	NR	NR
Rodney, 2006	Eze/Sinva 10/20mg (n=124)	55,2 ± 11,6	61%	176,5 ± 23,2	256,3 ± 26,8	21%	NR	NR
	Sinva 20mg (n=123)	53,7 ± 11,5	62%	174,7 ± 23,3	253,3 ± 27	16%	NR	NR

Estudo (autor, ano)	Intervenção (n) Comparador (n)	Idade média (I vs C) (média ± DP)	Sexo masculino (I vs C) (%)	Baseline LDL-c mg/dL (média ± DP)	Baseline Colesterol Total (média ± DP)	DM (%)	HAS (%)	Fumantes (%)
Roeters, 2008	Eze/Sinva 10/20mg (n=178)	64 ± 10	75%	3,1 ± 0,5 <sup>i</sup>	5,0 ± 0,6 <sup>i</sup>	11%	39%	NR
	Estatina (Sinva/ator 40/20) (n=189)	65 ± 10	76%	3,2 ± 0,5 <sup>i</sup>	5 ± 0,6 <sup>i</sup>	13%	47%	NR
Rosen, 2013 (1)/Rosen, 2013 (2)	Eze/Sinva 10/20 mg (n=322)	64,1 ± 8,8	49,70%	98,88 ± 22,04	179,64 ± 30,58	NR	NR	NR
	Estatina dose duplicada – Sinva e Ator (n=162)	64,7 ± 8,3	49,40%	97,34 ± 21,33	177,29 ± 26,86	NR	NR	NR
	Rosu 10mg (n=324)	63,6 ± 8,4	56,20%	97,4 ± 19,73	176,68 ± 26,15	NR	NR	NR
Rotella, 2010	Eze/Sinva 10/20 mg (n=93)	68,8 ± 7,9	55%	3,27 ± 0,47 <sup>i</sup>	5,18 ± 0,58 <sup>i</sup>	39,80%	62,40%	17,20%
	Sinva 40 mg (n=106)	62,9 ± 7,1	66%	3,29 ± 0,44 <sup>i</sup>	5,18 ± 0,56 <sup>i</sup>	47,20%	52,80%	19,80%
Rudofsky, 2012	Eze/Sinva 10/10 mg (n=11)	65 ± 9	45,45%	147 ± 32	NR	NR	54,50%	NR
	Sinva 80mg (n=10)	56 ± 10	40%	145 ± 9	NR	NR	70%	NR
	Placebo (n=9)	64 ± 9	22,20%	143 ± 45	NR	NR	66,70%	NR
Ruggenenti, 2010	Eze/Sinva 10/40 mg (n=54)	NR	NR	99 ± 31	162 ± 36	NR	NR	NR
	Sinva 40mg (n=54)	NR	NR	91 ± 28	154 ± 30	NR	NR	NR
Sasaki, 2012	Ez/Prava 10/5 (==96)	66,3 ± 9,7	34,40%	142,5 ± 21,5	228,4 ± 26,9	36,50%	66,70%	15,60%
	Dose duplicada Prava 10mg (n=95)	69 ± 9,6	27,40%	133 ± 23,1	218,7 ± 29,5	42,10%	72,60%	8,40%
Settergren, 2008	Eze/Sinva 10/10 mg (19).	74 (66-77) <sup>a</sup>	58%	3,1 (2,8-3,4) <sup>a,i</sup>	4,8 (4,7-5,2) <sup>a,i</sup>	100%	NR	21%
	Sinva 80mg (20)	70 (62-74) <sup>a</sup>	75%	3 (2,5-3,7) <sup>a,i</sup>	4,8 (4,2-5,6) <sup>a,i</sup>	85%	NR	20%
Settergren, 2009	Eze/Sinva 10/10 mg (n=17)	74 (66-77) <sup>a</sup>	52,9%	3,1 (2,8-3,4) <sup>a</sup>	4,8 (4,7-5,2) <sup>a</sup>	88,2%	NR	17,6%
	Sinva 80 mg (n=19)	70 (62-74) <sup>a</sup>	68%	3 (2,5-3,7) <sup>a</sup>	4,8 (4,2-5,6) <sup>a</sup>	73,7%	NR	15,8%
Shankar, 2007	Eze/Sinva 10/10mg (n=114)	52,19 ± 12,2	61,40%	130,5 ± 40,3	264,1 ± 84,9	NR	NR	NR
	Sinva 10mg (n=116)	51,54 ± 10,1	63,80%	125,5 ± 35,3	258,9 ± 69,5	NR	NR	NR
Sharp, 2010/2011	Eze/Sinva 10/20 mg (n=4193)	61,2 ± 11,9 <sup>d</sup>	63% <sup>d</sup>	108 ± 34 <sup>d</sup>	189 ± 45 <sup>d</sup>	22% <sup>d</sup>	NR	13% <sup>d</sup>
	Sinva 10mg (n=1054)							

Estudo (autor, ano)	Intervenção (n) Comparador (n)	Idade média (I vs C) (média ± DP)	Sexo masculino (I vs C) (%)	Baseline LDL-c mg/dL (média ± DP)	Baseline Colesterol Total (média ± DP)	DM (%)	HAS (%)	Fumantes (%)
Stein, 2004	Eze/Ator 10/10 (n=305)	53 (54; 18-82) <sup>f</sup>	52%	186,2 ± 2,7	236 ± 2,7	6%	35%	25%
	Ator 10 (n=316)	51,6 (53;18-80) <sup>f</sup>	54%	187,3 ± 2,6	264,2 ± 2,7	7%	39%	27%
Strony, 2008	Eze/Sinva 10/10--80 mg (n=87)	56,4 ± 11,9	51%	178,1 ± 23,8	262,3 ± 29,8	2%	29%	NR
	Placebo/Sinva 10--80 mg (n=22)	60,7 ± 8,4	36%	176,2 ± 23,9	264 ± 4,9	18%	32%	NR
Tan, 2021	Eze/Ator 10/20mg (n=91)	9.83 ± 9.87	56,04%	NR	5,15 ± 0,13 <sup>i</sup>	71,43%	23,08%	42,86%
	Ator 40mg (n=92)	48.08 ± 9.0	54,35%	NR	5,12 ± 0,14 <sup>i</sup>	68,48%	18,48%	40,22%
Teramoto, 2012	Eze/Ator 10/20mg (n=47)	62,7 ± 11,4	46,80%	214,3 ± 37,5	304,9 ± 42	44,70%	NR	19,10%
	Ator 20mg (n=46)	59,3 ± 11,8	52,20%	214,1 ± 46,8	398 ± 49,7	37%	NR	26,10%
Tsujita, 2015	Eze/Ator 10/10 (n=100)	66 ± 10	78%	109,8 ± 25,4	177,3 ± 32,4	29%	75%	20%
	Ator 10 (n=102)	67 ± 10	78%	108,3 ± 26,3	172,7 ± 32,6	30%	66%	32%
Ueda, 2017	Ez/Ator 10/10--20mg (n= 54)	71 ± 8	76%	101 ± 27	168 ± 36	37%	85%	33%
	Ator 10--20mg (n= 54)	68 ± 11	81%	100 ± 27	162 ± 33	31%	80%	41%
Undas, 2011	Eze/Sinva 10/40 mg (n=26)	58,5 ± 1,9	70%	3,25 (0,92) <sup>a,i</sup>	5,57 (1,29) <sup>a,i</sup>	5%	65%	50%
	Sinva 40 mg / placebo (n=28)	56,2 ± 1,7	80%	3,37 (0,85) <sup>a,i</sup>	5,22 (1,19) <sup>a,i</sup>	3,80%	46,10%	38,50%
Xuxian, 2024	Eze/Ator 10/10-20 mg ou Eze/Rosu 10/5-10 mg (n= 65)	60,77 ± 12,96	56,92%	3,26 ± 0,98 <sup>i</sup>	NR	20%	49,23%	26,15%
	Ator 40mg ou Rosu 20mg (n=69)	62,07 ± 10,79	69,57%	3,12 ± 0,96 <sup>i</sup>	NR	21,74%	57,97%	30,43%
Wang, 2017	Eze/Ator 10/20 mg (n=55)	58 ± 10	60,80%	136,5 ± 33,64	203,4 ± 25,91	100%	66,70%	52,90%
	Ator 20 mg (n=51)	58 ± 9	61,20%	133,41 ± 29	204,18 ± 26,68	100%	65,30%	51,00%
Wang, 2022	Eze/Ator 10/20mg (n=55)	NR	NR	5,32 ± 1,01 <sup>i</sup>	7,15 ± 1,67 <sup>i</sup>	NR	NR	NR
	Ator 40mg (n=55)	NR	NR	5,23 ± 1,44 <sup>i</sup>	7,27 ± 2,11 <sup>i</sup>	NR	NR	NR
West, 2011	Eze/Sinva 10/40 mg (n=22)	62 ± 8	56%	118 ± 9	189 ± 10	28%	78%	72%

Estudo (autor, ano)	Intervenção (n) Comparador (n)	Idade média (I vs C) (média ± DP)	Sexo masculino (I vs C) (%)	Baseline LDL-c mg/dL (média ± DP)	Baseline Colesterol Total (média ± DP)	DM (%)	HAS (%)	Fumantes (%)
Winkler, 2012	Sinva 40 mg (n=22)	59 ± 10	69%	118 ± 10	194 ± 11	31%	81%	50%
	Eze/Sinva 10/20mg (n=14)	3,6 ± 8	71%	110 ± 37	225 ± 32	NR	10%	NR
	Sinva 20mg (n=14)	2,6 ± 6,6	50%	106 ± 19	219 ± 2	NR	12%	NR
Wu, 2018	Eze/Ator 10/20 mg (n=48)	70,1 ± 9,6	72%	128 ± 34,42	189,87 ± 36,74	NR	NR	NR
	Ator 40 mg (n=50)	71,8 ± 8,2	73%	123,74 ± 34,8	186,39 ± 28,23	NR	NR	NR
Yokote, 2017	Eze/Ator 10/NR mg (n=22)	58,2 ± 10,7	54,50%	135,36 ± 24,75	222,84 ± 25,40	18,20%	36,40%	NR
	Ator (n=26)	58,2 ± 11,2	50%	135,9 ± 24,70	222,44 ± 31,32	15,40%	50%	NR
Yu, 2012	Eze/Sinva ou ator ou prava 10/20, 10, 20 mg (n=29)	54,2 ± 10,9	58,60%	144,6 ± 45,8	213,6 ± 48,4	48,30%	34,50%	NR
	Sinva, ator, prava 40, 20, 40 mg (n=34)	61,2 ± 10,5	52,90%	130,9 ± 19,4	207,3 ± 28,8	47,10%	79,40%	NR
Zieve, 2010	Eze/Ator 10/10 mg (n=526)	71 ± 5	47%	103 ± 28	183 ± 32	21%	NR	NR
	Ator 20 -- 40 mg (n=527)	71,52 ± 5	46%	101 ± 21	182 ± 26	21%	NR	NR
Zubaid, 2008	Eze/Sinva mg (n=60)	55 ± 8	87%	125,68 ± 2,32	194,9 ± 104,8	29%	41%	12%
	Sinva mg (n=60)	52 ± 8	90%	129,93 ± 2,71	200,7 ± 3,87	35%	42%	5%

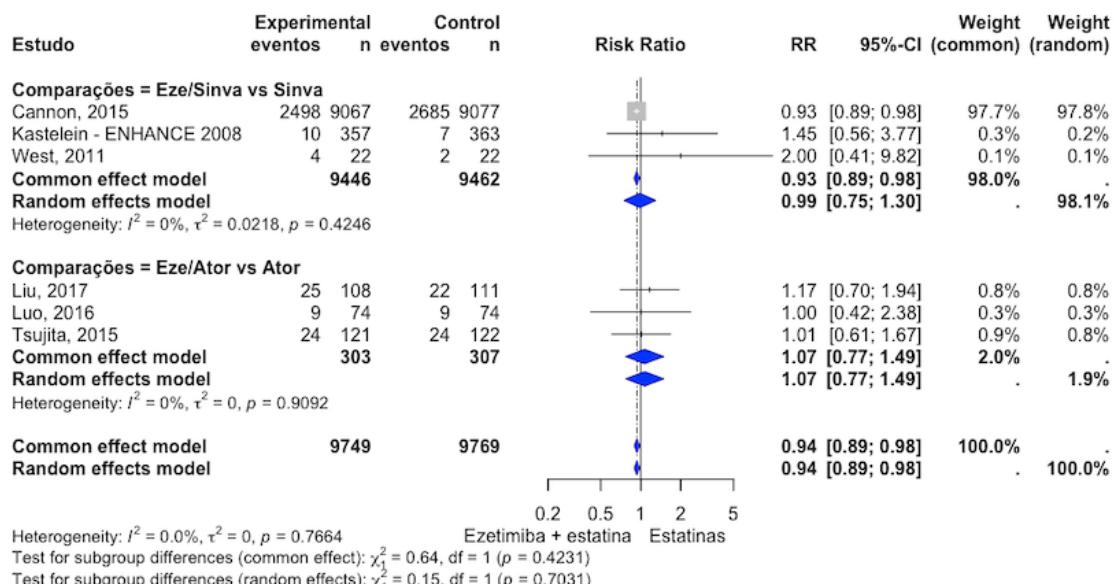
**Fonte:** Elaboração própria.

**Legenda:** Ator: atorvastatina; DM1: diabete mellito tipo 1; DM2: diabete mellito tipo 2; Eze: ezetimiba; Fluva: Fluvastatina; Lova: lovastatina; NR: não reportado; Prava: pravastatina; Rosu: rosuvastatina; Sinva: simvastatina;

**Notas:** <sup>a</sup> mediana (IQR); <sup>b</sup> média (min-máx); <sup>c</sup> média (IC 95%); <sup>d</sup> amostra total; <sup>e</sup> média (EP); <sup>f</sup> média (mediana, min-máx); <sup>g</sup> DM1; <sup>h</sup> DM2; <sup>i</sup> Resultados expressos em mmol/L; <sup>j</sup> Dados basais foram referentes a todas as estatinas incluídas no estudo.

## APÊNDICE 5 – Resultados detalhados das meta-análises diretas

### Eventos Cardiovasculares Maiores (MACE)

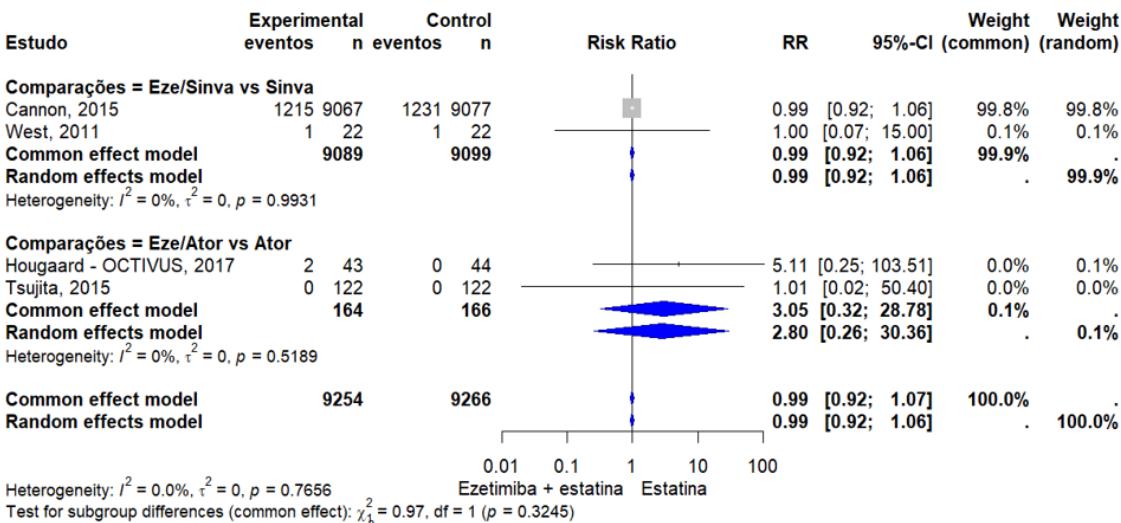


**Figura A2.** Gráfico de floresta para a meta-análise direta por subgrupo dos estudos comparando Ezetimiba+estatina comparada a estatina isolada para risco relativo de eventos cardiovasculares maiores.

**Fonte:** Elaboração própria.

**Legenda:** Eze: Ezetimiba; Sinva: simvastatina; Ator: atorvastatina.

### Mortalidade por todas as causas



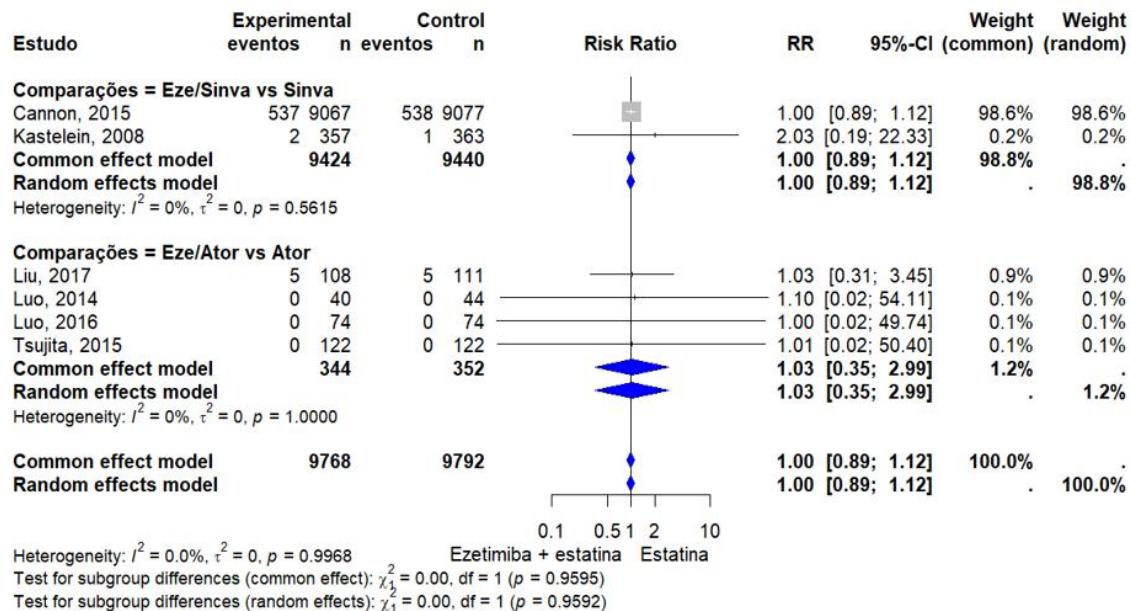
**Figura A3.** Gráfico de floresta para a meta-análise direta dos estudos por subgrupo comparando Ezetimiba+estatina comparada a estatina sozinha para risco relativo de mortalidade por todas as causas.

**Fonte:** Elaboração própria.

**Legenda:** Eze: Ezetimiba; Sinva: simvastatina; Ator: atorvastatina.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

## Mortalidade por eventos cardiovasculares

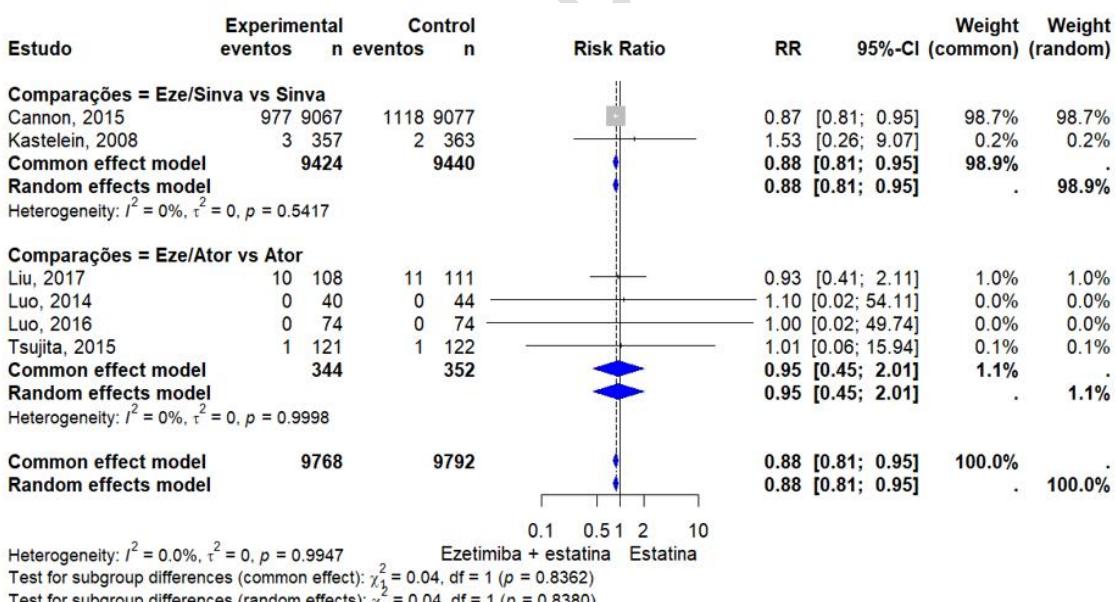


**Figura A4.** Gráfico de floresta para a meta-análise direta por subgrupo dos estudos comparando Ezetimiba+estatina comparada a estatina sozinha para risco relativo de mortalidade por eventos cardiovasculares.

**Fonte:** Elaboração própria.

**Legenda:** Eze: Ezetimiba; Sinva: simvastatina; Ator: atorvastatina.

## Infarto agudo do miocárdio (IAM)



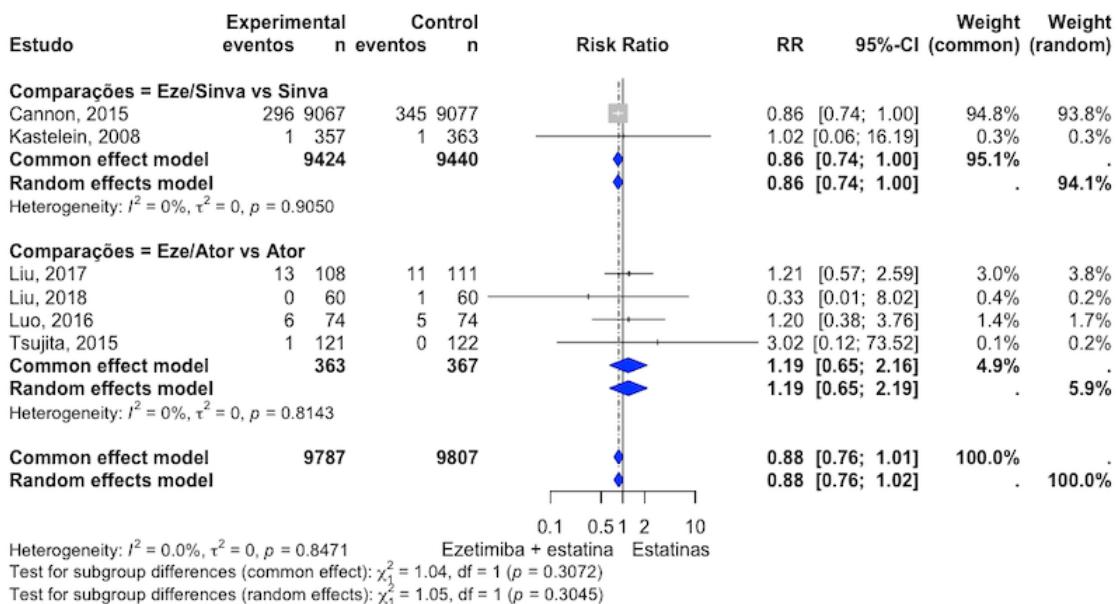
**Figura A5.** Gráfico de floresta para a meta-análise direta por subgrupo dos estudos comparando Ezetimiba+estatina comparada a estatina sozinha para risco relativo de infarto agudo do miocárdio (IAM).

**Fonte:** Elaboração própria.

**Legenda:** Eze: Ezetimiba; Sinva: simvastatina; Ator: atorvastatina.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

## Acidente vascular cerebral (AVC)

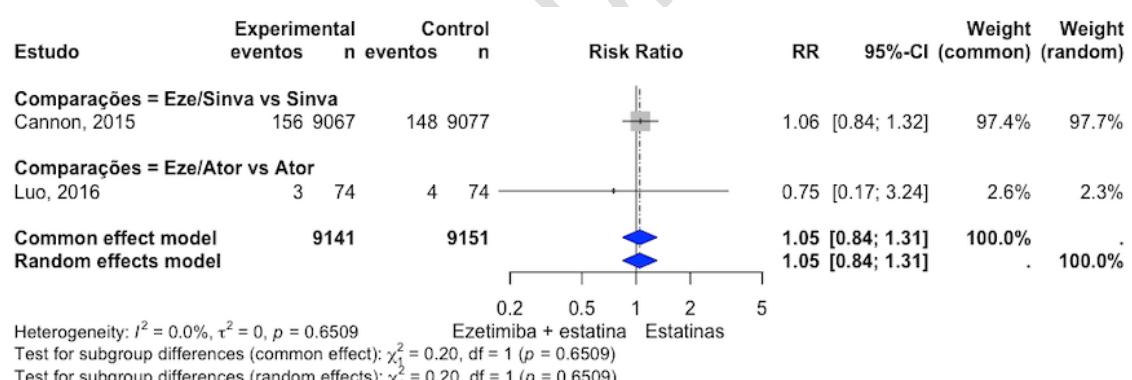


**Figura A6.** Gráfico de floresta para a meta-análise direta por subgrupo dos estudos comparando Ezetimiba+estatina comparada a estatina sozinha para risco relativo de acidente vascular cerebral (AVC).

**Fonte:** Elaboração própria.

**Legenda:** Eze: Ezetimiba; Sinva: simvastatina; Ator: atorvastatina.

## Angina instável (AI)



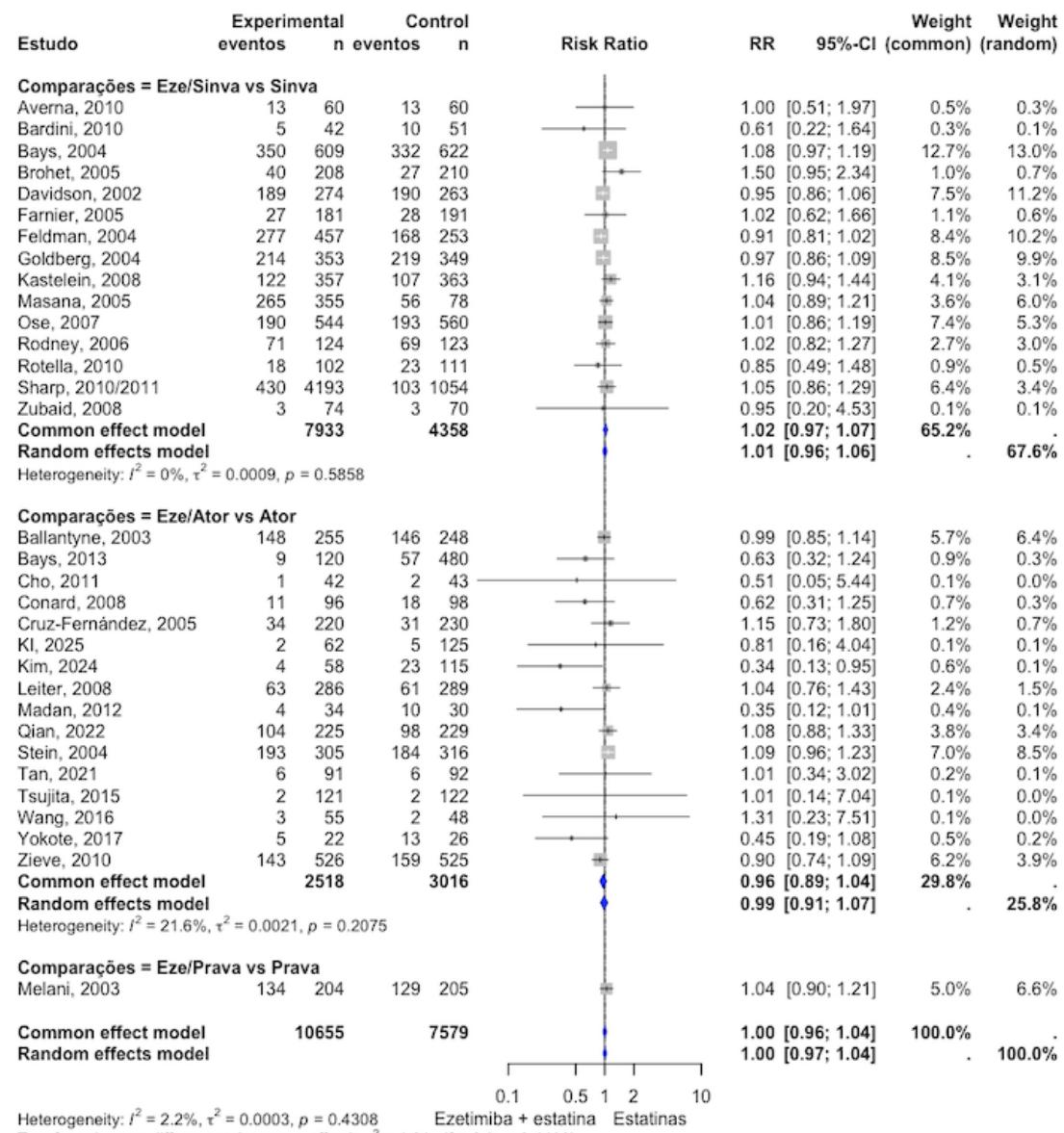
**Figura A7.** Gráfico de floresta para a meta-análise direta por subgrupo dos estudos comparando ezetimiba+estatina comparada a estatina sozinha para risco relativo de angina instável (AI).

**Fonte:** Elaboração própria.

**Legenda:** Eze: Ezetimiba; Sinva: simvastatina; Ator: atorvastatina.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

## Eventos adversos gerais



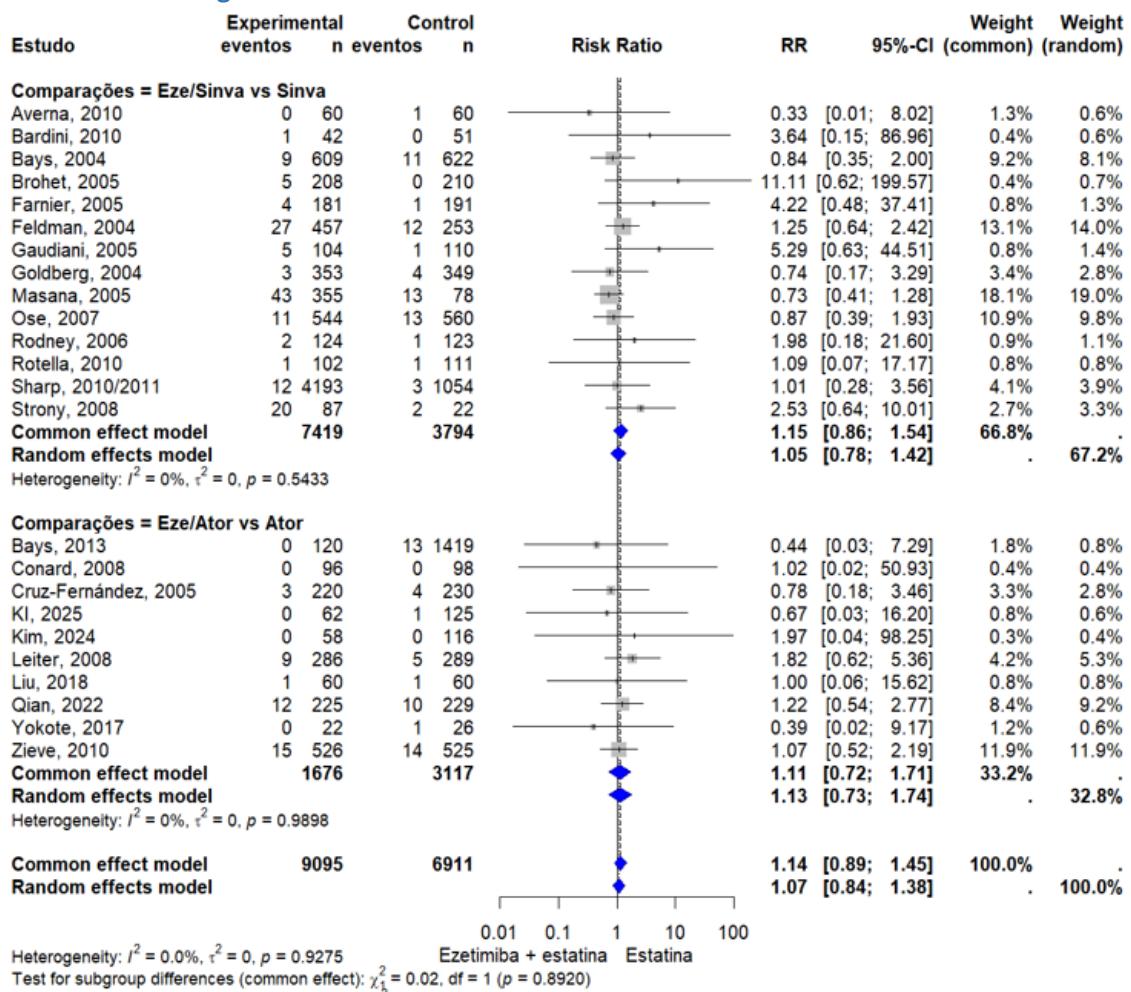
**Figura A8.** Gráfico de floresta para a meta-análise direta por subgrupo dos estudos comparando ezetimiba+estatina comparada a estatina sozinha para risco relativo de eventos adversos gerais.

**Fonte:** elaboração própria.

**Legenda:** Eze: Ezetimiba; Sinva: simvastatina; Ator: atorvastatina.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

## Eventos adversos graves



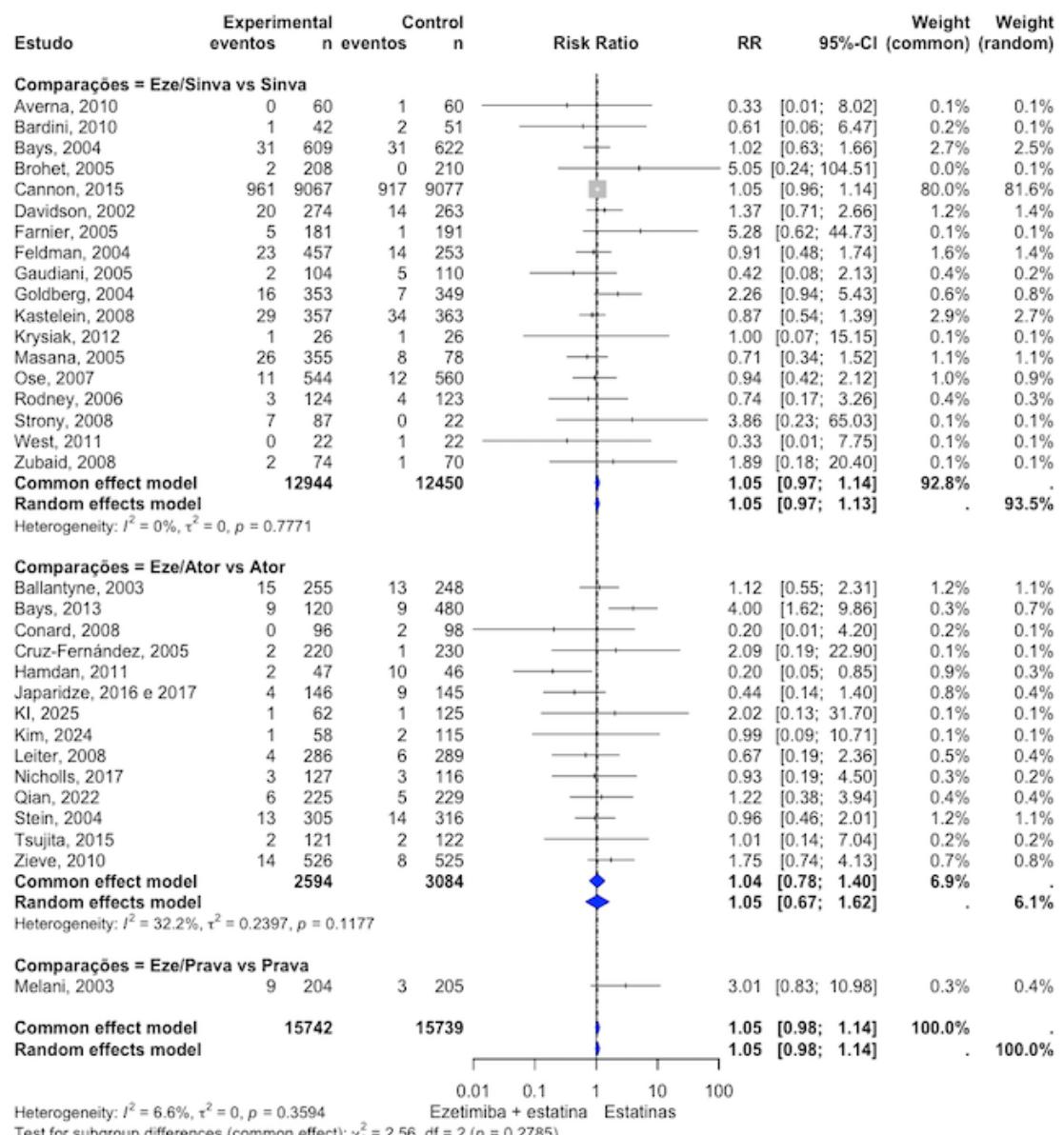
**Figura A9.** Gráfico de floresta para a meta-análise direta por subgrupo dos estudos comparando ezetimiba+estatina comparada a estatina sozinha para risco relativo de eventos adversos graves.

**Fonte:** elaboração própria.

**Legenda:** Eze: Ezetimiba; Sinva: simvastatina; Ator: atorvastatina.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

## Descontinuação por eventos adversos



**Figura A10.** Gráfico de floresta para a meta-análise direta por subgrupo dos estudos comparando ezetimiba+estatina comparada a estatina sozinha para risco relativo de descontinuação por eventos adversos.

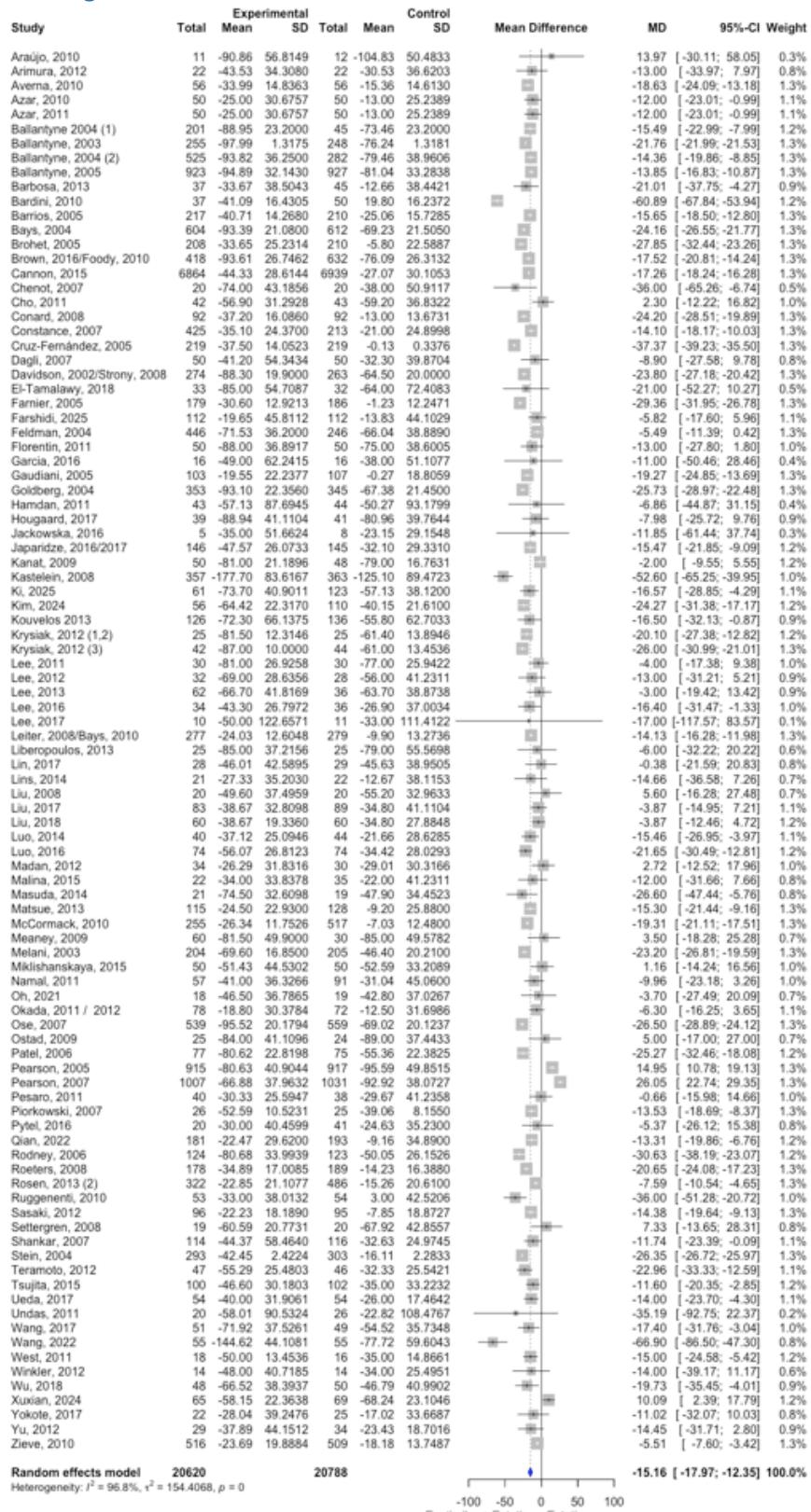
**Fonte:** elaboração própria.

**Legenda:** Eze: Ezetimiba; Sinva: sinvastatina; Ator: atorvastatina.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

## Desfechos de alteração do perfil lipídico

### Análise global - LDL-c

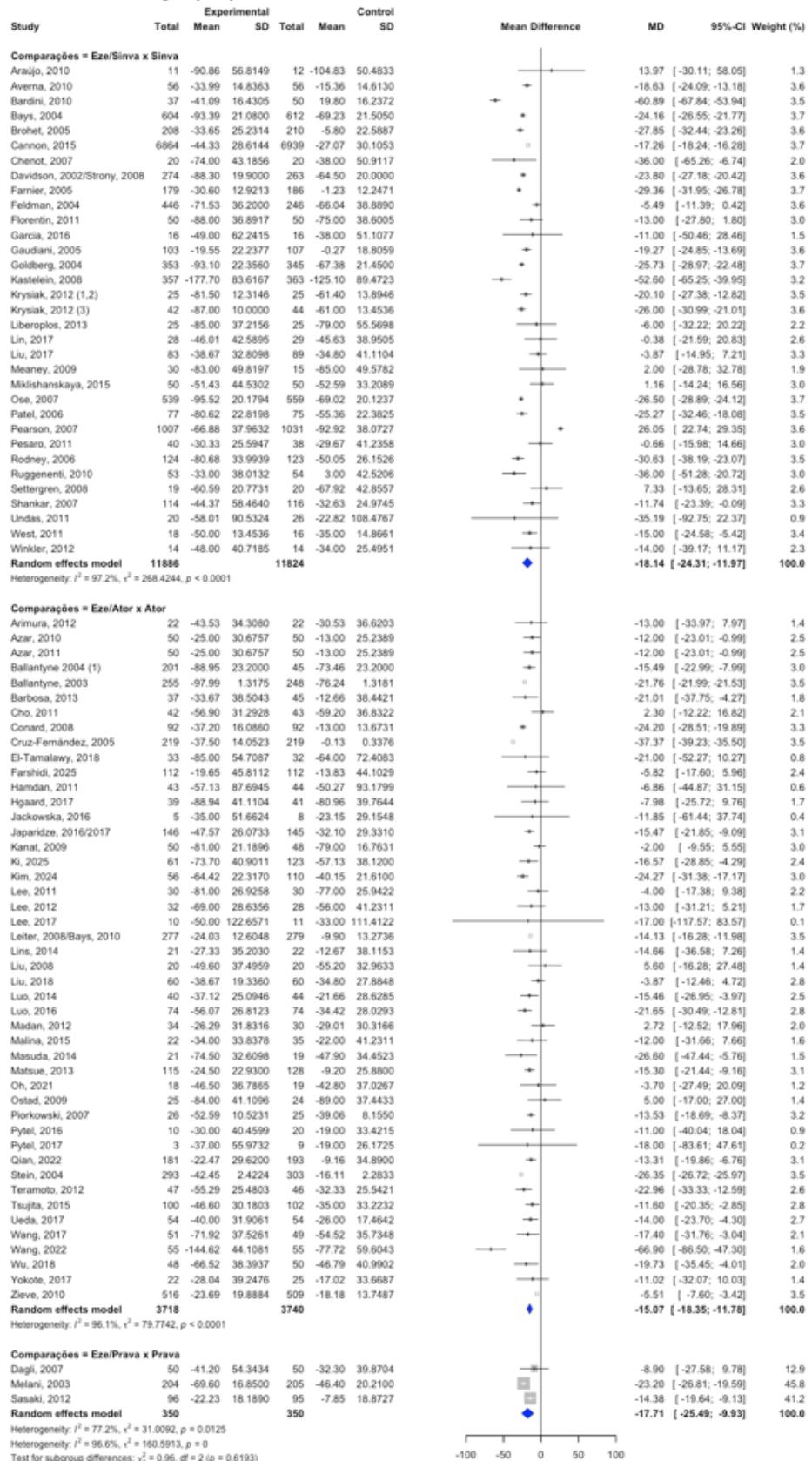


**Figura A11.** Gráfico de floresta para a meta-análise direta global dos estudos comparando ezetimiba+estatina comparada a estatina sozinha para a diferença de média de LDL-c.

**Fonte:** elaboração própria.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

## Análise de subgrupo por estatina - LDL-c



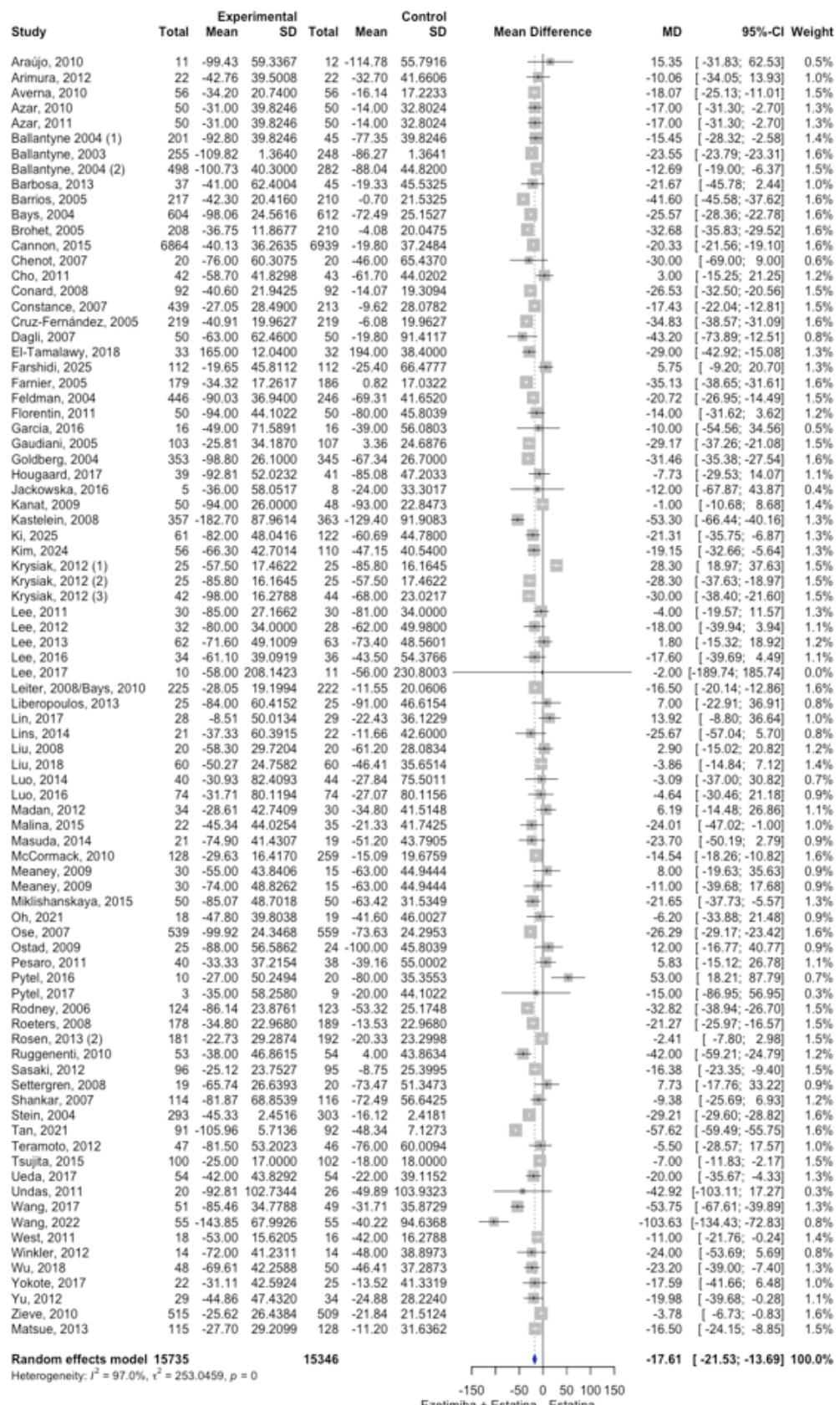
**Figura A12.** Gráfico de floresta para a meta-análise direta por subgrupo dos estudos comparando ezetimiba+estatina comparada a estatina sozinha para a diferença de média de LDL-c.

**Fonte:** elaboração própria.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

**Legenda:** Eze: Ezetimiba; Sinva: simvastatina; Ator: atorvastatina.

### Análise global - CT

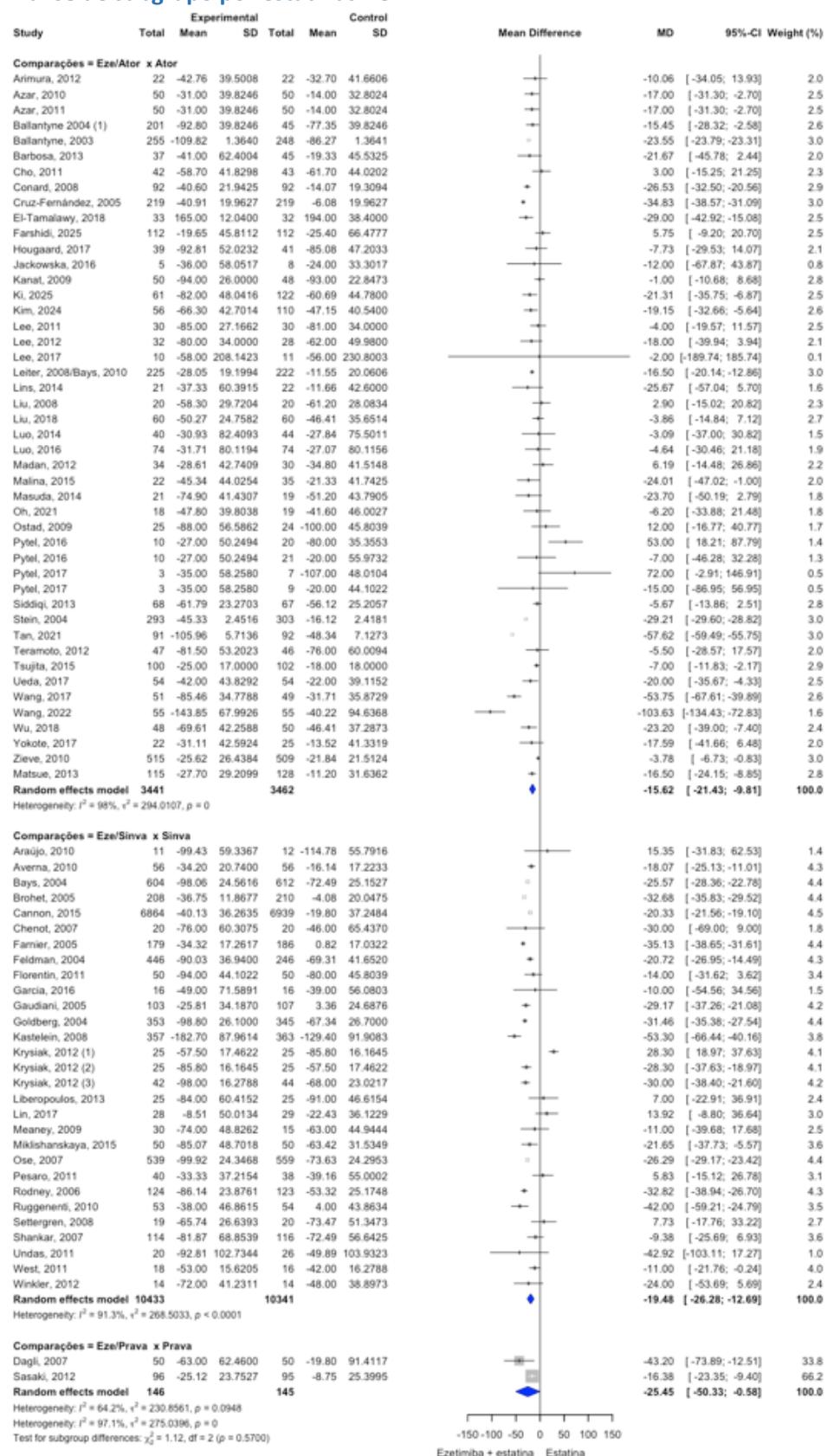


**Figura A13.** Gráfico de floresta para a meta-análise direta global dos estudos comparando Ezetimiba+estatina comparada a estatina sozinha para a diferença de média de CT.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

**Fonte:** elaboração própria.

### Análise de subgrupo por estatinas - CT



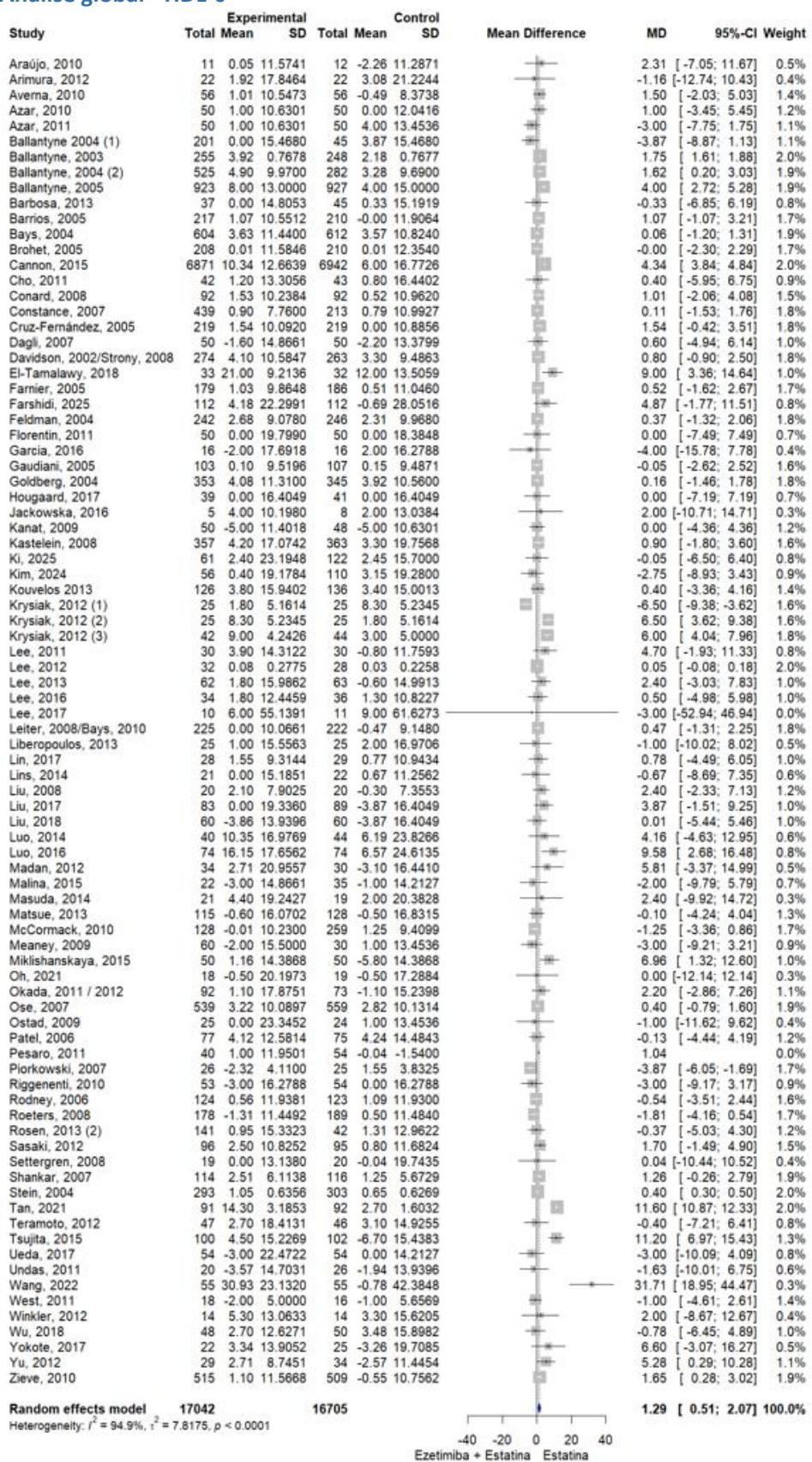
**Figura A14.** Gráfico de floresta para a meta-análise direta por subgrupo dos estudos comparando ezetimiba+estatina comparada a estatina sozinha para a diferença de média de colesterol total - CT.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

**Fonte:** elaboração própria.

**Legenda:** Eze: Ezetimiba; Sinva: simvastatina; Ator: atorvastatina.

### Análise global - HDL-c

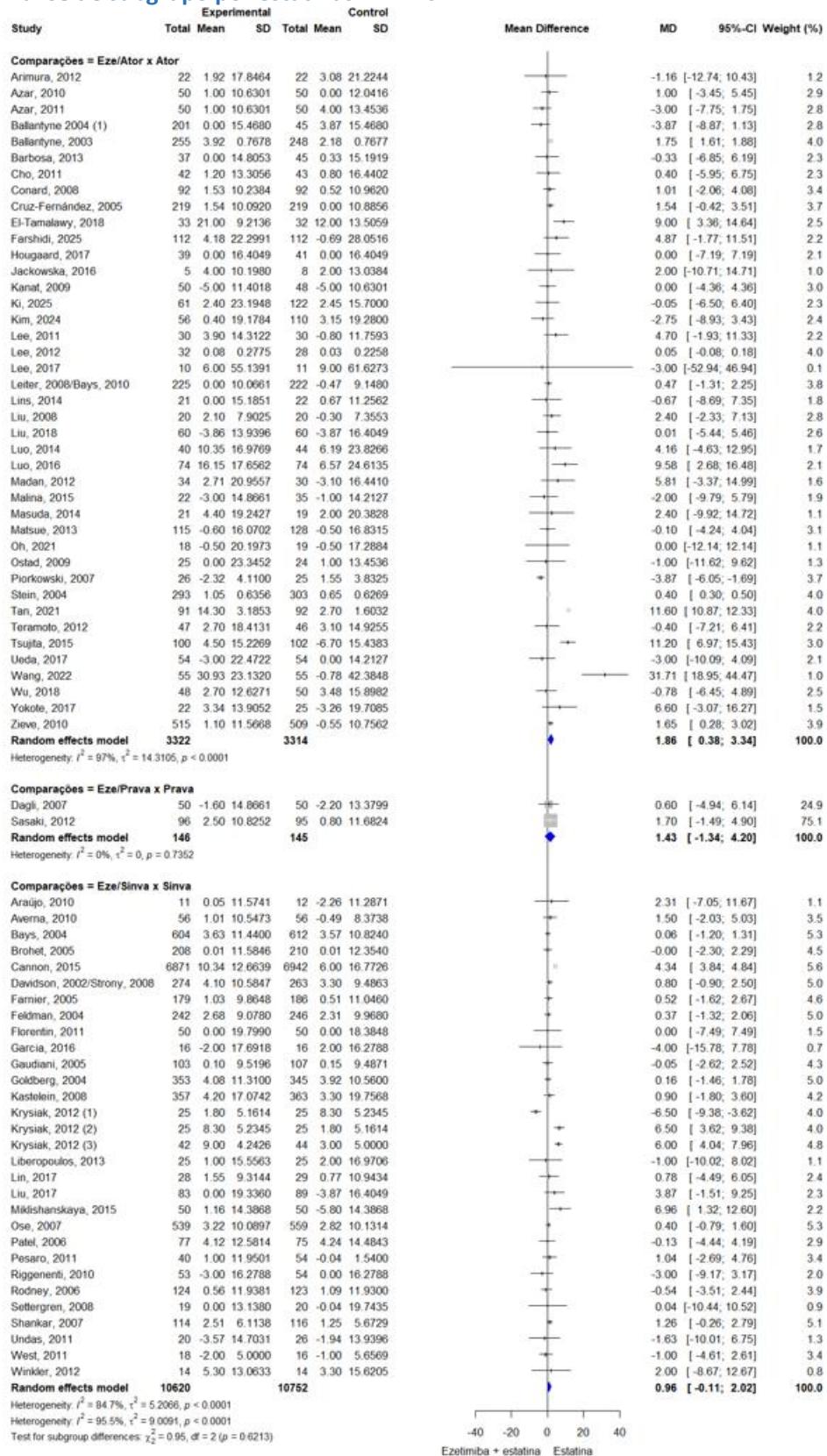


Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

**Figura A15.** Gráfico de floresta para a meta-análise direta global dos estudos comparando ezetimiba+estatina comparada a estatina sozinha para a diferença de média de HDL-c.

**Fonte:** elaboração própria.

### Análise de subgrupo por estatinas - HDL-c



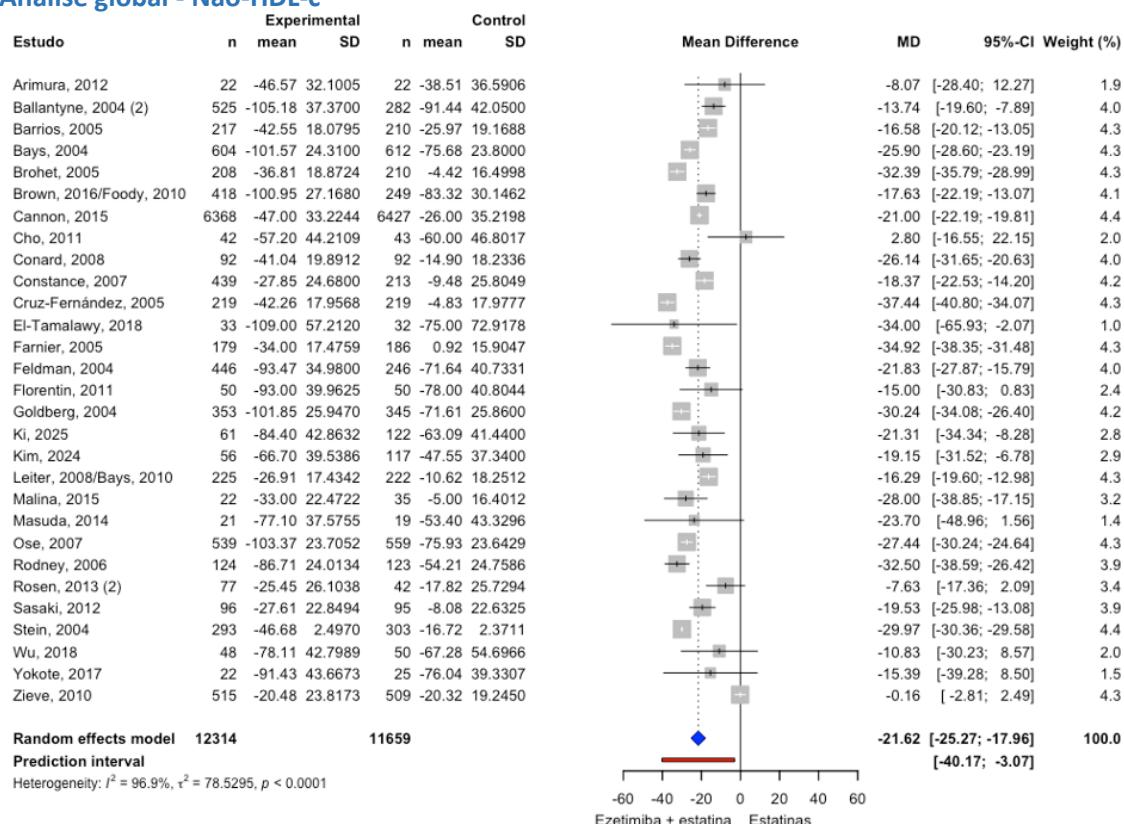
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

**Figura A16.** Gráfico de floresta para a meta-análise direta por subgrupo dos estudos comparando ezetimiba+estatina comparada a estatina sozinha para a diferença de média de HDL-c.

**Fonte:** elaboração própria.

**Legenda:** Eze: Ezetimiba; Sinva: simvastatina; Ator: atorvastatina.

#### Análise global - Não-HDL-c



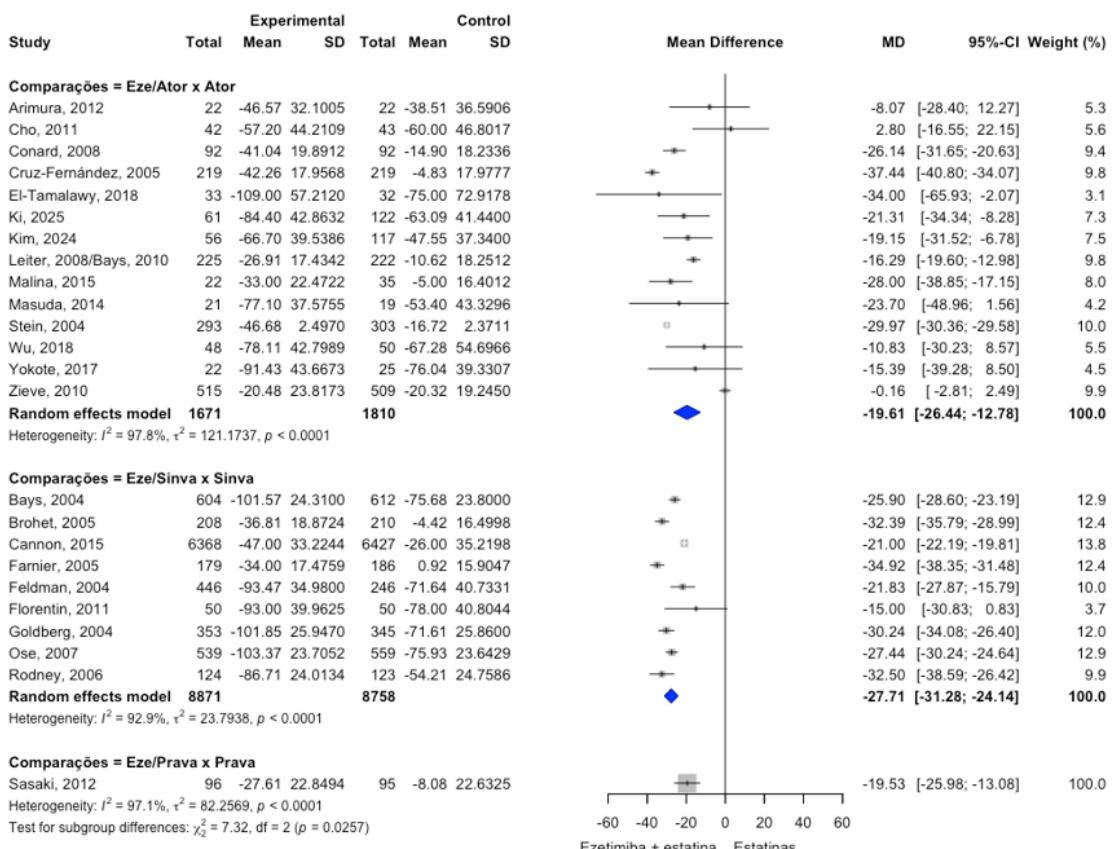
**Figura A17.** Gráfico de floresta para a meta-análise direta global dos estudos comparando ezetimiba+estatina comparada a estatina sozinha para a diferença de média de não-HDL-c.

**Fonte:** elaboração própria.

Relatório

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

## Análise de subgrupo por estatina - Não-HDL-c



**Figura A18.** Gráfico de floresta para a meta-análise direta por subgrupo dos estudos comparando ezetimiba+estatina comparada a estatina sozinha para a diferença de média de não-HDL-c.

**Fonte:** elaboração própria.

**Legenda:** Eze: Ezetimiba; Sinva: sinvastatina; Ator: atorvastatina.

Relatório

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

## APÊNDICE 6 – Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

Dentre os estudos incluídos para os efeitos desejáveis, a maioria dos estudos (n=13) apresentaram baixo risco de viés, e três estudos foram classificados com algumas preocupações principalmente pelo cegamento, ou por não reportarem como foi o processo de randomização (Domínio 1), e ausência de informações sobre um plano de análise pré-especificado e/ou ausência de protocolo (Domínio 5) (**Quadro A4**).

**Quadro A4.** Risco de viés dos ensaios clínicos randomizados - RoB 2.0 – Efeitos desejáveis.

Estudo	Alternativas comparadas	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Geral
Cannon, 2015	Eze+sinva x sinva	MACE	+	+	+	+	+	+
Cannon, 2015	Eze+sinva x sinva	Morte por DCV	+	+	+	+	+	+
Cannon, 2015	Eze+sinva x sinva	Morte geral	+	+	+	+	+	+
Kasteien, 2008	Eze+sinva x sinva	MACE	+	+	+	+	+	+
Kasteien, 2008	Eze+sinva x sinva	Morte por DCV	+	+	+	+	+	+
Hougaard, 2017	Eze+ator x ator	Morte geral	+	+	+	+	+	+
Liu, 2017	Eze+ator x ator	MACE	?	+	+	+	?	?
Liu, 2017	Eze+ator x ator	Morte por DCV	?	+	+	+	?	?
Luo, 2016	Eze+ator x ator	MACE	+	+	+	+	+	+
Luo, 2016	Eze+ator x ator	Morte por DCV	+	+	+	+	+	+
Luo, 2014	Eze+ator x ator	Morte por DCV	?	+	+	+	?	?
Tsujita, 2015	Eze+ator x ator	MACE	+	+	+	+	+	+
Tsujita, 2015	Eze+ator x ator	Morte por DCV	+	+	+	+	+	+
Tsujita, 2015	Eze+ator x ator	Morte geral	+	+	+	+	+	+
West, 2011	Eze+sinva x sinva	MACE	+	+	+	+	+	+
West, 2011	Eze+sinva x sinva	Morte geral	+	+	+	+	+	+

**Fonte:** Elaboração própria.

**Legenda:** D1: domínio 1 (randomização); D2: domínio 2 (desvios intencionais das intervenções); D3: domínio 3 (dados de resultados faltantes); D4: domínio 4 (medidas do desfecho); D5: domínio 5 (seleção de desfecho reportado); MACE: eventos cardiovasculares maiores; DCV: doença cardiovascular.

+, baixo risco; ? Algumas preocupações (some concerns); - alto risco

Para os efeitos indesejáveis, a maioria dos estudos apresentaram baixo risco de viés (n=27), cinco estudos foram classificados com algumas preocupações principalmente pela ausência de cegamento, ou por não reportarem detalhes sobre o processo de randomização (Domínio 1), e apenas um estudo foi avaliado como alto risco de viés devido a utilização de análise por protocolo (Domínio 2).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

**Quadro A5.** Risco de viés dos ensaios clínicos randomizados - RoB 2.0 – Efeitos indesejáveis.

Estudo	Alternativas comparadas	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Geral
Averna, 2010	Eze+sinva x sinva	EA graves	+	+	+	+	+	+
Ballantyne 2004 (1)	Eze+ator x ator	EA graves	+	+	+	+	+	+
Bardini, 2010	Eze+sinva x sinva	EA graves	+	+	+	+	+	+
Barrios, 2005	Eze+sinva x ator	EA graves	+	+	+	+	+	+
Bays, 2004	Eze+sinva x sinva	EA graves	+	+	+	+	+	+
Brohet, 2005	Eze+sinva x sinva	EA graves	+	+	+	+	+	+
Brown, 2016/Foody, 2010	Eze+sinva x ator	EA graves	+	+	+	+	+	+
Conard, 2008	Eze+ator x ator	EA graves	+	+	+	+	+	+
Cruz-Fernández, 2005	Eze+ator x ator	EA graves	+	+	+	+	+	+
Davidson, 2002/Strony, 2008	Eze+sinva x sinva	EA graves	+	+	+	+	+	+
Farnier, 2005	Eze+sinva x sinva	EA graves	+	+	+	+	+	+
Feldman, 2004	Eze+sinva x sinva	EA graves	+	+	+	+	+	+
Gaudiani, 2005	Eze+sinva x sinva	EA graves	+	+	+	+	+	+
Goldberg, 2006	Eze+sinva x ator	EA graves	+	+	+	+	+	+
Goldberg, 2004	Eze+sinva x sinva	EA graves	+	+	+	+	+	+
Ki, 2025	Eze+ator x ator	EA graves	+	-	+	+	+	-
Kim, 2024	Eze+ator x ator	EA graves	+	+	+	+	+	+
Lee, 2013	Eze+sinva x ator	EA graves	?	+	+	+	+	?
Leiter, 2008	Eze+ator x ator	EA graves	+	+	+	+	+	+
Ling, 2012	Eze+sinva x ator	EA graves	+	+	+	+	+	+
Liu, 2018	Eze+ator x ator	EA graves	?	+	+	+	+	?
Masana, 2005	Eze+sinva x sinva	EA graves	+	+	+	+	+	+
Ose, 2007	Eze+sinva x sinva	EA graves	+	+	+	+	+	+
Qian, 2022	Eze+ator x ator	EA graves	+	+	+	+	+	+
Robinson, 2009	Eze+sinva x ator	EA graves	+	+	+	+	+	+
Rodney, 2006	Eze+sinva x sinva	EA graves	+	+	+	+	+	+
Roeters, 2008	Eze+sinva x sinva/ator	EA graves	?	+	+	+	+	?
Rotella, 2010	Eze+sinva x sinva	EA graves	+	+	+	+	+	+
Sharp, 2010/2011	Eze+sinva x sinva	EA graves	?	+	+	+	+	?
Yokote, 2017	Eze+ator x ator	EA graves	+	+	+	+	+	+
Yu, 2012	Eze+ator/sinva/prava x ator/sinva/prava	EA graves	?	+	+	+	+	?
Zieve, 2010	Eze+ator x ator	EA graves	+	+	+	+	+	+

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

**Fonte:** Elaboração própria.

**Legenda:** D1: domínio 1 (randomização); D2: domínio 2 (desvios intencionais das intervenções); D3: domínio 3 (dados de resultados faltantes); D4: domínio 4 (medidas do desfecho); D5: domínio 5 (seleção de desfecho reportado); EA: eventos adversos.



, baixo risco;



Algumas preocupações (*some concerns*);



alto risco

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

## APÊNDICE 7 – Detalhamento da estimativa das proporções de uso de cada estatina considerada

### Intervenção – ezetimiba + estatina

Para a composição do tratamento da intervenção, as doses de cada estatina considerada foram definidas conforme a meta-análise realizada dos estudos primários incluídos no PTC. As porcentagens de uso de cada estatina foram definidas com base no número de participantes relatados nesses estudos, enquanto a proporção para a combinação global, considerou os dados das compras públicas provenientes no BPS/SIASG, que reporta em unidade apresentação (comprimido) (Tabela A1).

**Tabela A1.** Número e percentual de participantes/comprimido utilizados na composição das proporções dos custos de cada intervenção.

Medicamento	Número de participantes	% estatina	Número de comprimidos	%global
Ezetimiba 10mg + Atorvastatina 10mg	1.713	52,89%		
Ezetimiba 10mg + Atorvastatina 20mg	643	19,85%	206.851.180	15,59%
Ezetimiba 10mg + Atorvastatina 40mg	718	22,17%		
Ezetimiba 10mg + Atorvastatina 80mg	165	5,09%		
Ezetimiba 10mg + Pravastatina 20mg	96	54,55%	389.000	0,03%
Ezetimiba 10mg + Pravastatina 40mg	80	45,45%		
Ezetimiba 10mg + Sinvastatina 10mg	1.134	9,72%		
Ezetimiba 10mg + Sinvastatina 20mg	2.254	19,32%	1.119.196.827	84,38%
Ezetimiba 10mg + Sinvastatina 40mg	8.279	70,96%		

Fonte: elaboração própria.

### Comparador - estatinas

Da mesma forma, para composição do tratamento do comparador, as doses de cada estatina considerada foram definidas conforme a meta-análise realizada dos estudos primários incluídos no PTC. As porcentagens de uso de cada estatina foram definidas com base no número de participantes relatados nesses estudos, enquanto a proporção para a combinação global, considerou os dados das compras públicas provenientes no BPS/SIASG, que reporta em unidade apresentação (comprimido) (Tabela A2).

**Tabela A2.** Número e percentual de participantes/comprimidos utilizados na composição das proporções dos custos de cada comparador.

Medicamento	Número de participantes	% estatina	Número de comprimidos	%global
Atorvastatina 10mg	544	20,80%		
Atorvastatina 20mg	1.228	38,70%	206.851.180	15,59%
Atorvastatina 40mg	801	27,14%		
Atorvastatina 80mg	48	13,36%		

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

<b>Pravastatina 20mg</b>	36	72,38%	389.000	0,03%
<b>Pravastatina 40mg</b>	50	27,62%		
<b>Sinvastatina 10mg</b>	675	7,57%		
<b>Sinvastatina 20mg</b>	533	5,98%	1.119.196.827	84,38%
<b>Sinvastatina 40mg</b>	7.596	86,46%		

**Fonte:** elaboração própria.

### Análise de Impacto Orçamentário

Para a estimativa da taxa de difusão atual, para o cenário de referência, considerou-se o número de estatinas disponibilizadas via componente especializado da assistência farmacêutica (atorvastatina e pravastatina), estimadas com base na média anual da produção ambulatorial do SUS de 2020 a 2024, obtida via TabNet/Datasus. Para a sinvastatina, disponível no componente básico, a proporção foi estimada com base na média de registro de compras públicas via BPS/SIASG para os anos de 2020 a 2024. Os valores unitários obtidos em ambas as bases estão apresentados no **Quadro A6**.

**Quadro A6.** Números de cada estatina para os anos 2020 a 2024.

Cenário de referência	2020	2021	2022	2023	2024
<b>Atorvastatina 10mg por comprimido</b>	9.192.709	7.719.264	7.997.640	6.969.787	6.448.377
<b>Atorvastatina 20mg por comprimido</b>	37.700.924	30.891.009	38.212.323	40.426.259	45.010.345
<b>Atorvastatina 40mg por comprimido</b>	23.251.865	33.508.236	39.761.525	50.652.135	64.515.766
<b>Atorvastatina 80mg por comprimido</b>	4.349.898	6.420.225	6.112.932	8.723.522	12.216.507
<b>Pravastatina 10mg por comprimido</b>	5.004	3.876	5.010	4.520	3.600
<b>Pravastatina 20mg por comprimido</b>	76.917	63.086	57.731	62.925	30.318
<b>Pravastatina 40mg por comprimido</b>	10.749	4.738	10.380	13.709	13.620
<b>Sinvastatina 5mg por comprimido</b>	-*	-*	-*	82.000	18.000
<b>Sinvastatina 10mg por comprimido</b>	8.015.110	18.815.740	3.192.575	12.058.240	12.074.354
<b>Sinvastatina 20mg por comprimido</b>	126.455.910	231.959.107	170.295.107	266.588.923	364.967.960
<b>Sinvastatina 40mg por comprimido</b>	42.454.950	41.388.350	29.428.862	60.916.781	122.787.221

**Fonte:** Dados extraídos do Tabnet/Datasus e BPS/SIASG em 23/07/2025. **Nota:** \* não foram identificados registros de compra públicas para Sinvastatina de 5 mg para os anos 2020, 2021 e 2022.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

## APÊNDICE 8 – Detalhamento dos custos para as análises econômicas

Tabela A3. Custos diretos da análise de custo-efetividade, em reais.

Recurso	Quantidade	Valor pontual (R\$)	Variação c	Distribuição c
<b>Custos de acompanhamento (para prevenção primária e secundária) <sup>1</sup></b>				
03.01.01.007-2 - Consulta médica em atenção especializada	1	10,00		
03.01.01.006-4 - Consulta médica em atenção primária	1	0,00		
02.02.01.029-5 - Dosagem de colesterol total	1	1,85		
02.02.01.027-9 - Dosagem de colesterol HDL	1	3,51		
02.02.01.067-8 - Dosagem de triglicerídeos	1	3,51		
02.02.01.028-7 - Dosagem de colesterol LDL	1	3,51		
02.02.01.064-3 - Dosagem de transaminase glutamico-oxalacética (TGO)	2	2,01	±20%	Gama
02.02.01.065-1 - Dosagem de transaminase glutamico-piruvica (TGP)	2	2,01		
02.02.01.032-5 - Dosagem de creatinofosfoquinase (CPK)	2	3,68		
02.02.01.033-3 - Dosagem de creatinofosfoquinase fração MB	2	4,12		
02.02.01.050-3 - Dosagem de hemoglobina glicosilada	2	7,86		
02.02.01.047-3 - Dosagem de glicose	2	1,85		
<b>TOTAL</b>	---	R\$ 65,44		
<b>Acompanhamento adicional pós-evento <sup>2</sup></b>				
03.01.01.007-2 - Consulta médica em atenção especializada	2	10,00		
02.11.02.006-0 - Teste de esforço / teste ergométrico	1	30,00		
02.05.01.001-6 - Ecocardiografia de estresse	1	165,00		
02.05.01.003-2 - Ecocardiografia trans torácica	1	67,86		
02.02.03.120-9 - Dosagem de troponina	1	R\$ 9,00		
02.02.01.079-1 - Dosagem de peptídeos natriuréticos tipo b (BNP e NT-PROBNP)	1	27,00		
<b>TOTAL</b>	---	R\$ 318,86	±20%	Gama
<b>Após MACE prévio - Prevenção secundária <sup>2</sup></b>				
03.01.01.007-2 - Consulta médica em atenção especializada	2	10,00		
02.11.02.006-0 - Teste de esforço / teste ergométrico	1	30,00		
02.05.01.001-6 - Ecocardiografia de estresse	1	165,00		
02.05.01.003-2 - Ecocardiografia trans torácica	1	67,86		
<b>Total</b>	---	R\$ 282,86	±20%	Gama
<b>Custo de internamento – Paciente com MACE <sup>3</sup></b>				
Custo médio do internamento do paciente com MACE <sup>a</sup>	---	3.468,44	381,02 – 18.262,41 <sup>d</sup>	Gama
<b>Medicamentos <sup>4</sup></b>				
Atorvastatina cálcica 10mg por comprimido	1 vez ao dia	0,02	±20%	
Atorvastatina cálcica 20mg por comprimido	1 vez ao dia	0,03	±20%	Log-Normal

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

<b>Atorvastatina cálcica 40mg por comprimido</b>	1 vez ao dia	0,15	±20%
<b>Atorvastatina cálcica 80mg por comprimido</b>	1 vez ao dia	0,16	±20%
<b>Pravastatina 10mg por comprimido</b>	1 vez ao dia	1,55 <sup>5</sup>	±20%
<b>Pravastatina 20mg por comprimido</b>	1 vez ao dia	1,78	±20%
<b>Pravastatina 40mg por comprimido</b>	1 vez ao dia	3,57	±20%
<b>Sinvastatina 5mg por comprimido</b>	1 vez ao dia	0,09	±20%
<b>Sinvastatina 10mg por comprimido</b>	1 vez ao dia	0,03	±20%
<b>Sinvastatina 20mg por comprimido</b>	1 vez ao dia	0,01	±20%
<b>Sinvastatina 40mg por comprimido</b>	1 vez ao dia	0,05	±20%
<b>Ezetimiba 10mg por comprimido</b>	1 vez ao dia	0,28	±20%
<b>Ezetimiba 10mg + Sinvastatina 10mg por comprimido</b>	1 vez ao dia	1,24	±20%
<b>Ezetimiba 10mg + Sinvastatina 20mg por comprimido</b>	1 vez ao dia	0,30	±20%
<b>Ezetimiba 10mg + Sinvastatina 40mg por comprimido</b>	1 vez ao dia	2,05	±20%

**Fonte:** <sup>1</sup> SIGTAP/PCDT vigente <sup>19,224</sup>, <sup>2</sup> SIGTAP/SBC, 2021 <sup>224,225</sup>, <sup>3</sup> DATASUS-SIH, 2019 a 2023, <sup>4</sup> BPS/SIASG, <sup>5</sup> CMED.

**Legenda:** <sup>a</sup> baseado na busca via TABWIN, do ano de 2019 a 2023, do custo médio de internamento dos pacientes com os seguintes CIDs: I20, I660-I69, I21, I22 e I23; <sup>c</sup> para as análises de sensibilidade, <sup>d</sup> intervalo de incerteza.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

## APÊNDICE 9 – Diferenças médias de LDL-c adotadas para a intervenção e o comparador

A probabilidade de ocorrência do desfecho duro (probabilidade de MACE e/ou morte cardiovascular) foi obtida por meio do desfecho indireto da alteração do LDL-c. Assim, os valores inseridos no modelo econômico foram derivados de meta-análises de braço único, baseadas nos estudos primários incluídos no PTC. Foram considerados os dados de diferença média contendo apenas os estudos que incluíram a respectivas estatinas. Os dados adotados no modelo econômico são apresentados na Tabela a seguir.

**Tabela A4.** Probabilidades incluídas na análise econômica.

Descrição	Tecnologia	Diferença média de LDL – prevenção primária (IC 95%)	Diferença média de LDL – prevenção secundária (IC 95%)
<b>Intervenção</b>	Ezetimiba + atorvastatina	-50,09	-53,43
<b>Comparador</b>	Atorvastatina	-41,14	-39,70
<b>Intervenção</b>	Ezetimiba + pravastatina	-22,23	-41,2
<b>Comparador</b>	Pravastatina	-7,85	-32,3
<b>Intervenção</b>	Ezetimiba - sinvastatina	-64,63	-47,17
<b>Comparador</b>	Sinvastatina	-55,83	-47,17
<b>Intervenção</b>	Ezetimiba + estatinas*	-57,64	-51,88
<b>Comparador</b>	Estatinas*	-47,58	-37,47

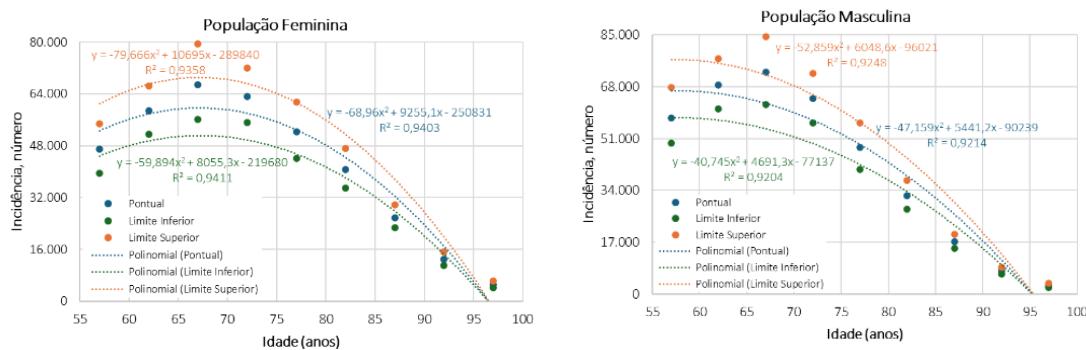
**Fonte:** elaboração própria.

**Legenda:** LDL-c: lipoproteína de baixa densidade.

**Nota:** \*termo estatina refere-se a combinação proporcional de atorvastatina, pravastatina e sinvastatina.

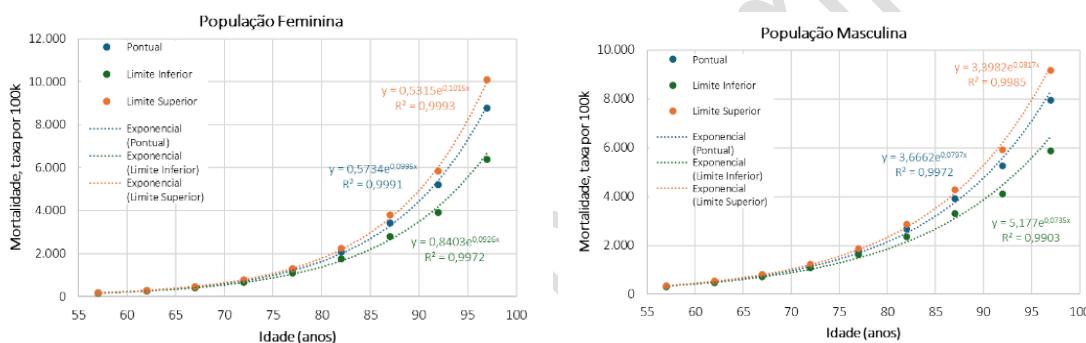
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

## APÊNDICE 10 – Estimativas para incidência e mortalidade, por sexo e idade



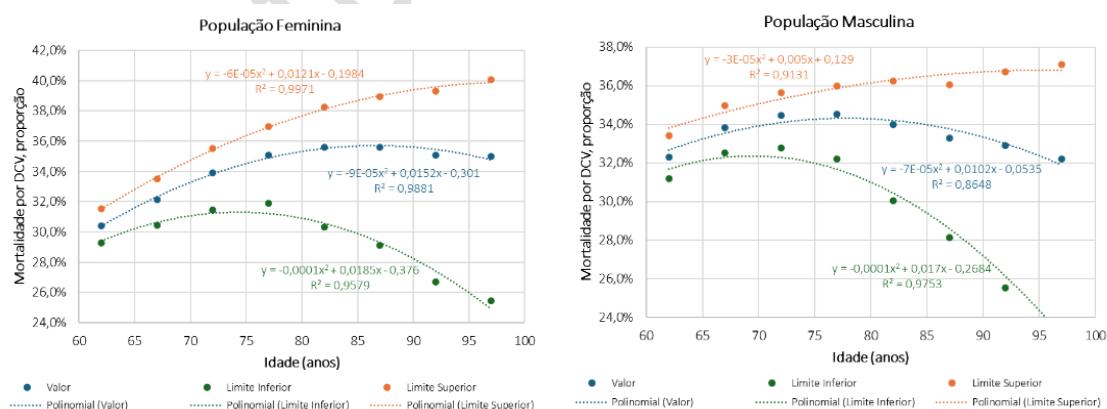
**Figura A19.** Ajuste de curva da incidência de doença cardiovascular, por sexo e idade, para população brasileira, baseada nos dados do GBD, 2019.

**Fonte:** elaboração própria.



**Figura A20.** Ajuste de curva da taxa de mortalidade por doença cardiovascular, por sexo e idade, para população brasileira, baseada nos dados do GBD, 2019.

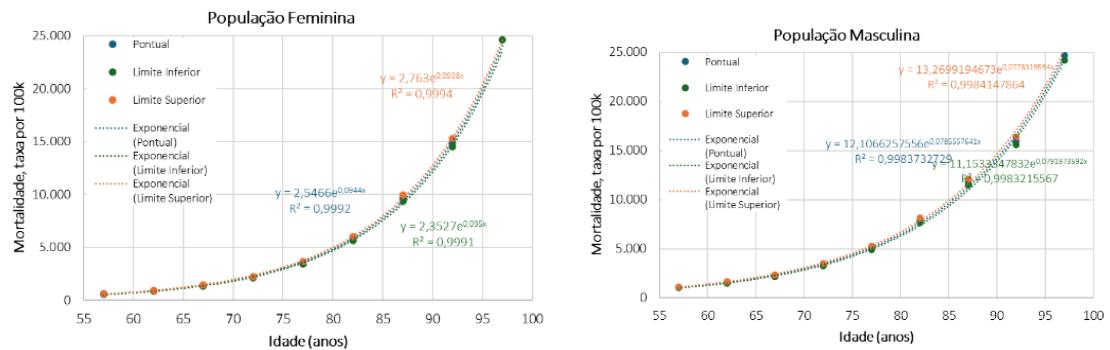
**Fonte:** elaboração própria.



**Figura A21.** Ajuste de curva da proporção de mortalidade por doença cardiovascular em relação a mortalidade geral, por sexo e idade, para população brasileira, baseada nos dados do GBD, 2019.

**Fonte:** elaboração própria.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.



**Figura A22.** Ajuste de curva da taxa de mortalidade geral, por sexo e idade, para população brasileira, baseada nos dados do GBD, 2019.

**Fonte:** elaboração própria.

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

## APÊNDICE 11 – Parâmetros utilizados na análise de custo-efetividade

**Tabela A5.** Probabilidades e utilidades incluídas na análise econômica.

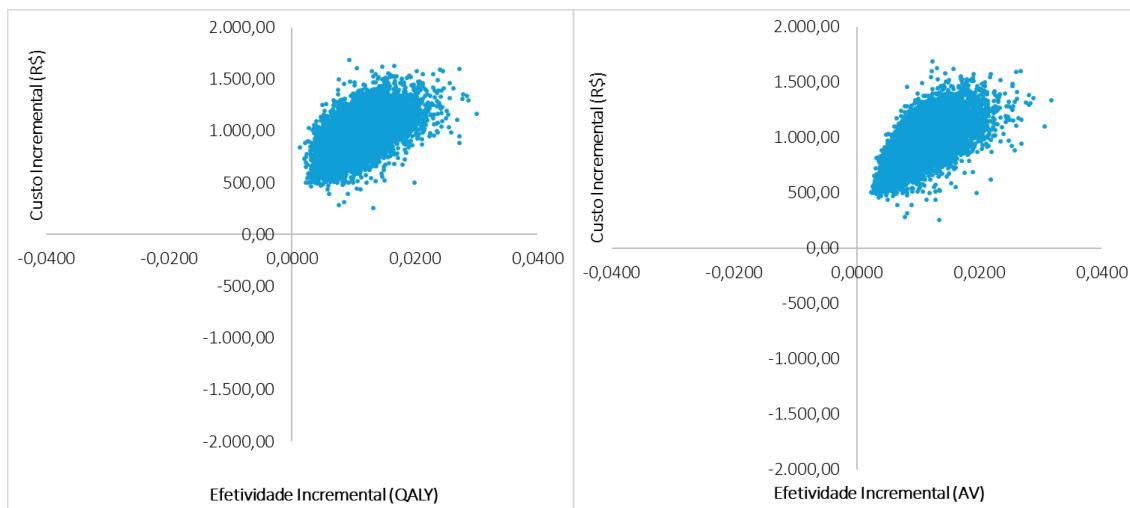
Parâmetro	Valor utilizado (intervalo)	Fonte
<b>Probabilidades</b>		
Proporção de MACE (tratamento usual ou placebo) - primário	6,15% (5,71% a 6,61%)	Silverman et al, 2016 <sup>201</sup>
Proporção de MACE (tratamento usual ou placebo) - secundário	17,31% (16,73% a 17,91%)	Silverman et al, 2016 <sup>201</sup>
Proporção de pacientes usando as tecnologias como prevenção primária	0,98	Win et al, 2024 <sup>204</sup>
Proporção de pacientes usando as tecnologias como prevenção secundária	0,02	Win et al, 2024 <sup>204</sup>
% de redução de MACE, para cada 1-mmol/L (38.7-mg/dL) que é reduzida – prevenção primária	1,50% (0,50% a 2,60%)	Silverman et al, 2016 <sup>201</sup>
% de redução de MACE, para cada 1-mmol/L (38.7-mg/dL) que é reduzida – prevenção secundária	4,60% (2,90% a 6,40%)	Silverman et al, 2016 <sup>201</sup>
<b>Utilidades</b>		
Utilidade – para pacientes de alto e muito alto risco – em uso de estatinas como prevenção primária	0,80 (0,63 a 0,93)	Ribeiro et al, 2015 <sup>205</sup>
Utilidade – para pacientes de alto e muito alto risco – em uso de estatinas como prevenção secundária	0,74 (0,61 a 0,86)	Ribeiro et al, 2015 <sup>205</sup>
Utilidade – MACE	80% do MACE prévio	Ribeiro et al, 2015 <sup>205</sup>

**Nota:** <sup>a</sup> Para a estimativa da proporção de MACE por grupo estimou-se a chance de o paciente ter o evento sem o tratamento, e a partir disso, aplicou-se a probabilidade de reduzir a chance de ter o evento.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

## APÊNDICE 12 – Resultados das análises de sensibilidade da avaliação econômica

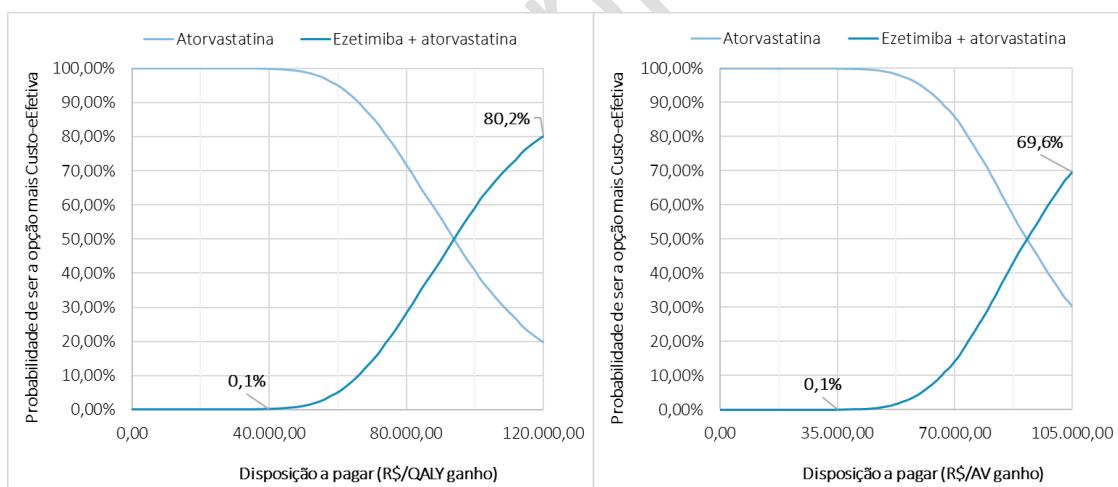
### Ezetimiba + atorvastatina vs atorvastatina



**Figura A23.** Plano de custo-efetividade incremental de custo-utilidade da análise global para ezetimiba + atorvastatina comparada a atorvastatina.

**Fonte:** elaboração própria.

**Legenda:** AV: anos de vida; QALY: anos de vida ajustado a qualidade.

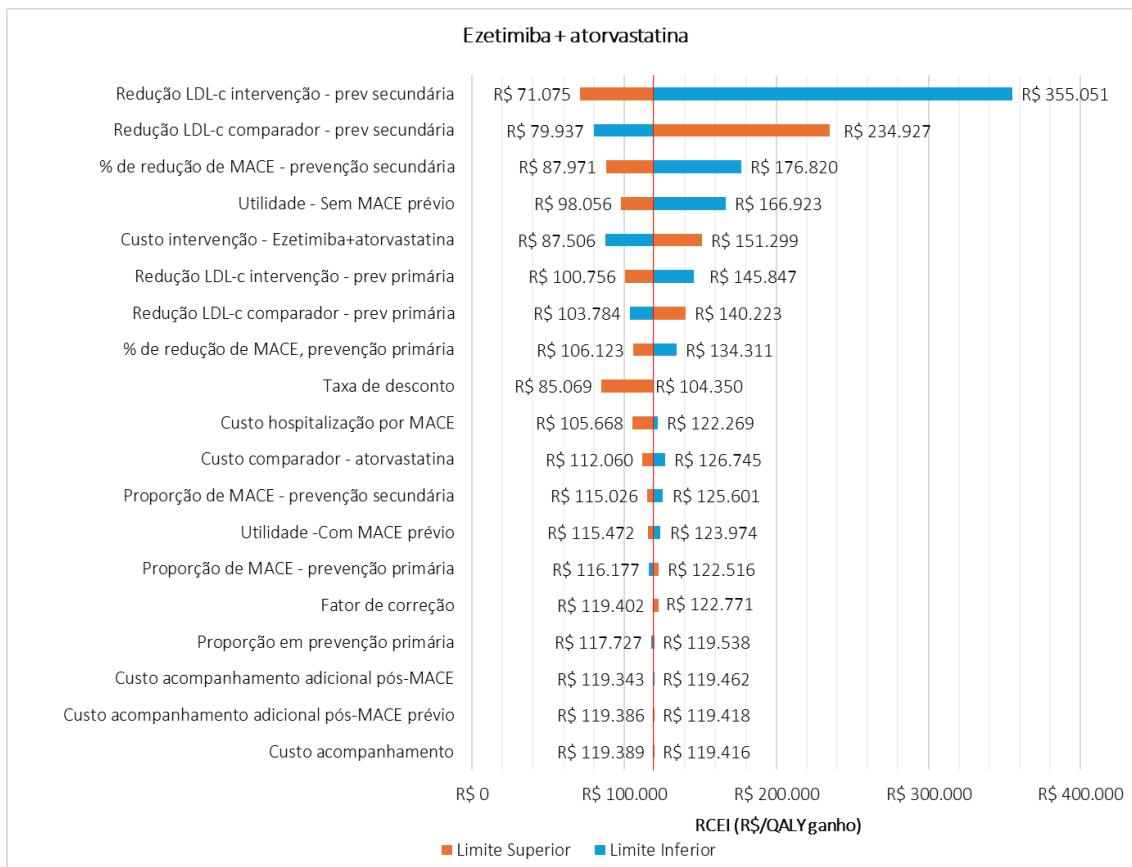


**Figura A24.** Curva de aceitabilidade para análise de custo-utilidade da ezetimiba + atorvastatina comparada a atorvastatina.

**Fonte:** elaboração própria.

**Legenda:** AV: anos de vida; QALY: anos de vida ajustado a qualidade.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

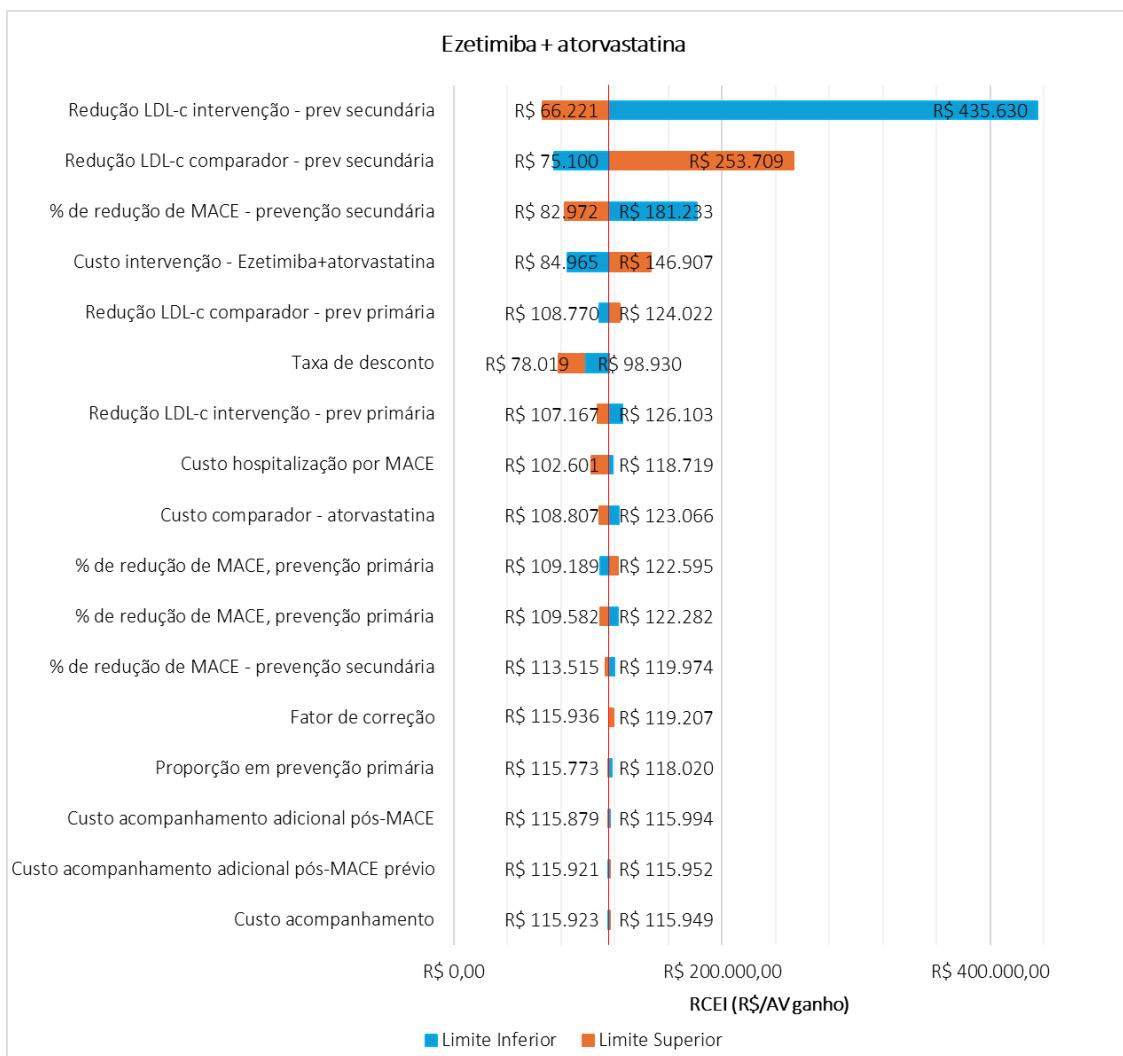


**Figura A25.** Diagrama de tornado para análise de custo-utilidade da ezetimiba + atorvastatina para anos de vida ajustados pela qualidade - QALY.

**Fonte:** elaboração própria.

**Legenda:** LDL-C: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; MACE: eventos cardiovasculares adversos maiores; QALY: anos de vida ajustado pela qualidade; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.



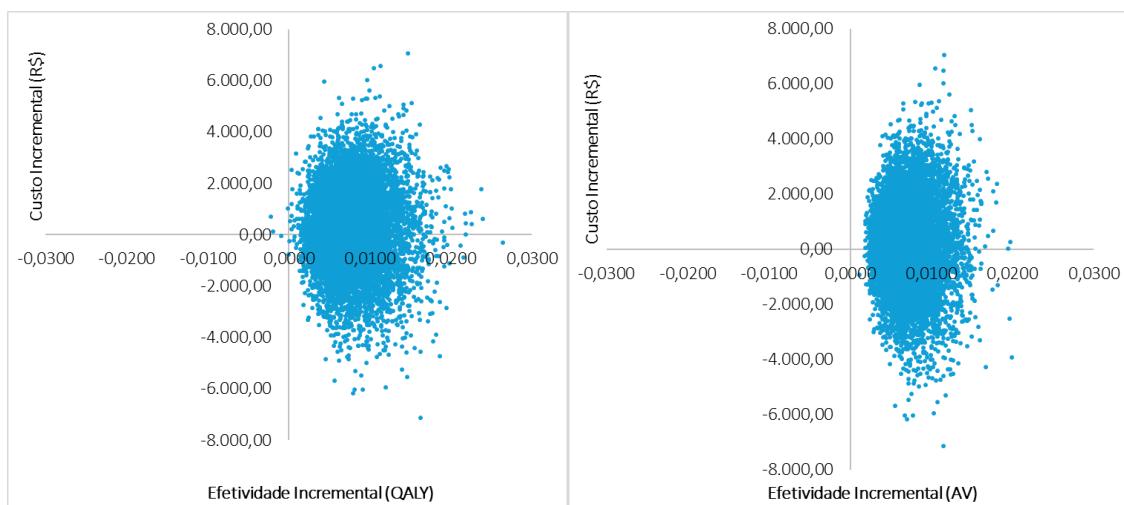
**Figura A26.** Diagrama de tornado para análise de custo-utilidade da ezetimiba + atorvastatina para anos de vida - AV.

**Fonte:** elaboração própria.

**Legenda:** AV: anos de vida; LDL-C: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; MACE: eventos cardiovasculares adversos maiores; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

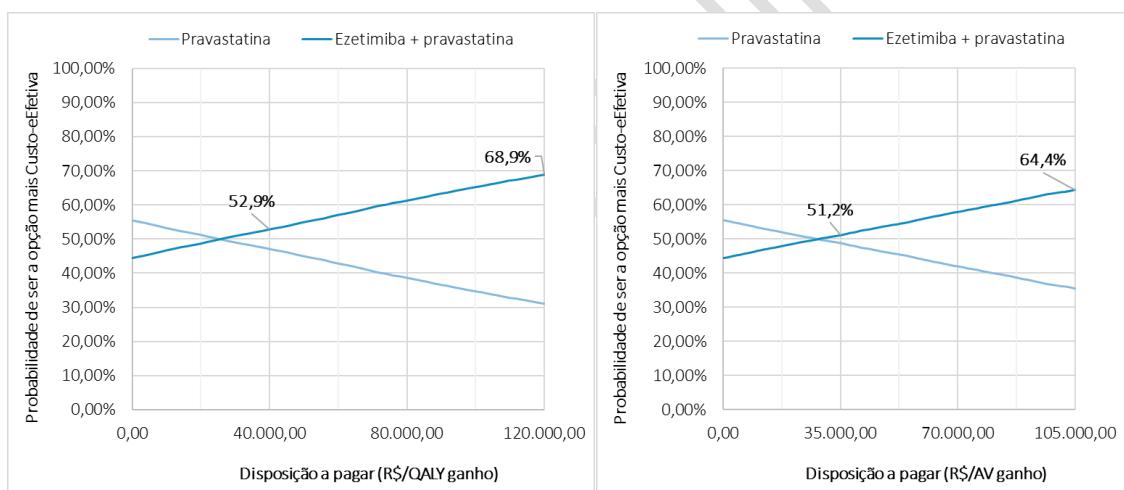
## Ezetimiba + pravastatina vs pravastatina



**Figura A27.** Plano de custo-efetividade incremental de custo-utilidade da análise global para ezetimiba + pravastatina comparada a pravastatina.

**Fonte:** elaboração própria.

**Legenda:** AV: anos de vida; QALY: anos de vida ajustado a qualidade.

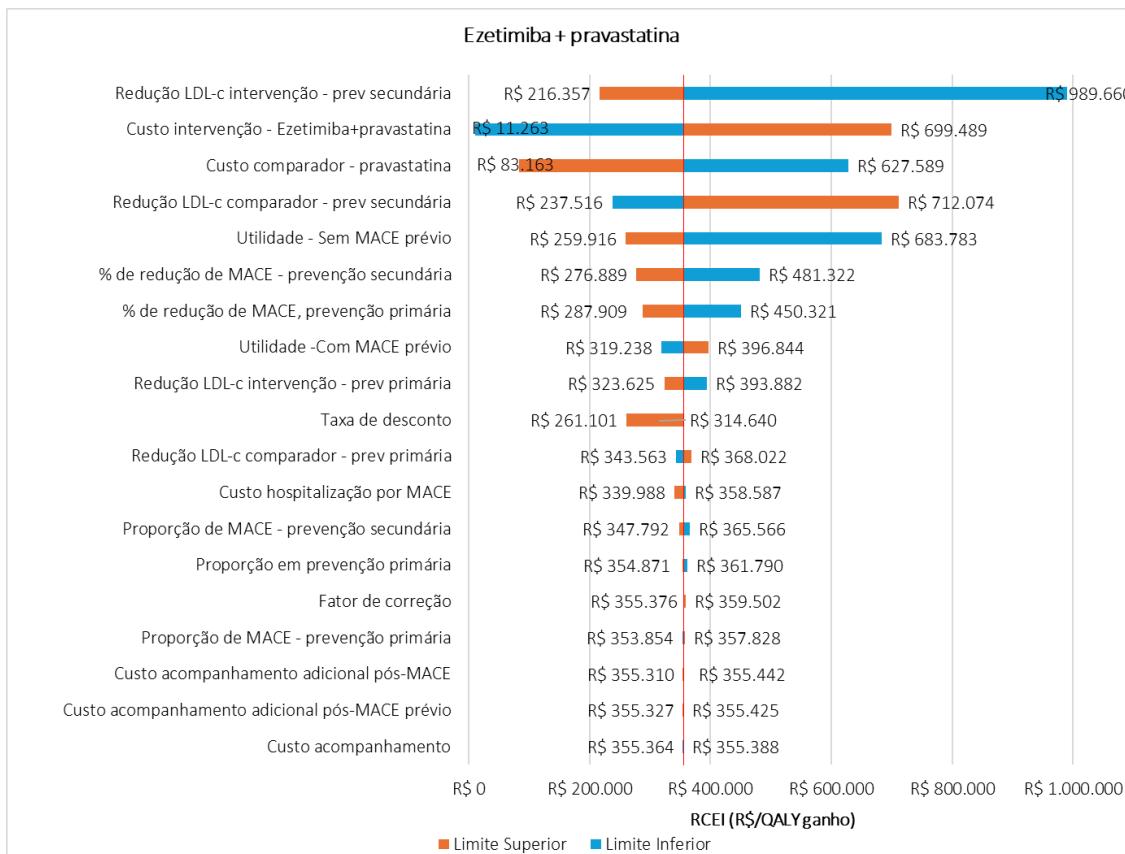


**Figura A28.** Curva de aceitabilidade para análise de custo-utilidade da ezetimiba + pravastatina comparada a pravastatina.

**Fonte:** elaboração própria.

**Legenda:** AV: anos de vida; QALY: anos de vida ajustado a qualidade.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

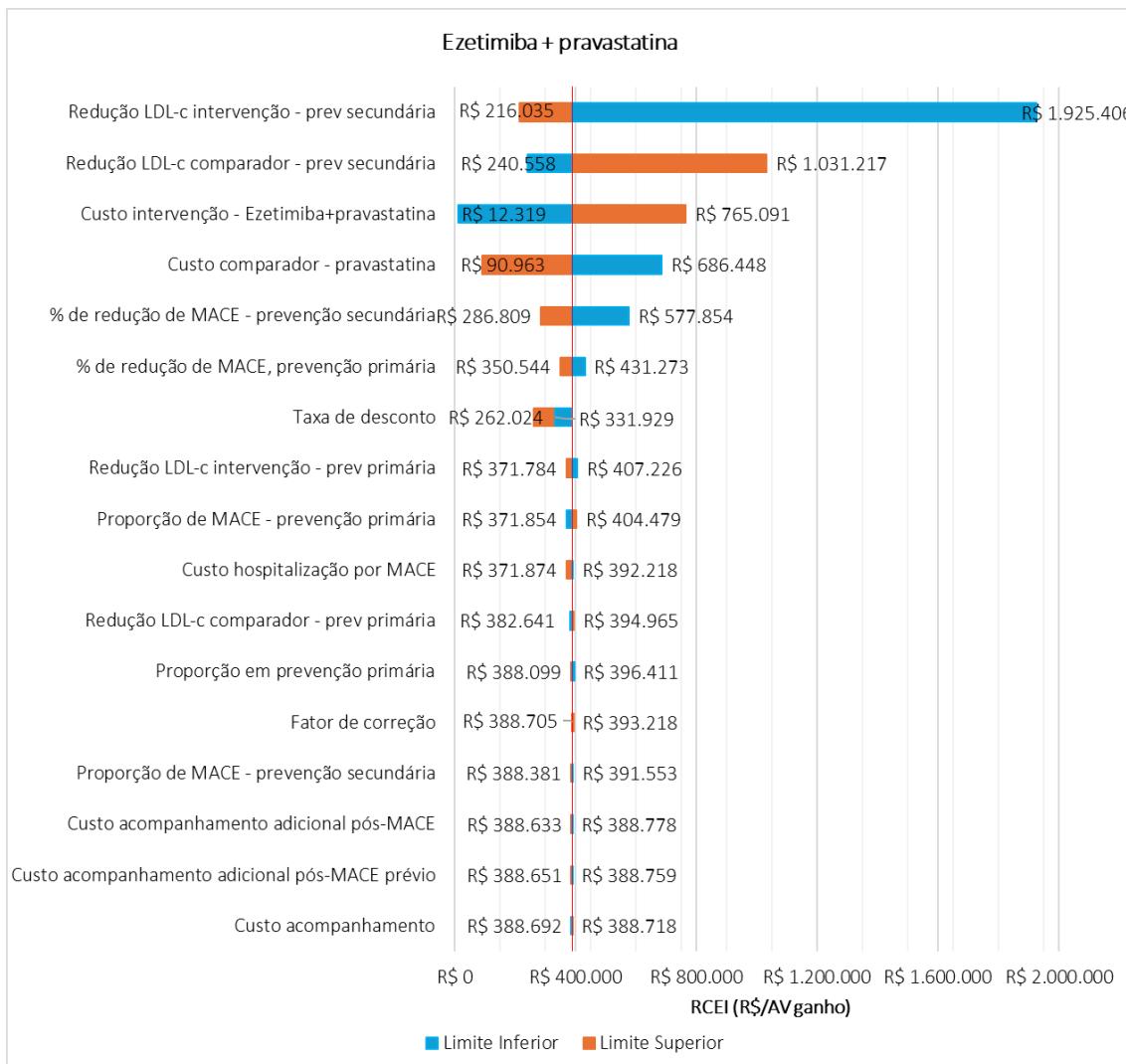


**Figura A29.** Diagrama de tornado para análise de custo-utilidade da ezetimiba + pravastatina para anos de vida ajustados pela qualidade - QALY.

**Fonte:** elaboração própria.

**Legenda:** LDL-C: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; MACE: eventos cardiovasculares adversos maiores; QALY: anos de vida ajustado pela qualidade; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.



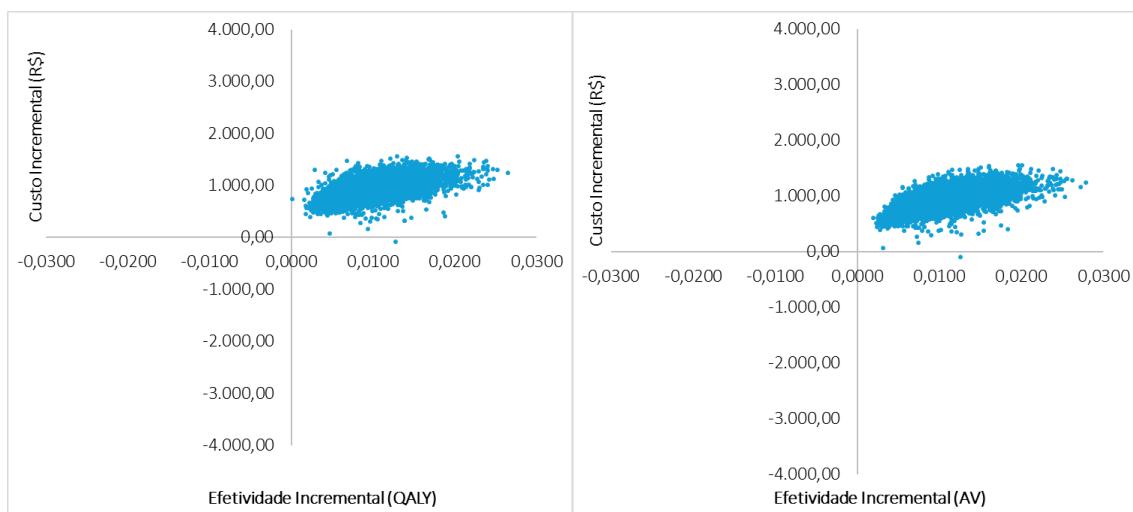
**Figura A30.** Diagrama de tornado para análise de custo-utilidade da ezetimiba + pravastatina para anos de vida - AV.

**Fonte:** elaboração própria.

**Legenda:** AV: anos de vida; LDL-C: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; MACE: eventos cardiovasculares adversos maiores; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

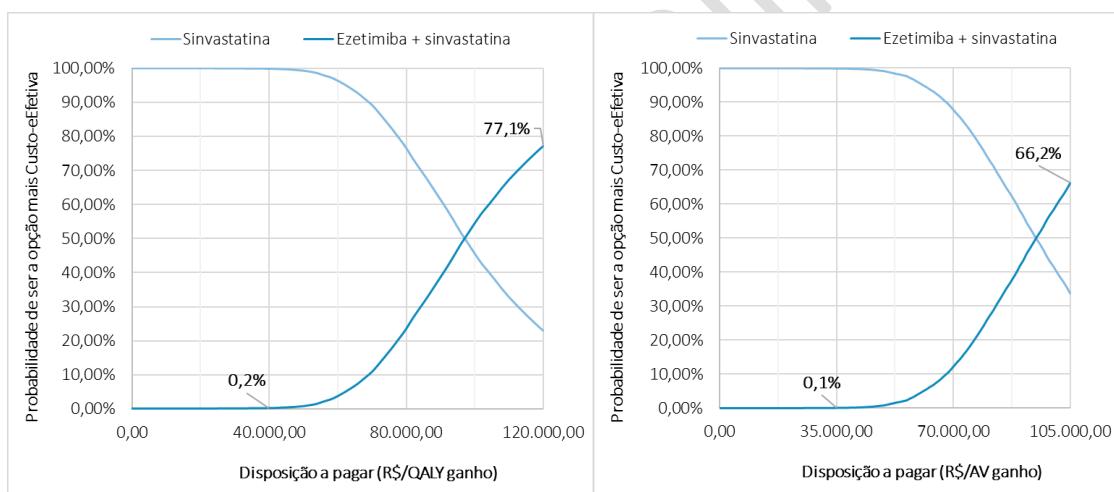
## Ezetimiba + simvastatina vs simvastatina



**Figura A31.** Plano de custo-efetividade incremental de custo-utilidade da análise global para ezetimiba + simvastatina comparada a simvastatina.

**Fonte:** elaboração própria.

**Legenda:** AV: anos de vida; QALY: anos de vida ajustado a qualidade.

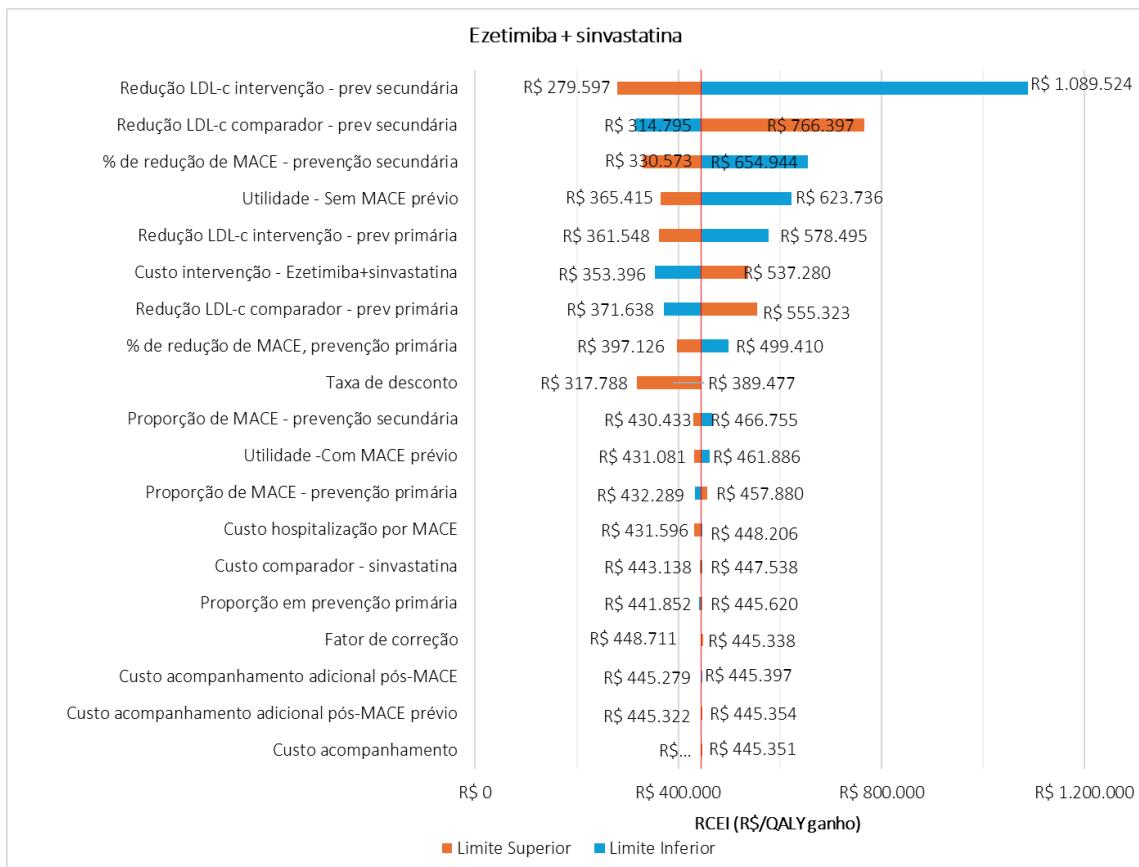


**Figura A32.** Curva de aceitabilidade para análise de custo-utilidade da ezetimiba + simvastatina comparada a simvastatina.

**Fonte:** elaboração própria.

**Legenda:** AV: anos de vida; QALY: anos de vida ajustado a qualidade.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

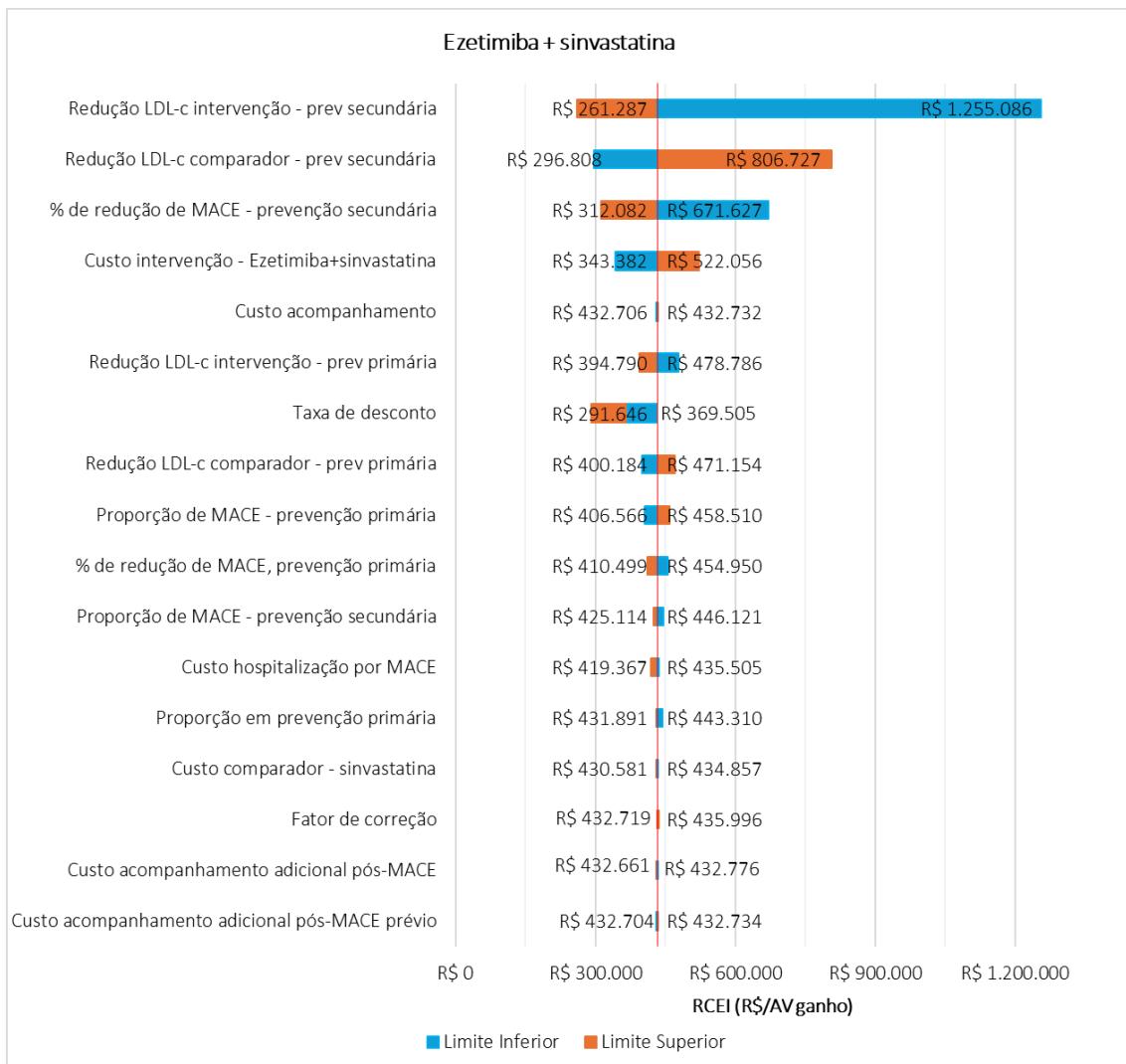


**Figura A33.** Diagrama de tornado para análise de custo-utilidade da ezetimiba + simvastatina para anos de vida ajustados pela qualidade - QALY.

**Fonte:** elaboração própria.

**Legenda:** LDL-C: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; MACE: eventos cardiovasculares adversos maiores; QALY: anos de vida ajustado pela qualidade; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.



**Figura A34.** Diagrama de tornado para análise de custo-utilidade da ezetimiba + simvastatina para anos de vida - AV.

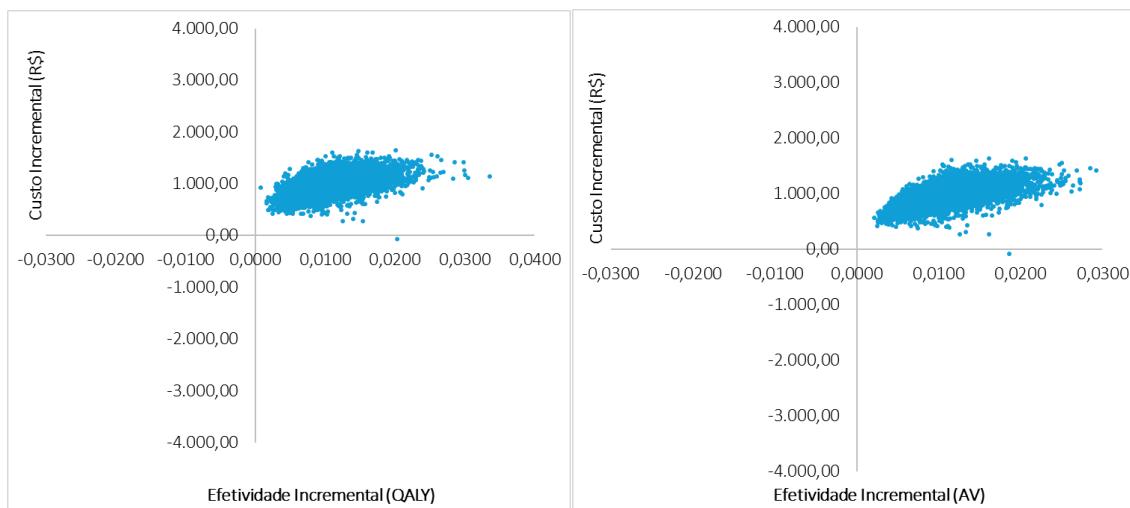
**Fonte:** elaboração própria.

**Legenda:** AV: anos de vida; LDL-C: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; MACE: eventos cardiovasculares adversos maiores; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

Relatório

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

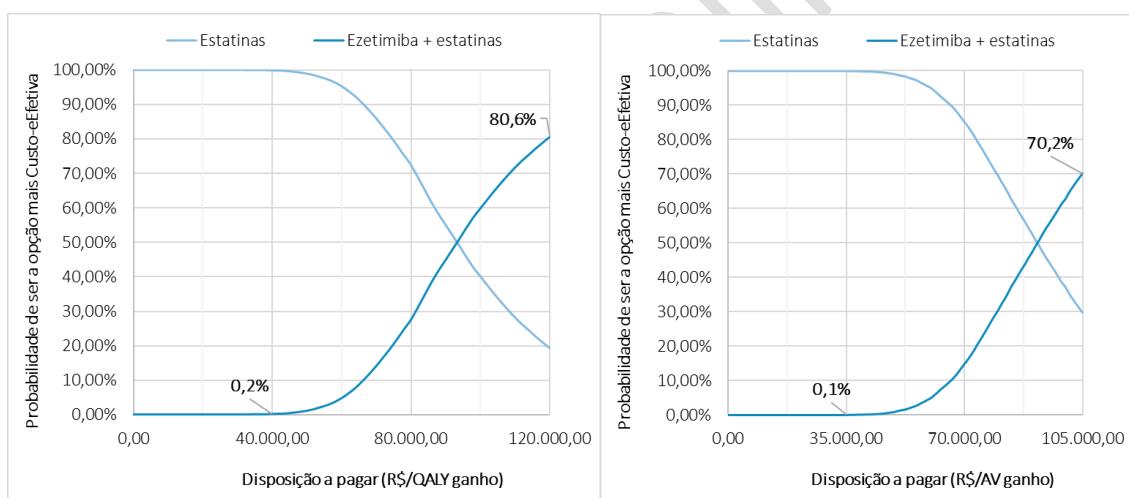
## Ezetimiba + estatina vs estatina (análise global)



**Figura A35.** Plano de custo-efetividade incremental de custo-utilidade da análise global para ezetimiba + estatinas comparada a estatinas.

**Fonte:** elaboração própria.

**Legenda:** AV: anos de vida; QALY: anos de vida ajustado a qualidade.

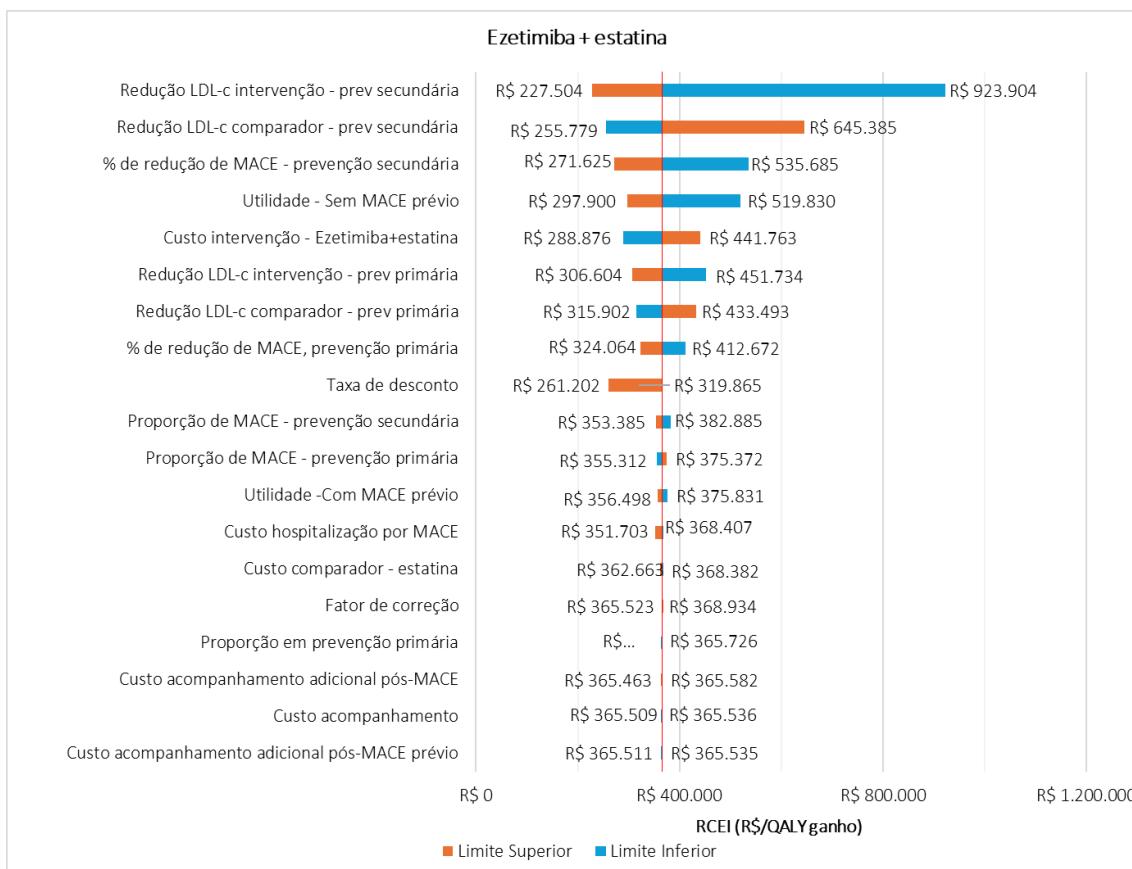


**Figura A36.** Curva de aceitabilidade para análise de custo-utilidade da ezetimiba + estatinas comparada a estatinas.

**Fonte:** elaboração própria.

**Legenda:** AV: anos de vida; QALY: anos de vida ajustado a qualidade.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

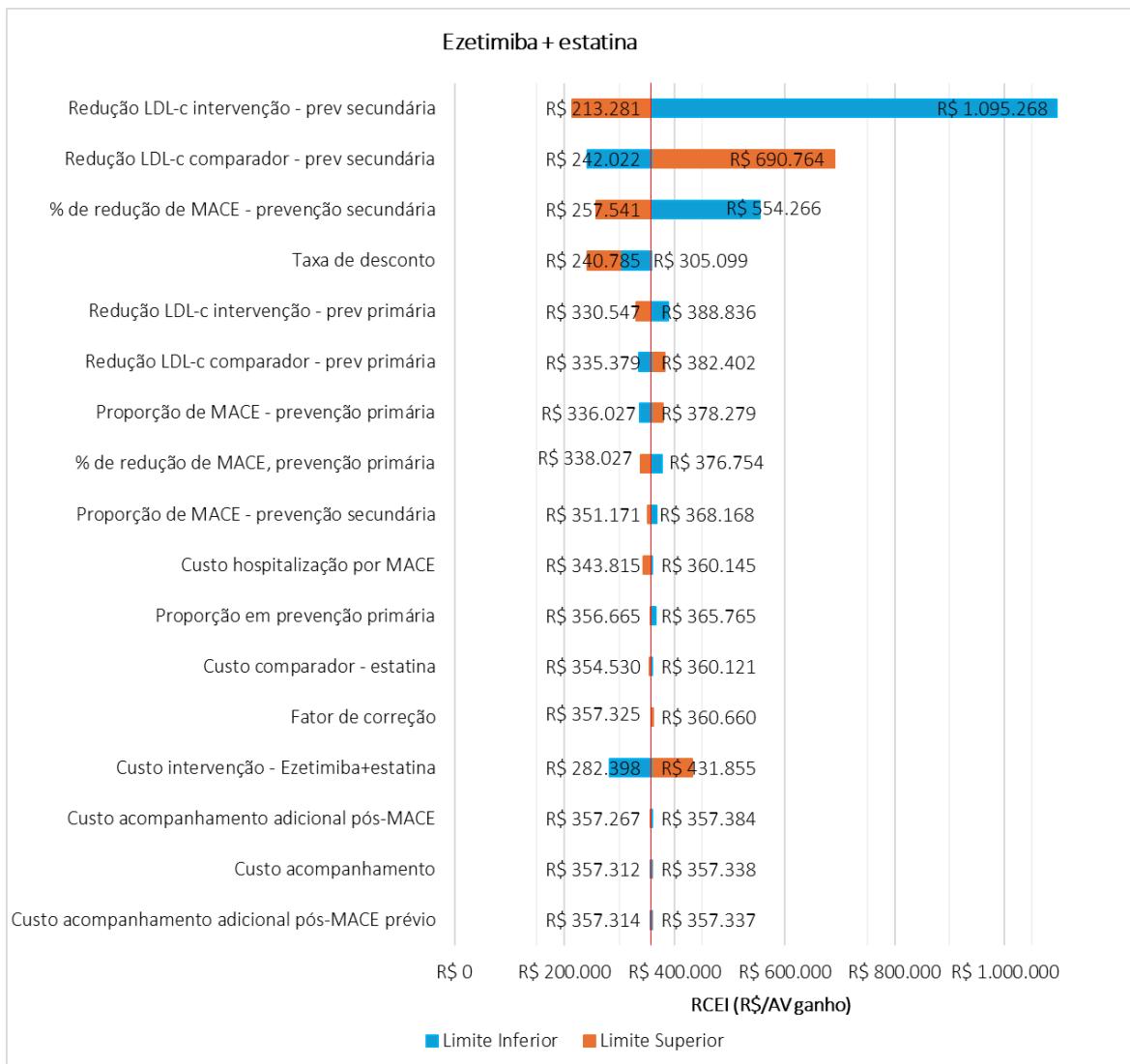


**Figura A37.** Diagrama de tornado para análise de custo-utilidade da ezetimiba + estatina para anos de vida ajustados pela qualidade - QALY.

**Fonte:** elaboração própria.

**Legenda:** LDL-C: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; MACE: eventos cardiovasculares adversos maiores; QALY: anos de vida ajustado pela qualidade; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.



**Figura A38.** Diagrama de tornado para análise de custo-utilidade da ezetimiba + estatina para anos de vida - AV.

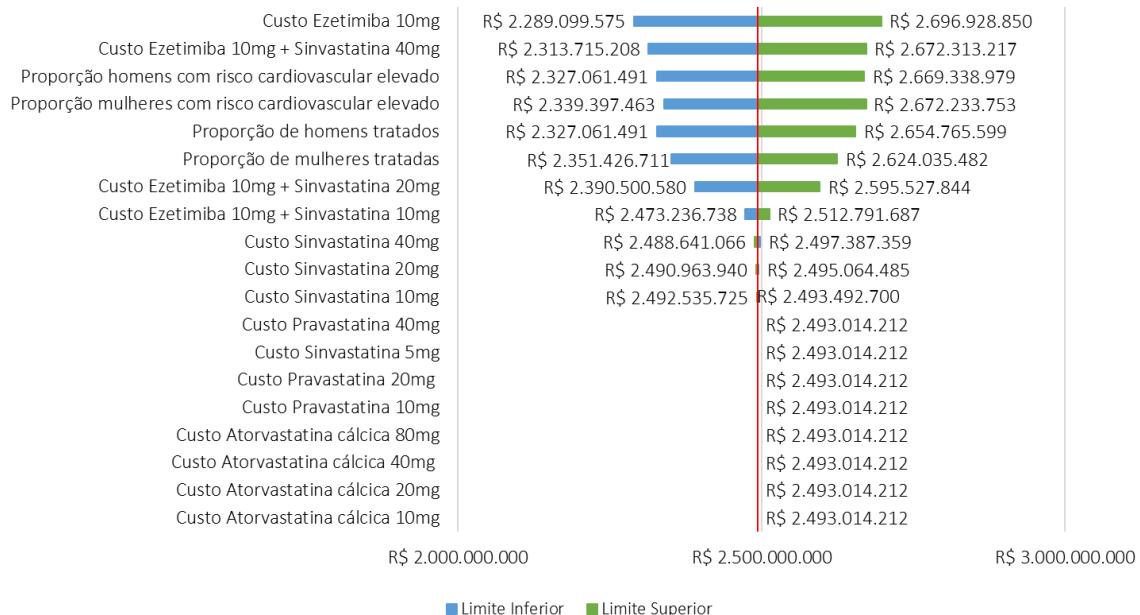
**Fonte:** elaboração própria.

**Legenda:** AV: anos de vida; LDL-C: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; MACE: eventos cardiovasculares adversos maiores; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

## APÊNDICE 13 – Resultados das análises de sensibilidade da análise de impacto orçamentário

### Análise de sensibilidade determinística



**Figura A39.** Diagrama de tornado para análise do impacto orçamentário, acumulado em 5 anos, da ezetimiba combinada a estatinas disponíveis no SUS.

**Fonte:** elaboração própria.

Relatório PNUD

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

## APÊNDICE 14 – Análises exploratória - rosuvastatina

Adicionalmente, de forma exploratória, foram realizadas análises considerando a combinação da rosuvastatina cárlica, uma estatina que ainda não está disponível no SUS, mas que se encontra em fase de avaliação.

Foram consideradas as seguintes combinações:

- ezetimiba 10 mg + estatinas disponíveis (atorvastatina cárlica 10mg, simvastatina 40mg e pravastatina 40mg) e não disponíveis no SUS (rosuvastatina cárlica 10mg);
- comprimido de ezetimiba 10mg combinado a rosuvastatina cárlica de 10mg.

### Ficha técnica da tecnologia

#### Rosuvastatina + ezetimiba

A rosuvastatina é um seletivo e potente inibidor competitivo da HMG-CoA redutase, a enzima que limita a taxa de conversão da 3-hidroxi-3- metilglutaril coenzima A para mevalonato, um precursor do colesterol. A rosuvastatina exerce seus efeitos modificadores sobre os lipídios de duas maneiras: ela aumenta o número de receptores LDL-c hepáticos na superfície celular, aumentando a captação e o catabolismo do LDL-c, e inibe a síntese hepática de lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL-c), reduzindo, assim, o número total de partículas de VLDL-c e LDL-c. A lipoproteína de alta densidade (HDL-c), que contém apolipoproteína A-I (ApoA-I), é envolvida, entre outros, no transporte do colesterol dos tecidos de volta para o fígado (transporte reverso de colesterol). A rosuvastatina cárlica + ezetimiba possui registro válido na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) conforme demonstrado no quadro a seguir.

No Quadro A7 a seguir, é apresentada a ficha técnica dessa tecnologia.

**Quadro A7.** Ficha com a descrição técnica da rosuvastatina + ezetimiba.

<b>Tipo</b>	Medicamento
<b>Princípio ativo</b>	Rosuvastatina cárlica + ezetimiba
<b>Nome comercial</b>	Plenance Eze®, Plenance®, Rosucor Eze®, Runner Eze®, Zinpass Eze®, Trezete Eze®.
<b>Apresentação</b>	Cápsulas duras contendo 5 mg de rosuvastatina cárlica e 10 mg de ezetimiba Cápsulas duras contendo 10 mg de rosuvastatina cárlica e 10 mg de ezetimiba Cápsulas duras contendo 20 mg de rosuvastatina cárlica e 10 mg de ezetimiba
<b>Detentor do registro</b>	1. Registro: 1.0033.0210 - Libbs Farmacêutica Ltda - 61.230.314/0001-75 2. Registro: 1.0033.0170 - Libbs Farmacêutica Ltda - 61.230.314/0001-75 3. Registro: 105250108 - TORRENT DO BRASIL LTDA - 33.078.528/0001-32 4. Registro: 1.0573.0018 - ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A - 60.659.463/0029-92 5. Registro: 183260461 - SANOFI MEDLEY FARMACÊUTICA LTDA. - 10.588.595/0010-92

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

	6. Registro: 105730719 - ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A - 60.659.463/0029-92
<b>Fabricantes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Libbs Farmacêutica Ltda - 61.230.314/0001-75</li> <li>- TORRENT DO BRASIL LTDA - 33.078.528/0001-32</li> <li>- ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A - 60.659.463/0029-92</li> <li>- SANOFI MEDLEY FARMACÊUTICA LTDA. - 10.588.595/0010-92</li> </ul>
<b>Indicação aprovada na Anvisa</b>	<p>É indicado como terapia adjuvante à dieta, em pacientes considerados como de alto ou muito alto risco cardiovascular, quando a resposta à dieta e aos exercícios é inadequada em pacientes adultos com hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica ou não-familiar) ou com dislipidemia mista.</p> <p>Em pacientes adultos com hipercolesterolemia, é indicado para:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Redução do LDL-colesterol, colesterol total e triglicérides elevados, diminuição de ApoB, não HDL-C, das razões LDLC/HDL-C, não HDL-C/HDL-C, ApoB/Apo A-I, C-total/HDL-C e aumento de HDL-C</li> <li>- Tratamento da hipertrigliceridemia isolada (hiperlipidemia de Fredrickson tipo IV);</li> <li>- 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 (por ex.: aférese de LDL), se tais tratamentos não forem suficientes;</li> <li>- Retardamento ou redução da progressão da aterosclerose.</li> </ul>
<b>Indicação proposta</b>	Redução do risco cardiovascular em adultos com alto ou muito alto risco cardiovascular.
<b>Posologia e Forma de Administração</b>	<p>O paciente deve estar sob dieta redutora de lípides adequada e deve continuá-la durante o tratamento. Deve ser administrado por via oral, uma vez ao dia, com ou sem a ingestão de alimentos.</p> <p>A dose inicial recomendada é de 5/10 mg ou 10/10 mg, uma vez por dia, com ou sem a ingestão de alimentos. A terapia deve ser individualizada, podendo ser aumentada até 20/10 mg uma vez por dia, com ou sem a ingestão de alimentos, de acordo com os níveis lipídicos desejados, o objetivo recomendado da terapia e a resposta do paciente. Se necessário, o ajuste de dose pode ser feito em intervalos de 2 a 4 semanas.</p>

**Fonte:** Bula do medicamento rosuvastatina+ezetimiba.

#### Custo da tecnologia

No dia 23 de julho de 2025, foram conduzidas buscas nas plataformas de preços praticados em compras públicas estaduais e municipais, via Banco de Preços em Saúde (BPS), e pelo Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG)<sup>24</sup>. Foram identificados registros referentes ao período de 23 de janeiro de 2024 e 23 de julho de 2025. Ainda, foram realizadas buscas na lista de preços da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED)<sup>25</sup> no mesmo dia. O custo anual do tratamento foi estimado conforme a posologia em bula e o preço unitário identificado. Essas informações estão apresentadas no **Quadro A8**.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

**Quadro A8.** Apresentação de preços disponíveis para as tecnologias no Brasil e o custo anual de tratamento estimado.

Medicamento	Apresentação	Menor preço em compras públicas <sup>a</sup>		CMED - PMVG 18% <sup>b</sup>	
		Custo unitário	Custo anual	Custo unitário	Custo anual
Ezetimiba	Comprimido 10 mg	R\$ 0,28	R\$ 102,20	R\$ 1,69	R\$ 616,85
Ezetimiba+rosuvastatina	Comprimido 10 mg+ 5 mg	R\$ 0,42	R\$ 152,94	NI	NI
	Comprimido 10 mg+ 10 mg	R\$ 0,54	R\$ 197,10	NI	NI
	Comprimido 10 mg+ 20 mg	R\$ 0,80	R\$ 292,00	NI	NI
	Comprimido 10 mg+ 40 mg	R\$ 0,56	R\$ 204,40	NI	NI

**Fonte:** elaboração própria.

**Legenda:** CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; NI: não identificado; PMVG: Preço Máximo de Venda ao Governo.

**Notas:** <sup>a</sup> Menor preço identificado em busca no Banco de Preço em Saúde no período entre 23 de janeiro de 2024 e 23 de julho de 2025); <sup>b</sup> Extraído da CMED publicada em 23 de junho de 2025, sendo incluído o menor preço identificado para cada apresentação.

### Revisão sistemática da literatura

Foram identificados 56 ECR que avaliaram a ezetimiba combinada a rosuvastatina comparada a rosuvastatina em monoterapia. Com relação às estatinas, 36 estudos compararam ezetimiba+rosuvastatina com rosuvastatina isolada, doze estudos compararam ezetimiba+sinvastatina com rosuvastatina isolada e três estudos compararam ezetimiba+atorvastatina com rosuvastatina isolada, e cinco estudos incluíram mais de uma estatina em combinação e/ou isolada.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

**Quadro A9.** Características dos estudos incluindo rosuvastatina incluídos.

Autor, ano	Código	Tipo de estudo	População	Prevenção	Intervenção vs comparador
<b>Ballantyne 2007</b> <sup>31</sup>	D3569C00006 (EXPLORER)	ECR, aberto, multicêntrico	Pacientes com hipercolesterolemia e histórico de DCC (LDL-c alterado).	NR	Eze/Rosu 10/40 mg vs Rosu 40 mg
<b>Bays, 2011</b> <sup>40</sup>	NCT00783263 (ACTE)	ECR, duplo cego, multicêntrico	Pacientes com risco de DCV ou alto risco sem doença coronariana, ou alto risco com DCV	Primária e secundária	Eze/Rosu 10/5 mg vs Rosu 10 mg
					Eze/Rosu 10/10 mg vs Rosu 20 mg
<b>Bays, 2013</b> <sup>173</sup>	NCT01154036	ECR, duplo cego, multicêntrico	Pacientes com hipercolesterolemia primária e alto risco cardiovascular	Primária e Secundária	Eze/Ator 10/10 mg vs Ator 20 mg ou Rosu 10 mg
<b>Carrilo-Ibarra, 2018</b> <sup>44</sup>	NR	ECR, duplo-cego, centro único	Pacientes com polineuropatia diabética	NR	Eze/Sinva 10/20 mg vs Rosu 20 mg
<b>Catapano, 2022</b> <sup>46</sup>	EudraCT: 2016 - 004556-30	ECR, duplo-cego, multicêntrico	Pacientes com hipercolesterolemia com alto ou muito risco de DCV	Primária e secundária	Eze/Rosu 10/20mg vs Eze/Rosu 10/40mg vs Rosu 40mg vs Eze/Rosu 10/10mg vs Rosu 20mg
<b>Cha, 2024</b> <sup>186</sup>	NCT04826354	ECR, aberto, multicêntrico	Pacientes idosos ( $\geq 70$ anos) com doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida	Secundária	Eze/Rosu 10/5 mg vs Rosu 20 mg
<b>Cho, 2022</b> <sup>59</sup>	NCT03434613 ESSENTIAL	ECR, aberto, centro único	Pacientes com hiperlipidemia e esteatose hepática não alcoólica	NR	Eze/Rosu 10/5 mg vs Rosu 5 mg
<b>Choe, 2023</b> <sup>60</sup>	KCT0007278	ECR, aberto, centro único	Pacientes com DCV, hipercolesterolemia, ou com PCR ultrassensível ou escore de cálcio coronariano alterado	Secundária	Eze/Rosu 10/5 mg vs Rosu 5 mg
<b>Choi, 2023</b> <sup>58</sup>	NCT03494270	ECR, aberto, multicêntrico, fase IV	Pacientes com DAC	Secundária	Eze/Rosu 10/10 mg vs Rosu 20 mg
<b>Choi, 2025</b> <sup>185</sup>	NCT03597412	ECR, aberto, multicêntrico	Adultos $> 19$ anos com DM2 e com doença cardiovascular aterosclerótica (DCA)	Secundária	Eze/Rosu 10/10 mg vs Rosu 20 mg
<b>Deharo, 2014</b> <sup>55</sup>	NR	ECR, aberto, centro único	Pacientes com SCA e hipercolesterolemia (LDL-c $> 100$ mg/dL)	Secundária	Eze/Sinva 10/40 mg vs Rosu 20 mg
<b>Farshidi, 2025</b> <sup>184</sup>	IRCT201710280 37047N1	ECR, duplo-cego	Pacientes candidatos à intervenção coronariana percutânea (PCI) eletiva	Secundária	Eze/Rosu 10/40 mg vs Ator/40 mg

Autor, ano	Código	Tipo de estudo	População	Prevenção	Intervenção vs comparador
Farnier, 2009 / Vaverkova, 2012 <sup>169,171</sup>	NCT00479713 (IN-CROSS)	ECR, fase-IV, duplo-cego, multicêntrico	Pacientes com hipercolesterolemia (LDL-c entre 100 e 190) e alto risco cardiovascular	Primária e Secundária	Eze/Sinva 10/20 mg vs Rosu 10 mg
Farnier, 2016 <sup>78</sup>	NCT01730053 (ODYSSEY OPTIONS II)	ECR, fase III, duplo-cego, multicêntrico	Pacientes com hipercolesterolemia e alto risco de DCV	Primária e Secundária	Eze/Rosu 10/10 mg vs Rosu 20 mg Eze/Rosu 10/20 mg vs Rosu 40 mg
Han, 2024 <sup>72</sup>	CNUH 2016-06-032	ECR, centro único	Pacientes com DM2 e dislipidemia	NR	Eze/Rosu 10/5 mg vs Rosu 5 mg
Hong, 2023 <sup>73</sup>	NCT03993236 Rosetta-Stroke trial	ECR, aberto, multicêntrico	Pacientes com AVC	Secundária	Eze/Rosu 10/10 mg vs Rosu 20 mg
Hong, 2018 <sup>57</sup>	NCT02749994 (I-ROSETTE)	ECR, fase III, duplo-cego, multicêntrico	Pacientes com hipercolesterolemia (DCV; risco de DCV; LDL-c ≥160 mg/dL e com TG < 400 mg/dL)	Primária e secundária	Eze/Rosu 10/5, 10, 20 mg vs Rosu 5, 10, 20 mg
Hwang, 2019 <sup>159</sup>	KHNMC IRB 2011-018	ECR, aberto, centro único	Pacientes com DM2 e LDL-c >130	Primária	Eze/Rosu 10/5 mg vs Rosu 20 mg
Joshi, 2017 <sup>161</sup>	NR	ECR, centro único	Pacientes com DAC	Secundária	Eze/Rosu 10/10 mg vs Rosu 10 mg
Kim, 2016 <sup>164</sup>	NCT02205606 - MRS-ROZE	ECR, duplo-cego, multicêntrico	Pacientes com hipercolesterolemia	Primária e secundária	Eze/Rosu 10/5, 10,20 mg vs Rosu 5, 10, 20 mg
Kim, 2018 <sup>165</sup>	NCT03288038	ECR, duplo-cego, multicêntrico	Pacientes com hipercolesterolemia primária (LDL-c >250 mg/dL e TG >350 mg/dL)	Primária e secundária	Eze/Rosu 10/5, 10,20 mg vs Rosu 5, 10, 20 mg
Kim, 2022 <sup>166</sup>	NCT03044665 (RACING)	ECR, aberto e de não inferioridade, multicêntrico	Pacientes com DAC	Secundária	Eze/Rosu 10/10 mg vs Rosu 20 mg
Kouvelos 2013 <sup>167</sup>	NR	ECR, aberto	Pacientes submetidos a cirurgia vascular eletiva	Primária e secundária	Eze/Rosu mg vs Rosu
Lee, 2021 <sup>150</sup>	NCT04652349	ECR, duplo-cego, multicêntrico, fase III	Pacientes com hipercolesterolemia	Primária e secundária	Eze/Rosu 10/2,5 mg vs Rosu 2,5 mg vs Rosu 5 mg
Lee, 2020 <sup>149</sup>	NCT03446261	ECR, aberto, multicêntrico	Pacientes com DM2 e hipercolesterolemia	Primária e secundária	Eze/Rosu 10/5 mg vs Rosu 10mg

Autor, ano	Código	Tipo de estudo	População	Prevenção	Intervenção vs comparador
Lin, 2023 <sup>140</sup>	ChiCTR2200058 389	ECR, não-cego	Pacientes com alto risco DCV e DM	Secundária	Eze/Rosu 10/10mg vs Rosu 20 mg
Liu, 2013 <sup>142</sup>	NR	ECR	Pacientes com DAC e estenose encaminhados para angiografia coronária	Secundária	Eze/Sinva 10/10mg vs Rosu 10mg
Masuda, 2014 <sup>65</sup>	UMIN 000010323	ECR, aberto, centro único	Pacientes com angina estável	Primária e secundária	Eze/Rosu 10/5 mg vs Rosu 5 mg
McCormack, 2010 <sup>68</sup>	NCT 00462748	ECR, duplo-cego, multicêntrico	Pacientes com DCV, DM ou alto risco de DCV (com uso de simvastatina 40 mg por ‡ 6 semanas)	Primária e secundária	Eze/Sinva 10/40mg vs Ator 40mg vs Rosu 5-10 mg
McKenney, 2007 <sup>69</sup>	NCT00079638 (COMPELL)	ECR, aberto, multicêntrico	Pacientes elegíveis conforme NCEP	NR	Eze/Sinva 10/ 20 -- 20 -- 40 mg vs Rosu 10 --20 --40 mg
Moreira, 2014 <sup>97</sup>	NR	ECR, cegamento único	Pacientes com prevenção primária ou secundária para DCV	Primária e secundária	Eze/Sinva 10/40 mg vs Rosu 40 mg
Moon, 2023 <sup>80</sup>	NCT03403556	ECR, multicêntrico, duplo-cego	Pacientes com alto risco DCV e DM2	NR	Eze/Rosu 10/10mg vs Rosu 10mg
Namal, 2011 <sup>95</sup>	NR	ECR	Pacientes com SCA, IM, angina instável	Secundária	Eze/Sinva 10/10mg vs Ator 20mg vs Rosu 10mg
Oh, 2019 <sup>82</sup>	NCT02378064	ECR, aberto, centro único	Pacientes com SCA, hipertensão e lesão na artéria carótida	Secundária	Eze/Sinva 10/10 mg vs Rosu 10 mg
Oh, 2020 <sup>79</sup>	NCT04056169 (CAP trial)	ECR, aberto, multicêntrico	Pacientes com SCA e lesão na artéria carótida	Secundária	Eze/Rosu 10/5 mg vs Rosu 20 mg
Okada, 2011 e 2012 (extensão) <sup>99,100</sup>	NR	ECR, aberto, multicêntrico	Pacientes com DAC e LDL-c ≥100 mg/dL	Secundária	Eze/Ator ou Rosu 10/10 ou 2,5 mg vs Ator 20 mg ou Rosu 5 mg
Pinto, 2021 <sup>88</sup>	NCT02428374	ECR, centro único	Pacientes com primeiro IM e submetidos à estratégia fármaco invasiva (trombólise)	Secundária	Eze/Sinva 10/40mg vs Rosu 20mg
Polis, 2009 <sup>179</sup>	NR	ECR, duplo-cego, multicêntrico	Pacientes com DM	NR	1) Eze/Sinva 10/40, 10/20, 10/40, 10/80 mg vs Ator 10, 20, 40 ou 80 mg 2) Eze/Sinva 10/40, 10/20, 10/40, 10/80 mg vs Rosu 10, 20 ou 40mg

Autor, ano	Código	Tipo de estudo	População	Prevenção	Intervenção vs comparador
Pytel, 2017 <sup>85</sup>	NR	ECR, centro único	Pacientes com SM	NR	1) Eze/Sinva 10/40, 10/20, 10/40, 10/80 mg vs Ator 10, 20, 40 ou 80 mg 2) Eze/Sinva 10/40, 10/20, 10/40, 10/80 mg vs Rosu 10, 20 ou 40mg
			Pacientes sem nenhuma das condições (DM/SM)		1) Eze/Sinva 10/40, 10/20, 10/40, 10/80 mg vs Ator 10, 20, 40 ou 80 mg 2) Eze/Sinva 10/40, 10/20, 10/40, 10/80 mg vs Rosu 10, 20 ou 40mg
Pytel, 2016 <sup>101</sup>	NR	ECR	Pacientes com DAC	Secundária	Eze/Ator 10/10 mg vs Ator 40 mg vs Rosu 20 mg vs Controle
Ran, 2017 <sup>103</sup>	NR	ECR, centro único	Pacientes hospitalizados nos últimos 10 dias por SCA sem supradesnívelamento do segmento ST (incluindo AI e IM)	Secundária	Eze/Rosu 10/10 mg vs Rosu 20 mg vs Rosu 10 mg
Ren, 2017 <sup>104</sup>	NR	ECR, centro único	Pacientes com IAM hospitalizado nas últimas 24 horas	Secundária	Eze/Rosu 10/10 mg vs Rosu 10 mg
Robinson, 2014 <sup>105</sup>	NCT01763866	ECR, duplo-cego, multicêntrico	Pacientes com hipercolesterolemia primária e dislipidemia mista.	Primária e secundária	Eze/estatina (Rosu, ator ou Sinva) vs Estatina (Rosu, ator ou Sinva) vs grupos por intensidade (alta vs moderada)
Rosen, 2013 (1) Rosen, 2013 (2) <sup>108,180</sup>	NCT00862251	ECR, duplo-cego, multicêntrico	Pacientes com DM1 ou DM2 (HbA1c ≤8,5%) e DCV sintomática/evidente.	Secundária	Eze/Sinva 10/20 mg vs Estatina dose duplicada (sinva/ator/prava/fluva) vs Rosu 10mg
Saeedi, 2015 <sup>112</sup>	NR	ECR, aberto, centro único	Pacientes infectados com HIV e apoB >0,8 g/L.	NR	Eze/Rosu 10/10 mg vs Rosu 20 mg
Siddiqi, 2013 <sup>116</sup>	NR	ECR, duplo-cego	Pacientes com SM	Primária	Eze/Ator 10/10mg vs Rosu 5mg
Su, 2023 <sup>118</sup>	NCT04669041	ECR, duplo-cego	Pacientes com hipercolesterolemia	Secundária	Eze/Rosu 10/10mg vs Rosu 10mg
Sun, 2021 <sup>90</sup>	NR	ECR	Pacientes com SCA, IM ou angina instável	Secundária	Eze/Rosu 10/20mg vs Rosu 20mg

Autor, ano	Código	Tipo de estudo	População	Prevenção	Intervenção vs comparador
<b>Torimoto, 2013</b> <sup>122</sup>	UMIN000011005	ECR crossover, centro único	Pacientes com hipercolesterolemia com DM2.	Primária	Eze/Rosu 10/2,5 mg vs Rosu 5 mg
<b>Villegas-Rivera, 2015</b> <sup>124</sup>	NCT02129231	ECR, fase III, duplo-cego, centro único	Pacientes com DM2.	NR	Eze/Sinva 10/20 mg vs Rosu 20mg
<b>Xuxian, 2024</b> <sup>176</sup>	KY2022-13-1	ECR	Pacientes com AVC isquêmico	Secundária	Eze/Ator 10/10-20 mg ou Eze/Rosu 10/5-10 mg vs Ator 40mg ou Rosu 20mg
<b>Wang, 2016</b> <sup>137</sup>	NR	ECR, centro único	Pacientes com DCC aterosclerótica e hiperlipidemia.	Secundária	Eze/Rosu 10/10 mg vs Rosu 10 mg
<b>Yamazaki, 2013</b> <sup>130</sup>	UMIN000003746	ECR, aberto, multicêntrico	Pacientes submetidos a ICP para DAC	Secundária	Eze/Rosu 10/2,5 mg vs Rosu 10 mg
<b>Yang, 2017</b> <sup>131</sup>	NR	ECR, duplo-cego, multicêntrico	Pacientes com moderado ou alto risco cardiovascular (conforme NCEP)	Primária	Eze/Rosu 10/5 mg vs Rosu 5mg
					Eze/Rosu 10/10 mg vs Rosu 10 mg
					Eze/Rosu 10/20 mg vs Rosu 20 mg
<b>Zhang, 2017</b> <sup>134</sup>	NR	ECR	Pacientes com angina estável	Primária	Eze/Rosu 10/10mg vs Rosu 10mg

**Fonte:** elaboração própria.

**Legenda:** AI: angina instável; Ator: atorvastatina; AVC: acidente vascular cerebral; DAC: doença arterial coronariana; DCC: doença cardíaca coronariana; DCR: doença renal crônica; DCV: doença cardiovascular; DM: diabete melito; DM1: diabete melito tipo 1; DM2: diabete melito tipo 2; ECR: ensaio clínico randomizado; Eze: ezetimiba; HIV: vírus da imunodeficiência humana; IAM: infarto agudo do miocárdio; ICP: intervenção coronária percutânea; IM: infarto do miocárdio; LDL-c: colesterol de lipoproteínas de baixa densidade; NCEP: National Cholesterol Education Program; NCEP-ATP III: National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III; NR: não reportado; Prava: pravastatina; Rosu: rosuvastatina; SCA: síndrome coronaria aguda; Sinva: simvastatina; SM: síndrome metabólica; TG: triglicerídeos.

**Quadro A10.** Características dos participantes incluídos.

Estudo (autor, ano)	Intervenção (n) Comparador (n)	Idade média (I vs C) (média ± DP)	Sexo masculino (I vs C) (%)	Baseline LDL-c mg/dL (média ± DP)	Baseline Colesterol Total (média ± DP)	DM (%)	HAS (%)	Fumantes (%)
<b>Ballantyne 2007</b>	Eze/Rosu 10/40 mg (n=239)	63,1 ± 10,2	58,60%	189	276	34,40%	86,60%	NR
	Rosu 40 mg (n=230)	63,5 ± 10,2	55,70%	191	278	39,60%	87,00%	NR
<b>Bays, 2011</b>	Eze/Rosu 10/5 mg (n=99)	60,5 ± 9,3	65%	107 ± 23	188 ± 29	NR	NR	NR
	Rosu 10 mg (n=98)	60,5 ± 10,0	59%	102 ± 23	182 ± 29	NR	NR	NR
<b>Bays, 2013</b>	Eze/Rosu 10/10 mg (n=122)	62,0 ± 9,1	54%	101 ± 17	183 ± 32	NR	NR	NR
	Rosu 20 mg (n=121)	61,4 ± 9,4	69%	98 ± 25	178 ± 31	NR	NR	NR
<b>Carrillo-Ibarra, 2018</b>	Eze/Ator 10/10 mg (n=120)	60,4 ± 9,4	40,80%	121 ± 18	203 ± 25	50,00%	NR	NR
	Ator 20 mg (n=483)	59,6 ± 10,2	47,60%	120 ± 17	203 ± 23	46,00%	NR	NR
	Rosu 10 mg (n=944)	59,9 ± 9,7	48,20%	121 ± 18	205 ± 24	47,80%	NR	NR
<b>Catapano, 2022</b>	Eze/Sinva 10/20 mg (n=25)	55,00 ± 12,06	40%	NR	210,71±50,77	100,0%	60%	32%
	Rosu 20 mg (n=25)	53,96 ± 10,48	48%	NR	216,81±39,45	100,0%	32%	48%
<b>Chenot, 2007</b>	Eze/Rosu 10/20 mg (n=82)	58,9 ± 9,8	62,20%	2,613±0,577 <sup>i</sup>	NR	40,2%	78,00%	NR
	Eze/Rosu 10/40 mg (n=79)	62,9±8,8	57%	2,419±0,618 <sup>i</sup>	NR	46,8%	81,00%	NR
	Rosu 40 mg (n=83)	60,8 ± 11,1	50,60%	2,447±0,653 <sup>i</sup>	NR	32,5%	84,30%	NR
	Eze/Rosu 10/10 mg (n=104)	56,7±11,1	33,70%	3,197±0,786 <sup>i</sup>	NR	22,1%	81,70%	NR
	Rosu 20 mg (n=104)	57,4±10,1	40,40%	3,121±0,802 <sup>i</sup>	NR	23,1%	85,60%	NR
<b>Cha, 2024</b>	Eze/Sinva 10/40 mg (n=20)	64±11	45%	146±32	216±46	20,0%	60%	65%
	Sinva 40 mg (n=20)	61±10	70%	145±36	223±51	10,0%	60%	75%
<b>Cho, 2022</b>	Eze/Rosu 10/5 mg (n = 279)	77,1 ± 4,9	66,3%	117,50±33,53	48,8±12,90	44,4%	73,1%	NR
	Rosu 20 mg (n = 282)	76,8 ± 4,7	67,0%	119,30±40,98	49,50±14,50	48,6%	74,1%	NR

Estudo (autor, ano)	Intervenção (n) Comparador (n)	Idade média (I vs C) (média ± DP)	Sexo masculino (I vs C) (%)	Baseline LDL-c mg/dL (média ± DP)	Baseline Colesterol Total (média ± DP)	DM (%)	HAS (%)	Fumantes (%)
Cho, 2011	Rosu 5 mg (n=36)	52,5±19,1	50%	111,2±39,9	NR	76,5%	NR	NR
	Eze/Ator 10/20 mg (n=42)	60,5 ± 9,5	66,70%	134 ± 23,2	199 ± 32,2	33,30%	50,00%	27,80%
	Ator 20 mg (n=43)	62,6 ± 9,7	57,90%	132,1 ± 30,6	198,5 ± 35,3	34,20%	55,30%	42,10%
Choe, 2023	Eze/Rosu 10/5 mg (n=33)	61 ± 12	82%	116,3±39,9	NR	NR	42%	30%
	Rosu 5 mg (n=35)	63 ± 12	71%	114,6±36,1	NR	NR	54%	23%
Choi, 2023	Eze/Rosu 10/10 mg (n=133)	63,5 (39-75) <sup>b</sup>	72,20%	79,5 (32-209) <sup>b</sup>	NR	31,8%	50%	NR
	Rosu 20 mg (n=137)	63,5 (25-74) <sup>b</sup>	78,80%	78,5 (34-192) <sup>b</sup>	NR	33,3%	52,30%	NR
Choi, 2025	Eze/Rosu 10/10 mg (n = 111)	65,0±9,1	76,6%	72,1 ± 23,1	131,6 ± 25,9	100%	63,1%	31,3%
	Rosu 20 mg (n= 112)	64,9±10,1	86,6%	69,8 ± 17,39	28,0 ± 23,5	100%	59,8%	17,1%
Deharo, 2014	Eze/Sinva 10/40 mg (n=64)	58,4± 10,9	86%	146 ± 31	NR	26%	NR	55%
	Rosu 20 mg (n=64)	59,4± 11,22	91%	137 ± 26	NR	16%	NR	45%
Farnier, 2009 / Vaverkova, 2012	Eze/Sinva 10/20 mg (n=314)	63,2 ± 9,8	58,90%	124,13 ± 16,24	208,04 ± 22,04	30,30%	64,60%	NR
	Rosu 10 mg (n=304)	63,1 ± 10	60,90%	125,29 ± 17,01	208,04 ± 23,59	25,70%	62,20%	NR
Farnier, 2016	Eze/Rosu 10/10 mg (n=48)	60,4 ± 10,4	54,20%	94,7±33,6	NR	47,90%	68,80%	NR
	Rosu 20 mg (n=48)	61,5 ± 11,1	68,80%	100,2 ± 37,1	NR	58,30%	70,80%	NR
	Eze/Rosu 10/20 mg (n=53)	63,1±10,2	58,50%	115,2±48,2	NR	39,60%	67,90%	NR
	Rosu 40 mg (n=53)	60,6±10,1	71,70%	112,9±43,3	NR	32,10%	79,20%	NR
Han, 2024	Eze/Rosu 10/5 mg (n=45)	55,04±11,73	51,11%	135,18±22,57	NR	100%	28,90%	NR
	Rosu 5 mg (n=47)	57,5±11,78	40,43%	139,13±25,27	NR	100%	48,90%	NR
Hong, 2018	Eze/Rosu 10/5, 10, 20 mg (n=195)	62,5 ± 9,5	61%	153,5 ± 34,1	227,1 ± 39,3	30,30%	65,10%	NR
	Rosu 5, 10, 20 mg (n=194)	63,3 ± 8,7	65%	151,6 ± 32,9	225,0 ± 37,6	36,60%	71,10%	NR
Hong, 2023	Eze/Rosu 10/10 mg (n=295)	63,9±11,9	75,80%	130,2±34,7	194,3±37,7	30,4%	61,90%	40,30%
	Rosu 20 mg (n=289)	64,7±11,9	70%	131,0±33,9	196,5±39,2	28,4%	59,90%	41,20%

Estudo (autor, ano)	Intervenção (n) Comparador (n)	Idade média (I vs C) (média ± DP)	Sexo masculino (I vs C) (%)	Baseline LDL-c mg/dL (média ± DP)	Baseline Colesterol Total (média ± DP)	DM (%)	HAS (%)	Fumantes (%)
Hwang, 2019	Eze/Rosu 10/5 mg (n=21)	50,4±11,6	61,90%	156,8±24,2	236,5±29,5	100%	NR	33,30%
	Rosu 20 mg (n=21)	53,0±11,5	66,70%	154,2±14,5	234,9±26,9	100%	NR	33,30%
Joshi, 2017	Eze/Rosu 10/10 mg (n=40)	60,33 ± 9,83	55%	162,68 ± 23,13	247,13 ± 26,77	27,50%	42,50%	17,50%
	Rosu 10 mg (n=40)	59,78 ± 11,12	62,50%	153,38 ± 24,78	237,5 ± 25,67	22,50%	45%	22,50%
Kim, 2016	Eze/Rosu 10/5, 10,20 mg (n=203)	64,2 ± 7,9	55,70%	147,7 ± 31,3	221 ± 36,5	31,30%	72,40%	17,30%
	Rosu 5, 10, 20 mg (n=204)	64,3 ± 9,3	57,80%	147,7 ± 30,6	221,2 ± 35,6	35,30%	69,10%	13,70%
Kim, 2018	Eze/Rosu 10/5, 10,20 mg (n=203)	62,06 ± 9,03	55,90%	160,61 ± 30,97	228,78 ± 34,85	21,80%	18,60%	NR
	Rosu 5, 10, 20 mg (n=204)	61,26 ± 9,22	58,80%	160,03 ± 31,19	227,51 ± 34,3	21,40%	23,00%	NR
Kim, 2022	Eze/Rosu 10/10 mg (n=1894)	64 ± 10	75%	80 (64–100) <sup>c</sup>	NR	37%	66%	17%
	Rosu 20 mg (n=1886)	64 ± 10	75%	80 (64–100) <sup>c</sup>	NR	37%	68%	16%
Kouvelos 2013	Eze/Rosu (n=126)	70 (41-89) <sup>a</sup>	89,70%	148,2 ± 58,1	243,3 ± 63,8	31,70%	81,70%	54%
	Rosu (n=136)	72 (46-88) <sup>a</sup>	89,70%	143 ± 54,1	239,3 ± 63,2	28,50%	80,90%	57,40%
Lee, 2020	Eze/Rosu 10/5 mg (n=68)	53,7 ± 9,7	54,40%	133,5 ± 27,3	200,6 ± 24,6	NR	22,10%	20,60%
	Rosu 10mg (n=68)	56,9 ± 8,9	55,90%	140 ± 28,1	205,3 ± 30,1	NR	25%	26,50%
Lee, 2021	Eze/Rosu 10/2,5 mg (n=68)	63,8±9,4	64,70%	137,15±27,70	205,41±30,37	30,90%	63,20%	17,70%
	Rosu 2,5 mg (n=67)	63,1±10,7	44,80%	140,15±28,32	205,91±33,66	31,30%	61,20%	11,90%
	Rosu 5 mg (n=70)	60,5±11,4	65,70%	144,86±23,94	211,23±27,77	30,00%	54,30%	17,10%
Lin, 2023	Eze/Rosu 10/10mg (n=73)	67 (45-97) <sup>b</sup>	47%	2,76 (0,64-5,60) <sup>b,i</sup>	4,20 (1,85-7,26) <sup>b,i</sup>	40%	84%	32%
	Rosu 20 mg (n=75)	70 (50-93) <sup>b</sup>	47%	2,52 (1,05-4,13) <sup>b,i</sup>	3,96 (2,36-6,89) <sup>b,i</sup>	40%	87%	33%
Liu, 2013	Eze/Sinva 10/10mg (n=18)	65 ± 13	61,10%	2,40 ± 0,10 <sup>i</sup>	3,95 ± 0,2 <sup>i</sup>	61,10%	66,70%	33,30%
	Rosu 10mg (n=18)	67 ± 18	55,60%	2,42 ± 0,15 <sup>i</sup>	4,01 ± 0,17 <sup>i</sup>	66,70%	61,10%	33,30%
Malina, 2015	Eze/Ator 10/40 mg (n=22)	63 (55-64) <sup>a</sup>	35%	89 ± 28	158 (146-194) <sup>a</sup>	13%	83%	4%
	Ator 40 mg (n=35)	62 (55-68) <sup>a</sup>	23%	100 ± 32	166 (150-205) <sup>a</sup>	23%	89%	9%
Masuda, 2014	Eze/Rosu 10/5 mg (n=21)	64,0 ± 7,9	90,50%	131,8 ± 25,6	204,4 ± 33,7	52,40%	61,90%	42,90%
	Rosu 5 mg (n=19)	70,2 ± 7,6	84,20%	123 ± 27	194 ± 35,6	42,10%	89,50%	21,10%

Estudo (autor, ano)	Intervenção (n) Comparador (n)	Idade média (I vs C) (média ± DP)	Sexo masculino (I vs C) (%)	Baseline LDL-c mg/dL (média ± DP)	Baseline Colesterol Total (média ± DP)	DM (%)	HAS (%)	Fumantes (%)
McCormack, 2010	Eze/Sinva 10/40mg (n=261)	64,7 ± 8,7	61,30%	2,6 ± 0,4 <sup>i</sup>	4,7 ± 0,5 <sup>i</sup>	0,8% <sup>g</sup> vs 15,3% <sup>h</sup>	NR	NR
	Ator (40mg) (n= 263)	64,2 ± 8,4	70,30%	2,6 ± 0,4 <sup>i</sup>	4,7 ± 0,6 <sup>i</sup>	0,4% <sup>g</sup> vs 9,9% <sup>h</sup>	NR	NR
	Rosu (5-10mg) (n=262)	63,9 ± 8,6	67,90%	2,5 ± 0,4 <sup>i</sup>	4,7 ± 0,6 <sup>i</sup>	0,4% <sup>g</sup> vs 12,2% <sup>h</sup>	NR	NR
McKenney, 2007	Eze/Sinva 10/ 20 -- 20 -- 40 mg (n=72)	59 ± 10	53%	202 ± 44	NR	0%	42%	17%
	Rosu 10 --20 --40 mg (n=73)	57 ± 11	52%	198 ± 34	NR	0%	43%	18%
Moon, 2023	Eze/Rosu 10/10mg (n=48)	61,88 ± 6,47	58,33%	140,54 ± 31,63	NR	NR	NR	NR
	Rosu 10mg (n=51)	61,16 ± 7,09	72,55%	131,36 ± 29,49	NR	NR	NR	NR
Moreira, 2014	Eze/Sinva 10/40 mg (n=55)	NR	NR	160 ± 6	243 ± 6	NR	NR	NR
	Rosu 40 mg (n=57)	NR	NR	161 ± 5	251 ± 6	NR	NR	NR
Namal, 2011	Eze/Sinva 10/10mg (n=47)	62,96 ± 10,9	63,80%	141,4 ± 30,9	NR	44,70%	55,30%	61,70%
	Ator 20mg (n=45)	62,47 ± 8,4	62,2%	141,7 ± 36,9	NR	48,9%	64,4%	64,4%
	Rosu 10mg (n=46)	64,85 ± 11,6	73,9%	151,7 ± 32,8	NR	60,9%	67,4%	56,5%
Oh, 2019	Eze/Sinva 10/10 mg (n=25)	62,5 ± 7,4	88%	114,3 ± 34,83	174,2 ± 38,9	8%	68%	16%
	Rosu 10 mg (n=25)	59,2 ± 8,8	84%	123,5 ± 34,29	178,2 ± 31,8	12%	40%	20%
Oh, 2020	Eze/Rosu 10/5 mg (n=25)	59,6 ± 9,9	84,00%	127,5 ± 32,8	183,2 ± 33,2	16,70%	45,80%	37,50%
	Rosu 20 mg (n=25)	59,2 ± 9,7	92,00%	123,6 ± 40,3	183 ± 46,2	20,00%	28,00%	36,00%
Oh, 2021	Eze/Ator 10/10 mg (n=20)	56,3 ± 7,1	72%	107 ± 31,5	171 ± 34,7	33%	56%	28%
	Ator 40 mg (n=21)	56,7 ± 8,4	79%	100,6 ± 30,7	167,2 ± 36,5	26%	28,00%	26%
Okada, 2011 e 2012	Eze/Ator ou Rosu 10/10 ou 2,5 mg (n=100)	66 ± 10	71%	120,3 ± 14,9	200,2 ± 23,6	48%	80%	42%
	Ator 20 mg ou Rosu 5 mg (n=100)	67 ± 8	76%	117,3 ± 16,9	194,7 ± 23,0	51%	74%	36%

Estudo (autor, ano)	Intervenção (n) Comparador (n)	Idade média (I vs C) (média ± DP)	Sexo masculino (I vs C) (%)	Baseline LDL-c mg/dL (média ± DP)	Baseline Colesterol Total (média ± DP)	DM (%)	HAS (%)	Fumantes (%)
Pinto, 2021	Eze/Sinva 10/40mg (n=50)	59 (52-65) <sup>a</sup>	76%	127 (113-153) <sup>a</sup>	188 (174-223) <sup>a</sup>	31%	71%	67%
	Rosu 20mg (n=51)	58 (55-64) <sup>a</sup>	72%	129 (107-150) <sup>a</sup>	199 (168-227) <sup>a</sup>	38%	72%	74%
	Eze/Sinva 10/40, 10/20, 10/40, 10/80 mg (n=221) vs Ator 10, 20, 40 ou 80 mg (n=207) % alto risco com DA / alto risco sem DA	60,8 ± 10,4 vs 59,9 ± 9,3.	47,1% vs 46,4%	167,0 ± 34,2 vs 164,9 ± 33 / 164,6 ± 34,6 vs 164,4 ± 31,3	NR	100%	NR	NR
	Eze/Sinva 10/40, 10/20, 10/40, 10/80 mg (n=190) vs Rosu 10, 20 ou 40mg (n= 185) % alto risco com DA / alto risco sem DA	57,5 ± 10,2 vs 57,8 ± 9,7	51,1% vs 40,5%	165,0 ± 17,1 vs 169,4 ± 26,9 / 171,3 ± 24,3 vs 169,9 ± 26,5	NR	100%	NR	NR
Polis, 2009	Eze/Sinva 10/40, 10/20, 10/40, 10/80 mg (n=309) vs Ator 10, 20, 40 ou 80 mg (n=308) % alto risco com DA / alto risco sem DA	59,8 ± 10,7 vs 59,4 ± 10,3	49,2% vs 46,1%	172,1 ± 33 vs 178,7 ± 45,1 / 159,8 ± 22,4 vs 174,3 ± 41,4	NR	0%	NR	NR
	2) Eze/Sinva 10/40, 10/20, 10/40, 10/80 mg (n=409) vs Rosu 10, 20 ou 40mg (n= 431). % alto risco com DA /alto risco sem DA	56,5 ± 9,7 vs 56,4 ± 10,0	34,7% vs 35,5%	173,3 ± 26,2 vs 174,2 ± 24,4 / 179,8 ± 26,5 vs 183,7 ± 27,8	NR	0%	NR	NR
	1) Eze/Sinva 10/40, 10/20, 10/40, 10/80 mg (n=417) vs Ator 10, 20, 40 ou 80 mg (n=419) % alto	57,3 ± 10,3 vs 57,1 ± 10,4	57,3% vs 59,2%	175,0 ± 46,7 vs 170,5 ± 29,1 / 190,8 ± 29,4 vs 200,5 ± 50,8	NR	0%	NR	NR

Estudo (autor, ano)	Intervenção (n) Comparador (n)	Idade média (I vs C) (média ± DP)	Sexo masculino (I vs C) (%)	Baseline LDL-c mg/dL (média ± DP)	Baseline Colesterol Total (média ± DP)	DM (%)	HAS (%)	Fumantes (%)
	risco com DA / alto risco sem DA							
	2) Eze/Sinva 10/40, 10/20, 10/40, 10/80 mg (n=867) vs Rosu 10, 20 ou 40mg (n= 855) % alto risco com DA / alto risco sem DA	54,9 ±10,5 vs 54,7 ±10,7	49,9% vs 45,8%	174,2 ± 24,5 vs 181,8 ± 27,3 / 189,9 ± 23,8 vs 188,0 ± 26,1	NR	0%	NR	NR
Pytel, 2017	Eze/Ator 10/10 mg (n=20)	NR	NR	110 ± 31	182 ± 37	NR	NR	NR
	Ator 40 mg (n=20)	NR	NR	107 ± 21	184 ± 25	NR	NR	NR
	Rosu 20 mg (n= 21)	NR	NR	113 ± 28	181 ± 37	NR	NR	NR
	Controle (n=63) saudáveis	NR	NR	82 ± 9	189 ± 38	NR	NR	NR
Pytel, 2016	Eze/Ator 10/10mg (n=6)	NR	NR	111 ± 37	194 ± 45	NR	NR	NR
	Rosu 15mg (n=10)	NR	NR	118 ± 30	203 ± 39	NR	NR	NR
	Ator 40mg (n=12)	NR	NR	103 ± 18	179 ± 24	NR	NR	NR
Ran, 2017	Eze/Rosu 10/10 mg (n=42)	60,4 ± 8,2	46,20%	141 ± 27	207 ± 32	26,20%	50%	54,80%
	Rosu 20 mg (n=41)	60,5 ±10	73,20%	141 ± 35	208 ± 46	26,80%	48,80%	53,70%
	Rosu 10 mg (n=42)	60,6 ± 6,7	73,80%	141 ± 33	205 ± 37	23,80%	45,20%	50%
Ren, 2017	Eze/Rosu 10/10 mg (n=55)	57,3 ± 1,5	48%	3 ± 0,96 <sup>i</sup>	4,55 ± 1,05 <sup>i</sup>	18,20%	56,40%	70,90%
	Rosu 10 mg (n=58)	60,7 ± 1,3	46%	2,93 ± 1,02 <sup>i</sup>	4,28 ± 1,27 <sup>i</sup>	17,20%	60,30%	65,50%
Robinson, 2014	Eze/estatina (rosu, ator ou Sinva) (n=221)	60,8 ± 9,3	50,70%	109,4 ±37,3	188,2 ± 43,3	19,90%	NR	NR
	Estatina (rosu, ator ou Sinva) (n=558)	59,9 ±10,2	52,20%	107,7 ± 40,2	187,9 ± 44,3	13,30%	NR	NR
Rosen, 2013 (1)/Rosen, 2013 (2)	Eze/Sinva 10/20 mg (n=322)	64,1 ± 8,8	49,70%	98,88 ± 22,04	179,64 ± 30,58	NR	NR	NR
	Estatina dose duplicada – Sinva e Ator (n=162)	64,7 ± 8,3	49,40%	97,34 ± 21,33	177,29 ± 26,86	NR	NR	NR
	Rosu 10mg (n=324)	63,6 ± 8,4	56,20%	97,4 ± 19,73	176,68 ± 26,15	NR	NR	NR

Estudo (autor, ano)	Intervenção (n) Comparador (n)	Idade média (I vs C) (média ± DP)	Sexo masculino (I vs C) (%)	Baseline LDL-c mg/dL (média ± DP)	Baseline Colesterol Total (média ± DP)	DM (%)	HAS (%)	Fumantes (%)
Saeedi, 2015	Eze/Rosu 10/10 mg (n=23)	56,5 ± 7,4	95,60%	2,80 ± 0,93 <sup>i</sup>	5,23 ± 1,06 <sup>i</sup>	34,80%	56,50%	26,10%
	Rosu 20 mg (n=20)	57,0 ± 9,9	85,00%	2,55 ± 0,80 <sup>i</sup>	5,07 ± 0,5 <sup>i</sup>	35,00%	30%	5%
Siddiqi, 2013	Eze/Ator 10/10mg (n=68)	50,3 ± 18,35	48,52%	145,6 ± 23,02	228,85 ± 27,09	NR	NR	NR
	Rosu 5mg (n=67)	50,41 ± 7,64	46,26%	146,43 ± 23,73	233,82 ± 28,10	NR	NR	NR
Su, 2023	Eze/Rosu 10/10mg (n=153)	54,6 ± 11,9	41,80%	3,261± 0,724 <sup>i</sup>	NR	11,10%	37,90%	NR
	Rosu 10mg (n=152)	55,6 ± 11,6	45,40%	3,377 ± 0,713 <sup>i</sup>	NR	13,20%	40,80%	NR
Sun, 2021	Eze/Rosu 10/20mg (n=81)	61,74 ± 8,78	67,90%	114,08 ± 32,87	175,95 ± 48,3	35,80%	50,60%	42%
	Rosu 20mg (n=90)	64,08 ± 10,45	70%	113,69 ± 40,99	177,50 ± 53,36	33,30%	55,50%	48,90%
Torimoto, 2013	Eze/Rosu 10/2,5 mg (n=39)	66,3 ± 11,7	62%	111 ± 26	NR	NR	NR	NR
	Rosu 5 mg (n=36)	63 ± 13	44%	112 ± 22	NR	NR	NR	NR
Villegas- Rivera, 2015	Eze/Sinva 10/20 mg (n=25)	55 ± 12	40%	117,45 ± 7,16	210,56 ± 9,94	100%	NR	32%
	Rosu 20mg (n=25)	54 ± 10,5	48%	133,56 ± 7,96	217,2 ± 8,04	100%	NR	48%
Xuxian, 2024	Eze/Ator 10/10-20 mg ou Eze/Rosu 10/5-10 mg (n= 65)	60,77 ± 12,96	56,92%	3,26 ± 0,98 <sup>i</sup>	NR	20%	49,23%	26,15%
	Ator 40mg ou Rosu 20mg (n=69)	62,07 ± 10,79	69,57%	3,12 ± 0,96 <sup>i</sup>	NR	21,74%	57,97%	30,43%
Wang, 2016	Eze/Rosu 10/10 mg (n=50)	63 ± 10	72%	140 ± 45,6	218,4 ± 95,5	36%	50%	62%
	Rosu 10 mg (n=48)	65 ± 12	73%	134,5 ± 48,7	215,7 ± 99,7	60%	48%	60%
Yamazaki, 2013	Eze/Rosu 10/2,5 mg (n=22)	70,1 ± 9,6	63,60%	84,3 ± 14,5	164 ± 23,3	36,40%	77%	50%
	Rosu 10 mg (n=24)	71,8 ± 8,2	62,50%	88,5 ± 12,9	168 ± 17,4	41,70%	79%	62,50%
Yang, 2017	Eze/Rosu 10/5 mg (n=38)	64,8±8,2	55,30%	157 ± 32	236 ± 33	36,80%	71,10%	18,40%
	Eze/Rosu 10/10 mg (n=38)	62,1±9,5	63,20%	149 ± 27	225 ± 30	31,60%	60,50%	21,10%

Estudo (autor, ano)	Intervenção (n) Comparador (n)	Idade média (I vs C) (média ± DP)	Sexo masculino (I vs C) (%)	Baseline LDL-c mg/dL (média ± DP)	Baseline Colesterol Total (média ± DP)	DM (%)	HAS (%)	Fumantes (%)
Zhang, 2017	Eze/Rosu 10/20 mg (n=42)	64,7±8,8	69,00%	148 ± 30	219 ± 38	38,10%	61,90%	21,40%
	Rosu 5mg (n=39)	66,1±7,8	43,60%	157 ± 30	234 ± 38	46,20%	76,90%	23,10%
	Rosu 10 mg (n=40)	64,0±8,9	65%	156 ± 30	229 ± 36	42,50%	60,00%	10,00%
	Rosu 20 mg (n=39)	62,7±9,6	66,70%	150 ± 38	224 ± 39	56,40%	74,40%	17,90%
	Eze/Rosu 10/10mg (n=20)	63.75 ± 7.94	60%	4.26 ± 0.81	6.51 ± 1.32	NR	NR	55%
	Rosu 10mg (n=20)	64.90 ± 7.08	70%	3.97 ± 0.92	6.18 ± 1.22	NR	NR	75%

**Fonte:** Elaboração própria.

**Legenda:** Ator: atorvastatina; DM1: diabete mellito tipo 1; DM2: diabete mellito tipo 2; Eze: ezetimiba; Fluva: Fluvastatina; Lova: lovastatina; NR: não reportado; Prava: pravastatina; Rosu: rosuvastatina; Sinva: simvastatina;

**Notas:** <sup>a</sup> mediana (IQR); <sup>b</sup> média (min-máx); <sup>c</sup> média (IC 95%); <sup>d</sup> amostra total; <sup>e</sup> média (EP); <sup>f</sup> média (mediana, min-máx); <sup>g</sup> DM1; <sup>h</sup> DM2; <sup>i</sup> Resultados expressos em mmol/L; <sup>j</sup> Dados basais foram referentes a todas as estatinas incluídas no estudo

## Avaliação do risco de viés

Dentre os estudos incluídos para os desfechos primários de eficácia, três estudos apresentaram baixo risco de viés, e somente um foi classificado como algumas preocupações devido à ausência de informações sobre o processo de randomização e alocação (Domínio 1), e ausência de informações sobre um plano de análise pré-especificado e/ou ausência de protocolo (Domínio 5) (**Quadro A11**).

**Quadro A11.** Risco de viés dos ensaios clínicos randomizados - RoB 2.0 – Efeitos desejáveis.

Estudo	Alternativas comparadas	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Geral
Kim, 2022	Eze+rosu x rosu	MACE	+	+	+	+	+	+
Kim, 2022	Eze+rosu x rosu	Morte geral	+	+	+	+	+	+
Kim, 2022	Eze+rosu x rosu	Morte por DCV	+	+	+	+	+	+
Kouvelos, 2013	Eze+rosu x rosu	MACE	?	+	+	+	?	?

**Fonte:** Elaboração própria.

**Legenda:** D1: domínio 1 (randomização); D2: domínio 2 (desvios intencionais das intervenções); D3: domínio 3 (dados de resultados faltantes); D4: domínio 4 (medidas do desfecho); D5: domínio 5 (seleção de desfecho reportado); MACE: eventos cardiovasculares maiores; DCV: doença cardiovascular.

+, baixo risco; ? Algumas preocupações (*some concerns*); - alto risco

Para os desfechos primários de segurança, cinco estudos foram classificados como baixo risco de viés, sete estudos com algumas preocupações devido à ausência de detalhes sobre o processo de randomização e alocação (Domínio 1), ausência de cegamento (Domínio 2), e ausência de informações sobre um plano de análise pré-especificado e/ou ausência de protocolo (Domínio 5). Dois estudos foram classificados como alto risco de viés devido à ausência de cegamento dos avaliadores e possível influência no julgamento do avaliador para o desfecho subjetivo (Domínio 4) (**Quadro A12**).

**Quadro A12.** Risco de viés dos ensaios clínicos randomizados - RoB 2.0 – Efeitos indesejáveis.

Estudo	Alternativas comparadas	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Geral
Ballantyne, 2007	Eze+rosu x rosu	EA grave	?	+	+	-	?	-
Bays, 2011	Eze+rosu x rosu	EA grave	+	+	+	+	+	+
Choi, 2025	Eze+rosu x rosu	EA grave	+	+	+	?	+	?
Farnier, 2009 / Vaverkova, 2012	Eze+siniva x rosu	EA grave	+	+	+	+	+	+
Farnier, 2016	Eze+rosu x rosu	EA grave	?	+	+	+	+	?
Hong, 2018	Eze+rosu x rosu	EA grave	+	+	+	+	?	?
Hong, 2023	Eze+rosu x rosu	EA grave	+	?	+	+	+	?
Kim, 2016	Eze+rosu x rosu	EA grave	+	?	+	+	+	?
Kim, 2018	Eze+rosu x rosu	EA grave	+	+	+	+	?	?
Lee, 2021	Eze+rosu x rosu	EA grave	+	+	+	+	+	+

McCormack, 2010	Eze+rosu x rosu	EA grave	+	+	+	+	+	+
Moon, 2023	Eze+rosu x rosu	EA grave	?	?	+	?	+	?
Ran, 2017	Eze+rosu x rosu	EA grave	?	?	+	-	?	-
Rosen, 2013 (1)	Eze+sinvva x rosu	EA grave	+	+	+	+	+	+

**Fonte:** Elaboração própria.

**Legenda:** D1: domínio 1 (randomização); D2: domínio 2 (desvios intencionais das intervenções); D3: domínio 3 (dados de resultados faltantes); D4: domínio 4 (medidas do desfecho); D5: domínio 5 (seleção de desfecho reportado); MACE: eventos cardiovasculares maiores; DCV: doença cardiovascular.

+, baixo risco; ? Algumas preocupações (*some concerns*); - alto risco

## Resultados detalhados das meta-análises diretas para rosuvastatina

### Eventos Cardiovasculares Maiores, mortalidade geral e por DCV, IAM, AVC e AI

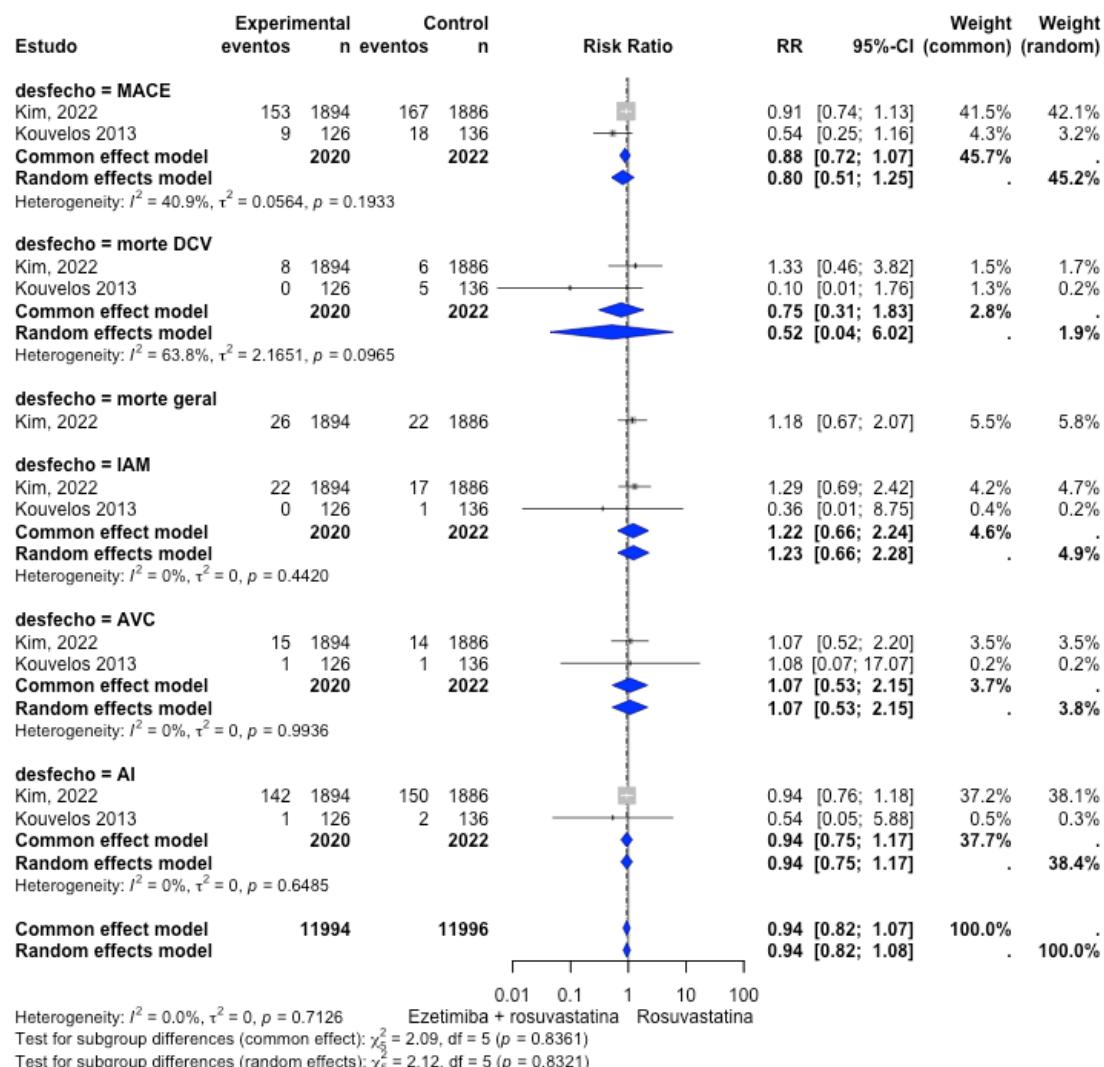
Os resultados detalhados das meta-análises diretas são apresentados na **Tabela A7**. Foram incluídos apenas estudos com acompanhamento de pelo menos um ano. De modo geral, a combinação de ezetimiba+estatina demonstrou maior eficácia em comparação a estatina isolada nos desfechos de eventos cardiovasculares maiores (RR 0,93; IC95% 0,89 a 0,97) e infarto agudo do miocárdio (RR 0,88; IC95% 0,81 a 0,95). Para os desfechos primários de mortalidade por geral e cardiovascular, e ainda AVC e AI, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre as intervenções. Especificamente, na comparação entre ezetimiba+rosuvastatina vs rosuvastatina isolada, não foi identificada diferença estatisticamente significativa para nenhum dos desfechos avaliados.

**Tabela A6.** Resultados para os efeitos desejáveis incluindo todas as estatinas (atorvastatina, simvastatina, pravastatina e rosuvastatina), e separados para rosuvastatina em combinação vs monoterapia.

Desfecho	Eze/estatinas vs estatinas		Eze/Rosu vs Rosu	
	N de estudos (pacientes); RR (IC 95%)	N de estudos (pacientes); RR (IC 95%)	N de estudos (pacientes); RR (IC 95%)	N de estudos (pacientes); RR (IC 95%)
<b>MACE</b>	8 (n = 23.560); <b>0,93 (0,89 a 0,97)</b>		2 (n = 4.042); 0,80 (0,51 a 1,25)	
<b>Mortalidade geral</b>	5 (n = 22.298); 0,99 (0,92 a 1,07)		1 (n = 3.780); 1,18 (0,92 a 1,07)	
<b>Mortalidade por DCV</b>	8 (n = 23.560); 1,00 (0,89 a 1,12)		2 (n = 4.042); 0,52 (0,04 a 6,02)	
<b>IAM</b>	8 (n = 23.560); <b>0,88 (0,81 a 0,95)</b>		2 (n = 4.042); 1,23 (0,66 a 2,28)	
<b>AVC</b>	8 (n = 23.560); 0,88 (0,76 a 1,02)		2 (n = 4.042); 1,07 (0,53 a 2,15)	
<b>AI</b>	4 (n = 22.334); 0,99 (0,85 a 1,16)		2 (n = 4.042); 0,94 (0,75 a 1,17)	

**Fonte:** Elaboração própria.

**Legenda:** AVC: acidente vascular cerebral; AI: angina instável; IAM: infarto agudo do miocárdio; IC: intervalo de confiança; MACE: eventos cardiovasculares maiores; RR: risco relativo; Eze: Ezetimiba; Rosu: rosuvastatina.



**Figura A40.** Gráfico de floresta para a meta-análise direta por subgrupo dos estudos comparando Ezetimiba+rosuvastatina comparada a rosuvastatina isolada para risco relativo de eventos cardiovasculares maiores, mortalidade geral e por DCV, IAM, AVC e AI.

**Fonte:** Elaboração própria.

**Legenda:** DCV: doença cardiovascular; IAM: infarto agudo do miocárdio; AVC: acidente vascular cerebral; AI: angina instável.

#### Perfil Lipídico

Para os desfechos secundários, na análise global, a associação de ezetimiba+rosuvastatina mostrou redução estatisticamente significativa para os níveis de colesterol LDL, colesterol total e não-HDL-c, quando comparados a rosuvastatina isolada. Enquanto as análises de subgrupo por nível de prevenção demonstraram que ezetimiba+rosuvastatina foi estatisticamente mais eficaz quando comparada a rosuvastatina isolada somente para os desfechos de LDL-c e CT, tanto para prevenção primária quanto secundária. Entretanto, para os desfechos HDL-c e não-HDL não foi observada eficácia tanto para prevenção primária quanto secundária.

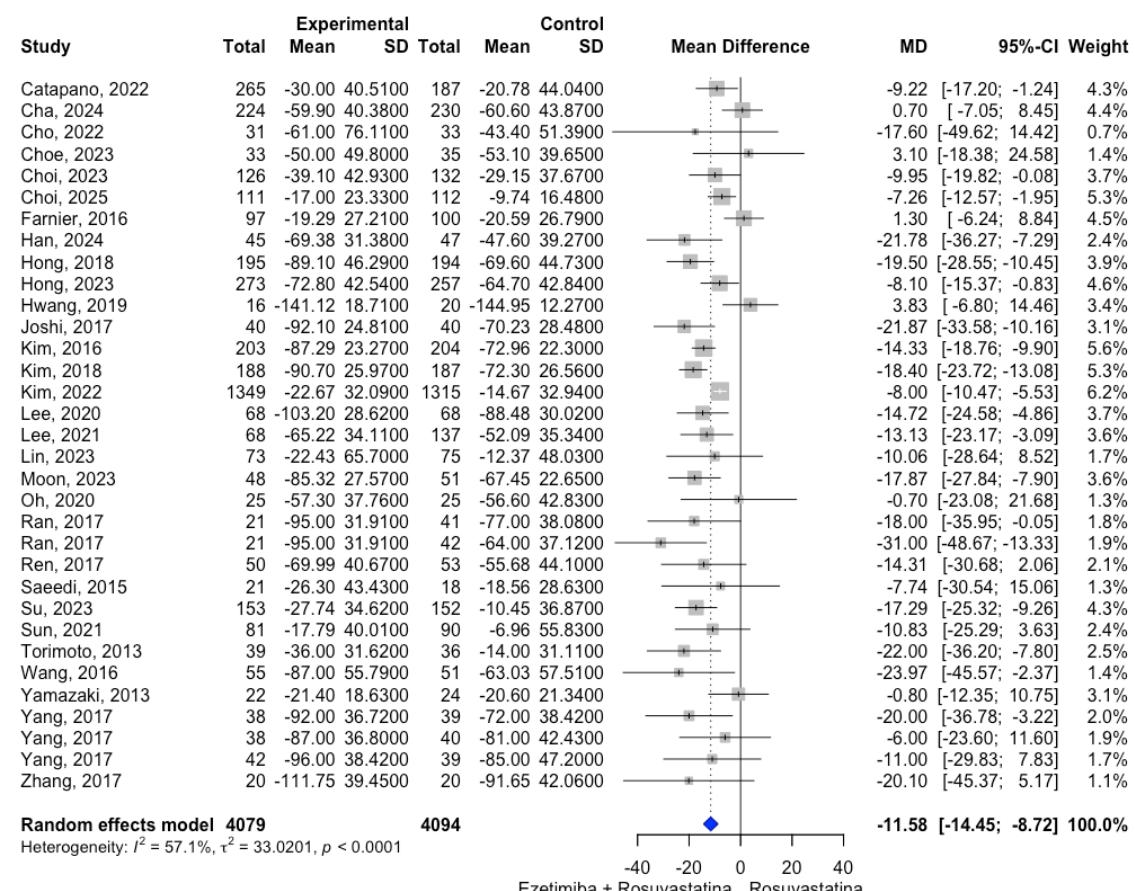
**Tabela A7.** Resultados para o perfil lipídico para rosuvastatina em combinação e monoterapia.

Desfecho	Prevenção primária		Prevenção secundária		Global	
	N de estudos (pacientes); DM (IC 95%)		N de estudos (pacientes); DM (IC 95%)		N de estudos (pacientes); DM (IC 95%)	
LDL-c	3 (n=387); <b>-11,61 mg/dL (-21,10; -2,12)</b>		15 (n=5.331); <b>-9,89 mg/dL (-13,77; -6,00)</b>		33 (n = 8.173) <b>-11,58 mg/dL (-14,45; -8,72)</b>	
CT	4 (n=447); <b>-6,88 mg/dL (-12,89; -0,87)</b>		19 (n=5.354); <b>-7,48 mg/dL (-13,31; -1,66)</b>		22 (n = 6.825) <b>-14,53 mg/dL (-19,20; -9,87)</b>	
HDL-c	5 (n=522); 1,29 mg/dL (-0,06; 3,23)		17 (n=5.002); 0,58 mg/dL (-1,21; 2,38)		26 (n = 6.983) 0,91 mg/dL (-0,37; 2,19)	
Não-HDL-c	1 (n=36); -11,55 mg/dL (-26,12; 3,02)		3 (n=600); -9,23 mg/dL (-26,79; 8,34)		10 (n = 2.009) <b>-17,60 mg/dL (-22,12; -13,07)</b>	

**Fonte:** Elaboração própria.

**Legenda:** CT: colesterol total; DM: diferença média; IC: intervalo de confiança; HDL-c: lipoproteína de alta densidade; LDL-c: lipoproteína de baixa densidade; CT: colesterol total;

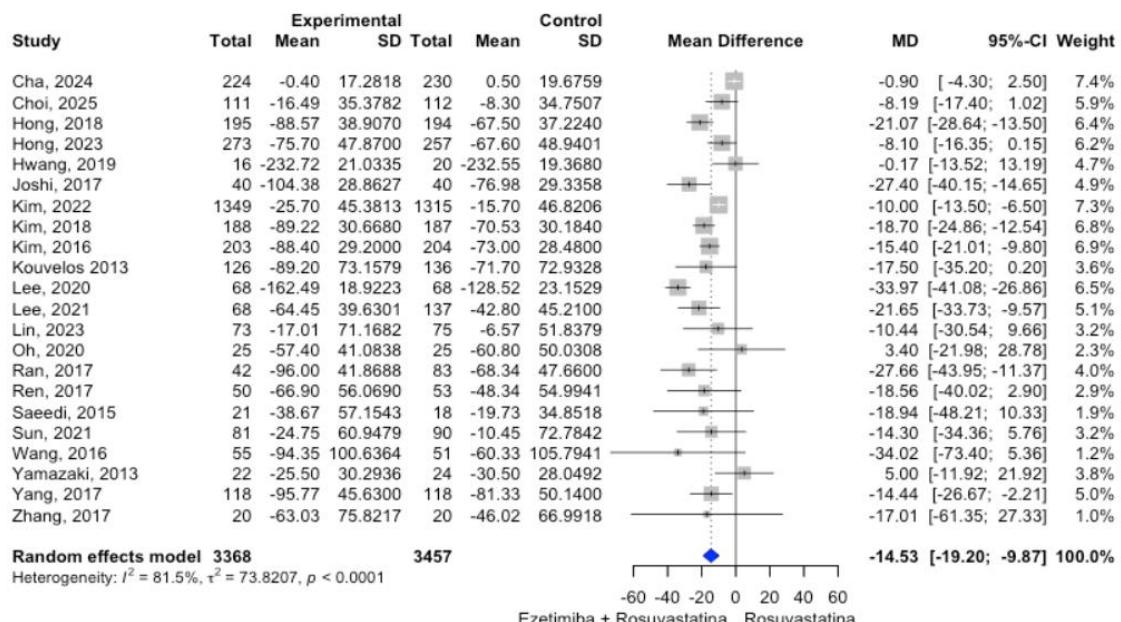
#### Análise global ezetimiba + rosuvastatina vs rosuvastatina para o desfecho de LDL-c



**Figura A41.** Gráfico de floresta para a meta-análise direta dos estudos comparando ezetimiba+rosuvastatina comparada a rosuvastatina sozinha para o desfecho de LDL-c.

**Fonte:** elaboração própria.

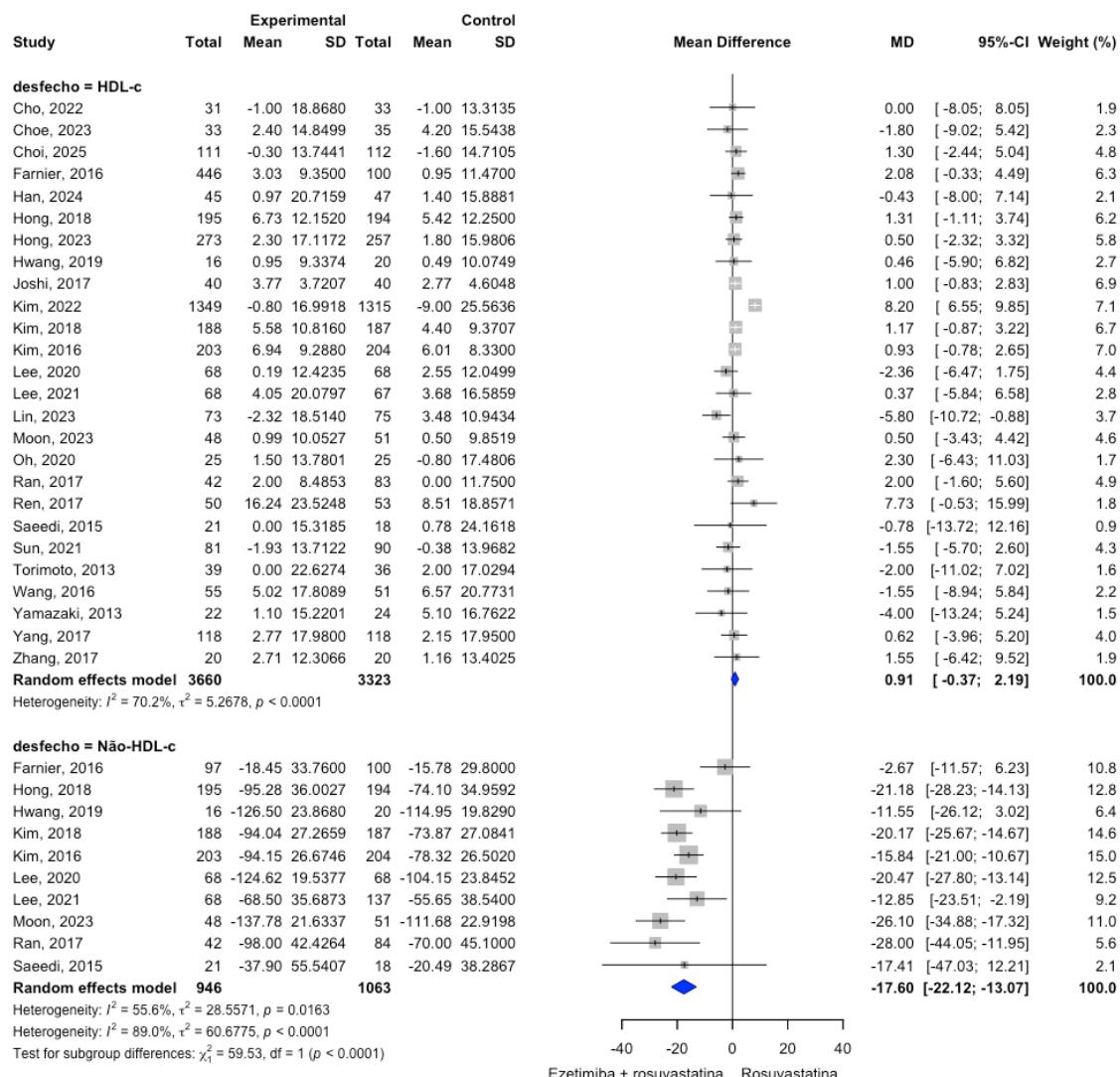
## Análise global ezetimiba + rosuvastatina vs rosuvastatina para o desfecho de CT



**Figura A42.** Gráfico de floresta para a meta-análise direta dos estudos comparando ezetimiba+rosuvastatina comparada a rosuvastatina isolada para o desfecho de colesterol total (CT).

**Fonte:** elaboração própria.

## Análise global ezetimiba + rosuvastatina vs rosuvastatina para os desfechos de HDL-c e não-HDL



**Figura A43.** Gráfico de floresta para a meta-análise direta dos estudos comparando ezetimiba+rosuvastatina comparada a rosuvastatina sozinha para o desfecho de HDL-c e não-HDL-c.

**Fonte:** elaboração própria.

### Eventos adversos gerais e graves, e descontinuação por eventos adversos

Os resultados para os efeitos indesejáveis, tais como eventos adversos gerais e graves, e descontinuação por eventos adversos. Para todos os desfechos avaliados, não houve diferença significativa entre as intervenções avaliadas (ezetimiba +estatina vs estatina isolada), bem como para a comparação ezetimiba+rosuvastatina vs rosuvastatina isolada.

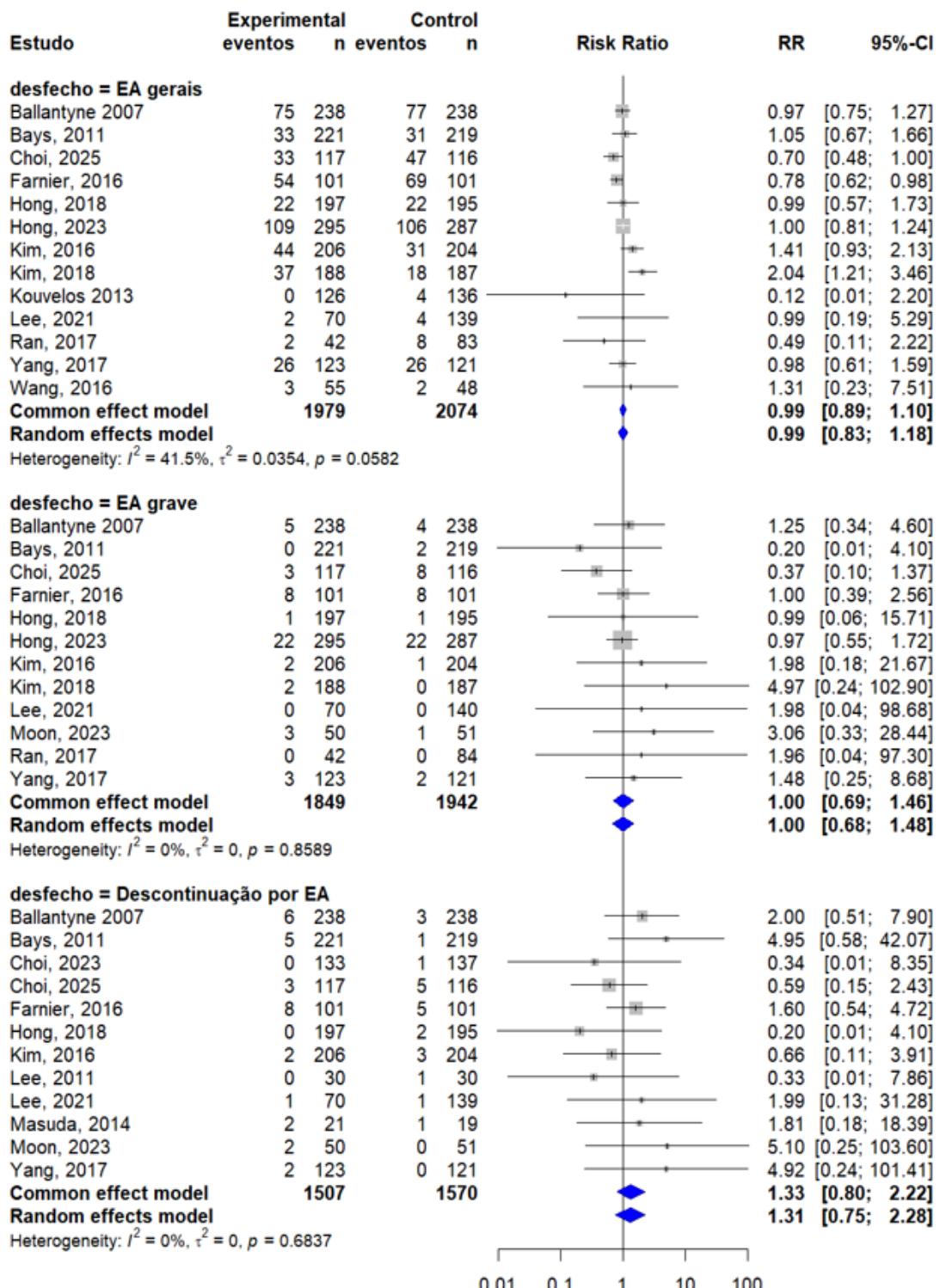
**Tabela A8.** Resultados para os desfechos de efeitos indesejáveis incluindo todas as estatinas (atorvastatina, simvastatina, pravastatina e rosuvastatina), e separados para rosuvastatina em combinação vs monoterapia.

Desfecho	Eze/estatinas vs estatinas		Eze/Rosu vs Rosu	
	N de estudos (pacientes); RR (IC 95%)			
<b>EA gerais</b>	61 (n = 33.462); 0,99 (0,96 a 1,02)		12 (n = 4.053); 0,99 (0,83 a 1,18)	
<b>EA graves</b>	51 (n = 29.133); 1,02 (0,87 a 1,21)		13 (n = 3.789); 1,00 (0,68 a 1,48)	

**Descontinuação por EA** 61 (n = 23.560); 1,06 (0,98 a 1,14) 12 (n = 3.077); 1,31 (0,75 a 2,28)

**Fonte:** Elaboração própria.

**Legenda:** EA: eventos adversos; IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo



**Figura A44.** Gráfico de floresta para a meta-análise direta por subgrupo dos estudos comparando ezetimiba+rosuvastatina comparada a rosuvastatina sozinha para risco relativo de EA gerais e graves e descontinuação por eventos adversos.

## Avaliação da certeza da evidência

A avaliação da certeza da evidência foi realizada para os desfechos primários, MACE, mortalidade geral e cardiovascular, e eventos adversos graves considerando os resultados das meta-análises diretas das comparações ezetimiba+rosuvastatina vs rosuvastatina.

De maneira geral, a qualidade da evidência se manteve moderada para os desfechos de eficácia, e de segurança, utilizando a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). O principal motivo para rebaixamento da qualidade da evidência foi por alguns desfechos cruzarem o limiar clínico (neste caso, foi assumido o limiar de significância estatística), e risco de viés.

As informações da avaliação da qualidade da evidência para os desfechos de interesse estão explicitadas no quadro a seguir. Detalhes da avaliação de risco de viés são apresentados no **Erro! Fonte de referência não encontrada..**

**Quadro 17.** Avaliação da qualidade da evidência para pacientes com alto e muito alto risco cardiovascular segundo os desfechos de interesse para comparação ezetimiba/rosuvastatina vs rosuvastatina.

Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Avaliação da certeza				Nº de pacientes			Efeito		Certeza	Importância
		Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Ezetimiba+rosuvastatina	Rosuvastatina	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
<b>Evento adversos cardiovasculares maiores (MACE)</b>												
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	nenhum	162/2020 (8.0%)	185/2022 (9.1%)	RR 0.80 (0.51 para 1.25)	18 menos por 1.000 (de 45 menos para 23 mais)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
<b>Evento adversos graves</b>												
12	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	nenhum	49/1848 (2.7%)	49/1941 (2.5%)	RR 0.99 (0.67 para 1.47)	0 menos por 1.000 (de 8 menos para 12 mais)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
<b>Morte cardiovascular</b>												
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	nenhum	8/2020 (0.4%)	11/2022 (0.5%)	RR 0.52 (0.04 para 6.02)	3 menos por 1.000 (de 5 menos para 27 mais)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
<b>Morte geral</b>												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	nenhum	26/1894 (1.4%)	22/1886 (1.2%)	RR 1.18 (0.67 para 2.07)	2 menos por 1.000 (de 4 menos para 12 mais)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO

**Legenda:** CI: Intervalo de confiança; RR: risco relativo

**Nota:** a. Cruza o limiar de significância (limiar clínico adotado);

## Avaliação econômica

Para a análise exploratória, as ACE foram elaboradas, considerando as mesmas características e pressupostos das análises principais, diferenciando delas somente no que diz respeito aos dados específicos da rosuvastatina. Os principais aspectos da análise estão sumarizados no **Quadro A13**.

**Quadro A13.** Características do modelo de análise de custo-efetividade da análise exploratória.

<b>População-alvo</b>	Pacientes com alto e muito alto risco cardiovascular	
<b>Perspectiva de análise</b>	Sistema Único de Saúde (SUS)	
<b>Intervenção</b>	Ezetimiba combinada a rosuvastatina	Ezetimiba combinada a estatinas (podendo ser atorvastatina, pravastatina, simvastatina ou rosuvastatina)
<b>Comparador</b>	Rosuvastatina	Estatinas (podendo ser atorvastatina, pravastatina, simvastatina ou rosuvastatina)
<b>Horizonte temporal</b>	30 anos (ciclos anuais)	
<b>Medidas de efetividade</b>	Anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) Anos de vida (AV)	
<b>Estimativa de custos</b>	Custos médicos diretos	
<b>Moeda</b>	Real (R\$)	
<b>Taxa de desconto</b>	5% ao ano para custos e desfechos	
<b>Modelo escolhido</b>	Modelo de estados transicionais de Markov	
<b>Análise de sensibilidade</b>	Análises determinística ( <i>Deterministic Sensitivity Analysis - DAS</i> ) e probabilística multivariada ( <i>Probabilistic Sensitivity Analysis - PSA</i> ).	

Fonte: elaboração própria

A seguir são apresentados detalhadamente os parâmetros que diferiram daqueles utilizados nas análises principais.

### Intervenção – ezetimiba + estatina

Para a composição do tratamento da intervenção, as doses de cada estatina considerada foram definidas conforme a meta-análise realizada dos estudos primários incluídos no PTC. As porcentagens de uso de cada estatina foram definidas com base no número de participantes relatados nesses estudos, enquanto a proporção para a combinação global, considerou os dados das compras públicas provenientes no BPS/SIASG (Tabela A10).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

**Tabela A9.** Número e percentual de participantes utilizados na composição das proporções dos custos de cada intervenção.

Medicamento	Número	% estatina	Número	%global
<b>Ezetimiba 10mg + Atorvastatina 10mg</b>	1.713	52,89%		
<b>Ezetimiba 10mg + Atorvastatina 20mg</b>	643	19,85%	206.851.180	15,50%
<b>Ezetimiba 10mg + Atorvastatina 40mg</b>	718	22,17%		
<b>Ezetimiba 10mg + Atorvastatina 80mg</b>	165	5,09%		
<b>Ezetimiba 10mg + Pravastatina 20mg</b>	96	54,55%	389.000	0,03%
<b>Ezetimiba 10mg + Pravastatina 40mg</b>	80	45,45%		
<b>Ezetimiba 10mg + Rosuvastatina 5mg</b>	823	20,23%		
<b>Ezetimiba 10mg + Rosuvastatina 10mg</b>	2.672	65,68%	8.237.88	0,62%
<b>Ezetimiba 10mg + Rosuvastatina 20mg</b>	255	6,27%		
<b>Ezetimiba 10mg + Rosuvastatina 40mg</b>	318	7,82%		
<b>Ezetimiba 10mg + Sinvastatina 10mg</b>	1.134	9,72%		
<b>Ezetimiba 10mg + Sinvastatina 20mg</b>	2.254	19,32%	1.119.196.827	83,86%
<b>Ezetimiba 10mg + Sinvastatina 40mg</b>	8.279	70,96%		

**Fonte:** elaboração própria.

#### Comparador - estatinas

Da mesma forma, para composição do tratamento do comparador, as doses de cada estatina considerada foram definidas conforme a meta-análise realizada dos estudos primários incluídos no PTC. As porcentagens de uso de cada estatina foram definidas com base no número de participantes relatados nesses estudos, enquanto a proporção para a combinação global, considerou os dados das compras públicas provenientes no BPS/SIASG (Tabela A11).

**Tabela A10.** Número e percentual de participantes utilizados na composição das proporções dos custos de cada comparador.

Medicamento	Número	% estatina	Número	%global
<b>Atorvastatina 10mg</b>	544	20,80%		
<b>Atorvastatina 20mg</b>	1.228	38,70%	206.851.180	15,50%
<b>Atorvastatina 40mg</b>	801	27,14%		
<b>Atorvastatina 80mg</b>	48	13,36%		
<b>Pravastatina 20mg</b>	36	72,38%	389.000	0,03%
<b>Pravastatina 40mg</b>	50	27,62%		
<b>Rosuvastatina 5mg</b>	327	7,55%		
<b>Rosuvastatina 10mg</b>	1.583	30,33%	8.237.88	0,62%
<b>Rosuvastatina 20mg</b>	2.813	54,03%		
<b>Rosuvastatina 40mg</b>	422	8,09%		
<b>Sinvastatina 10mg</b>	675	7,57%		
<b>Sinvastatina 20mg</b>	533	5,98%	1.119.196.827	83,86%
<b>Sinvastatina 40mg</b>	7.596	86,46%		

**Fonte:** elaboração própria.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Os custos considerados para a rosuvastatina são apresentados na Tabela abaixo.

**Tabela A11.** Custos diretos das análises econômica e de impacto orçamentário, em reais.

Medicamentos	Valor pontual <sup>a</sup>	Variação <sup>a,b</sup>	Distribuição <sup>b</sup>
Rosuvastatina 5mg por comprimido	0,15	0,12-0,18	Log-Normal
Rosuvastatina 10mg por comprimido	0,09	0,07-0,11	Log-Normal
Rosuvastatina 20mg por comprimido	0,09	0,07-0,11	Log-Normal
Rosuvastatina 40mg por comprimido	0,69	0,55-0,83	Log-Normal
Ezetimiba 10mg + Rosuvastatina cálrica 5mg por comprimido	0,42	0,34-0,50	Log-Normal
Ezetimiba 10mg + Rosuvastatina cálrica 10mg por comprimido	0,54	0,43-0,65	Log-Normal
Ezetimiba 10mg + Rosuvastatina cálrica 20mg por comprimido	0,80	0,64-0,96	Log-Normal
Ezetimiba 10mg + Rosuvastatina cálrica 40mg por comprimido	0,56	0,45-0,67	Log-Normal

**Fonte:** BPS/SIASG, extração: 23/07/2025. **Legenda:** <sup>a</sup> valor pontual = menor valor praticado, mínimo = -20% do valor pontual e máximo = +20% do valor pontual; <sup>b</sup> para as análises de sensibilidade.

A probabilidade de ocorrência do desfecho duro (probabilidade de MACE e/ou morte cardiovascular) também foi obtida por meio do desfecho indireto da alteração do LDL-c. Assim, os valores inseridos no modelo econômico foram derivados de meta-análises de braço único, baseadas nos estudos primários incluídos no PTC. Foram considerados os dados de diferença média contendo apenas os estudos que incluíram a respectivas estatinas. Os dados adotados no modelo econômico são apresentados na Tabela a seguir.

**Tabela A12.** Probabilidades incluídas na análise econômica.

Descrição	Tecnologia	Diferença média de LDL – prevenção primária (IC 95%)	Diferença média de LDL – prevenção secundária (IC 95%)
Intervenção	Ezetimiba + rosuvastatina	-85,07	-50,00
Comparador	Rosuvastatina	-72,71	-39,63
Intervenção	Ezetimiba + estatinas*	-66,00	-50,44
Comparador	Estatinas*	-56,01	-38,56

**Fonte:** elaboração própria.

**Legenda:** LDL-c: lipoproteína de baixa densidade.

**Nota:** \*termo estatina refere-se a combinação proporcional de atorvastatina, pravastatina, rosuvastatina e simvastatina.

## Resultados

Para o horizonte temporal por toda vida, a análise indicou que o tratamento com ezetimiba combinada a estatinas foi associado a um maior benefício clínico e a um maior custo total, apresenta razões de custo-efetividade incremental, acima do limiar de disposição a pagar da Conitec, não sendo consideradas custo-efetivas, conforme apresentado na tabela a seguir.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

**Tabela A13.** Custos, desfechos e razão de custo-efetividade incremental (RCEI) para a análise de custo-efetividade/utilidade.

	Rosu	Ezetimiba + rosu	Incremental	RCEI
<b>Custo (R\$)</b>	5.937	7.643	1.706	-
<b>Efetividade 1 (QALY)</b>	9,3268	9,3349	0,0081	<b>211.638</b>
<b>Efetividade 2 (AV)</b>	12,1801	12,1878	0,0078	<b>220.155</b>
	Estatinas*	Ezetimiba + estatinas*	Incremental	RCEI
<b>Custo (R\$)</b>	5.555	9.199	3.644	-
<b>Efetividade 1 (QALY)</b>	9,3250	9,3336	0,0085	<b>427.163</b>
<b>Efetividade 2 (AV)</b>	12,1804	12,1889	0,0086	<b>425.489</b>

**Fonte:** elaboração própria. **Legenda:** AV: anos de vida; QALY: anos de vida ajustado pela qualidade; RCEI: razão de custo-efetividade incremental; Rosu: rosuvastatina. **Nota:** \*termo estatina refere-se à combinação proporcional de atorvastatina, pravastatina, rosuvastatina e simvastatina.

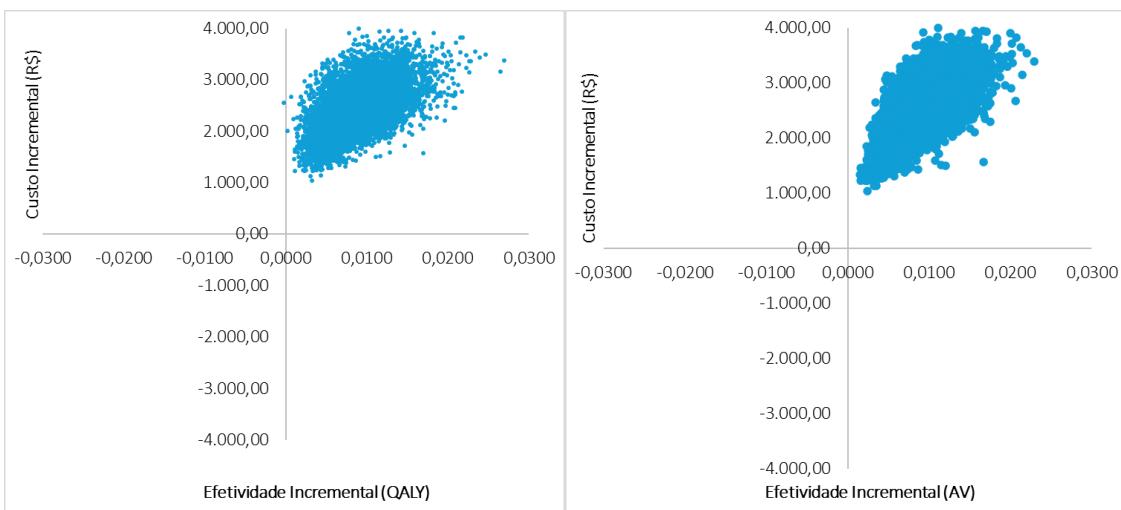
### Análises de sensibilidade

Os gráficos para a PSA são apresentados corroboram com os valores obtidos no caso-base, visto que para ambas as comparações os pontos dos gráficos de dispersão estão em sua totalidade dispostos no quadrante superior direito, demonstrando que a intervenção, em relação ao comparador, apresenta benefício clínico para o desfecho, apesar de maior custo incremental.

Além disso, a curva de aceitabilidade gerada a partir da PSA demonstra que ezetimiba combinada a rosuvastatina não apresenta probabilidade de ser custo-efetiva, considerando os valores de limiares de custo-efetividade recomendados pela Conitec<sup>209</sup>. Por outro lado, para a análise de ezetimiba combinada a qualquer estatina, incluindo rosuvastatina, a tecnologia sob investigação tem uma probabilidade de 59,9% (para QALY) e 41,3% (para AV) de ser custo-efetiva ao considerar três vezes o valor de referência, aceito para doenças graves.

Por meio das DSA foi possível observar que os valores de redução do LDL-c da intervenção é parâmetro mais significante em ambas as análises.

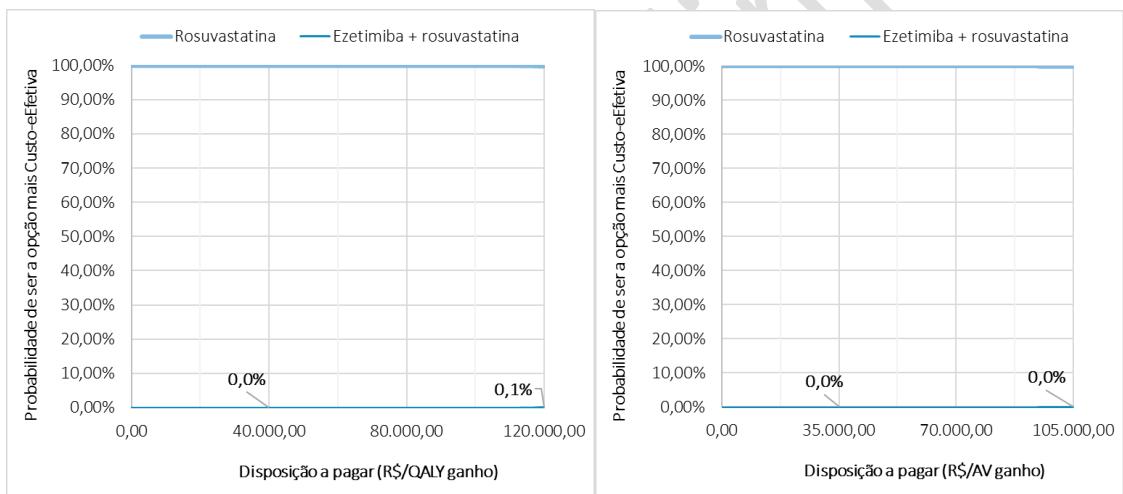
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.



**Figura A45.** Plano de custo-efetividade incremental de custo-utilidade da análise global para ezetimiba + rosuvastatina comparada a rosuvastatina.

**Fonte:** elaboração própria.

**Legenda:** AV: anos de vida; QALY: anos de vida ajustado a qualidade.

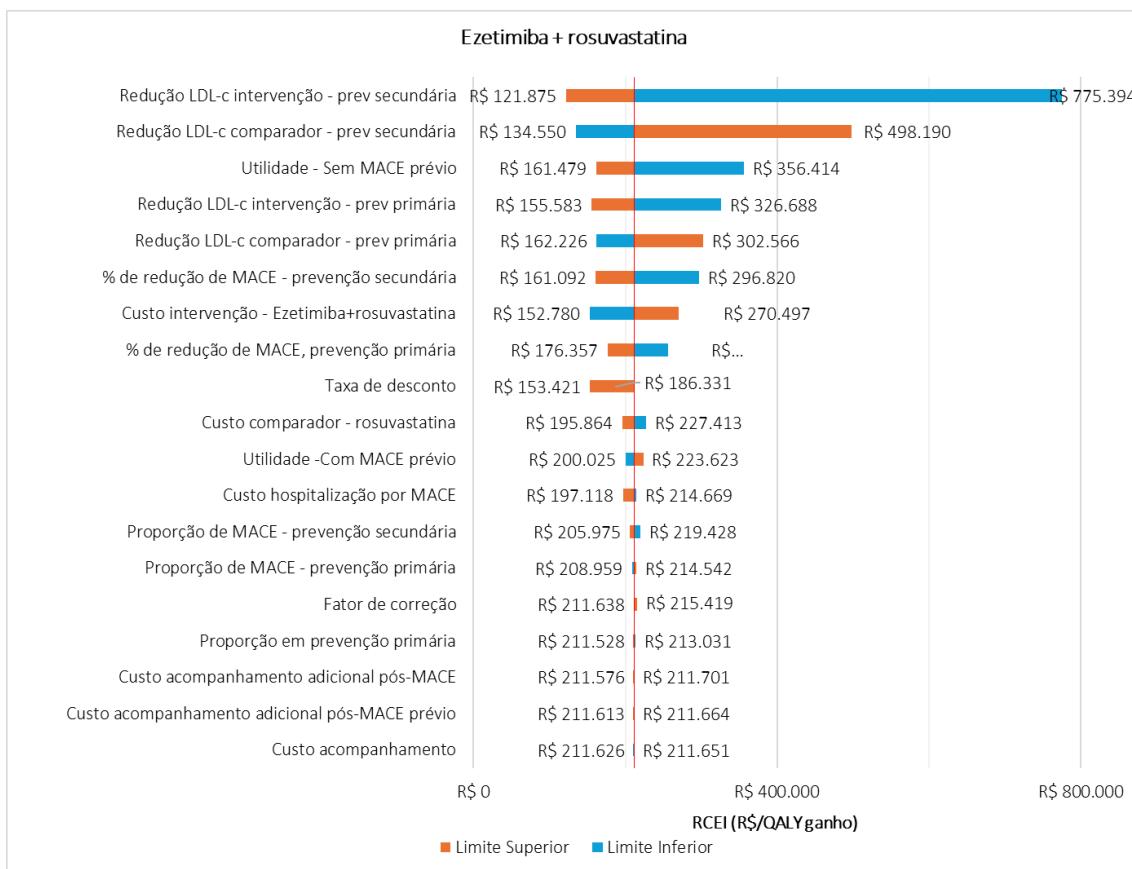


**Figura A46.** Curva de aceitabilidade para análise de custo-utilidade da ezetimiba + atorvastatina comparada a atorvastatina.

**Fonte:** elaboração própria.

**Legenda:** AV: anos de vida; QALY: anos de vida ajustado a qualidade.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.



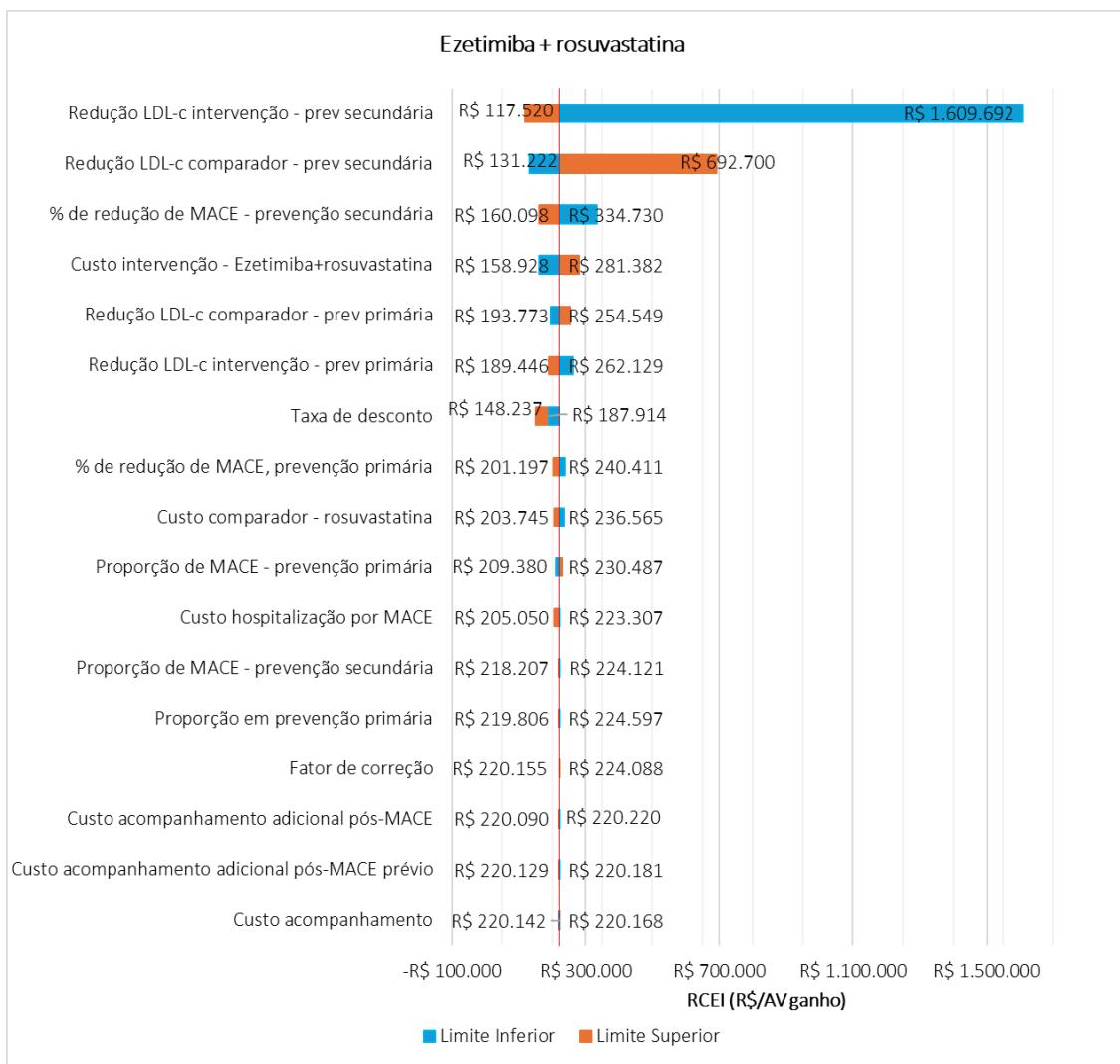
**Figura A47.** Diagrama de tornado para análise de custo-utilidade da ezetimiba + atorvastatina para anos de vida ajustados pela qualidade - QALY.

**Fonte:** elaboração própria.

**Legenda:** LDL-C: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; MACE: eventos cardiovasculares adversos maiores; QALY: anos de vida ajustado pela qualidade; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

Relatório

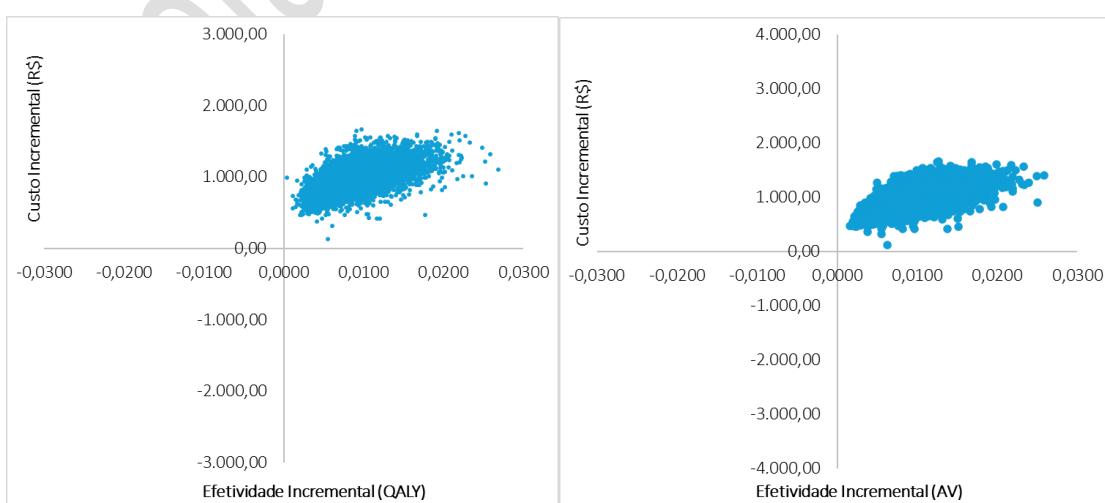
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.



**Figura A48.** Diagrama de tornado para análise de custo-utilidade da ezetimiba + atorvastatina para anos de vida - AV.

**Fonte:** elaboração própria.

**Legenda:** AV: anos de vida; LDL-C: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; MACE: eventos cardiovasculares adversos maiores; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

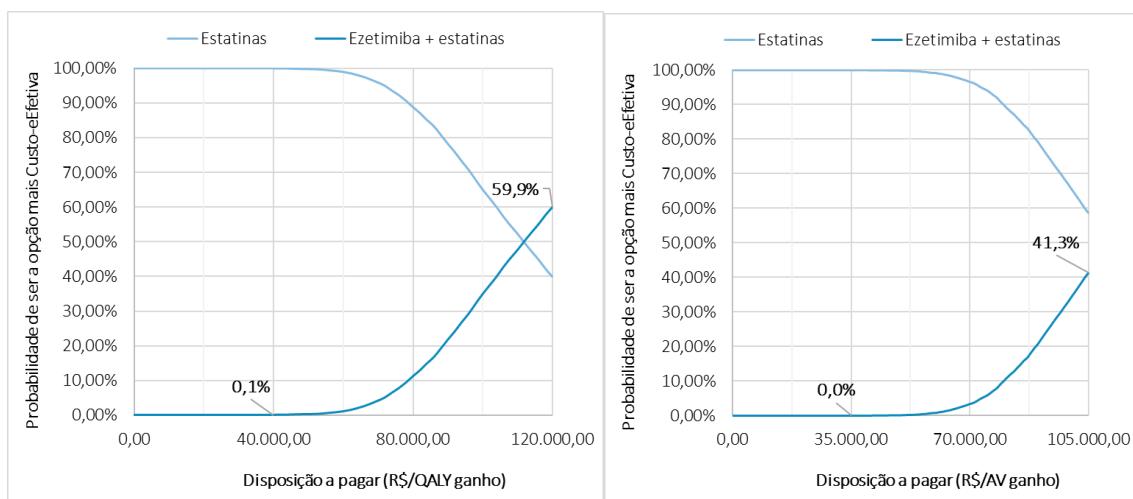


**Figura A49.** Plano de custo-efetividade incremental de custo-utilidade da análise global para ezetimiba + estatina comparada a estatina.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

**Fonte:** elaboração própria.

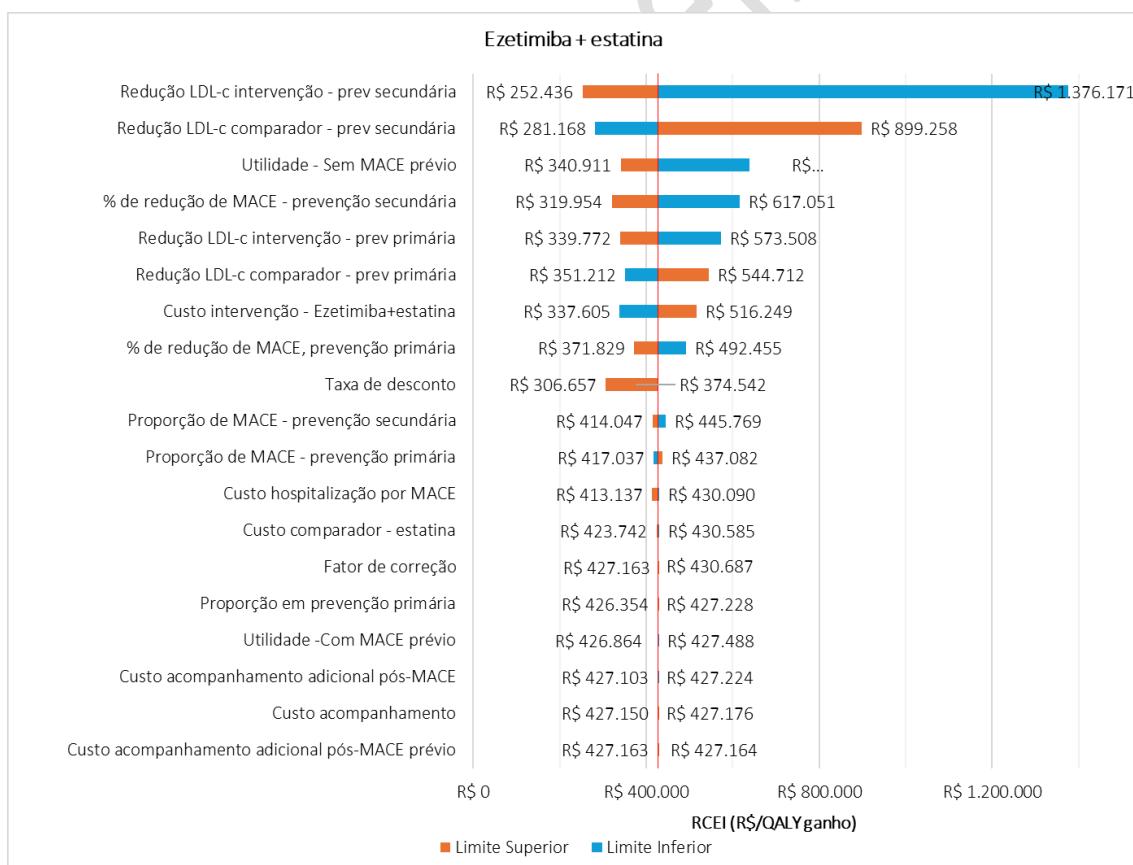
**Legenda:** AV: anos de vida; QALY: anos de vida ajustado a qualidade.



**Figura A50.** Curva de aceitabilidade para análise de custo-utilidade da ezetimiba + estatina comparada a estatina.

**Fonte:** elaboração própria.

**Legenda:** AV: anos de vida; QALY: anos de vida ajustado a qualidade.

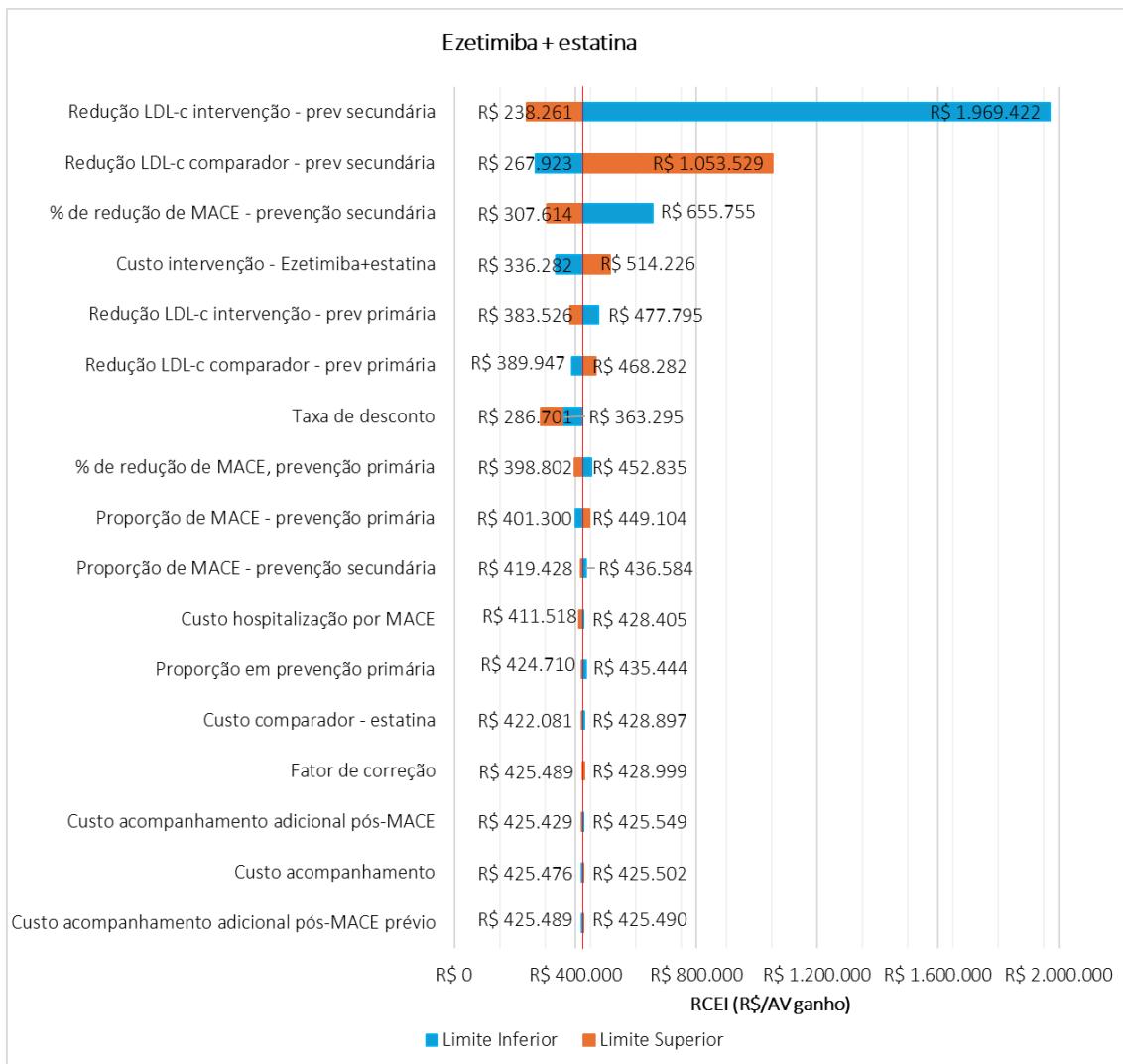


**Figura A51.** Diagrama de tornado para análise de custo-utilidade da ezetimiba + atorvastatina para anos de vida ajustados pela qualidade - QALY.

**Fonte:** elaboração própria.

**Legenda:** LDL-C: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; MACE: eventos cardiovasculares adversos maiores; QALY: anos de vida ajustado pela qualidade; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.



**Figura A52.** Diagrama de tornado para análise de custo-utilidade da ezetimiba + estatina para anos de vida - AV.

**Fonte:** elaboração própria.

**Legenda:** AV: anos de vida; LDL-C: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; MACE: eventos cardiovasculares adversos maiores; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

## Impacto orçamentário

O cenário de referência considerado, segue as mesmas premissas do cenário de referência utilizado para a análise principal, em que considerou-se o uso de atorvastatina, pravastatina e simvastatina, no entanto, adicionalmente, considera uma possível incorporação da rosuvastatina, sendo que ela estará também em crescente difusão, sendo considerado a taxa de difusão de 10% ao ano, chegando em 50% no quinto ano, conforme apresentado no quadro abaixo:

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

**Quadro A14.** Cenário de referência do market share utilizado na AIO da análise exploratória.

Cenário de referência	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
<b>Atorvastatina cálcica 10mg por comprimido</b>	1,73%	1,54%	1,35%	1,15%	0,96%
<b>Atorvastatina cálcica 20mg por comprimido</b>	8,69%	7,72%	6,76%	5,79%	4,83%
<b>Atorvastatina cálcica 40mg por comprimido</b>	9,56%	8,50%	7,44%	6,38%	5,31%
<b>Atorvastatina cálcica 80mg por comprimido</b>	1,71%	1,52%	1,33%	1,14%	0,95%
<b>Pravastatina 10mg por comprimido</b>	0,001%	0,001%	0,001%	0,001%	0,001%
<b>Pravastatina 20mg por comprimido</b>	0,013%	0,012%	0,010%	0,009%	0,007%
<b>Pravastatina 40mg por comprimido</b>	0,002%	0,002%	0,002%	0,002%	0,001%
<b>Rosuvastatina 5mg por comprimido</b>	0,75%	1,51%	2,26%	3,02%	3,77%
<b>Rosuvastatina 10mg por comprimido</b>	3,03%	6,07%	9,10%	12,13%	15,17%
<b>Rosuvastatina 20mg por comprimido</b>	5,40%	10,81%	16,21%	21,61%	27,02%
<b>Rosuvastatina 40mg por comprimido</b>	0,81%	1,62%	2,43%	3,23%	4,04%
<b>Sinvastatina 5mg por comprimido</b>	0,01%	0,01%	0,009%	0,008%	0,006%
<b>Sinvastatina 10mg por comprimido</b>	2,45%	2,17%	1,90%	1,63%	1,36%
<b>Sinvastatina 20mg por comprimido</b>	52,42%	46,59%	40,77%	34,95%	29,12%
<b>Sinvastatina 40mg por comprimido</b>	13,42%	11,93%	10,44%	8,94%	7,45%

**Fonte:** Dados extraídos do Tabnet/Datasus e BPS/SIASG em 23/07/2025 para as estatinas disponíveis no SUS; proporção para cada dose de rosuvastatina proveniente das proporções das meta-análises incluídas neste PTC.

O cenário alternativo 1 (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**) considerou uma possível incorporação da ezetimiba combinada às quatro estatinas (atorvastatina, pravastatina, rosuvastatina e sinvastatina). Desta forma, foi estimada uma taxa de difusão variando de 10% a 50% ao ano, para a introdução da ezetimiba. A proporção de entrada e saída de cada estatina, foi calculada em proporcionalidade a taxa de difusão anual, ou seja, para o ano 1 todas as estatinas perderam 10% de parcela de mercado, enquanto todas as combinações de ezetimiba + estatina ganharam 10% de parcela de mercado.

**Quadro A15.** Cenário de alternativo 1 do market share utilizado na AIO exploratória.

Cenário de alternativo 1	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
<b>Atorvastatina cálcica 10mg por comprimido</b>	1,56%	1,23%	0,94%	0,69%	0,48%
<b>Atorvastatina cálcica 20mg por comprimido</b>	7,82%	6,18%	4,73%	3,47%	2,41%
<b>Atorvastatina cálcica 40mg por comprimido</b>	8,61%	6,80%	5,21%	3,83%	2,66%
<b>Atorvastatina cálcica 80mg por comprimido</b>	1,54%	1,22%	0,93%	0,68%	0,47%
<b>Pravastatina 10mg por comprimido</b>	0,001%	0,001%	0,001%	0,000%	0,000%
<b>Pravastatina 20mg por comprimido</b>	0,01%	0,01%	0,01%	0,01%	0,00%
<b>Pravastatina 40mg por comprimido</b>	0,002%	0,002%	0,001%	0,001%	0,001%
<b>Rosuvastatina 5mg por comprimido</b>	0,679%	1,208%	1,585%	1,812%	1,887%
<b>Rosuvastatina 10mg por comprimido</b>	2,730%	4,853%	6,370%	7,280%	7,583%
<b>Rosuvastatina 20mg por comprimido</b>	4,863%	8,645%	11,347%	12,968%	13,508%
<b>Rosuvastatina 40mg por comprimido</b>	0,728%	1,294%	1,698%	1,941%	2,021%

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Cenário de alternativo 1	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Sinvastatina 5mg por comprimido	0,01%	0,01%	0,01%	0,00%	0,00%
Sinvastatina 10mg por comprimido	2,20%	1,74%	1,33%	0,98%	0,68%
Sinvastatina 20mg por comprimido	47,18%	37,28%	28,54%	20,97%	14,56%
Sinvastatina 40mg por comprimido	12,08%	9,54%	7,30%	5,37%	3,73%
Ezetimiba 10mg + Atorvastatina 10mg por comprimido	0,17%	0,31%	0,40%	0,46%	0,48%
Ezetimiba 10mg + Atorvastatina 20mg por comprimido	0,87%	1,54%	2,03%	2,32%	2,41%
Ezetimiba 10mg + Atorvastatina 40mg por comprimido	0,96%	1,70%	2,23%	2,55%	2,66%
Ezetimiba 10mg + Atorvastatina 80mg por comprimido	0,17%	0,30%	0,40%	0,46%	0,47%
Ezetimiba 10mg + Pravastatina 10mg por comprimido	0,0001%	0,0002%	0,0002%	0,0003%	0,0003%
Ezetimiba 10mg + Pravastatina 20mg por comprimido	0,001%	0,002%	0,003%	0,004%	0,004%
Ezetimiba 10mg + Pravastatina 40mg por comprimido	0,0002%	0,0004%	0,001%	0,001%	0,001%
Ezetimiba 10mg + Rosuvastatina 5mg por comprimido	0,08%	0,30%	0,68%	1,21%	1,89%
Ezetimiba 10mg + Rosuvastatina 10mg por comprimido	0,30%	1,21%	2,73%	4,85%	7,58%
Ezetimiba 10mg + Rosuvastatina 20mg por comprimido	0,54%	2,16%	4,86%	8,65%	13,51%
Ezetimiba 10mg + Rosuvastatina 40mg por comprimido	0,08%	0,32%	0,73%	1,29%	2,02%
Ezetimiba 10mg + Sinvastatina 5mg por comprimido	0,001%	0,002%	0,003%	0,003%	0,003%
Ezetimiba 10mg + Sinvastatina 10mg por comprimido	0,24%	0,43%	0,57%	0,65%	0,68%
Ezetimiba 10mg + Sinvastatina 20mg por comprimido	5,24%	9,32%	12,23%	13,98%	14,56%
Ezetimiba 10mg + Sinvastatina 40mg por comprimido	1,34%	2,39%	3,13%	3,58%	3,73%

**Fonte:** elaboração própria. **Nota:** o número de casas decimais foi ajustado para apresentar ao menos o primeiro número diferente de 0.

Adicionalmente, um cenário excludente, considerando a entrada de ezetimiba combinada a rosuvastatina especificamente também foi elaborado, considerando uma taxa de difusão variando 10% no primeiro ano a 50% no quinto ano da análise. Os dados detalhados estão apresentados no **Erro! Fonte de referência não encontrada..**

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

**Quadro A16.** Cenário de alternativo 2 do market share utilizado na AIO exploratória.

Cenário alternativo 2	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
<b>Atorvastatina cárlica 10mg por comprimido</b>	1,56%	1,23%	0,94%	0,69%	0,48%
<b>Atorvastatina cárlica 20mg por comprimido</b>	7,82%	6,18%	4,73%	3,47%	2,41%
<b>Atorvastatina cárlica 40mg por comprimido</b>	8,61%	6,80%	5,21%	3,83%	2,66%
<b>Atorvastatina cárlica 80mg por comprimido</b>	1,54%	1,22%	0,93%	0,68%	0,47%
<b>Pravastatina 10mg por comprimido</b>	0,001%	0,001%	0,001%	0,000%	0,000%
<b>Pravastatina 20mg por comprimido</b>	0,01%	0,01%	0,01%	0,01%	0,00%
<b>Pravastatina 40mg por comprimido</b>	0,002%	0,002%	0,001%	0,001%	0,001%
<b>Rosuvastatina 5mg por comprimido</b>	0,679%	1,208%	1,585%	1,812%	1,887%
<b>Rosuvastatina 10mg por comprimido</b>	2,730%	4,853%	6,370%	7,280%	7,583%
<b>Rosuvastatina 20mg por comprimido</b>	4,863%	8,645%	11,347%	12,968%	13,508%
<b>Rosuvastatina 40mg por comprimido</b>	0,728%	1,294%	1,698%	1,941%	2,021%
<b>Sinvastatina 5mg por comprimido</b>	0,01%	0,01%	0,01%	0,00%	0,00%
<b>Sinvastatina 10mg por comprimido</b>	2,20%	1,74%	1,33%	0,98%	0,68%
<b>Sinvastatina 20mg por comprimido</b>	47,18%	37,28%	28,54%	20,97%	14,56%
<b>Sinvastatina 40mg por comprimido</b>	12,08%	9,54%	7,30%	5,37%	3,73%
<b>Ezetimiba 10mg + Rosuvastatina 5mg por comprimido</b>	2,02%	4,05%	6,07%	8,09%	10,12%
<b>Ezetimiba 10mg + Rosuvastatina 10mg por comprimido</b>	6,57%	13,14%	19,71%	26,27%	32,84%
<b>Ezetimiba 10mg + Rosuvastatina 20mg por comprimido</b>	0,63%	1,25%	1,88%	2,51%	3,13%
<b>Ezetimiba 10mg + Rosuvastatina 40mg por comprimido</b>	0,78%	1,56%	2,35%	3,13%	3,91%

**Fonte:** elaboração própria. **Nota:** o número de casas decimais foi ajustado para apresentar ao menos o primeiro número diferente de 0.

Os resultados da AIO, apresentados na **Tabela A14**, para um horizonte temporal de 5 anos, nos dois cenários observa-se que a incorporação da ezetimiba, combinada as estatinas disponíveis no SUS, geraria um incremento de custo, ou seja, um impacto econômico positivo, gerando um total acumulado de aproximadamente R\$ 2,4 bilhões de reais

**Tabela A14.** Resultados da análise de impacto orçamentário exploratória.

	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)	Acumulado (5 anos) (R\$)
<b>Cenário alternativo 1</b>						
<b>Cenário de referência</b>	173.367.050	216.735.961	260.699.279	305.321.977	350.614.631	1.306.738.899
<b>Cenário alternativo 1</b>	335.335.840	541.789.050	749.749.243	959.312.607	1.170.481.595	3.756.668.335

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

<b>Impacto orçamentário</b>	<b>161.968.790</b>	<b>325.053.089</b>	<b>489.049.964</b>	<b>653.990.630</b>	<b>819.866.964</b>	<b>2.449.929.436</b>
<b>Cenário alternativo 2</b>						
<b>Cenário de referência</b>	173.367.050	216.735.961	260.699.279	305.321.977	350.614.631	1.306.738.899
<b>Cenário alternativo 2</b>	340.319.804	544.990.901	744.237.631	937.997.381	1.126.110.203	3.693.655.920
<b>Impacto orçamentário</b>	<b>166.952.754</b>	<b>328.254.940</b>	<b>483.538.352</b>	<b>632.675.403</b>	<b>775.495.572</b>	<b>2.386.917.021</b>

**Fonte:** elaboração própria.

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

## APÊNDICE 15 – Bula dos medicamentos

### EZETIMIBA

**Contraindicações:** Hipersensibilidade a qualquer componente desta medicação. Quando ezetimiba for administrada com uma estatina ou com fenofibrato, deve-se consultar a bula desse medicamento em particular. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose galactose. Contém lactose.

### Advertências e precauções:

**Enzimas Hepáticas:** Quando ezetimiba for coadministrada com uma estatina, deverão ser realizados testes de função hepática no início do tratamento e de acordo com as recomendações para a estatina.

**Musculoesquelético:** miopatia e rhabdomiólise são reações adversas conhecidas das estatinas e de outros fármacos redutores de lípides. Todos os pacientes que iniciam tratamento com ezetimiba devem ser alertados sobre o risco de miopatia e instruídos a relatar imediatamente qualquer dor, sensibilidade ou fraqueza muscular inexplicada. Ezetimiba e qualquer estatina que o paciente esteja tomando concomitantemente devem ser imediatamente descontinuados se houver suspeita de ou for comprovada a miopatia.

**Insuficiência Hepática:** em razão dos efeitos desconhecidos da exposição aumentada à ezetimiba em pacientes com insuficiência hepática moderada (escore de Child-Pugh de 7 a 9 ou grave (escore de Child-Pugh > 9), a ezetimiba não é recomendada para esses pacientes.

**Fibratos:** a coadministração da ezetimiba com fibratos - exceto o fenofibrato - não foi estudada. Portanto, a coadministração de ezetimiba e fibratos (exceto o fenofibrato) não é recomendada.

**Fenofibrato:** se houver suspeita de colelitíase em um paciente que recebe ezetimiba e fenofibrato, são indicados estudos da vesícula biliar e um tratamento hipolipemiante alternativo deve ser considerado.

**Ciclosporina:** deve-se ter cautela ao prescrever ezetimiba para pacientes que utilizam ciclosporina;

**Anticoagulantes:** se ezetimiba for acrescentada ao tratamento com varfarina, outro anticoagulante cumarínico ou fluindiona, a Razão Normalizada Internacional (*International Normalized Ratio* - INR) deve ser monitorada.

**Gravidez e Lactação:** Categoria de Risco de Gravidez C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

**Crianças:** Não estão disponíveis dados farmacocinéticos na população pediátrica < 6 anos de idade. A experiência clínica em pacientes pediátricos e adolescentes (idade entre 9 e 17 anos) limitou-se a pacientes com HFL ou sitosterolemia. Estes pacientes apresentaram um perfil de eventos adversos similar ao de pacientes adultos tratados.

Não é necessário nenhum ajuste de dose para pacientes com base nas seguintes características: sexo, raça, idosos, insuficiência renal, insuficiência hepática leve.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

## **EZETIMIBA + SINVASTATINA**

### **Contraindicações:**

- Hipersensibilidade aos princípios ativos ou a qualquer dos excipientes.
- Hepatopatia ativa ou elevações persistentes e inexplicadas das transaminases séricas.
- Quando houver necessidade de administrar ezetimiba + sinvastatina com fenofibrato, consultar sua a bula.
- Administração concomitante de inibidores potentes do CYP3A4, genfibrozila, ciclosporina ou danazol.
- Gravidez e lactação. Este medicamento é contraindicado para uso durante a gravidez e lactação. Categoria de risco X.

### **Advertências e precauções:**

**Miopatia/Rabdomiólise:** A sinvastatina, ocasionalmente provoca miopatia que se manifesta como dor, dolorimento ou fraqueza musculares e creatina quinase acima de 10 vezes o limite superior da normalidade. Algumas vezes, a miopatia apresenta-se como rabdomiólise, com ou sem insuficiência renal aguda secundária à mioglobinúria e, raramente, pode ser fatal. A exemplo de outros inibidores da HMG-CoA redutase, o risco de miopatia/rabdomiólise está relacionado à dose de sinvastatina. Todos os pacientes que iniciam tratamento com ezetimiba + sinvastatina, ou cuja dose de ezetimiba + sinvastatina está sendo aumentada, devem ser alertados sobre o risco de miopatia e orientados a relatar imediatamente qualquer dor, sensibilidade ou fraqueza muscular inexplicada. O tratamento com ezetimiba + sinvastatina deve ser descontinuado imediatamente se houver diagnóstico ou suspeita de miopatia.

**Miastenia Gravis/Miastenia Ocular:** Em poucos casos, foi relatado que as estatinas induzem um novo aparecimento ou agravam miastenia gravis ou miastenia ocular pré-existentes. Nestes casos, o medicamento deve ser descontinuado.

**Enzimas hepáticas:** Na administração concomitante de ezetimiba e sinvastatina, foram observados aumentos consecutivos das transaminases séricas  $\geq 3$  vezes o limite superior da normalidade. Recomenda-se que sejam realizadas provas funcionais hepáticas antes do início do tratamento com ezetimiba + sinvastatina e a seguir, se for clinicamente indicado. Deve ser dada atenção especial aos pacientes que apresentaram aumento dos níveis de transaminases; nesses pacientes, os exames devem ser repetidos imediatamente e realizados mais frequentemente a seguir. Se os níveis de transaminases mostrarem evidências de progressão, particularmente se aumentarem para 3 vezes o limite superior da normalidade e forem persistentes, o medicamento deve ser descontinuado. Se ocorrer lesão hepática grave com sintomas clínicos e / ou hiperbilirrubinemia ou icterícia durante o tratamento, interrompa imediatamente o tratamento. Se uma etiologia alternativa não for identificada, não reinicie o tratamento com ezetimiba + sinvastatina. A ezetimiba + sinvastatina deve ser usada com cautela em pacientes que consomem quantidades consideráveis de álcool e/ou com histórico de doença hepática.

**Insuficiência hepática:** não é recomendada para pacientes com insuficiência hepática moderada (escore de Child-Pugh de 7 a 9) ou grave (escore de Child-Pugh > 9).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

**Fibratos:** O perfil de segurança e a eficácia de ezetimiba + simvastatina com fibratos, exceto o fenofibrato, não foram estudados. Portanto a combinação de ezetimiba + simvastatina e fibratos, com exceção do fenofibrato, deve ser evitada

**Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.** A segurança da simvastatina e de ezetimiba em mulheres grávidas não foi estabelecida.

**Uso pediátrico:** O perfil de segurança e a eficácia de ezetimiba + simvastatina em pacientes de 10 a 17 anos de idade com hipercolesterolemia familiar heterozigótica foram avaliados em um estudo clínico controlado com adolescentes de ambos os sexos. Os pacientes adolescentes tratados com ezetimiba + simvastatina apresentaram perfil de eventos adversos semelhante ao de pacientes adultos tratados com ezetimiba + simvastatina. **Doses maiores que 10 + 40 mg/dia não foram estudadas nessa população.** A ezetimiba + simvastatina não foi estudada em pacientes com menos de 10 anos de idade ou em meninas na pré-menarca. O tratamento com ezetimiba + simvastatina não é recomendado em crianças < 10 anos de idade.

**Idosos:** Como a idade avançada é um fator predisponente para miopatia, deve ser prescrito com cautela a idosos.

Não é necessário nenhum ajuste de dose para pacientes com base nas seguintes características: sexo, raça, idosos, insuficiência renal, insuficiência hepática leve.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose – galactose. Contém lactose.

## EZETIMIBA + ROSUVASTATINA

### Contraindicações:

A rosuvastatina + ezetimiba é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade à rosuvastatina cálcica ou aos outros componentes da fórmula, para pacientes com doença hepática ativa, durante a gravidez, na lactação, e em mulheres com potencial de engravidar que não estão usando de métodos contraceptivos apropriados.

### Advertências e precauções:

**Fígado:** como outros inibidores da HMG-CoA redutase, deve ser usada com cautela em pacientes que consomem quantidades excessivas de álcool e/ou que tenham uma história de doença hepática. É recomendado que os testes de enzimas hepáticas sejam realizados antes e por 12 semanas após o início da terapia e no caso de qualquer elevação da dose, e depois periodicamente (por exemplo, semestralmente);

**Sistema musculoesquelético:** deve ser prescrita com precaução em pacientes com fatores de predisposição para miopatia, tais como, insuficiência renal, idade avançada e hipotireoidismo, ou situações em que pode ocorrer um aumento nos níveis plasmáticos;

**Diabetes Mellitus:** como outros inibidores da HMG-CoA redutase, foi observado em pacientes tratados com a rosuvastatina um aumento dos níveis de HbA1c e de glicose sérica e,

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

em alguns casos, estes aumentos podem exceder o limiar para o diagnóstico do diabetes, principalmente em pacientes com alto risco de desenvolvimento do diabetes mellitus.

**Gravidez:** Categoria X de risco na gravidez. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

**Amamentação:** não deve ser utilizado na lactação.

**Advertências e precauções especiais de utilização:** Este medicamento contém lactose não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

**Reações adversas:** como ocorre com outros inibidores da HMG-CoA redutase, a incidência de reações adversas ao fármaco tende a aumentar com a elevação da dose.

**Eventos adversos:** Os efeitos colaterais relatados nos estudos clínicos do uso de rosuvastatina, estão apresentados a seguir:

- **Comuns (podem afetar mais de 10% dos pacientes):** cefaleia, mialgia, astenia, constipação, vertigem, náusea e dor abdominal.
- **Incomuns (podem afetar entre 1% e 10% dos pacientes):** prurido, exantema e urticária.

**Rara:** miopatia (incluindo miosite), reações de hipersensibilidade (incluindo angioedema), rabdomólise e pancreatite.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

## APÊNDICE 16 – Patentes

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa *Cortellis™ – Clarivate Analytics*<sup>1</sup>, *Espacenet* (base de dados do Escritório Europeu de Patentes – EPO)<sup>2</sup>, *PatentScope* (base de dados da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI)<sup>3</sup>; INPI (Instituto Nacional de Propriedade Industrial)<sup>4</sup> e *Orange Book* (base de dados da *Food and Drug Administration* – FDA)<sup>5</sup>, a fim de localizar potenciais patentes relacionadas ao produto e a formulação dos medicamentos. A busca foi realizada em 06 de março de 2025, utilizando as seguintes estratégias de busca:

- (1) Cortellis e *Orange book*: foram utilizadas as palavras chaves: ["\"ezetimibe\"]"]
- (2) *Espacenet*; *PatentScope*: número do depósito do documento de patente internacional.
- (3) INPI: número de depósito do documento de patente nacional.

Foram levados em conta documentos de patente que estão ativos para a tecnologia, oriundos da pesquisa citada, sendo que informações sobre documentos que estão em avaliação ou em domínio público no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) foram desconsideradas.

Para a tecnologia ezetimiba, foram identificados 7 (sete) documentos patentários vigentes, porém os documentos de patentes (PI0412219, PI9612998, PI0210866) estão “*sub judice*” na base de patentes do INPI, como demonstrado na **Tabela 1**.

**TABELA 1.** Patentes vigentes para a tecnologia ezetimiba depositadas no INPI.

Número do Depósito no INPI	Título	Titular	Prazo de Validade	Tipo de patente
BR112012002069	Processo para a fabricação de um granulado contendo ezetimibe microcristalino	Egis gyógyszergyár nyilvánosan működő részvénnytársaság (HU)	24/02/2030	Formulação <sup>(a)</sup>
BR112015006305	Composições farmacêuticas para prevenir e/ou tratar dislipidemia e para aumentar o colesterol de HDL	Kowa Company, LTD. (JP)	27/09/2033	Combinação de fármacos <sup>(b)</sup> ; novo uso <sup>(d)</sup>
BR112016013908	Preparado de combinação farmacêutica compreendendo rosuvastatina, ezetimiba, amido glicolato de sódio e hidróxi propil celulose pouco substituída	Alvogen Korea Co.,LTD. (KR)	18/12/2034	Combinação de fármacos <sup>(b)</sup> ; formulação <sup>(a)</sup>
BR112019004269	Comprimido oral compreendendo rosuvastatina e ezetimiba e seu método de preparação	Sanofi (FR)	31/08/2037	Combinação de fármacos <sup>(b)</sup> ; formulação <sup>(a)</sup>
PI9611401 “Sub judice”	2-azetidinonas substituídas com açúcar úteis como agentes hipocolesterolêmicos, composição farmacêutica e kit contendo as mesmas .	Merck Sharp & Dohme Corp. (US)	29/10/2016	Produto (derivado) <sup>(e)</sup>
PI9612998 “Sub judice”	2-azetidinonas substituídas com açúcar úteis como agentes hipocolesterolêmicos, composição farmacêutica e kit contendo as mesmas.	Merck Sharp & Dohme Corp. (US)	29/10/2016	Produto (derivado) <sup>(e)</sup>

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

PI0210866 "Sub judice"	Compostos beta-amino tetra-hidroimidazo (1,2-a) pirazina e tetra-hidrotriazolo (4,3-a) pirazina, usos dos mesmos e composição farmacêutica	Merck Sharp & Dohme LLC (US)	05/07/2022	Combinação de fármacos <sup>(b)</sup> ; produto <sup>(c)</sup>
---------------------------	--	------------------------------	------------	--

Formulação<sup>(a)</sup> - Formulações de compostos existentes, métodos de preparação de formulações, etapas de processamento desde o composto "bruto" até a formulação final, tecnologias relacionadas à modificação da farmacocinética e estabilidade/toxicidade do medicamento. Combinação de fármacos<sup>(b)</sup> - Uso de uma combinação de medicamentos para tratamento. Produto<sup>(c)</sup> - Novas moléculas pequenas com atividade terapêutica. Não inclui compostos que são usados apenas como intermediários ou moléculas grandes (proteínas, polinucleotídeos etc.), novos sais, enantiômeros ou modificações de compostos previamente conhecidos. Novo uso<sup>(d)</sup> - Novo uso de um composto existente para tratar uma doença (também conhecido como "método de tratamento"); Produto (derivado)<sup>(e)</sup> - Novos sais, enantiômeros ou modificações de compostos previamente conhecidos. A mesma molécula básica deve ser a entidade terapêutica. FONTE: Cortellis Inteligente<sup>1</sup> e INPI<sup>4</sup>

Vale lembrar que, a partir do ato da concessão, se configura o direito exclusivo, que terá sua vigência contada a partir da data do depósito do pedido (art. 40, Lei nº 9.279/1996)<sup>6</sup>, e confere ao titular o direito de impedir terceiro, não autorizado por ele, de produzir, usar, colocar à venda, vender, importar, produto objeto de patente ou processo ou produto obtido por processo patenteado, sob pena de sanções civis e penais, de acordo com as prerrogativas e limitações previstas no art. 42 da Lei nº 9.279/1996<sup>6</sup>.

A Lei concede ao titular de uma patente a exclusividade de exploração da sua tecnologia em todo território nacional até que o objeto protegido se torne de domínio público, seja pelo fim da sua vigência, desistência do titular em mantê-la vigente ou por uma decisão transitada em julgado que considere a patente nula<sup>7</sup>.

É sobremodo importante ressaltar nesse contexto que a restrição não se aplica aos atos praticados por terceiros com finalidade experimental, relacionados a estudos ou pesquisas científicas ou tecnológicas, à produção de informações, dados e resultados de testes, visando à obtenção do registro de comercialização, no Brasil ou em outro país, para a exploração e comercialização do produto objeto da patente após a expiração da vigência (incisos II e VII do art. 43 da Lei de Propriedade Industrial – LPI)<sup>6</sup>.

## Referências

1. Cortellis Competitive Intelligence. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>. Acesso em 27 de mar. de 2025.
2. EPO. European Patent Office. Disponível em [https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en\\_EP](https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP). Acesso em 27 de mar. de 2025.
3. WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. Acesso em 27 de mar. de 2025.
4. INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em <https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login>. Acesso em 27 de mar. de 2025.
5. ORANGE BOOK. Disponível em <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>. Acesso em 27 de mar. de 2025.
6. LEI Nº 9.279, DE 14 DE MAIO DE 1996. Disponível em [https://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/l9279.htm](https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9279.htm). Acesso em 27 de mar. de 2025.
7. LEI Nº 10.196, DE 14 DE FEVEREIRO DE 2001. Disponível em [https://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/leis\\_2001/l10196.htm](https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/leis_2001/l10196.htm). Acesso em 27 de mar. de 2025.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.



MINISTÉRIO DA  
SAÚDE



DISQUE  
SAÚDE **136**