

**NOTA TÉCNICA Nº 01/2022**  
**NÚCLEO DE AVALIAÇÃO TECNOLÓGICA EM SAÚDE**  
**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE SÃO CARLOS**  
**NATS-HU-UFSCAR**

**PROCESSO SEI:** 23763.001023/2022-29

**DATA:** 05/10/2022

**ASSUNTO:** Comparação das estatinas para pacientes no HU-UFSCar

**GRUPO ELABORADOR:** Gerhard da Paz Lauterbach; Elaine Gomes da Silva; Renata P B Vanelli; Tatiane Garcia do Carmo; Bárbara Martins Lima; Meliza Goi Roscani; Cristina Helena Bruno

## SUMÁRIO

1. DEMANDA .....	3
2. CONTEXTO .....	3
3. PERGUNTA ESTRUTURADA.....	4
4. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA SOLICITADA.....	4
5. REGULAMENTAÇÃO SANITÁRIA .....	7
6. SEGURANÇA .....	8
7. APLICABILIDADE .....	10
8. ESTUDOS ENVIADOS PELO DEMANDANTE.....	10
9. MÉTODOS DE BUSCA.....	11
10. AVALIAÇÃO ECONÔMICA .....	14
11. LIMITAÇÕES.....	20
12. PARECER.....	21
13. REFERÊNCIAS.....	22
14. APÊNDICES .....	25

## 1. DEMANDA

Avaliação do custo-efetividade de estatinas de alta potência, como a atorvastatina ou rosuvastatina, para que possam ser incorporadas no elenco de medicamentos padronizados do HU-UFSCar, considerando o perfil assistencial do hospital. Todos os relatores dessa nota técnica afirmam não ter conflitos de interesse.

## 2. CONTEXTO

As estatinas são medicamentos inibidores da HMG-CoA redutase usados como redutores do colesterol, principalmente às custas da fração LDL-colesterol, com potencial de redução de risco de eventos cardiovasculares em pacientes de alto risco cardiovascular.

As medicações pertencentes à classe das estatinas podem diferir em propriedades farmacocinéticas, coeficiente de hidrofobicidade, via de metabolização, meia-vida plasmática e eficácia na diminuição de níveis séricos de colesterol. Além disso, o risco de efeitos colaterais e benefício na diminuição dos eventos cardiovasculares podem diferir com as diferentes classes e doses das medicações.

Coorte brasileira demonstrou prevalência de dislipidemia às custas de LDL colesterol em de cerca de 38% dos adultos menores de 60 anos e 48% dos maiores de 60 anos, além de hipertrigliceridemia em 37% dos menores de 60 anos e 41% dos maiores de 60 anos, sugerindo grande importância da doença no cenário nacional.

Atualmente, o Hospital universitário conta com a sinvastatina como estatina padronizada para os pacientes internados. Mensalmente são utilizados 300 a 500 comprimidos de sinvastatina 20mg, sendo o custo médio do medicamento de 0,13 centavos por comprimido. O preço médio da atorvastatina 20mg adquirida em filiais da rede EBSEH foi de 48 centavos por comprimido (variando de 0,34 a 0,60 reais), enquanto o preço da rosuvastatina 10mg oscilou entre 0,30 a 1,73 reais por comprimido.

Seguindo recomendações de literatura sobre uso de estatinas, sugeriu-se a dose máxima de 40mg para sinvastatina, que seria considerada como de potência média na redução de níveis séricos de colesterol. Entretanto, para pacientes de alto risco cardiovascular ou com aterosclerose manifesta (acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio ou doença arterial periférica, por exemplo), sugere-se o uso de estatina de alta potência, como atorvastatina em doses a partir de 40mg e rosuvastatina a partir de 20mg – medicações não disponíveis no elenco do hospital.

Dessa forma foi solicitada à equipe do NATS que fizesse a análise comparativa de eficácia, risco de efeitos colaterais, além de análise de custo-efetividade com relação à inclusão de uma dessas medicações no elenco do hospital. Essa análise seria utilizada para a elaboração de parecer técnico científico.

### 3. PERGUNTA ESTRUTURADA

A atorvastatina ou rosuvastatina é mais eficiente para pacientes hospitalizados com evento cardiovascular ou cerebrovascular agudos, quando comparadas à sinvastatina?

<b>P (população)</b>	<b>I (intervenção)</b>	<b>C (comparador)</b>	<b>O (desfecho)</b>
Adultos hospitalizados com evento cardiovascular ou cerebrovascular	Atorvastatina ou Rosuvastatina	Sinvastatina	Mortalidade ou novo evento

### 4. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA SOLICITADA

#### **4.1. Atorvastatina**

**Indicações (bula Lipitor®, acesso em 13/09/2022) (1)**

Indicada de forma adjunta à dieta para tratamento de pacientes com níveis elevados de colesterol total (CT), lipoproteína de baixa densidade (LDL-C),

apolipoproteína B (apo B) e triglicérides (TG) e para aumentar níveis da lipoproteína de alta densidade (HDL-C) em pacientes com hipercolesterolemia primária, hiperlipidemia combinada (mista), níveis elevados de triglicérides sérico e para pacientes com disbetalipoproteinemia que não respondem adequadamente à dieta.

Indicada na redução de colesterol total e lipoproteína de baixa densidade em paciente com hipercolesterolemia familiar homozigótica, quando a resposta à dieta e outras medidas não farmacológicas não forem adequadas.

Em pacientes com doença cardiovascular e/ou dislipidemia é indicada na síndrome coronária aguda (angina instável e infarto do miocárdio não transmural – sem onda Q) para prevenção secundária do risco combinado de morte, infarto do miocárdio não fatal, parada cardíaca e re-hospitalização de pacientes com angina de peito.

Prevenção de complicações cardiovasculares. Para pacientes sem evidência clínica de doença cardiovascular, com ou sem dislipidemia, mas que apresentam múltiplos fatores de risco para doença coronariana ou história familiar de doença coronariana precoce a atorvastatina é indicada para redução de risco da doença coronariana fatal e infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral, procedimentos de revascularização e angina de peito. Para pacientes com doença cardíaca coronariana clinicamente evidente, a atorvastatina é indicada para a redução do risco de infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral fatal e não fatal, procedimentos de revascularização, hospitalização por insuficiência cardíaca congestiva e angina.

Em pacientes pediátricos (10-17 anos) também é indicada como adjuvante à dieta para redução dos níveis de colesterol total, lipoproteína de baixa densidade e apolipoproteína B em meninas (pós-menarca) e meninos com hipercolesterolemia familiar heterozigótica se, após teste adequado de terapia dietética os níveis de LDL-C continuarem  $\geq 190$  mg/dL ou de  $\geq 160$ mg/dL e houver histórico familiar positivo para doença cardiovascular prematura ou presença de dois ou mais fatores de risco cardiovascular no paciente pediátrico.

## **Apresentações**

Comprimidos revestidos

10, 20, 80mg, embalagens com 10, 20, 30, 60 e 90 comprimidos;

40mg, embalagens com 7, 10, 20, 30, 60 e 90 comprimidos;

Uso oral.

Uso adulto e pediátrico (> 6 anos)

## **Contraindicações**

- Doença hepática ativa ou elevação de transaminases persistente, superior a até três vezes o limite superior da normalidade;
- Gestantes, lactantes e mulheres em idade fértil que não estejam em uso de método contraceptivo.

## **4.2. Rosuvastatina**

### **Indicações (bula Crestor<sup>®</sup>, acesso em 13/09/2022)(2)**

A rosuvastatina deve ser usada como adjuvante à dieta quando a resposta à dieta e exercícios é inadequada.

#### Pacientes adultos com hipercolesterolemia - indicação

Redução do LDL-C colesterol, colesterol total e triglicérides; aumento do HDL-C colesterol em pacientes com hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica e não familiar) e dislipidemia mista. Nestas populações a rosuvastatina também reduz a apo B, não-HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG, a razão LDL-C/HDL-C, razão C-total/HDL-C, razão não-HDL-C/HDL-C, apo-B/apo A-1, e aumenta a apo A-1 nestas populações;

Tratamento da hipertrigliceridemia isolada;

Redução do colesterol total e LDL-C em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica, tanto isoladamente como adjuvante na dieta e a outros tratamentos de redução de lipídeos, se tais tratamentos não forem suficientes;

Retardamento ou redução da progressão da aterosclerose.

#### Crianças e adolescentes (6-17 anos) – indicação

Redução do colesterol total, LDL-C e apo B em pacientes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica.

#### **Apresentações**

Comprimidos revestidos

5mg, embalagens com 10, 30, 60 e 90 comprimidos;

10, 20 e 40mg, embalagens com 10, 30 e 100 comprimidos;

Uso oral.

Uso adulto e pediátrico (> 6 anos)

#### **Contraindicações**

- Doença hepática ativa;
- Gestantes, lactantes e mulheres em idade fértil que não estejam em uso de método contraceptivo.

## 5. REGULAMENTAÇÃO SANITÁRIA

#### **Registro ANVISA**

**Lipitor®.** Registro na ANVISA número 188300084, data do registro 25/02/2004, vencimento 04/2028. Categoria regulatória: similar, princípio ativo atorvastatina cálcica, empresa detentora do registro: Mylan Laboratórios Ltda.

**Crestor®.** Registro na ANVISA número 1161180200, data do registro 30/08/2021, vencimento 02/2029. Categoria regulatória: novo, princípio ativo rosuvastatina cálcica, empresa detentora do registro: Astrazeneca do Brasil Ltda.

## 6. SEGURANÇA

### Atorvastatina

**Quadro 1:** Eventos adversos previstos em bula (Lipitor®)(1)

Eventos identificados em ECRs controlados por placebo		Experiência pós-comercialização
Eventos mais frequentes (>1%)	Demais eventos	
Nasofaringite; Hiperglicemia; Dor faringolaríngea; Epistaxe; Diarreia, náusea, dispepsia, flatulência; Artralgia; Dor nas extremidades; Dos musculoesquelética; Espasmos musculares; Mialgia; Edema articular; Alterações nas funções hepáticas; Aumento da creatina fosfoquinase sanguínea.	Pesadelo; Visão turva; Tinido (ouvido/labirinto); Desconforto abdominal; Eructação; Hepatite; Colestase; Urticária; Fadiga muscular; Cervicalgia; Mal-estar; Febre; Células brancas na urina.	Trombocitopenia; Reações alérgicas (incluindo anafilaxia); Ruptura do tendão; Aumento de peso; Hipoestesia; Amnésia; Tontura; Disgeusia; Pancreatite; Síndrome de Stevens-Johnson; Necrólise epidérmica tóxica; Angiodema; Eritema multiforme; Rash bolhoso; Rabdomiólise; Miopatia necrosante autoimune; Miosite; Dor nas costas; Dor no peito; Edema periférico; Fadiga.

Em pacientes pediátricos tratados com atorvastatina os efeitos adversos apresentaram perfil semelhante aos pacientes do grupo placebo. Os efeitos adversos mais comuns apresentados em ambos os grupos, independente da causalidade, foram as infecções.

### Rosuvastatina

**Quadro 2:** Eventos adversos previstos em bula (Crestor®)(2)

Eventos identificados em ECRs		Pós-comercialização
Comuns $\geq 1/100$ e $< 1/10$	Outros	
Cefaleia; Mialgia; Astenia; Constipação; Vertigem; Náusea; Dor abdominal.	Aumento das transaminases hepáticas; Aumento da creatina quinase; Aumento da HbA1c; Proteinúria; Faringite;	Trombocitopenia; Icterícia; Hepatite; Aumento das transaminases; Astralgia; Miopatia necrotizante imunomediada;
<b>Incomuns <math>\geq 1/1000</math> e <math>&lt; 1/1000</math></b>	Infecções de vias aéreas superiores; Rinite; Sinusite.	Perda de memória; Rabdomiólise; Neuropatia periférica; Depressão;
<b>Raros <math>\geq 1/10.000</math> e <math>&lt; 1/1.000</math></b>		Distúrbios do sono; Ginecomastia; Erupção cutânea à droga associada à eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS);
Miopatia; Reações de hipersensibilidade (incluindo angiodema); Rabdomiólise; Pancreatite.		

Na população de crianças e adolescentes (6-17 anos) o perfil de segurança da rosuvastatina é semelhante ao adulto. Contudo, as elevações de CK e sintomas musculares após exercício ou aumento da atividade física foram observados com maior frequência em estudos clínicos com crianças e adolescentes.

## 7. APLICABILIDADE

O uso da atorvastatina e da rosuvastatina poderia ser indicado para alguns perfis principais de pacientes usuários do HU-UFSCar, em regime de internação no pronto atendimento/ enfermarias/ UTI:

1) Pacientes portadores de dislipidemia sem doença cardiovascular grave ou aterosclerose manifesta, sendo as medicações utilizadas como forma de tratamento da dislipidemia e prevenção primária de eventos cardiovasculares. Atorvastatina e rosuvastatina poderiam ser indicadas por uso prévio de tais medicações pelo paciente, intolerância ao uso da sinvastatina (principalmente por mialgia ou miosite associada) ou ainda por falha prévia na tentativa de atingir metas terapêuticas do tratamento da dislipidemia apenas com sinvastatina (3).

2) Pacientes portadores de aterosclerose manifesta, com alto risco cardiovascular (como pacientes com coronariopatia, AVC ou AIT prévios, obstrução grave de carótidas ou arterial periférica), como forma de prevenção secundária de eventos, sendo indicado pela literatura o uso de estatinas de alta potência (como atorvastatina a partir de 40mg/d ou rosuvastatina a partir de 20mg/d) (4).

3) Pacientes com doenças cardiovasculares se manifestando de forma aguda, como síndromes coronarianas agudas, AVC ou AIT em fase aguda. Nessas situações, as estatinas de alta potência poderia ser indicadas também como forma de prevenção secundária de eventos cardiovasculares e, potencialmente, diminuição de outros eventos de importância clínica (5).

O presente documento visa avaliar a possibilidade de padronização de estatina de alta potência especialmente para os pacientes com perfil 2 ou 3, nos quais a indicação de literatura parece mais contundente.

## 8. ESTUDOS ENVIADOS PELO DEMANDANTE

O demandante não enviou estudos evidenciando a indicação.

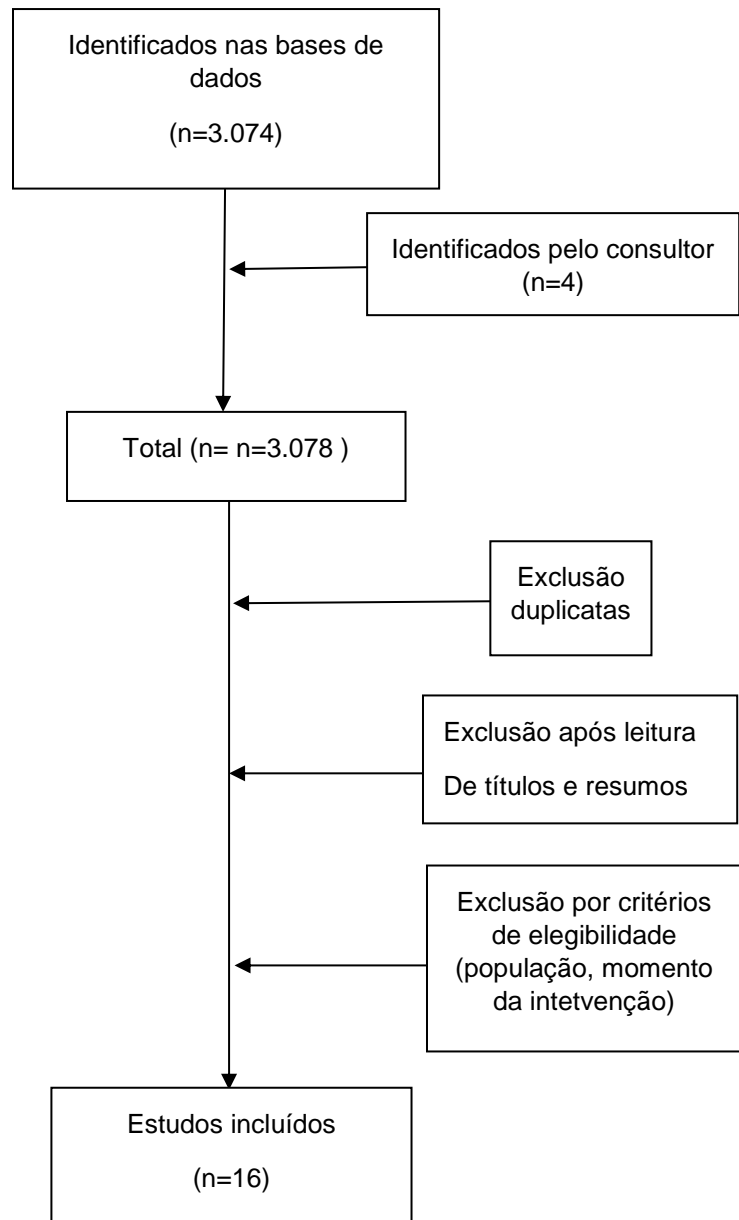
## 9. MÉTODOS DE BUSCA

Foram realizadas estratégias de buscas de alta sensibilidade nas bases de dados EMBASE, PUBMED, LILACS, COCHRANE. Foram também incluídos estudos enviados pelo especialista da área e realizada busca ativa a partir das referências (APENDICE 1).

Foram identificados 3074 estudos que foram inseridos no RAYYAN. Foram identificadas as revisões sistemáticas e os ensaios clínicos randomizados controlados e excluídas as duplicatas. Os estudos foram distribuídos entre quatro membros para seleção por título e resumo para serem incluídos ou não, e posterior leitura na íntegra.

Para a coleta de dados, foi construído conjuntamente uma ferramenta com os critérios de seleção e de extração de dados (APENDICE 2) Este instrumento foi construído com base no instrumento de “Seleção de Estudos da COCHRANE”. A coleta dos dados, foi realizada por quatro membros independentes.

**Figura 1:** Fluxograma da identificação e seleção dos estudos.



## **Síntese dos estudos**

Após a leitura dos artigos completos, sendo esses compostos principalmente por revisões sistemáticas com metanálise, destacamos algumas informações encontradas:

- O uso de estatinas de alta potência tem impacto adicional na redução de níveis séricos de colesterol, especialmente da fração LDL (6);

- Alguns estudos demonstraram resultados semelhantes entre si: o uso de estatinas de alta potência (Atorvastatina 40-80mg, rosuvastatina 20-40mg, sinvastatina 80mg) levou a redução de risco de morte por todas as causas, quando comparado a estatinas de baixa potência ou placebo (7, 8, 9,10, 11, 12). Resultados semelhantes foram encontrados em pacientes com necessidade de revascularização cirúrgica e enxerto de veia safena (13). Tal efeito não foi tão claro para pacientes com doença arterial coronariana estável (7), sendo sugerido a indicação caso a caso.

- Revisões sistemática da Cochrane comparando terapias com estatinas em fase aguda de acidentes vasculares cerebrais (AVC) ou ataques isquêmicos transitórios (AIT) não evidenciaram redução clara de desfechos (14). Outra revisão sistemática também não conseguiu evidenciar benefícios claros do uso de estatinas de alta potência nessa população (15).

## **Resultados preliminares**

Dessa forma, a análise de literatura aqui resumida sugere a recomendação de estatinas de alta potência para pacientes internados por síndromes coronarianas agudas de forma contundente, com evidências mais fracas para benefício a curto e médio prazo para pacientes internados por AVC isquêmico ou AIT, ou ainda para pacientes com coronariopatia estável internados por outros motivos.

## 10. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Devido à ausência de recursos para a realização de um estudo de custo-efetividade e ao fato de já existirem relatos desses estudos na literatura, optou-se por realizar avaliação econômica de custo-minimização seguida de avaliação de impacto orçamentário, de modo que o demandante, a partir das evidências de eficácia apresentadas e demais elementos inerentes às terapias avaliadas, possa avaliar os cenários e o impacto que a incorporação da tecnologia poderia gerar.

Um dos relatos de estudo de custo-efetividade entre sinvastatina e atorvastatina foi realizado na Tailândia, devido à limitação do uso de atorvastatina para grupos específicos de pacientes naquele país. No cenário estudado foi considerado o uso de atorvastatina tanto na prevenção primária quanto secundária. Os resultados mostraram que a atorvastatina se mostrou custo-efetiva, sob a perspectiva da sociedade tailandesa (16).

As análises aqui realizadas consideraram a informação de consumo mensal de sinvastatina fornecida pelo demandante. Logo, há importante limitação quanto à indicação do uso da sinvastatina, visto que não é possível determinar qual a fração de sinvastatina foi direcionada para prevenção primária ou secundária. Da mesma forma, não é possível determinar se o paciente que recebeu a sinvastatina, conforme meta terapêutica, possuía necessidade de estatina de baixa, média ou alta intensidade.

A avaliação de custo-minimização foi realizada considerando as recomendações contidas no Checklist CHEERS 2022 (17). Para essa avaliação, o público-alvo considerado foram os pacientes com indicação do uso de estatinas para prevenção secundária, no contexto do HU-UFSCar. A perspectiva do estudo é a do hospital, como prestador de serviço. O comparador considerado foi a atorvastatina, sendo o tratamento padrão a sinvastatina. O horizonte temporal e taxa de descontos não se aplicam ao estudo. Os desfechos foram considerados equivalentes para a presente análise. Foram considerados apenas custos diretos com o medicamento, visto que os demais custos

associados estão presentes nos dois cenários considerados. A mensuração dos custos é apresentada considerando a moeda oficial brasileira (real – R\$). Os custos de sinvastatina foram fornecidos pelo demandante.

O custo do medicamento comparador desconsiderou a rosuvastatina devido às limitações das suas indicações previstas em bula, com relação à prevenção secundária, visto que, conforme aponta a CONITEC, medicamentos não licenciados para a indicação específica demandada não são avaliados para incorporação no âmbito do SUS. Contudo, destacamos que foi realizado o levantamento dos custos de rosuvastatina 20mg, identificando grande variabilidade nas faixas de preço praticadas, e, quando comparado preço com atorvastatina 40mg (dose-equivalente), foram observados preços até dez vezes acima dos preços praticados para atorvastatina e sinvastina.

O custo da atorvastatina é apresentado como média ponderada, desvio padrão, valor máximo e mínimo encontrados, a partir da consulta das três últimas compras registradas no Banco de Preços em Saúde (BPS)(18) e as três últimas compras registradas no Painel de Preços(19). Para esta análise foram excluídas compras registradas com dispensa de licitação.

A avaliação de impacto orçamentário (AIO) foi realizada a partir das recomendações contidas nas Diretrizes Metodológicas para análise de impacto orçamentário (2012). Contudo, devido às particularidades do HU-UFSCar, com relação à implementação de novos serviços e novos leitos nos setores já em funcionamento, conforme planejamento do hospital, uma avaliação considerando o horizonte temporal de três a cinco anos, conforme recomendado, não foi realizada.

Ademais, informações como prevalência de pacientes que necessitam de prevenção secundária com estatina no HU não estão disponíveis, logo, a avaliação baseou-se exclusivamente no atual consumo mensal de sinvastatina. Novas evidências e novas taxas poderão demandar a necessidade de novas análises.

A fim de reduzir o impacto da ausência desses parâmetros na análise econômica, considerou-se a dose equivalente de atorvastatina para 20mg de sinvastatina, a saber, 10mg de atorvastatina, cuja redução de LDL esperada com a dose de ambos os medicamentos, seja > 30% e menor que 50%. Assim, a comparação direta dos custos associada ao consumo mensal de ambos os medicamentos seria mais verossímil.

Ademais, além da estratégia de comparação por dose equivalente para minimizar a inconsistência na análise, optou-se ainda por realizar a avaliação do impacto orçamentário considerando cenários alternativos, ou seja, englobando análise de sensibilidade uni e bivariada.

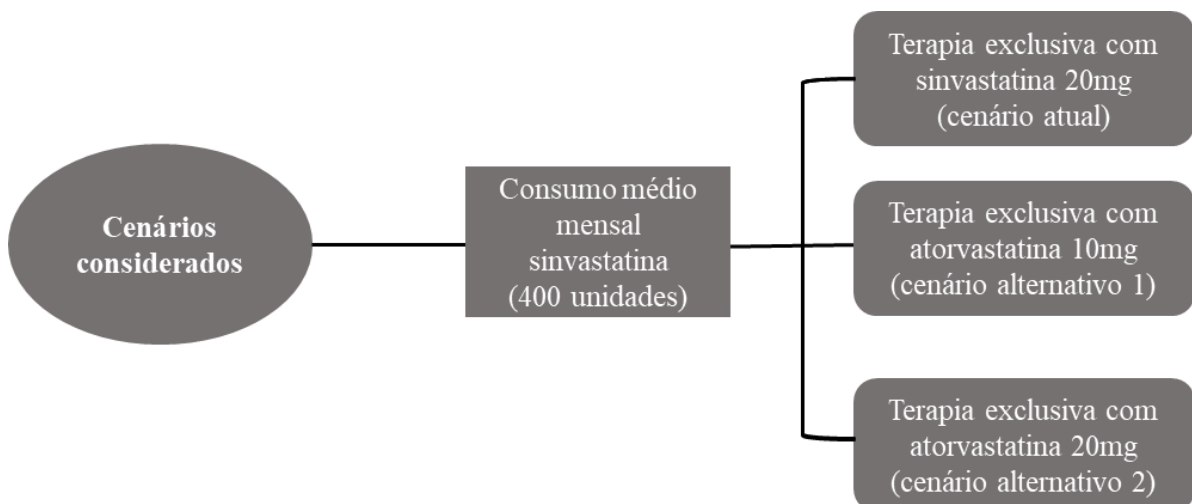
**Quadro 3:** Custo de atorvastatina por unidade (comprimidos de 10mg e 20mg) - Banco de Preços em Saúde (BPS) e Painel de Preços (PP). Consulta realizada em 29/09/22.

<b>Custo atorvastatina por unidade</b>							
<b>Comprimido, 10mg)</b>							
<b>Valor (R\$)</b>	<b>Unidades compradas</b>	<b>Data da compra</b>	<b>Fonte</b>	<b>Média ponderada (R\$)</b>	<b>Desvio padrão (R\$)</b>	<b>Valor mínimo (R\$)</b>	<b>Valor máximo (R\$)</b>
0,22	11.900	10/05/22	BPS	0,20	0,07	0,11	0,29
0,19	5.000	24/06/22	BPS				
0,21	15.000	06/06/22	BPS				
0,29	23.400	05/07/22	PP				
0,11	30.000	07/07/22	PP				
0,28	1.800	08/07/22	PP				
<b>Comprimido, 20mg</b>							
0,26	20.000	06/06/22	BPS	0,24	0,90	0,18	2,20
0,26	900	15/07/22	BPS				
0,25	30.000	12/08/22	BPS				

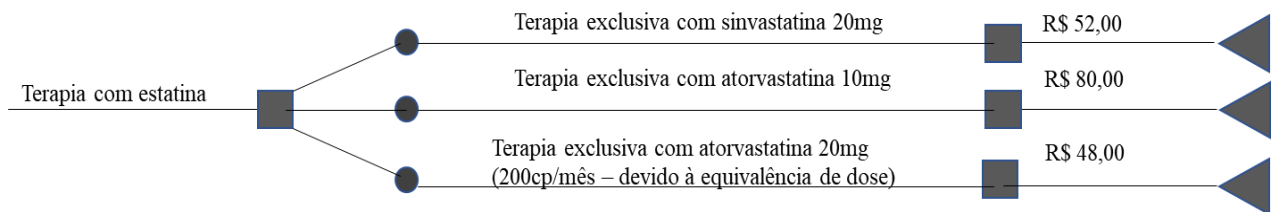
0,31	400.000	13/06/22	PP				
0,18	430.000	07/07/22	PP				
2,20	450	08/07/22	PP				

A figura 2 apresenta os cenários considerados para a elaboração da árvores de decisão e para a avaliação de impacto orçamentário. É importante destacar que, considerando a equivalência de dose entre sinvastatina e atorvastatina, o cenário alternativo 2, que apresenta terapia exclusiva com atorvastatina de 20mg, considerou um consumo de 200 comprimidos desta apresentação, equivalente aos 400 comprimidos de sinvastatina (média do consumo mensal). A figura 3 apresenta o custo total para cada cenário considerado.

**Figura 2** Cenários considerados para a avaliação de custo-minimização e AIO



**Figura 3** Árvore de decisão - avaliação de custo-minimização



O impacto orçamentário para os cenários propostos foi calculado considerando a seguinte equação adaptada (20):

$$\sum_{i=1}^n x_i = (CA * CMA) - (CR * CMR)$$

Onde:

CA = custo unitário no cenário alternativo;

CMA = consumo mensal no cenário alternativo;

CR = custo unitário no cenário referência;

CMR = consumo mensal no cenário referência.

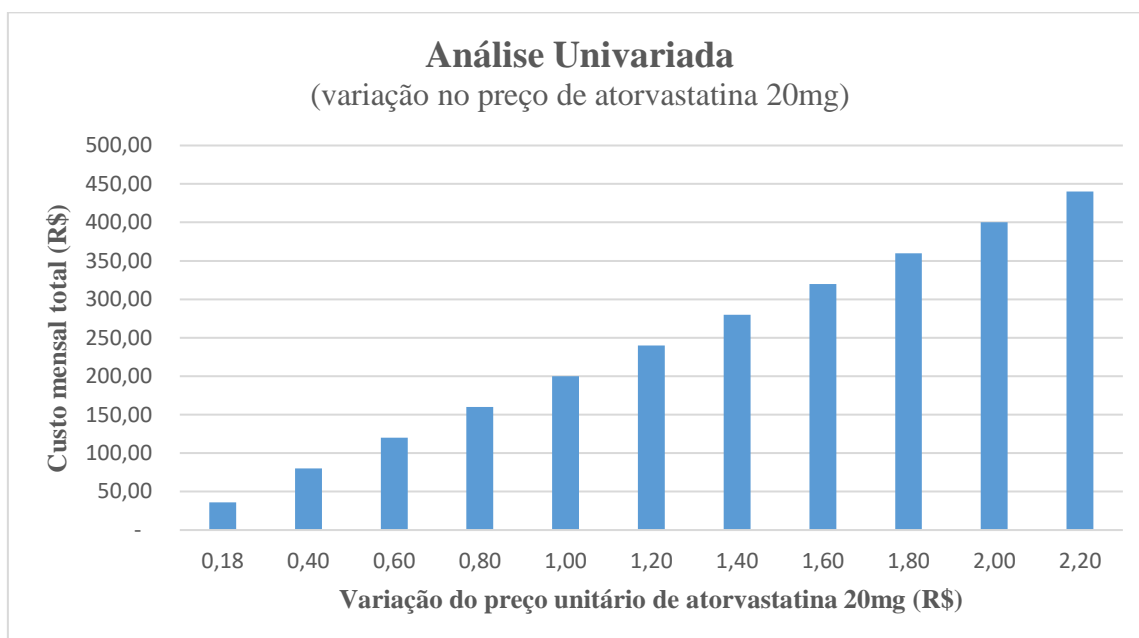
Como resultado da avaliação de impacto orçamentário para os cenários descritos na figura 2, tem-se os custos totais já apresentados na árvore de decisão, e, ainda os custos incrementais dos cenários. Dessa forma, considerando a terapia exclusiva com atorvastatina 10mg, tem-se um custo incremental mensal de R\$ 28,00 no orçamento da instituição. Contudo, não há custo incremental quando considerado o cenário alternativo 2, com atorvastatina 20mg, visto que neste cenário, há uma economia de recursos, ao comparar o custo do tratamento padrão com sinvastatina.

Dessa forma, na avaliação de custo-minimização, o cenário mais favorável consiste naquele onde a atorvastatina 20 mg é incorporada e considerada terapia

exclusiva, pois, ao considerar equivalência de dose, este cenário apresenta uma economia mensal de R\$ 4,00 considerando o cenário atual da instituição. Entretanto, é importante destacar que apenas os pacientes que necessitam de estatina de moderada a alta potência teriam indicação dessa dose de estatina.

Para uma estimativa de custos mais efetiva, seria importante determinar o quanto do consumo apresentado representa administração de doses de 40mg de sinvastina e o quanto desse consumo representa doses individuais de 20mg de sinvastatina. Sendo possível, a partir de então, estimar os custos a partir do cenário real. Além disso, as estimativas apresentadas consideraram o consumo médio de sinvastina e os custos médios de atorvastatina. Embora o desvio padrão para atorvastatina de 10mg tenha sido pequeno, há uma variabilidade maior no registro de preço da atorvastatina de 20mg, onde o preço máximo representa quase 10 vezes o valor da média ponderada.

Para avaliar o possível impacto na variação de preço, optou-se por realizar uma análise univariada, considerando as possíveis faixas de preço da atorvastatina 20mg. Nessa avaliação é possível observar que, considerando o preço máximo praticado, o impacto orçamentário pode inviabilizar a adoção dessa tecnologia, uma vez que o custo para adoção e disponibilização da mesma poderia ser superior a oito vezes o custo despendido com a sinvastatina (gráfico 1).



Ao variar também o consumo, considerando o possível consumo mínimo de 150 comprimidos de atorvastatina (equivalente ao consumo de 300 comprimidos de sinvastatina) até o consumo máximo de 250 comprimidos (equivalente à 500 comprimidos de sinvastatina), tem-se uma análise de sensibilidade bivariada, onde é possível uma avaliação para diversos cenários (tabela 1), onde a escala em cores evidencia os pontos críticos, onde o custo é elevado, considerando a variação de preço e consumo simultaneamente.

**Tabela 1:** Análise bivariada (variação de preço X variação de consumo mensal)

Variação consumo mensal (unidades)	Preço do comprimido (R\$) X variação do consumo mensal de atorvastatina 20mg (unidades/mês)										
	0,18	0,40	0,60	0,80	1,00	1,20	1,40	1,60	1,80	2,00	2,20
150	27,00	60,00	90,00	120,00	150,00	180,00	210,00	240,00	270,00	300,00	330,00
175	31,50	70,00	105,00	140,00	175,00	210,00	245,00	280,00	315,00	350,00	385,00
200	36,00	80,00	120,00	160,00	200,00	240,00	280,00	320,00	360,00	400,00	440,00
225	40,50	90,00	135,00	180,00	225,00	270,00	315,00	360,00	405,00	450,00	495,00
250	45,00	100,00	150,00	200,00	250,00	300,00	350,00	400,00	450,00	500,00	550,00

## 11. LIMITAÇÕES

Dentre as limitações dessa nota técnica, é importante destacar que a estratégia de busca enfatizou pacientes com doenças cardio/cerebrovasculares agudas como população-

alvo. Portanto, o impacto de estatinas de alta potência para outras populações não foi considerado. Além disso, grande parte dos estudos incluídos utilizou outras estatinas de baixa potência diferente da sinvastatina como comparador.

Considerando a ausência de dados de prevalência de pacientes que necessitam de estatinas de média e alta potência no contexto do HU-UFSCar, há importante limitação na avaliação econômica. A variação dos parâmetros “preço” e “consumo” foi realizada a fim de expressar melhor as estimativas no impacto do orçamento da instituição, podendo auxiliar o demandante na tomada de decisão. Outra importante limitação na avaliação econômica consiste na variabilidade de registro de preços praticados para esses medicamentos nas bases de dados consultadas. Na tentativa de minimizar o impacto dessa variabilidade, optou-se por trabalhar com a média ponderada, além das análises de sensibilidade já citadas, apresentando cenários extremos além dos custos médios.

## 12. PARECER

Favorável à padronização da atorvastatina 20mg, onde a dose pode variar de 40 a 80mg, para utilização nos pacientes internados com síndrome coronariana aguda. A sugestão da incorporação de 20 mg, e não outras apresentações, é devido à possibilidade de atender à demanda de pacientes com indicação de doses maiores e também daqueles que não toleraram doses altas por efeito adverso.

Para aqueles pacientes com evento cerebrovascular agudo e para aqueles com indicação de estatina para prevenção primária e prevenção secundária não internado por evento agudo, o parecer favorável fica condicionado ao impacto orçamentário.

### 13. REFERÊNCIAS

1. Brasil. ANVISA. Bulário eletrônico. Bula profissional: Lipitor. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>. Acesso em 13/09/2022.
2. Brasil. ANVISA. Bulário eletrônico. Bula profissional: Crestor. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>. Acesso em 13/09/2022.
3. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afiune Neto A et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol* 2017; 109(2Supl.1):1-76
4. National Institute for Health and Care excellence (NICE). Cardiovascular risk assessment and lipid modification. Nice quality standart (Q100). England, 2015, 41p
5. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, et al. ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:e78–140, doi:10.1016/j.jacc.2012.11.019
6. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003 Jun 28;326(7404):1423. doi: 10.1136/bmj.326.7404.1423. PMID: 12829554
7. Afilalo J, Majdan AA, Eisenberg MJ. Intensive statin therapy in acute coronary syndromes and stable coronary heart disease: a comparative meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2007;93:914-921
8. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, et al. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. 2006. In: Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews [Internet]. York (UK): Centre for Reviews and Dissemination (UK); 1995-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK72435/>
9. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004 Apr 8;350(15):1495-504. doi: 10.1056/NEJMoa040583. Epub 2004 Mar 8. Erratum in: *N Engl J Med*. 2006 Feb 16;354(7):778. PMID: 15007110.

10. Anthony A. Bavry, Girish R. Mood, Dharam J. Kumbhani, Peter P. Borek, Arman T. Askari and Deepak L. Bhatt. Long-Term Benefit of Statin Therapy Initiated during Hospitalization for an Acute Coronary Syndrome A Systematic Review of Randomized Trials. *Am J Cardiovasc Drugs* 2007; 7 (2): 135-141
11. Hodkinson A, Tsimpida D, Kontopantelis E, Rutter M K, Mamas M A, Panagioti M et al. Comparative effectiveness of statins on non-high density lipoprotein cholesterol in people with diabetes and at risk of cardiovascular disease: systematic review and network meta-analysis *BMJ* 2022; 376 :e067731 doi:10.1136/bmj-2021-067731
12. G G Schwartz 1, A G Olsson, M D Ezekowitz, P Ganz, M F Oliver, D Waters, A Zeiher, B R Chaitman, S Leslie, T Stern. Effects of Atorvastatin on Early Recurrent Ischemic Events in Acute Coronary Syndromes (The MIRACL Study: A randomized Controlled Trial). *JAMA* 2001 Apr 4;285(13):1711-8.
13. Kang S, Liu Y, Liu XB. Effects of aggressive statin therapy on patients with coronary saphenous vein bypass grafts: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Clin Ther.* 2013 Aug;35(8):1125-36. doi: 10.1016/j.clinthera.2013.06.006. Epub 2013 Aug 7. PMID: 23932462.
14. Squizzato A, Romualdi E, Dentali F, Ageno W. Statins for acute ischemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 8. Art. No.: CD007551. DOI: 10.1002/14651858.CD007551.pub2. Accessed 21 September 2022
15. Tramacere I, Boncoraglio GB, Banzi R, Del Giovane C, Kwag KH, Squizzato A, Moja L. Comparison of statins for secondary prevention in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Med.* 2019 Mar 26;17(1):67. doi: 10.1186/s12916-019-1298-5. PMID: 30914063
16. Sukonthasarn A, Thongtang N, Ektare V, Du F, Brizuela G. Cost-effectiveness of atorvastatin versus simvastatin in prevention of cardiovascular events from a thailand societal perspective. *Value in health* 2021. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jval.2021.04.361>
17. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs A H, Carswell C et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) statement: updated reporting guidance for health economic evaluations *BMJ* 2022; 376:e067975 doi:10.1136/bmj-2021-067975
18. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Banco de Preços em Saúde (BPS). Disponível em: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>. Acesso em
19. Brasil. Ministério da Economia. Painel de preços: análise de materiais. Disponível em: <https://paineldeprecos.planejamento.gov.br/analise-materiais>.

20. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e insumos estratégicos. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário. Manual para o sistema de saúde do Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2012, 76p.

## 14. APÊNDICES

### APENDICE 1 : Estratégias de Busca de alta sensibilidade

#### **PUBMED**

1 "Atorvastatin"[Mesh] ((3R,5R)-7-(2-(4-Fluorophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-(phenylcarbamoyl)-1H-pyrrol-1-yl)-3,5-dihydroxyheptanoic acid) OR (Atorvastatin Calcium) OR (Atorvastatin, Calcium Salt) OR Liptonorm OR Lipitor OR (Atorvastatin Calcium Hydrate) OR (Atorvastatin Calcium Anhydrous) OR (CI 981) OR (CI-981) OR CI981 OR (Atorvastatin Calcium Trihydrate)

#2 "Hospitalization"[Mesh] OR Hospitalizations

#3 "Simvastatin"[Mesh] OR Zocor OR MK-733 OR MK 733 OR MK733 OR Synvinolin

#4 randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized controlled trials [mh] OR random allocation [mh] OR double-blind method [mh] OR single-blind method [mh] OR clinical trial [pt] OR clinical trials[mh] OR (“clinical trial”[tw]) OR ((singl\*[tw] OR doubl\*[tw] OR trebl\*[tw] OR tripl\*[tw]) AND (mask\*[tw] OR blind\*[tw])) OR (placebos [mh] OR placebo\* [tw] OR random\* [tw] OR research design [mh:noexp] OR comparative study [pt] OR evaluation studies as topic [mh] OR follow-up studies [mh] OR prospective studies [mh] OR control\* [tw] OR prospective\* [tw] OR volunteer\* [tw]) NOT (animals [mh] NOT humans [mh])  
#5 #1 AND #2 AND #3 AND #4

#### **COCHRANE LIBRARY**

20/08/2022 06:11:27

#1 MeSH descriptor: [Atorvastatin] 1844

#2 MeSH descriptor: [Simvastatin] 1856

#3 MeSH descriptor: [Hospitalization] 15401

#4 #1 AND #2 AND 3# 3

#1 (Atorvastatin) ((3R,5R)-7-(2-(4-Fluorophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-(phenylcarbamoyl)-1H-pyrrol-1-yl)-3,5-dihydroxyheptanoic acid) OR (Atorvastatin Calcium) OR (Atorvastatin, Calcium Salt) OR Liptonorm OR Lipitor OR (Atorvastatin Calcium Hydrate) OR (Atorvastatin Calcium Anhydrous) OR (CI 981) OR (CI-981) OR CI981 OR (Atorvastatin Calcium Trihydrate)

#2 (Hospitalization) OR Hospitalizations

#3 (Simvastatin) OR Zocor OR MK-733 OR MK 733 OR MK733 OR Synvinolin

#4 randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized controlled trials [mh] OR random allocation [mh] OR double-blind method [mh] OR single-blind method [mh] OR clinical trial [pt] OR clinical trials[mh] OR (“clinical trial”[tw]) OR ((singl\*[tw] OR doubl\*[tw] OR trebl\*[tw] OR tripl\*[tw]) AND (mask\*[tw] OR blind\*[tw])) OR (placebos [mh] OR placebo\* [tw] OR random\* [tw] OR research design [mh:noexp] OR comparative study [pt] OR evaluation studies as

topic [mh] OR follow-up studies [mh] OR prospective studies [mh] OR control\* [tw]  
OR prospective\* [tw] OR volunteer\* [tw]) NOT (animals [mh] NOT humans [mh])

#5 #1 AND #2 AND #3 AND #4

#1 MH:Atorvastatina OR Atorvastatin OR Atorvastatine OR (Atorvastatina Cálcica) OR  
(Atorvastatina Cálcica Anidra) OR (Atorvastatina Cálcica Hidratada) OR (CI 981)  
OR (CI-981) OR (Hidrato de Atorvastatina Cálcica) OR (Lipitor) OR (Liptonorm) OR  
(Sal de Atorvastatina Cálcica) OR (Tri-Hidrato de Atorvastatina Cálcica) OR  
(Atorvastatin Calcium) OR (Atorvastatin, Calcium Salt) OR Liptonorm OR Lipitor OR  
(Atorvastatin Calcium Hydrate) OR (Atorvastatin Calcium Anhydrous) OR (CI 981) OR  
(CI-981) OR CI981 OR (Atorvastatin Calcium Trihydrate) OR  
MH:D03.383.129.578.075\$ OR MH:D10.251.450.200\$

#2 MH:Simvastatin OR Simvastatin OR Simvastatine OR Zocor OR MK-733 OR MK  
733 OR MK733 OR Synvinolin OR MH:D02.455.426.559.847.638.400.900\$  
OR MH:D04.615.638.400.900\$

#3 MH:Hospitalização OR Hospitalization OR Hospitalización OR (Comunicação de  
Internação Hospitalar) OR (Internação Hospitalar) OR (Internação Voluntária) OR  
MH:E02.760.400\$ OR MH:N02.421.585.400\$ OR MH:VS3.003.001.002\$

## EMBASE

#1 'atorvastatin'/exp OR 'atorvastatin'/exp OR '2 (4 fluorophenyl) beta, delta dihydroxy 5  
(2 propanyl) 3 phenyl 4 phenylaminocarbonyl 1h pyrrole 1 heptanoic acid' OR '2 (4  
fluorophenyl) beta, delta dihydroxy 5 (2 propanyl) 3 phenyl 4 phenylcarbamoyl 1h  
pyrrole 1 heptanoic acid' OR '2 (4 fluorophenyl) beta, delta dihydroxy 5 isopropyl 3  
phenyl 4 phenylaminocarbonyl 1h pyrrole 1 heptanoic acid' OR '2 (4 fluorophenyl) beta,  
delta dihydroxy 5 isopropyl 3 phenyl 4 phenylcarbamoyl 1h pyrrole 1 heptanoic acid' OR  
'2 (4 fluorophenyl) beta, delta dihydroxy 5 propan 2 yl 3 phenyl 4 phenylaminocarbonyl  
1h pyrrole 1 heptanoic acid' OR '2 (4 fluorophenyl) beta, delta dihydroxy 5 propan 2 yl 3  
phenyl 4 phenylcarbamoyl 1h pyrrole 1 heptanoic acid' OR '7 [2 (4 fluorophenyl) 3 phenyl  
4 (phenylaminocarbonyl) 5 (2 propanyl) 1 pyrrolyl] 3, 5 dihydroxyheptanoic acid' OR '7  
[2 (4 fluorophenyl) 3 phenyl 4 (phenylaminocarbonyl) 5 isopropyl 1 pyrrolyl] 3, 5  
dihydroxyheptanoic acid' OR '7 [2 (4 fluorophenyl) 3 phenyl 4 (phenylaminocarbonyl) 5  
isopropylpyrrol 1 yl] 3, 5 dihydroxyheptanoic acid' OR '7 [2 (4 fluorophenyl) 3 phenyl 4  
(phenylaminocarbonyl) 5 propan 2 ylpyrrol 1 yl] 3, 5 dihydroxyheptanoic acid' OR '7 [2  
(4 fluorophenyl) 3 phenyl 4 (phenylcarbamoyl) 5 (2 propanyl) 1 pyrrolyl] 3, 5  
dihydroxyheptanoic acid' OR '7 [2 (4 fluorophenyl) 3 phenyl 4 (phenylcarbamoyl) 5  
isopropyl 1 pyrrolyl] 3, 5 dihydroxyheptanoic acid' OR '7 [2 (4 fluorophenyl) 3 phenyl 4  
(phenylcarbamoyl) 5 isopropylpyrrol 1 yl] 3, 5 dihydroxyheptanoic acid' OR '7 [2 (4  
fluorophenyl) 3 phenyl 4 (phenylcarbamoyl) 5 propan 2 ylpyrrol 1 yl] 3, 5  
dihydroxyheptanoic acid' OR 'astator' OR 'ator' OR 'atorab' OR 'atoris' OR 'atorlip' OR  
'atorvaidiv' OR 'atorvastatin' OR 'atorvastatin calcium' OR 'atorvastatin calcium  
trihydrate' OR 'atorvastatine' OR 'atostin' OR 'atovans' OR 'atovarol' OR 'cardyl' OR 'ci 981'



#2 MH:Simvastatin OR Simvastatin OR Simvastatine OR Zocor OR MK-733 OR MK 733 OR MK733 OR Synvinolin OR MH:D02.455.426.559.847.638.400.900\$ OR MH:D04.615.638.400.900\$

#3:MH:Hospitalização OR Hospitalization OR Hospitalización OR (Comunicação de Internação Hospitalar) OR (Internação Hospitalar) OR (Internação Voluntária) OR MH:E02.760.400\$ OR MH:N02.421.585.400\$ OR MH:VS3.003.001.002\$

**APENDICE 2:** Modelo da ferramenta de Estudos incluídos referentes à Nota Técnica para inclusão de atorvastatina e/ou rosuvastatina

<b>CrITÉRIOS avaliados nos tÍtulos e resumos para inclusÃO dos estudos</b>	
<b>Características do estudo</b>	Ensaio Clínico Randomizado
	Revisão sistemática com ou sem metanálise
<b>Participantes</b>	Pacientes > 13 anos internados com IAM ou AVC agudos
<b>Tipo de intervenção</b>	Uso da estatina durante a internação
<b>Tipos de comparação</b>	Atorvastatina x Sinvastatina
<b>Tipos de medida de desfecho</b>	Desfechos (recorrência de IAM ou AVC e mortalidade) durante a internação e no seguimento pós alta.

\*A Lei 9610/1988 (Lei de Direitos Autorais) protege o autor das criações intelectuais e as pessoas que se utilizam dessas criações. Dessa forma, citar este documento e seus autores em caso de utilização do mesmo para produção intelectual ou reprodução.