

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA**



**TESE DE DOUTORADO**

**Efetividade e Custo-Efetividade de Diferentes  
Esquemas Terapêuticos de Estatinas para  
Prevenção de Eventos Cardiovasculares**

**RODRIGO ANTONINI RIBEIRO**

Orientador: Prof. Dr. Carisi Anne Polanczyk

**Porto Alegre, Agosto de 2011**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA**



**TESE DE DOUTORADO**

**RODRIGO ANTONINI RIBEIRO**

**Orientador: Prof.Dr. Carisi Anne Polanczyk**

A apresentação desta tese é exigência do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Doutor.

Porto Alegre, Brasil.  
2011

## **BANCA EXAMINADORA**

### **Defesa Preliminar**

Prof. Dr. Bruce Bartholow Duncan, Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Profa. Dra. Suzi Alves Comey, Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Profa. Sandra Cristina Pereira Costa Fuchs, Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

### **Defesa Pública**

Profa. Dra. Cristiana Maria Toscano, Departamento de Saúde Coletiva, Universidade Federal de Goiás.

Prof. Dr. Otávio Berwanger, Hospital do Coração.

Profa. Sandra Cristina Pereira Costa Fuchs, Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

## AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Marco Antônio e Beatriz, pelo amor, carinho, e pelo incentivo e apoio ao meu crescimento pessoal e profissional; e também à minha irmã Luciana, pelo seu companheirismo e sua amizade.

À minha namorada Luciane, por seu amor, companheirismo e dedicação, e pela presença intensa, alegre e insubstituível que ocupa na minha vida.

Ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, pelo aprendizado proporcionado durante os seis anos de Pós-Graduação.

Aos demais co-autores dos artigos, fundamentais para a concretização desta tese: Dr. José Vieira, pelo auxílio na coleta de dados; Dr. Steffan Stella, pela ajuda na revisão de artigos, coleta de dados e várias outras etapas deste extenso trabalho; Prof. Bruce Duncan, pelas valiosas colaborações nos artigos produzidos; e à Profa. Patrícia Ziegelmann, por sua indispensável e dedicada participação nas análises dos dados.

E, por último, à minha orientadora, Prof<sup>ª</sup> Carísi Polanczyk, exemplo pessoal e profissional, que tem colaborado de forma decisiva para o meu crescimento e sucesso profissional nos últimos 10 anos.

## SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS .....	6
RESUMO .....	8
ABSTRACT .....	12
1. APRESENTAÇÃO .....	15
2. INTRODUÇÃO .....	16
3. REVISÃO DA LITERATURA.....	21
3.1 Revisões sistemáticas prévias .....	21
3.1.1 Análises de estatinas versus placebo .....	21
3.1.2 Comparação de estatinas em diferentes doses.....	29
3.1.3 Análises em pacientes em prevenção primária de eventos vasculares .....	31
3.2 Considerações referentes a estudos de custo efetividade.....	34
3.3 Análises econômicas prévias .....	36
3.3.1 Análises econômicas aninhadas a ensaios clínicos: .....	37
3.3.2 Análises baseadas em modelo: .....	40
3.4 Conclusões da revisão da literatura .....	44
4. OBJETIVOS .....	46
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	47
6. ARTIGO 1.....	52
7. ARTIGO 2.....	95
8. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	135
ANEXO 1: PROJETO DE PESQUISA .....	138
ANEXO 2: PRÊMIOS RECEBIDOS .....	167
ANEXO 3: PUBLICAÇÕES DESENVOLVIDAS DURANTE O DOUTORADO ....	168

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AVC: acidente vascular cerebral

DAC: doença arterial coronariana

DCV: doença cardiovascular

ECR: ensaio clínico randomizado

EUA: Estados Unidos da América

HDL: colesterol da lipoproteína de alta densidade (low density lipoprotein)

IAM: infarto agudo do miocárdio

IC: intervalo de confiança

ICER: *Incremental cost-effectiveness ratio*

LDL: colesterol da lipoproteína de baixa densidade (low density lipoprotein)

MTC: *mixed treatment comparison*

PSA: *probabilistic sensitivity analysis*

QALYs: *quality adjusted life-years* (anos de vida ajustados para qualidade)

RR: risco relativo

RC: Razão de chance

SCA: síndrome coronariana aguda

SUS: Sistema Único de Saúde

TG: triglicerídeos

WTP: *willingness to pay*

### Ensaio Clínicos Randomizados:

4S: Scandinavian Simvastatin Survival Study

A to Z: *Aggrastat to Zocar*

CARE: *Cholesterol and Recurrent Events*

ENHANCE:

HPS: *Heart Protection Study*

IDEAL: *Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering*

KLIS: *The Kyushu Lipid Intervention Study*

GREACE: *The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation*

PROVE IT-TIMI 22: *Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy–  
Thrombolysis in Myocardial Infarction 22*

TNT: *Treating to New Targets*

WOSCOPS: *West of Scotland Coronary Prevention Study*

## RESUMO

**Introdução:** Os fármacos da classe das estatinas foram testados em diversos ensaios clínicos randomizados (ECR), tendo demonstrado sua efetividade em redução de eventos cardiovasculares [como infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC) e morte cardiovascular] em vários grupos de pacientes. Alguns estudos também apontam para diminuição de mortalidade total com a utilização destes fármacos. Além de estudos contra placebo ou terapia usual, foram realizados alguns ECRs comparando diferentes esquemas de estatinas, usualmente com potências – em termos de redução lipídica – diferentes. Em metanálise recente englobando cerca de 40 mil pacientes, a qual compilou estudos que haviam comparado esquemas de estatinas de alta e baixa potência, foi mostrado redução de IAM, AVC e revascularização, e no desfecho combinado de morte por doença coronariana e infarto não fatal com esquema de altas doses. Porém, este estudo utilizou apenas evidência direta, não incluindo o grande conjunto de dados que poderia ser utilizado para comparação indireta de diferentes esquemas de estatinas, através da adição de estudos de diferentes esquemas utilizando estas drogas contra controle.

Durante o desenvolvimento do conhecimento acerca das estatinas, as mesmas passaram a ser disponibilizadas pelo Sistema Único de Saúde (SUS), inicialmente no Programa de Dispensação de Medicamentos Excepcionais, e mais recentemente na Atenção Básica (somente a sinvastatina). Atualmente, todas as estatinas (com exceção da rosuvastatina), nas suas diferentes dosagens, podem ser prescritas para pacientes usuários do SUS. Entretanto, em nenhum momento foi feita análise de custo-efetividade acerca da incorporação desta tecnologia.



**Objetivos:** O primeiro objetivo desta tese foi comparar diferentes esquemas de estatinas utilizando toda a evidência disponível, incluindo ECRs que permitissem a realização simultânea de comparações diretas e indiretas entre estas drogas. O segundo objetivo foi realizar uma análise de custo-efetividade de três esquemas de estatinas no âmbito do SUS.

**Métodos:** Foi conduzida uma revisão sistemática nos portais MEDLINE e Cochrane CENTRAL, onde foram buscados ensaios clínicos randomizados que tivessem comparado estatina contra controle (evidência indireta) ou contra outra estatina (evidência direta). As estatinas foram divididas em três grupos, de acordo com a redução lipídica esperada: até 30%, baixa dose; entre 30% e 40%, dose intermediária; e acima de 40%, alta dose. O método para compilação matemática dos riscos relativos foi o *Mixed Treatment Comparison*, modelo Bayesiano que permite inclusão simultânea de evidências diretas e indiretas.

A análise de custo-efetividade, desenvolvida com modelo de Markov por microsimulação, também avaliou três esquemas de estatinas, sendo a dose baixa representada pela sinvastatina 10mg; a dose intermediária, pela sinvastatina de 40mg; e a dose alta, pela atorvastatina de 20mg. A escolha dessas se deu pelo maior peso das mesmas em comprimidos prescritos e valor despendido pelo SUS quando comparadas a outras estratégias com mesmo potencial de redução lipídica. Foram avaliados cinco cenários clínicos: prevenção primária e secundária de eventos cardiovasculares, sendo que o primeiro foi estratificado em quatro grupos: 5%, 10%, 15% e 20% de risco de eventos em dez anos. Os dados de efetividade foram obtidos da metanálise acima, estratificados por tipo de prevenção (primária ou secundária). A perspectiva dos modelos foi a do SUS, o horizonte temporal, de 40 anos, e a taxa de desconto, de 5% ao ano. A robustez dos modelos foi testada através de análise de sensibilidade

probabilística, com 1.000 amostras para cada cenário. De posse destas análises, foram feitas as curvas de aceitabilidade de custo-efetividade.

**Resultados:** A revisão sistemática resultou na inclusão de 46 estudos, os quais avaliaram cerca de 175.000 pacientes. Estatinas em altas doses reduziram o risco de IAM em 28% (IC 95%: 18% - 36%) e em 14% (7% - 21%) na comparação com doses baixas e intermediárias, respectivamente. A dose intermediária reduziu o risco de IAM em 15% (5% - 25%) na comparação com dose baixa. A dose alta também reduziu o risco de revascularização nas comparações com dose intermediária [risco relativo (RR) = 0,81 (0,69 – 0,95)] e baixa [RR = 0,88 (0,77 – 0,99)] e de AVC na comparação com dose baixa [RR = 0,83 (0,68 – 0,99)]. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os diferentes esquemas de estatinas nos desfechos de mortalidade (incluindo morte por todas as causas, cardiovascular e coronariana).

Nas análises de custo efetividade, a dose baixa de estatina apresentou razões de custo-efetividade incrementais (RCEIs) abaixo de R\$ 15.000 por ano ajustado para qualidade de vida (*quality-adjusted life year* - QALY) em todos os cenários avaliados. Resultados semelhantes foram observados na comparação de dose intermediária versus baixa. Já na comparação de dose alta versus intermediária, a RCEI mais baixa foi de cerca de R\$ 50.000 por QALY (no cenário de prevenção primária de 20% de risco em 10 anos). Estes resultados foram robustos nas análises de sensibilidade: considerando valores de *willingness-to-pay* entre uma e três vezes o PIB per capita brasileiro por QALY, a dose intermediária de estatina tinha uma chance entre 50% e 70% de ser a estratégia mais custo-efetiva em todos os cenários.

**Conclusões:** Os benefícios clínicos em favor de doses mais altas de estatinas se dão apenas em termos de eventos não fatais, sem efeito na mortalidade. Nas análises de custo-efetividade, as quais avaliaram cinco cenários diversos de risco cardiovascular, a

dose intermediária de estatina, representada pela sinvastatina de 40mg na análise, se mostrou extremamente custo-efetiva, levando-se em consideração o valor do Produto Interno Bruto per capita brasileiro em 2010, de aproximadamente R\$ 19.000. Portanto, esta terapia deveria ser prioridade no SUS, tendo em vista a magnitude do benefício clínico e a relação de custo-efetividade bastante favorável.

## ABSTRACT

**Background:** Statins have been tested in several randomized clinical trials (RCTs), and have been shown to be effective in reducing cardiovascular events in a variety of subgroups of patients. Some studies also pointed to reduction in all cause death associated with these drugs. Besides trials which evaluated statins against control (usually placebo), some studies directly compared different statin schemes, usually with diverse potency (in terms of lipid reduction). In a recently published meta-analysis including circa 40,000 patients, which have compiled studies that directly compared high and low potency schemes, the former was associated with reduction in myocardial infarction (MI), stroke, revascularization procedures, and the combined end-point of coronary death plus non-fatal MI. However, this systematic review included only direct evidence, therefore excluding the great amount of indirect evidence (statins versus control studies) that could be conjointly analyzed.

At the same time more evidence became available on the efficacy of statins, these drugs started to be accessible for the population in the Brazilian Unified National Health System (UNHS), initially in a more restricted medication program, with migration for the primary care attention in recent years (Simvastatin only). Today, all statins (except for Rosuvastatin), in their different dosages, can be prescribed to patients using the Brazilian UNHS. However, no economic analysis evaluating statins in the Brazilian scenario has been conducted thus far.

**Objectives:** The first objective of this thesis was to compare different statin schemes using all available evidence in the literature, including RCTs that allowed simultaneous direct and indirect comparison between these drugs. The second objective was to

conduct a cost-effectiveness analysis of three statin schemes in the Brazilian UNHS perspective.

**Methods:** We conducted a systematic review in MEDLINE and Cochrane CENTRAL, searching for RCTs that had compared statin versus control (indirect evidence) or against other statin (direct evidence). Statins were divided into three groups, according to their expected lipid reduction: below 30%, low dose; between 30% and 40%, intermediate dose; and above 40%, high dose. The relative risks were combined by the means of a Bayesian Mixed Treatment Comparison model, which allows for simultaneous inclusion of both direct and indirect evidence.

The cost effectiveness analyses were conducted through a microsimulation Markov model, designed to evaluate the aforementioned statin schemes, where the low dose was represented by Simvastatin 10mg, the intermediate dose by Simvastatin 40mg and the high dose by Atorvastatin 20mg. The choice for these statins was based on prescription patterns in the Brazilian UNHS. We evaluated five clinical scenarios: primary and secondary prevention of cardiovascular events, the former stratified into four analyses: 5%, 10%, 15% and 20% ten-year risk of events. Effectiveness data came from the meta-analysis, which was stratified by type of prevention (primary or secondary). The perspective of the models was the Brazilian UNHS viewpoint, the time horizon was 40 years, and the discount rate was 5% per year. The model's robustness was tested through a probabilistic sensitivity analysis, with 1,000 samples in each scenario. Using these data, we constructed the cost-effectiveness acceptability curves (CEACs).

**Results:** The systematic review yielded 46 studies, which evaluated almost 175,000 patients. Regimens with high intensity statins reduced the risk of MI by 28% (95% CI: 18% - 36%) and by 14% (7% - 21%) when compared to intermediate and low intensity schemes, respectively. The intermediate dose reduced the risk of MI by 15% (5% -

25%) in the comparison with low dose. High dose schemes also reduced the risk of revascularization when compared to intermediate [relative risk (RR) = 0.81 (0.69 – 0.95)] and low doses [RR = 0.88 (0.77 – 0.99)], and of stroke in the comparison against low dose [RR = 0.83 (0.68 – 0.99)]. There was no statistically significant difference between the statin schemes regarding mortality outcomes (either all-cause, cardiovascular or coronary death).

In the cost-effectiveness analyses, the low dose scheme presented incremental cost-effectiveness ratios (ICERs) below R\$ 15,000 per quality adjusted life years (QALYs) in all evaluated scenarios. Similar results were observed in the comparison between intermediate and low doses. In the comparison between high and intermediate doses, the lowest ICER was around R\$ 50,000 per QALY (in the 20% ten-year risk primary prevention scenario). These results were robust in the PSAs: considering willingness-to-pay values between one and three times de Brazilian GDP per capita per QALY, the intermediate dose had a probability between 50% and 70% of being the most cost-effective option in all scenarios.

**Conclusions:** The clinical benefits in favor of higher statin doses were observed only in non-fatal events, with no reduction in mortality outcomes. In the cost-effectiveness analyses, which evaluated five scenarios of cardiovascular risk, the intermediate dose – represented by Simvastatin 40mg – has shown a very favorable cost-effectiveness ratio, considering the Brazilian Gross Domestic Product per capita in 2010, which was approximately R\$ 19,000. Therefore, this therapy should be a priority in the Brazilian UNHS, considering the magnitude of clinical benefit and the very attractive economic profile.

## **1. APRESENTAÇÃO**

Este trabalho consiste na tese de doutorado intitulada “Efetividade e Custo-Efetividade de Diferentes Esquemas Terapêuticos de Estatinas para Prevenção de Eventos Cardiovasculares”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em 20 de Junho de 2011.

O trabalho é apresentado em três partes, na ordem que segue:

1. Introdução, Revisão da Literatura e Objetivos
2. Artigos originais
3. Conclusões e Considerações Finais.

Documentos de apoio, incluindo o Projeto de Pesquisa, estão apresentados nos anexos.

## 2. INTRODUÇÃO

A alta prevalência das doenças cardiovasculares (DCV) é hoje observada em todo o mundo. Com o envelhecimento da população e a conseqüente alteração das faixas etárias predominantes, a mortalidade proporcional por essas doenças cresce de forma progressiva. No Brasil, este grupo de doenças é a primeira causa de óbito ajustado para a idade. Os dados do DATASUS de 2008 mostram que a soma de mortes por infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC) e outras doenças cardiovasculares ultrapassa 300.000 ao ano, o que corresponde a 30% do total de mortes no país<sup>1, 2</sup>. Além do grande impacto em indicadores de saúde, as doenças cardiovasculares representam um grande custo para o sistema: no ano de 2010, o valor total de Autorizações de Internação Hospitalar pagas pelo Sistema Único de Saúde (SUS) para doenças classificadas como sendo do aparelho circulatório foi de aproximadamente 2 bilhões de reais, o que equivale à quase 20% do total gasto com internações hospitalares naquele ano<sup>3</sup>.

Níveis altos de colesterol plasmático estão entre os conhecidos fatores de risco clássicos para doença arterial coronariana (DAC), havendo um aumento da taxa desta com maiores concentrações de colesterol no sangue<sup>4-6</sup>. A elevação dos níveis plasmáticos de LDL (colesterol da lipoproteína de baixa densidade), a redução do HDL (colesterol da lipoproteína de alta densidade) e o aumento dos triglicerídeos (TG) são fatores de risco para eventos cardiovasculares<sup>7</sup>.

As principais classes de drogas que atuam no perfil lipídico, destinadas ao tratamento das dislipidemias, são: estatinas, resinas seqüestradoras de ácidos biliares,



fibratos, ácido nicotínico e inibidores da absorção do colesterol. Destas, a mais eficaz, bem tolerada, segura e com maior comprovação de benefício clínico é a das estatinas<sup>8</sup>.

Vários ensaios clínicos randomizados demonstraram o benefício em redução de eventos cardiovasculares com o uso das estatinas, nos mais diversos grupos de pacientes e cenários<sup>9-12</sup>. Ainda que seja o efeito mais conhecido da classe e ao qual se credita boa parte da efetividade em diminuição de eventos cardiovasculares, a redução lipídica não é o único mecanismo de ação pelo qual as estatinas propiciam seus benefícios, também se destacando: melhora da função endotelial, maior biodisponibilidade de óxido nítrico, efeitos anti-oxidantes, inibição da resposta inflamatório e estabilização de placas ateroscleróticas<sup>13</sup>.

As diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) sobre dislipidemia e prevenção de aterosclerose se focam fundamentalmente no nível de LDL do paciente para ditar a prescrição de estatinas<sup>14</sup>. A diretriz da American Heart Association (AHA) segue tendência semelhante<sup>15</sup>. Por outro lado, as do Departamento de Atenção Básica do Ministério da Saúde, são pautadas pelo risco cardiovascular global, independente dos níveis de colesterol, sendo indicado o uso de estatina para pacientes com eventos vasculares prévios ou pacientes em prevenção primária com risco de eventos nos próximos 10 anos superior a 20%<sup>16</sup>. A estatina de referência proposta é a sinvastatina, sendo preconizada dose única de 40 mg/dia.

As recomendações da SBC e da AHA são baseadas no efeito hipolipemiante e benefício clínico observado nos ensaios clínicos randomizados (ECRs), sintetizados em revisões sistemáticas que correlacionaram níveis de LDL com redução de eventos<sup>14, 15</sup>. Em um destes estudos, foi demonstrado que para cada 39 mg/dl de redução de LDL, haveria uma redução de eventos cardiovasculares maiores de quase 25%<sup>17</sup>. Partindo-se do pressuposto que doses maiores de estatinas acarretam maior redução lipídica, estas

diretrizes apontam para um aumento de dose quando os níveis de LDL não são atingidos, ou seja, indiretamente, elas estão sugerindo que doses mais intensas podem ocasionar maior redução de eventos cardiovasculares.

Entretanto, algumas observações e evidências falam contra a associação de redução de LDL e dose utilizada com os benefícios clínicos. Primeiramente, é oportuno fazer um contraponto à idéia de basear prescrição de estatinas de acordo com LDL atingido, uma vez que os ensaios clínicos randomizaram os pacientes para intervenções como estatina versus placebo ou estatinas em diferentes doses, e não para estratégias que tivessem diferentes alvos de LDL pré-determinados. Portanto, este tipo de interpretação não é baseada, ao menos diretamente, em ensaios clínicos.

Em segundo lugar, é interessante analisar os resultados do estudo ENHANCE, o qual randomizou pacientes com hipercolesterolemia familiar para tratamento com sinvastatina somente ou esta acrescida de Ezetimibe<sup>18</sup>. Apesar de o segundo grupo ter atingido um nível de LDL 50 mg/dl mais baixo que o primeiro, a espessura médio-intimal da carótida em ambos os grupos não teve diferença ao final do estudo.

Anteriormente ao ezetimibe, outras drogas com efeito hipolipemiante haviam sido estudadas, com resultados conflitantes em termos de desfechos clinicamente relevantes, apesar de promoverem redução de LDL. O estudo da Organização Mundial da Saúde avaliou o uso de clofibrato em homens entre 30 a 59 anos. Foi vista redução de 9% nos níveis de colesterol, a qual associou-se à redução de 25% na incidência de infarto não-fatal e de 20% nos eventos coronarianos. Entretanto, houve aumento de 47% na mortalidade por causas não-cardíacas no grupo que recebeu clofibrato<sup>19</sup>. NO LRC-CPPT, a colestiramina foi testada em homens entre 30 e 59 anos com colesterol total de 265 mg/dl, por 7 anos em média, reduzindo em 19% a incidência de doença arterial coronariana<sup>20</sup>. Metanálise destes estudos mostrou que diminuição de 10% nos níveis de

colesterol resultava em redução de 25% e 12% de infarto não-fatal e fatal, respectivamente; porém, não houve benefício em mortalidade<sup>21</sup>.

Por último, outra evidência interessante que fala contra a correlação de LDL atingido com estatinas e benefício associado foi uma análise *post-hoc* de dois ensaios clínicos feita por Maron<sup>22</sup>. Os dados publicados do 4S, onde a sinvastatina de 20-40 mg reduziu o LDL em 35%, mostraram redução de eventos bastante superior ao estudo CARE, que utilizou pravastatina de 40 mg, com redução de LDL de 28%. Porém, Maron apontou que as características de base das duas populações estudadas eram muito diferentes, e fez então uma análise selecionando 500 pacientes do CARE com características similares aos estudados no 4S. Nesta análise, a redução de eventos clínicos em ambos os estudos foi semelhante, apesar de uma redução de LDL 10% maior no 4S.

Conforme detalhado abaixo, algumas revisões sistemáticas sugerem benefício de regimes mais intensos de estatinas em termos de redução de eventos cardiovasculares. O trabalho mais recente, publicado em 2011 por Mills e col., reuniu dados de cerca de 40 mil pacientes, os quais haviam sido incluídos em ensaios clínicos que compararam regimes mais versus menos intensos de estatinas, mostrando benefício em acidente vascular cerebral, revascularização, e no desfecho combinado de morte por doença coronariana e infarto não fatal<sup>23</sup>. Porém, entendemos que esta questão não foi completamente respondida na literatura, uma vez que nem toda a evidência disponível foi incluída nesta e em outras análises anteriores.

A disponibilização de estatinas para a população usuária do SUS passou a ser feita a partir de 2002, através do Programa de Dispensação de Medicamentos Excepcionais do Ministério da Saúde, sendo que, ao longo dos anos, praticamente todas as estatinas disponíveis (com exceção somente da rosuvastatina), nas suas diversas

dosagens (oscilando entre 5 mg e 80 mg, na maioria dos casos) foram incorporadas ao Programa. Através deste programa, muitos pacientes no Brasil passaram a receber algum representante desta classes de drogas: entre Julho de 2008 e Junho de 2009, foram comprados mais de 75 milhões de comprimidos, com custo total de quase 100 milhões de Reais<sup>24</sup>. Apesar de as apresentações de sinvastatina liderarem o número de comprimidos utilizados, o predomínio de custos era da atorvastatina, tendo em vista seu maior valor unitário.

A partir de 2010, um dos componentes do grupo, a sinvastatina, passou a ser disponibilizada na Atenção Básica, sendo incluída também no Programa Farmácia Popular. É importante destacar que, em nenhum destes momentos, as decisões foram embasadas em estudos de custo-efetividade deste grupo de fármacos, sem uma avaliação global deste grupo de remédios, ou, o que seria mais adequado, uma análise estratificada por potência de esquemas.

Desta forma, identificamos duas lacunas na literatura, as quais esta tese endereça: a comparação da efetividade entre diferentes esquemas de estatinas utilizando toda a literatura disponível sobre o tema, e a análise de custo-efetividade destes fármacos na prevenção de eventos cardiovasculares, na perspectiva do SUS.

### 3. REVISÃO DA LITERATURA

#### 3.1 Revisões sistemáticas prévias

O grande número de ensaios clínicos que avaliaram a efetividade das estatinas já foi compilado em uma quantidade significativa de revisões sistemáticas, as quais tiveram enfoques diferentes, sendo os mais comuns: análises globais de estatinas versus placebo, comparações de diferentes doses, e eficácia em pacientes em prevenção primária de eventos cardiovasculares. Nesta sessão, analisamos os principais trabalhos.

##### 3.1.1 Análises de estatinas versus placebo

A primeira revisão sistemática relevante sobre o tema foi publicada em 2003 por **Law e col.**, na qual os autores avaliaram dados de 164 ECRs de curta duração, no intuito de relacionar a dose de cada estatina disponível com a redução de LDL atingida<sup>25</sup>.

O Quadro 1 mostra as reduções de LDL, em valores absolutos e percentuais, em relação à linha de base, alcançado por cada estatina nas suas diferentes apresentações. Como pode ser observado, os efeitos são mais pronunciados com o aumento gradativo da dose, em cada estatina. Também pode ser visto que a estatina com maior potência de redução lipídica é a rosuvastatina, e a menor, fluvastatina.

No mesmo trabalho, foi avaliado o impacto das estatinas na redução de eventos vasculares de acordo com a redução lipídica atingida pelas mesmas, em 58 trabalhos que reportaram desfechos primordiais. Porém, estas análises têm menos relevância nos

dias de hoje, tendo em vista o expressivo número de ensaios clínicos com grande número de participantes publicados após esta data, motivo pelo qual não serão aqui detalhados esses resultados.

**Quadro 1 – Redução lipídica, em valores absolutos (em mg/dl) e percentuais, obtidos pelas diferentes estatinas nas suas diferentes apresentações (valores de doses diárias em miligramas).**

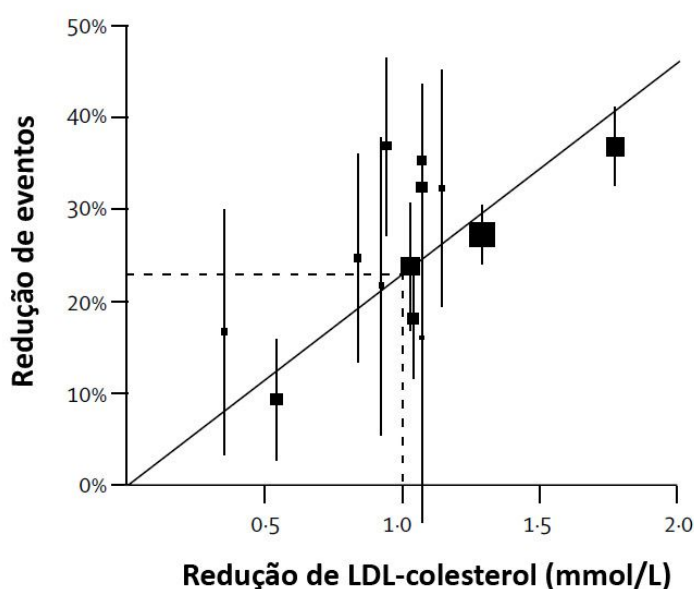
Estatina/Dose (mg)	5	10	20	40	80
atorvastatina	58 (31%)	69 (37%)	80 (43%)	91 (49%)	102 (55%)
fluvastatina	18 (10%)	29 (15%)	39 (21%)	50 (27%)	61 (33%)
lovastatina	-	39 (21%)	54 (29%)	68 (37%)	83 (45%)
pravastatina	28 (15%)	37 (20%)	45 (24%)	53 (29%)	62 (33%)
rosuvastatina	71 (38%)	80 (43%)	90 (48%)	99 (53%)	108 (58%)
sinvastatina	42 (23%)	51 (27%)	60 (32%)	69 (37%)	78 (42%)

O segundo trabalho relevante que revisou sistematicamente a literatura acerca das estatinas foi o estudo dos **Cholesterol Treatment Trialists Collaborators**, de 2005, onde foram avaliados 14 ECRs, os quais totalizaram cerca de 90.000 pacientes<sup>17</sup>. A meta-análise empregada por este grupo utilizou dados de pacientes individuais, fortalecendo a qualidade do trabalho. Neste artigo, os estudos foram analisados em conjunto, independente do tipo e dose de estatina empregada, ou do tipo de paciente incluído em cada estudo. Também não foi feita diferenciação entre o tipo de controle (placebo na maioria dos trabalhos; e nenhum tratamento, cuidado usual e lovastatina em dose de até 5 mg, em um estudo cada). Uma ressalva a ser feita sobre este trabalho é que o mesmo incluiu somente estudos que compartilharam seus dados primários, isto é,

nem todos os artigos identificados naquele momento foram compreendidos na meta-análise.

O cálculo do benefício neste estudo foi estabelecido a partir da apresentação dos riscos relativos ponderados para diminuição de colesterol LDL. Ou seja, os riscos relativos apresentados foram ajustados para representar a redução na taxa de eventos para cada diminuição de 1 mmol/L (aproximadamente 39 mg/dl) de LDL com o uso de estatina alcançado após um ano de tratamento. O RR para morte por todas as causas foi de 0,88 (IC 95% 0,84 – 0,91), para morte coronariana, 0,81 (IC 95% 0,76 – 0,95), para IAM não fatal, 0,74 (IC 95% 0,70 – 0,79), e para AVC, 0,83 (IC 95% 0,78 – 0,88). Este estudo sugeriu uma relação linear entre redução de colesterol e redução de eventos, conforme é apresentado na Figura 1, havendo redução de mais de 20% de eventos coronarianos maiores (IAM não fatal e morte coronariana) para cada 39 mg/dl de diminuição do LDL.

**Figura 1 – Redução de LDL *versus* redução de eventos coronarianos maiores**



Em 2007, **Ward e col** publicaram a revisão sistemática mais completa até aquele momento, incluindo estudos tanto de avaliação de estatina contra placebo quanto os que

compararam diferentes estatinas<sup>26</sup>. Neste trabalho, onde foi feita revisão sistemática e análise econômica de todas as estatinas disponíveis no sistema de saúde inglês na época (atorvastatina, fluvastatina, pravastatina e sinvastatina), foi conduzida busca em nove bases eletrônicas (MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR), Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE), Science Citation Index, NHS Economic Evaluation Database (NHS EED), Health Technology Assessment Database (NHS HTA) e CINAHL), incluindo dados publicado até abril de 2004. Estudos que foram considerados metodologicamente falhos, sem uso de estatina isolado ou com menos de seis meses de duração foram excluídos; estudos em populações específicas (transplantados renais ou insuficiência renal crônica avançada, transplante cardíaco ou insuficiência cardíaca avançada, hipercolesterolemia familiar) foram analisados em separado.

De um total de 8.308 citações, o número final de ECRs incluídos nas análises foi de 40, dentre os quais havia 28 comparações com placebo, três comparações diretas entre estatinas, sete avaliando estatina *versus* cuidado usual ou nenhuma estatina, e dois estudos avaliando diferentes doses. A lista dos artigos encontrados nessa revisão, de acordo com a estatina utilizada e tipo de prevenção (primária ou secundária) podem ser vistos na Tabela 1.

Nos estudos onde o comparador foi placebo, as estatinas mostraram uma redução de mortalidade total de 16% (IC 95%: 10% – 22%), não havendo diferença marcada entre os diferentes tipos (ainda que não tenha sido feito um teste formal de comparação entre as mesmas, os autores argumentam que os dados não sugerem haver diferenças). O RR para morte por DAC foi de 0,78 (IC 95%: 0,72 – 0,83), sendo que a maior redução se deu na fluvastatina, porém com intervalo de confiança muito amplo



(RR = 0,46, IC 95% 0,27 – 0,79). A redução de infarto não fatal também foi consistentemente vista em todas as estatinas, com redução média de risco de 32% (IC 95%: 24% – 38%). No tocante a AVC não fatal, o RR foi de 0,75 (IC 95%: 0,63 – 0,90). Finalmente, o desfecho composto por angioplastia e revascularização cirúrgica apresentou redução de 25% (IC 95%: 19% – 30%). Estes valores não apresentaram diferenças expressivas quando subdivididos por tipo de prevenção, porém perderam significância estatística nos desfechos morte por DAC, AVC não fatal e revascularização na prevenção primária, em decorrência do pequeno número de eventos observado nesse grupo.

**Tabela 1 – Artigos recuperados da revisão sistemática de Ward e col.**

	Prevenção primária de DAC	Prevenção secundária de DAC	Estudos mistos
atorvastatina	ASCOT-LLA*, CARDS*, DALI*	ALLIANCE†, Colivicchi†, ESTABLISH†, GREACE†, Mohler*	4D*
fluvastatina		FLARE*, FLORIDA*, LIS*, LISA*	
pravastatina	CAIUS*	CARE*, LIPID*, PLAC I*, GISSI-P†, PLAC II*, PREDICT*, Sato†, REGRESS*	ALLHAT-LLT†, KAPS*, PMSG*, PROSPER*, WOSCOPS*
sinvastatina		4S*, CIS*, MAAS*, SCAT*, Aronow*, Mondillo*	HPS*, Oxford Cholesterol Study*
Diferentes doses		A to Z	PATE
Comparações diretas		3T, PROVE IT-TIMI 22, REVERSAL	

\* Versus placebo; † Versus cuidado usual / nenhuma estatina

Foram identificados quatro estudos comparando estatina com cuidado usual: ALLHAT-LLT, ALLIANCE, ESTABLISH e GREACE, sendo que o primeiro avaliou pravastatina e os demais, atorvastatina. A combinação desses estudos mostrou uma redução significativa apenas de IAM não fatal (RR = 0,51, IC 95% 0,39 – 0,67) e morte por DAC combinada com IAM não fatal (RR = 0,65, IC 95% 0,44 – 0,96). É

comentado, porém, que o estudo GREACE deve ser visto com muito cuidado, já que existem indícios de importantes co-intervenções no grupo da atorvastatina<sup>27</sup>. Outros três estudos foram classificados como comparação com ausência de estatina (não fica claro qual seria a diferença entre isso e cuidado usual): GISSI-P, Colivicchi e Sato, sendo os dois últimos com um N pequeno. Conseqüentemente, o único desfecho com significância estatística foi a redução de morte por DAC (RR = 0,64, IC 95% 0,42 – 0,98). Finalmente, dois estudos compararam diferentes doses: no A-to-Z, onde a sinvastatina foi avaliada na dosagem de 20mg e 80mg, houve benefício somente em termos de morte cardiovascular no grupo da dose mais alta (RR = 0,64, IC 95% 0,42 – 0,98); já o estudo PATE, com N de 665, não encontrou diferença significativa em nenhum dos desfechos avaliados. A comparação de estratégias com dose alta e dose baixa incluiu poucos estudos, com resultados menos robustos que o trabalho de Josan e col, e, portanto, não citados aqui.

A revisão sistemática mais abrangente comparando estatinas versus controle inerte (placebo, cuidado usual ou nenhum tratamento) até o momento foi publicada em 2010, onde **Mills e col.** revisaram 12 bases bibliográficas, incluindo 76 artigos com um N total de mais de 170 mil pacientes<sup>28</sup>. Foram incluídos quaisquer tipos de estudos, inclusive trabalhos em populações mais específicas, como transplantados, pacientes com insuficiência cardíaca ou renal avançada, e também estudos com claros problemas, como o estudo KLIS, onde os autores reconheceram na publicação original o insucesso no processo de randomização, e o GREACE, com os problemas supracitados. Também não houve restrição para número de pacientes – o menor estudo randomizou apenas 38 pacientes – e para tempo mínimo de seguimento – o de menor seguimento incluído tinha apenas quatro meses.

Na análise incluindo todos os tipos de estatinas, esta classe de drogas reduziu os principais desfechos avaliados: morte por todas as causas (RR = 0,90, IC 95% 0,86 – 0,94), morte cardiovascular (RR = 0,80, IC 95% 0,74 – 0,87), infarto não fatal (RR = 0,74, IC 95% 0,67 – 0,81), revascularização (RR = 0,76, IC 95% = 0,70 – 0,81) e AVC total (RR = 0,86, IC 95% 0,78 – 0,95). O RR para morte cardiovascular não diferiu entre pacientes com prevenção primária (0,81) e secundária (0,82).

Foi feita também uma meta-regressão, a tentativa de identificar preditores de maior eficácia das estatinas. Na análise univariada, para cada 10% redução de LDL foi associado uma redução de 5,6% (95% CI 2–8%,  $P < 0.001$ ) no risco de morte cardiovascular. Este efeito não desapareceu na análise multivariada corrigido para outros fatores como hipertensão, doença arterial previa e altas doses de estatina.

Os autores também tentaram identificar se alguma das seis estatinas avaliadas parecia ser mais efetiva que as demais na redução de morte por DCV, com análise ajustada para redução de LDL. A metodologia empregada foi a técnica bayesiana de *mixed treatment comparison* (MTC). Não houve nenhuma comparação onde uma estatina tenha mostrado benefício estatisticamente significativo sobre alguma outra. Porém, avaliando a probabilidade de cada uma delas ser a mais eficaz na redução deste desfecho, a fluvastatina foi a de maior valor, com 60%.

A questão da relação entre redução lipídica e de eventos foi retomada em 2010, em trabalho de **Kizer e col.**, onde foi avaliado qual o parâmetro de redução lipídica tinha uma maior correlação com diminuição de morte por todas as causas e incidência de doença coronariana<sup>29</sup>. Apesar de vários trabalhos prévios terem focado no parâmetro de redução do LDL em relação à linha de base, os autores argumentavam que esta talvez não fosse o melhor parâmetro, sendo mais interessante avaliar a diferença de LDL entre

tratamento e controle no final dos estudos. Foram avaliados, através de meta-regressão, cinco diferentes medidas:

- Redução do colesterol em relação à linha de base, em percentual e valores absolutos;
- Redução do colesterol em relação ao grupo controle ao longo do tratamento, em percentual e valores absolutos;
- Valores basais de LDL.

As análises principais envolveram somente estudos sem estatina no grupo controle. Na correlação com o desfecho doença arterial coronariana (não definido nos métodos, mas, provavelmente: incidência de síndrome coronariana aguda, novo diagnóstico de angina estável e morte coronariana), os únicos preditores com significância estatística na meta-regressão foram as comparações do LDL final entre tratamento e controle, tanto em percentual quanto em valores absolutos (com o coeficiente levemente mais pronunciado no segundo caso). Já na correlação com mortalidade total, nenhuma das medidas avaliadas demonstrou significância estatística.

Várias análises de sensibilidade foram conduzidas para o desfecho morte por todas as causas, com a exclusão de artigos que foram considerados diferentes dos demais. Somente uma delas mostrou associação entre a redução do LDL (também em valores absolutos, comparação da intervenção versus controle ao longo do tratamento) e diminuição de morte por todas as causas: a que excluiu o estudo CORONA (somente pacientes com insuficiência cardíaca), MEGA (somente população japonesa) e PROSPER (somente pacientes idosos, média de idade de 75 anos).

### 3.1.2 Comparação de estatinas em diferentes doses

Levando-se em consideração a maior redução lipídica com regimes mais intensos de estatinas, e que maior decréscimo nos níveis de LDL, segundo alguns dos trabalhos citados acima, acarretaria uma redução de eventos mais acentuada, alguns ensaios clínicos passaram a comparar dois regimes de estatinas, com doses (ou esquemas posológicos) de alta redução lipídica *versus* doses com menor redução de colesterol associada. Estes estudos foram sumarizados pela primeira vez no trabalho de **Josan e col.**, onde o objetivo foi avaliar estudos que tivessem comparado estatinas em dose alta e dose baixa<sup>30</sup>. Nesta meta-análise, que incluiu sete ECRs (dois que analisaram pacientes com eventos coronarianos agudos e os demais com coronariopatia crônica), foi observado um razão de chance (RC) de 0,83 (IC 95%: 0,77 – 0,91) para IAM ou morte coronariana, de 0,82 (IC 95%: 0,71 – 0,95) para AVC e 0,87 (IC 95%: 0,74–1,03) para mortalidade total, em favor de doses mais elevadas. Vale ressaltar que o benefício para AVC foi observado somente no grupo com doença coronariana prévia, uma vez que o RR não teve significância estatística quando o grupo de síndrome coronariana aguda (SCA) foi avaliado em separado. Porém, conforme a idéia apresentada no final desta sessão, a gama de evidências disponíveis para avaliar o tema de diferentes dosagens de estatinas é na verdade bem maior, o que configura os resultados deste estudo como não definitivos para o tema.

Três anos após, foi publicada uma revisão do trabalho dos **Cholesterol Treatment Trialists Collaborators**, desta vez incluindo um número maior de ensaios clínicos (26), e compreendendo também estudos de estatinas em diferentes doses (o primeiro trabalho incluiu somente estudos contra placebo)<sup>31</sup>. Os ensaios clínicos incluídos tinham populações bem variadas, incluindo, além de pacientes em prevenção

primária e secundária de eventos cardiovasculares, pacientes com insuficiência cardíaca e insuficiência renal terminal. A abordagem novamente foi de correlacionar a redução lipídica atingida nos ECRs com o benefício em termos de eventos cardiovasculares evitados, e o resultado foi semelhante ao estudo anterior, mostrando que, para cada 39 mg/dl de LDL reduzido, a diminuição de eventos vasculares era de cerca de 20%. Uma vez que o trabalho incluiu ECRs de regimes mais versus menos intensos de estatinas, e que, nesses estudos, a redução de LDL foi maior nos estudos com doses mais intensas, a conclusão geral do trabalho (supostamente baseada nos 26 ECRs incluídos, e não somente nos cinco que fizeram comparações diretas entre estatinas) foi que regimes mais intensos de estatinas eram mais benéficos, obtendo redução mais acentuada de eventos cardiovasculares através de maior diminuição de LDL. Porém, olhando a totalidade dos ECRs incluídos, percebe-se que esta conclusão é falaciosa. Ao se avaliar os estudos que fizeram comparações com placebo, nota-se que, dentre os dez estudos que tiveram maior redução de LDL (4S, HPS, ALLIANCE, CARDS, JUPITER, WOSCOPS, Post CABG, ASCOT-LLA, PROSPER e CARE), apenas um deles tinha um regime de estatinas de alta intensidade (o estudo JUPITER), enquanto que três deles utilizaram um regime de reconhecida baixa potência de redução lipídica (pravastatina 40 mg, no WOSCOPS, PROSPER e CARE). Alguns estudos com regimes de alta potência redutora lipídica, como o GISSI-HF (rosuvastatina 10 mg) e o 4D (atorvastatina 20 mg), surpreendentemente apresentaram reduções de LDL entre as mais baixas dentre os estudos (cerca de 35 mg/dl em cada um). Portanto, aparentemente existem outros fatores que não a intensidade de regime utilizado que estão correlacionados tanto com redução lipídica quanto benefício em eventos clínicos.

Finalmente, em 2011, foi publicado por **Mills e col.** um trabalho semelhante ao de Josan, porém incluindo um número maior de estudos (todos igualmente comparando

estatinas em doses altas *versus* baixas), totalizando cerca de 42.000 pacientes<sup>23</sup>. Em comparação com doses mais baixas, as doses altas não tiveram impacto em mortalidade total (RR = 0,92, IC 95% 0,83 – 1,03) e cardiovascular (RR 0,89, IC 95% 0,78 – 1,01), porém, conferiram um efeito protetor no desfecho combinado de morte coronariana e infarto não fatal (RR 0,90, IC 95% 0,84 – 0,96), assim como em infarto não fatal isolado (RR 0,82, IC 95% 0,76 – 0,89) e AVC total (RR 0,86, IC 95% 0,77 – 0,96). Após a realização de cálculo de tamanho ótimo da informação, os autores afirmaram que a evidência em torno do desfecho composto de morte coronariana e infarto não fatal é conclusiva, o que não ocorre com a morte cardiovascular.

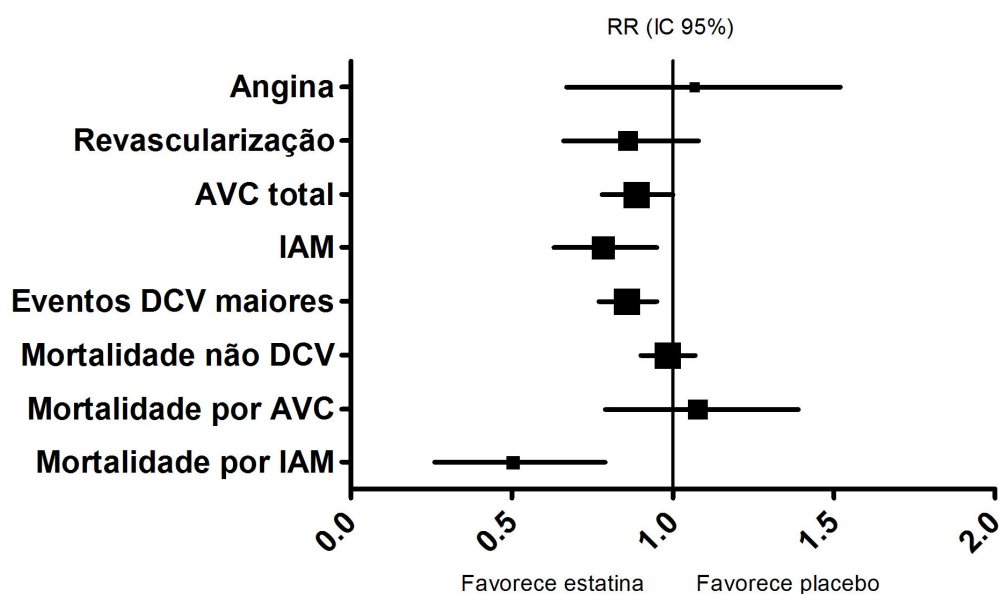
### 3.1.3 Análises em pacientes em prevenção primária de eventos vasculares

Uma questão também bastante abordada em revisões sistemáticas sobre estatinas foi a de se o subgrupo de pacientes sem história de eventos vasculares prévios, ou seja, indivíduos em prevenção primária, obtém o mesmo benefício da intervenção do que sujeitos em prevenção secundária. O primeiro trabalho avaliando o tema, de **Thavendiranathan e col.**, incluiu sete estudos de prevenção primária, onde o critério de inclusão foi de >80% de indivíduos arrolados não tivessem nenhuma história de doença cardiovascular (doenças arterial coronariana, vascular periférica e cerebrovascular)<sup>32</sup>. Na verdade, dois destes estudos tinham uma proporção menor de pacientes em prevenção primária, porém, nestes casos, foram usados dados apenas deste subgrupo. O resultado encontrado foi uma redução significativa de alguns desfechos (eventos coronários e cerebrovasculares maiores, além de revascularização), porém sem significância estatística em mortalidade (avaliada tanto como de causa coronária e total).

O trabalho subsequente avaliando esta questão foi o de **Mills e col.**, que incluiu 20 estudos totalizando cerca de 65.000 indivíduos<sup>33</sup>. Neste trabalho, o potencial de

contaminação dos resultados por pacientes em prevenção secundária foi elevado, uma vez que o critério de inclusão foi de que o estudo deveria ter mais do que 50% dos pacientes sem história de doença coronariana (contrastando com o critério de 80% com nenhuma doença vascular – não apenas coronária – do trabalho de Thavendiranathan e col.). As análises principais agruparam todos os estudos, independente da estatina utilizada e de se o comparador foi placebo ou cuidado usual. O risco relativo (RR) para morte por todas as causas foi de 0,93 (IC 95%: 0,87 – 0,99) e para morte cardiovascular (CV), 0,89 (IC 95%: 0,81 – 0,98). O impacto nos demais desfechos é mostrado na Figura 2.

**Figura 2– Redução de eventos em prevenção primária na revisão sistemática de Mills e col. (2008)**



As diferentes estatinas também foram comparadas por técnica de MTC. O resultado não mostrou benefício estatisticamente significativo na comparação das quatro estatinas avaliadas (Atorva-, Fluva-, Lova- e pravastatina).



Em 2009, logo após a publicação de um grande ECR em prevenção primária, o estudo JUPITER<sup>34</sup>, **Brugts e col.** realizaram nova meta-análise, incluindo este trabalho<sup>35</sup>. O critério de inclusão foi o mesmo de Thavendiranathan e col. (> 80% em prevenção primária de eventos vasculares, ou dados de subgrupos incluindo apenas esse tipo de pacientes), o que gerou um total de cerca de 70.000 pacientes provenientes de dez ECRs. Agora, com poder estatístico maior na comparação com o trabalho de Thavendiranathan e col., o benefício em mortalidade total atingiu significância estatística (RR = 0,88, IC 95% 0,81 – 0,96), e a redução de eventos coronários (RR = 0,70, IC 95% 0,61 – 0,81) e cerebrovasculares maiores (RR = 0,81, IC 95% 0,71 – 0,93) teve leve discreto incremento.

Apesar de não ter havido nenhum novo ECR publicado após o estudo acima, **Ray e col.** realizaram uma nova revisão sistemática, argumentando que os trabalhos anteriores tinham incluído uma parcela razoável de pacientes em prevenção secundária<sup>36</sup>. Os autores, então, contataram os responsáveis pelos ensaios clínicos que tinham população mista (prevenção primária e secundária), a fim de obter apenas os dados do subgrupo de prevenção primária (definida aqui como ausência de doença cardiovascular em geral), tarefa na qual as revisões prévias tinham tido sucesso parcial. Como resultado, foram incluídos cerca de 65.000 pacientes de onze ECRs (dos quais seis eram mistos), todos em prevenção primária. A redução de morte por todas as causas vista não atingiu significância estatística (RR = 0,91, IC 95% 0,83 – 1,01). Não foi feita avaliação para outros desfechos.

A publicação deste trabalho, com resultados negativos, diferentemente dos seus dois antecessores recentes, reacendeu a discussão sobre a efetividade das estatinas neste subgrupo de pacientes. Apesar do mérito deste estudo de ter conseguido incluir somente pacientes em prevenção primária, pode-se argumentar que a seleção desta parcela de

pacientes em estudos mistos está sujeita aos vieses inerentes a uma análise de subgrupos, devendo-se examinar os resultados com cautela. Além disso, um estudo de prevenção primária não foi incluído nesta revisão<sup>37</sup>, também não sendo citado motivo para sua exclusão, sugerindo que o mesmo não tenha sido encontrado pela estratégia de busca dos autores.

### **3.2 Considerações referentes a estudos de custo efetividade**

Nas últimas décadas, importantes avanços foram feitos na prevenção, diagnóstico, avaliação e manejo de diversas condições de saúde. Atualmente, há uma tendência crescente de utilização de ferramentas da medicina baseada em evidências no processo de tomada de decisões referentes à avaliação de tecnologias em saúde, novas ou antigas<sup>38-40</sup>. É inquestionável o benefício representado pelo emprego de evidências clínico-epidemiológicas para auxiliar neste processo, estabelecendo-se, por exemplo, se uma nova terapia é eficaz, efetiva e segura através da existência de comprovação adequada conduzida sob determinados padrões metodológicos. Entretanto, a avaliação do benefício e a segurança de uma determinada intervenção em saúde é apenas um dos componentes do processo decisório relativo às políticas de saúde. É de conhecimento que os recursos financeiros no setor são findáveis: o emprego de recursos em uma nova tecnologia significa realocação de outra área. Desta forma, não só os benefícios esperados, mas também os custos envolvidos, são itens cada vez mais importante na análise de novos insumos no setor de saúde.

Muitas agências internacionais e órgãos governamentais de outros países têm adotado estudos de custo-efetividade no seu processo de tomada de decisão em relação às políticas de saúde, como forma de racionalizar os recursos existentes<sup>40-42</sup>. Dado este

cenário atual da saúde no mundo e no Brasil, é crescente a importância dos estudos de custo-efetividade para apoiar a tomada de decisão quanto às políticas de saúde, incorporação de novas tecnologias, implantação de programas preventivos e o desenvolvimento de diretrizes assistenciais na área médica.

A métrica básica dos estudos de custo-efetividade é a relação de custo-efetividade incremental (RCEI). Nela, o numerador representa a diferença entre a efetividade entre dois tratamentos (medida preferencialmente em anos de vida salvos, os quais podem ser ajustados para a qualidade), e no denominador, é computada a diferença entre os custos associados às intervenções.

Dados de efetividade são mais facilmente transferíveis de lugar para lugar; entretanto, há inúmeras razões que dificultam a generalização de resultados de estudos econômicos em saúde. Muitos dos resultados de estudos de eficácia ou efetividade de determinada intervenção são claramente transponíveis para o sistema de saúde brasileiro. Por exemplo, a eficácia de um tratamento anti-hipertensivo pode ser a mesma em pacientes norte-americanos, europeus ou tratados no Brasil. Porém, um estudo de custo-efetividade sobre o mesmo assunto tem sua aplicabilidade reduzida quando analisada em diferentes países. A dificuldade de generalização de resultados de estudos avaliando intervenções em saúde se deve a inúmeros fatores, entre eles as diferenças clínico-epidemiológicas, as características dos sistemas de saúde, a oferta de serviços e, especialmente, os custos em saúde. Logo, torna-se necessária a existência de informações confiáveis localmente produzidas e contextualizadas para realidade brasileira.

No Brasil, as análises econômicas têm se tornado mais frequentes nos últimos anos. A solicitação, por parte do Ministério da Saúde, de análises econômicas quando novos produtos são submetidos para apreciação com vistas a incorporação no SUS,

mostra a importância deste campo no Brasil. Este fenômeno tem sido acompanhado pela criação de entidades focadas especificamente em avaliação de tecnologias em saúde, como a REBRATS (Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde) e o IATS (Instituto de Avaliação de Tecnologia em Saúde). Apesar do notável crescimento no campo, ainda não há um direcionamento claro, no país, sobre qual o limiar de valor de RCEI para se considerar uma tecnologia como atrativa do ponto de vista da custo-efetividade. Na ausência de um posicionamento oficial das agências envolvidas no processo de avaliação de tecnologias em saúde no Brasil, tem sido visto, em estudos econômicos no país, a utilização da sugestão da Organização Mundial da Saúde para países com nível de desenvolvimento sócio-econômico semelhante ao nosso. Neste documento, é dito que valores de RCEI menores ou iguais ao Produto Interno Bruto (PIB) per capita do país – o qual foi de cerca de R\$ 19.000 em 2010 no Brasil – como muito atrativas, e entre uma e três vezes este valor, como possivelmente atrativas<sup>43</sup>.

### **3.3 Análises econômicas prévias**

A utilização de estatinas para prevenção de eventos cardiovasculares é um tópico muito apropriado para análise de custo-efetividade: sua efetividade já foi demonstrada em grande número de ensaios clínicos, a população candidata a tal intervenção é imensa, e a doença cardiovascular é muito prevalente, estando na liderança de gastos com saúde pública em vários locais do mundo. Além disto, muitas são as alternativas de tratamento (considerando os diferentes tipos de estatinas e as múltiplas doses avaliadas nos ECRs), sendo importante uma abordagem racional para a decisão da melhor opção dentre as disponíveis.

As análises econômicas de estatinas podem ser divididas em dois grandes grupos: aninhadas em ECRs (também chamadas de *piggybacked*) e estudos baseados em modelos. Abaixo, comentamos sobre os principais estudos destas duas vertentes.

### 3.3.1 Análises econômicas aninhadas a ensaios clínicos:

Vários dos grandes ensaios clínicos da área tiveram análises econômicas aninhadas. Alguns deles utilizaram como horizonte temporal apenas a duração do ECR<sup>44-48</sup>, o que se configura em uma limitação importante, tendo em vista que a maioria das recomendações metodológicas em custo-efetividade aconselha análises por tempo de vida. Abaixo, comentamos, primeiramente, os principais trabalhos que avaliaram estatina contra placebo, e após, os que observaram comparações entre diferentes doses de estatinas (em ambos com horizonte de tempo de vida).

O primeiro estudo relevante publicado foi o aninhado no **WOSCOPS**<sup>49</sup>, o qual avaliou o uso de pravastatina 40 mg em pacientes dislipidêmicos em prevenção primária de eventos vasculares na Escócia<sup>50</sup>. Neste trabalho, a razão incremental de custo-efetividade (RCEI) foi de £ 20.375 por ano de vida ganho, um valor dentro da faixa considerada aceitável pelo governo britânico. Este valor diminuía em cerca de 30% quando a análise se restringia aos sujeitos com mais alto risco cardiovascular (40% do total da amostra). Os mesmos pesquisadores conduziram estudo semelhante com adaptação de custos para outros países, como Suécia, Bélgica e África do Sul<sup>51</sup>. Nestes três cenários alternativos, as estimativas da RCEI foram inferiores a US\$ 20.000 por ano de vida ganho, algo bastante atrativo do ponto de vista econômico.

Em 2001, foi publicada análise aninhada no estudo **CARE**<sup>52</sup>, o qual também avaliou pravastatina 40 mg, porém agora em pacientes com IAM prévio e níveis médios

de LDL de 140 mg/dl<sup>53</sup>. Foram feitos dois modelos de Markov: um mais simples, usando somente dados de mortalidade total, e outro mais elaborado, incluindo eventos cardiovasculares, os quais afetavam as taxas de sobrevida. Os modelos eram conservadores, uma vez que o benefício das estatinas diminuía gradativamente após tempo de duração do ensaio clínico, perdendo totalmente o benefício após 10 anos. Ao contrário dos dois trabalhos citados no parágrafo acima, aqui houve ajuste para qualidade de vida, conforme o recomendado pelas diretrizes internacionais. Nos diferentes modelos, a RCEI oscilou entre US\$ 16.000 e US\$ 32.000 por QALY; em pacientes mais idosos ou com colesterol mais alto, estes valores ficaram sempre abaixo de US\$ 20.000. Considerando o ponto de corte mais aceito nos EUA – de US\$ 50.000 por QALY como economicamente atrativo –, estes resultados referendaram o uso de estatinas em pacientes em prevenção secundária naquele país.

Posteriormente, foi publicada a análise econômica do HPS<sup>54</sup>, o qual avaliou mais de 20.000 pacientes em diferentes grupos de risco cardiovascular e com níveis de colesterol mais baixos que os ECRs prévios<sup>55</sup>. Diferentemente dos trabalhos anteriores, neste estudo os autores não apresentaram uma RCEI média, e sim uma matriz de resultados, com populações entre 40 e 80 anos, com risco cardiovascular em 5 anos variando entre 12% e 42%. Nos cenários onde o custo da sinvastatina foi o de medicamento genérico, a estratégia com estatina dominou a do placebo, ou seja, conferiu benefícios em sobrevida a um custo menor.

A custo-efetividade de estatinas em pacientes diabéticos foi avaliada na publicação da análise econômica do estudo CARDS, o qual incluiu pacientes com esta patologia e histórico médico ausente de doença coronariana no Reino Unido e Irlanda por quatro anos<sup>56, 57</sup>. O custo por ano de vida ganho ajustado para qualidade da atorvastatina 10 mg, na comparação com placebo, foi de £ 6.471, em um horizonte

temporal de tempo de vida e taxa de desconto de 3,5%. No modelo desenvolvido, foi assumido que pacientes que sofressem um evento fariam migração para estratégia com atorvastatina 10mg, a qual, tanto em prevenção primária quanto secundária, mantinha seus benefícios por duração indeterminada enquanto estivesse sendo utilizada.

Finalmente, a última análise de custo-efetividade aninhada a ensaios clínicos de estatina contra placebo publicada foi a do estudo JUPITER, o qual comparou rosuvastatina 20 mg versus placebo em uma população de prevenção cardiovascular primária com LDL abaixo de 130 mg por decilitro e proteína-C reativa elevada<sup>34, 58</sup>. Uma vez que era necessário ter esta alteração para ser elegível para o estudo, a análise de custo-efetividade avaliou conjuntamente a mensuração de proteína-C e o tratamento com rosuvastatina naqueles sujeitos que apresentavam a alteração. A relação de custo-efetividade incremental observada foi de cerca de US\$ 25.000 por QALY, a qual ainda permanecia abaixo de US\$ 50.000 por QALY em cenários onde a droga só retinha 50% do benefício observado no estudo. Cabe destacar que o benefício descrito neste estudo foi visto por muitos pesquisadores como exagerado, tendo o ensaio clínico a receber várias críticas acerca de sua condução<sup>59</sup>.

Dentre os estudos que compararam regimes mais versus menos intensos de estatinas, dois deles tiveram análises econômicas de qualidade publicadas: o TNT, que avaliou pacientes com história progressiva de DAC<sup>60</sup>, e o IDEAL, o qual selecionou somente pacientes com IAM prévio<sup>61</sup>.

Na análise econômica do estudo **TNT**<sup>62</sup>, foi construído um modelo de Markov para projeção da RCEI da atorvastatina 80 mg, quando comparada à de 10 mg, em três países: Reino Unido, Espanha e Alemanha. O modelo é um pouco mais detalhado que os dos estudos anteriores, uma vez que o mesmo permite estados com ocorrência de múltiplos desfechos simultaneamente. Ainda que o ensaio clínico não tenha mostrado

redução de mortalidade, houve redução de eventos não fatais como AVC e IAM (22% e 24%, respectivamente), os quais podem impactar em mortalidade em longo prazo. Por este motivo, o modelo acabou mostrando diferença de sobrevida em horizonte temporal de tempo de vida. A diferença de custos anuais das duas terapias varia entre 195 e 326 euros nestes três países. A RCEI nos três locais estudados variou entre 9.500 e 21.000 euros por QALY, dentro dos limiares aceitos por estes países. Nas análises de sensibilidade, os parâmetros com maior influencia no modelo foram os custos (especialmente o da atorvastatina 80 mg) e as probabilidades de eventos; as taxas de utilidade tiveram impacto mínimo.

Na análise econômica do estudo **IDEAL**<sup>63</sup>, foi avaliada a RCEI da atorvastatina 80 mg versus sinvastatina 20-40 mg em quatro países da Escandinávia. As relações de custo-efetividade foram menos favoráveis que na avaliação econômica do TNT, com valores oscilando entre 35.000 e 62.000 euros por QALY ganho. Importante notar que este ensaio clínico, assim como o TNT, não demonstrou redução de mortalidade, sendo o ganho em QALY oriundo de projeção baseada na redução de eventos não fatais. Ainda que de fato seja provável uma redução de mortalidade em longo prazo, nenhum ensaio clínico avaliando altas doses de estatinas contra doses moderadas ou baixas mostrou, durante o período estudado, uma redução na mortalidade por todas as causas.

### **3.3.2 Análises baseadas em modelo:**

Neste grupo, uma quantidade expressiva dos estudos optou por fundamentar seus modelos em redução de LDL<sup>64-70</sup>, isto é, os mesmos utilizaram as equações de risco para eventos cardiovasculares – nas quais o LDL é uma das variáveis –, e a diminuição prevista de LDL com determinada estatina como a forma de atribuir o benefício da



mesma. Entretanto, uma vez que os benefícios das estatinas não são, aparentemente, mediados somente pela redução de LDL obtida, e, levando-se em consideração que os ensaios clínicos publicados fornecem dados para uma correlação direta entre estatina (e dose) utilizada e redução de eventos, julgamos mais corretas as análises que não utilizaram o LDL como intermediador de desfecho. Os principais estudos deste tipo são descritos abaixo.

No trabalho de **Pickin e col**<sup>71</sup>, publicado em 1999, foi feita análise para quatro grupos de risco: prevenção secundária de DAC e três faixas de risco (1,5%, 2% e 3% de risco anual de eventos em um ano) em prevenção primária. O benefício das estatinas foi assumido como constante, perdurando por toda a vida do indivíduo. A RCEI na prevenção secundária (baseada em dados apenas do 4S, uma vez que a maior parte dos ECRs importantes na área ainda não havia sido publicada) foi de £ 5.100 por ano de vida ganho, com os valores de prevenção primária oscilando entre £ 8.200 e £ 12.500. Para os padrões britânicos daquela época, a prevenção secundária e a primária de alto risco ( $\geq 3\%$  de risco anual de eventos) se mostrou atrativa do ponto de visto farmacoeconômico.

No trabalho de **Avorn e col**<sup>72</sup>, onde a coorte hipotética era formada por pacientes de 75 a 84 anos com infarto prévio, foi feito um modelo de Markov para avaliar a custo-efetividade da pravastatina de 40 mg. Os dados de efetividade foram extraídos do estudo CARE, o qual avaliou um número significativo de pacientes na faixa etária alvo deste trabalho<sup>53</sup>. No caso base, o benefício da estatina persistia por toda a vida do indivíduo; porém, foi feita análise de sensibilidade onde o efeito da droga se extinguiu em 5 anos (período de duração do ECR). A RCEI encontrada foi de US\$ 18.800 por QALY, com uma probabilidade de 75% de os resultados manterem-se abaixo do limiar aceito na época como custo-efetivo nas análises de sensibilidade.

O trabalho mais completo e detalhado até o momento foi o de **Ward e col**<sup>26</sup>, publicado conjuntamente com a revisão sistemática do mesmo autor comentada acima. Foi construído um modelo de Markov para avaliar a custo-efetividade das estatinas como um grupo, usando a combinação global das evidências disponíveis, para o cenário do sistema público de saúde inglês, tanto em prevenção primária quanto secundária de eventos coronarianos. As taxas de eventos foram baseadas em estudos epidemiológicos britânicos, assim como distribuição de estados iniciais na prevenção secundária e o impacto de eventos prévios (neste modelo, a ocorrência de um desfecho cardiovascular tinha interferência com eventos futuros, sendo maior no ano seguinte ao ocorrido). O desfecho foi avaliado em QALYs, baseado nas taxas de redução de eventos proporcionadas pelas estatinas. O modelo utilizou uma população de 1.000 sujeitos hipotéticos com diferentes perfis de fatores de risco. Foram feitos modelos separados para as diferentes faixas etárias, sexos e perfis de risco. O caso base considerou que a estatina tinha benefício apenas na redução de eventos coronarianos; em cenário alternativo, foi pressuposto que os pacientes com DAC prévia (ou sem esta patologia, em um terceiro cenário) também teriam benefício na redução de eventos cerebrovasculares com estatinas. O custo médio das estatinas foi estimado pelo número de comprimidos prescritos no Reino Unido em cada dose de cada estatina, isto é, foi feita uma média ponderada de acordo com a taxa de utilização. Não foram feitos ajustes para adesão menor que 100% nem na parte de custos nem na de efetividade do modelo. Nas análises de prevenção secundária, as estatinas foram custo-efetivas em todas as faixas etárias avaliadas, em ambos os sexos. Usando um ponto de corte de 20.000 libras por QALY, todas as simulações mostraram resultados atrativos do ponto de vista econômico. Na prevenção primária, os valores de custo-efetividade foram usualmente bastante acima dos resultados de prevenção secundária, se situando entre £ 20.000 para

homens com risco anual de 3% de eventos até £ 57.000 para mulheres com risco anual de eventos de 0,5%. Os valores foram melhores para faixas etárias mais novas.

Finalmente, o último estudo baseado em modelo interessante foi o de **Chan e col.**, publicado em 2007<sup>73</sup>. Neste trabalho, foi feita análise da relação de custo-efetividade da atorvastatina de 80 mg, em comparação com a sinvastatina de 20 mg, para dois cenários diferentes: pacientes com SCA e com DAC estável. Os dados de efetividade foram baseados em quatro ECRs que compararam estas drogas nas dosagens avaliadas: PROVE-IT<sup>74</sup>, TNT<sup>60</sup>, IDEAL<sup>61</sup>, A to Z<sup>75</sup>. A análise do caso base, com horizonte de tempo de vida, modelou o benefício da estatina como constante ao longo do tempo, havendo cenários alternativos onde o benefício se reduzia em 50% ou se extinguia após cinco anos (duração média dos ECRs). A RCEI mostrou um resultado favorável para pacientes com SCA – menos de US\$ 30.000 por QALY na maioria dos cenários – porém menos atrativa para pacientes com DAC estável, havendo a necessidade de a diferença diária de preço entre os tratamentos ter um valor pequeno para que a dose alta fosse considerada custo-efetiva.

O único trabalho brasileiro encontrado está disponível apenas no formato de dissertação de mestrado<sup>76</sup>. Neste estudo, foram feitas análises de custo-efetividade de sinvastatina 40 mg e atorvastatina 10 mg na perspectiva do Sistema Único de Saúde, para pacientes com alto risco cardiovascular, com perfil clínico semelhante aos incluídos no estudo HPS<sup>10</sup>. A escolha destas estatinas se deu pela liderança das mesmas em termos de números de comprimidos comprados e recursos gastos pelo SUS em 2009. O modelo principal adotou um horizonte temporal de cinco anos, com análise de sensibilidade para horizonte de 30 anos. Os dados de efetividade vieram de metanálise conduzida pela autora, porém os dados da mesma não são mostrados detalhadamente na metanálise, dificultando a apreciação de sua validade. Chama à atenção, por exemplo, o

fato de as taxas de IAM fatal, AVC não fatal, revascularização e morte por todas as causas da atorvastatina 10 mg serem superiores à da sinvastatina 40 mg. É citado o dado de custo anual de um paciente que tenha sofrido um IAM prévio, porém o mesmo dado não é fornecido para AVC, deixando dúvidas se o custo de manutenção destas pacientes foi computado. Em comparação com o placebo, a sinvastatina se mostrou dominante, com robustez nas análises de sensibilidade, tanto nos cenários com horizonte temporal de cinco quanto nos com 30 anos. Enquanto isso, a atorvastatina mostrou relações de custo-efetividade incrementais pouco atrativas, usualmente acima de R\$ 400.000 por ano de vida salvo.

### **3.4 Conclusões da revisão da literatura**

Da leitura acima, algumas conclusões podem ser tiradas:

- Apesar de não haver um trabalho específico compilando somente estudos com pacientes em prevenção secundária, o fato de os trabalhos envolvendo todos os ECRs mostrarem benefício, e o fato de o mesmo ser menor (ou inexistente, segundo alguns trabalhos) na prevenção primária, deixa implícita a idéia de que o benefício em prevenção secundária existe e é estatisticamente significativo. Também é importante ressaltar que os próprios resultados individuais dos ECRs em prevenção secundária foram, na sua maioria, significativos, o que sugere que sua compilação por meio de metanálise mantenha esta tendência.
- A relação entre redução de LDL obtida pelas estatinas e redução de eventos é alvo de debate. Enquanto que alguns trabalhos sugerem haver relação com a redução de eventos cardiovasculares, a associação com redução de morte por todas as causas é discutível.

- A utilização de regime de estatina em alta dose, na comparação com formulações com menor potencial de redução lipídica, parece diminuir a incidência de eventos coronarianos e AVC, sem um benefício em mortalidade total. Entretanto, é importante salientar que esta conclusão é baseada na análise de apenas evidência direta, ou seja, de estudos que comparam diretamente regimes de diferentes intensidades de estatina. Tendo em vista a informação que pode ser gerada através da compilação da evidência indireta sobre o tema, isto é, com a compilação da grande quantidade de estudos que compararam diferentes regimes contra placebo, cujo número total de pacientes estudados é muito superior ao visto nos estudos de comparações diretas, percebe-se que esta questão ainda pode ser aprofundada.
- A efetividade das estatinas em prevenção primária ainda é foco de discussão, não havendo consenso especialmente sobre a redução de mortalidade total. O benefício em eventos coronarianos é mais uniformemente significativo nos diversos trabalhos.
- Apenas um estudo de custo-efetividade avaliando estatinas foi feito em cenário nacional. Alguns aspectos metodológicos são questionáveis, como o maior benefício atribuído a dose alta de atorvastatina em relação à sinvastatina. Ademais, somente estas duas estatinas, nestas dosagens, foram avaliadas, e apenas em pacientes de alto risco cardiovascular. Portanto, entendemos que uma nova análise de custo-efetividade, contemplando mais esquemas terapêuticos, com dados atuais sobre efetividade, e em um número maior de cenários, incluindo pacientes com menor risco cardiovascular, deveria ser conduzida.

#### 4. OBJETIVOS

1. Avaliar a efetividade de diferentes regimes de estatinas, através de modelos de metanálise englobando evidências diretas (ensaios clínicos de estatina *versus* estatina), indiretas (estudos de estatina *versus* placebo) e o conjunto das mesmas;
2. Avaliar a relação de custo-efetividade incremental de diferentes regimes de estatinas, em cenários de prevenção primária e secundária de eventos cardiovasculares, na perspectiva do Sistema Único de Saúde.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Datasus. Informações de Saúde - Mortalidade Geral. Ministério da Saúde; [cited 2006 14 ago 2006]; Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/obtuf.def>.
2. Grassi P. Mortalidade Geral. In: Secretaria da Saúde e Meio Ambiente do Rio Grande do Sul - Núcleo de Informação em Saúde, editor. Estatísticas de Saúde: mortalidade 1997. Porto Alegre 1997. p. 264.
3. Datasus. Informações de Saúde - Epidemiológicas e Morbidade. Ministério da Saúde; [cited 2010 14 abr 2011]; Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/obtuf.def>.
4. Keys A, et al. Coronary Heart disease in seven countries. XV. Prognosis of coronary heart disease found at entry. *Circulation* 1970;41(suppl 4):I148-53.
5. Kannel W, Castelli W, Gordon T, McNamara P. Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1971;74:1-12.
6. Castelli WP, Garrison R, Wilson P, Abbott R, Kalousdian S, Kannel W. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *Jama* 1986;256(20):2835-8.
7. Expert panel on Detection E, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. (Adult Treatment Panel III). *Jama* 2001;285:2486-97.
8. Genest J, Libby P, Gotto AM. Lipoprotein Disorders and Cardiovascular Disease. In: Saunders E, editor. Braunwald's Heart Disease - A textbook of cardiovascular medicine. 7th Edition ed. Philadelphia 2005. p. 1013-33.
9. Ballantyne CM, Olsson AG, Cook TJ, Mercuri MF, Pedersen TR, Kjekshus J. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-89.
10. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002 Jul 6;360(9326):7-22.
11. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995 Nov 16;333(20):1301-7.
12. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA : the journal of the American Medical Association* [serial on the Internet]. 1998; (20): Available from: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clcentral/articles/319/CN-00151319/frame.html>.
13. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation* 2004 Jun 15;109(23 Suppl 1):III39-43.
14. Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FA, Bertolami MC, Afiune Neto A, Souza AD, et al. IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol* 2007 Apr;88 Suppl 1:2-19.
15. Smith SC, Jr., Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Fonarow GC, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *J Am Coll Cardiol* 2006 May 16;47(10):2130-9.

16. Ministério da Saúde. Cadernos de Atenção Básica: Prevenção Clínica de Doença Cardiovascular, Cerebrovascular e Renal Crônica. Brasília;2006.
17. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*2005 Oct 8;366(9493):1267-78.
18. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF, et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*2008 Apr 3;358(14):1431-43.
19. W.H.O. cooperative trial on primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate to lower serum cholesterol: mortality follow-up. Report of the Committee of Principal Investigators. *Lancet*1980 Aug 23;2(8191):379-85.
20. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *Jama*1984 Jan 20;251(3):351-64.
21. Rossouw JE, Lewis B, Rifkind BM. The value of lowering cholesterol after myocardial infarction. *N Engl J Med*1990 Oct 18;323(16):1112-9.
22. Maron DJ, Fazio S, Linton MF. Current perspectives on statins. *Circulation*2000 Jan 18;101(2):207-13.
23. Mills EJ, O'Regan C, Eyawo O, Wu P, Mills F, Berwanger O, et al. Intensive statin therapy compared with moderate dosing for prevention of cardiovascular events: a meta-analysis of >40 000 patients. *Eur Heart J*2011;32(11):1409-15.
24. Estatinas na Prevenção Primária de Eventos Cardiovasculares. *Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde*2009:1-13.
25. 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.
26. Ward S, Lloyd Jones M, Pandor A, Holmes M, Ara R, Ryan A, et al. A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events. *Health Technol Assess*2007 Apr;11(14):1-160, iii-iv.
27. Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR. The GREek Atorvastatin and Coronary heart disease evaluation (GREACE) Study. *Curr Med Res Opin*2002;18:220-28.
28. Mills EJ, Wu P, Chong G, Ghement I, Singh S, Akl EA, et al. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170 255 patients from 76 randomized trials. *QJM*2010 Oct 7.
29. Kizer JR, Madias C, Wilner B, Vaughan CJ, Mushlin AI, Trushin P, et al. Relation of different measures of low-density lipoprotein cholesterol to risk of coronary artery disease and death in a meta-regression analysis of large-scale trials of statin therapy. *Am J Cardiol*2010 May 1;105(9):1289-96.
30. Josan K, Majumdar SR, McAlister FA. The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. *CMAJ*2008 Feb 26;178(5):576-84.
31. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*2010 Nov 13;376(9753):1670-81.
32. Thavendiranathan P, Bagai A, Brookhart MA, Choudhry NK. Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*2006 Nov 27;166(21):2307-13.
33. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol*2008 Nov 25;52(22):1769-81.



34. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Jr., Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008 Nov 20;359(21):2195-207.
35. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj* 2009;338:b2376.
36. Ray KK, Seshasai SR, Erqou S, Sever P, Jukema JW, Ford I, et al. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants. *Arch Intern Med* 2010 Jun 28;170(12):1024-31.
37. Furberg CD, Adams HP, Applegate WB, Byington RP, Espeland MA, Hartwell T, et al. Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS) Research Group. *Circulation* [serial on the Internet]. 1994; (4): Available from: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clcentral/articles/780/CN-00104780/frame.html>.
38. Institute of Medicine. Assessment of Diagnostic Technology in Health Care. Rationale, Methods, Problems, and Directions. Washington, DC: National Academy Press; 1989.
39. Kemp C, Petti D, Ferraro O, Elias S. Câncer de Mama: Prevenção Secundária. Brasília: Associação Médica Brasileira; Conselho Federal de Medicina; 2002.
40. National Institute for Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisal. 2004 [21/05/2007]; Available from: [http://www.nice.org.uk/pdf/TAP\\_Methods.pdf](http://www.nice.org.uk/pdf/TAP_Methods.pdf).
41. Baltussen RAT, Torres TT, Hutubessy R, Acharya A, Evans D, Murray C. Generalized cost-effectiveness analysis: A guide. Geneva: World Health Organization; 2002.
42. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. The Health Technology Assessment Process. 2006 [21/05/2007]; Available from: <http://www.cadth.ca/index.php/en/hta/programs/health-technology-assessment/process>.
43. WHO Commission on Macroeconomics and Health. Macroeconomics and health: investing in health for economic development. Report of the Commission on Macroeconomics and Health. Geneva: WHO, 2001.
44. Johannesson M, Jonsson B, Kjekshus J, Olsson AG, Pedersen TR, Wedel H. Cost effectiveness of simvastatin treatment to lower cholesterol levels in patients with coronary heart disease. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. *N Engl J Med* 1997 Jan 30;336(5):332-6.
45. Lindgren P, Buxton M, Kahan T, Poulter NR, Dahlof B, Sever PS, et al. Cost-effectiveness of atorvastatin for the prevention of coronary and stroke events: an economic analysis of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–lipid-lowering arm (ASCOT-LLA). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005 Feb;12(1):29-36.
46. Mark DB, Knight JD, Cowper PA, Davidson-Ray L, Anstrom KJ. Long-term economic outcomes associated with intensive versus moderate lipid-lowering therapy in coronary artery disease: results from the Treating to New Targets (TNT) Trial. *Am Heart J* 2008 Oct;156(4):698-705.
47. Mihaylova B, Briggs A, Armitage J, Parish S, Gray A, Collins R. Cost-effectiveness of simvastatin in people at different levels of vascular disease risk: economic analysis of a randomised trial in 20,536 individuals. *Lancet* 2005 May 21-27;365(9473):1779-85.
48. Scuffham PA, Chaplin S. A cost-effectiveness analysis of fluvastatin in patients with diabetes after successful percutaneous coronary intervention. *Clin Ther* 2005 Sep;27(9):1467-77.
49. Caro J, Klittich W, McGuire A, Ford I, Norrie J, Pettitt D, et al. The West of Scotland coronary prevention study: economic benefit analysis of primary prevention with pravastatin. *Bmj* 1997 Dec 13;315(7122):1577-82.

50. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles C, Lorimer A, McFarlane P, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med*1995;333:1301-07.
51. Caro J, Klittich W, McGuire A, Ford I, Pettitt D, Norrie J, et al. International economic analysis of primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in WOSCOPS. West of Scotland Coronary Prevention Study. *Eur Heart J*1999 Feb;20(4):263-8.
52. Tsevat J, Kuntz KM, Orav EJ, Weinstein MC, Sacks FM, Goldman L. Cost-effectiveness of pravastatin therapy for survivors of myocardial infarction with average cholesterol levels. *Am Heart J*2001 May;141(5):727-34.
53. Sacks F, Pfeffer M, Moye L, Rouleau J, Rutherford J, Cole T, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med*1996;335:1001-9.
54. Mihaylova B, Briggs A, Armitage J, Parish S, Gray A, Collins R. Lifetime cost effectiveness of simvastatin in a range of risk groups and age groups derived from a randomised trial of 20,536 people. *Bmj*2006 Dec 2;333(7579):1145.
55. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo controlled trial. *Lancet*2002;360:7-22.
56. Raikou M, McGuire A, Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, et al. Cost-effectiveness of primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes: results from the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Diabetologia*2007 Apr;50(4):733-40.
57. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*2004 Aug 21-27;364(9435):685-96.
58. Choudhry NK, Patrick AR, Glynn RJ, Avorn J. The cost-effectiveness of C-reactive protein testing and rosuvastatin treatment for patients with normal cholesterol levels. *J Am Coll Cardiol*2011 Feb 15;57(7):784-91.
59. de Lorge M, Salen P, Abramson J, Dodin S, Hamazaki T, Kostucki W, et al. Cholesterol lowering, cardiovascular diseases, and the rosuvastatin-JUPITER controversy: a critical reappraisal. *Arch Intern Med*2010 Jun 28;170(12):1032-6.
60. LaRosa J, Grundy S, Waters D, Shearr C, Barter P, Fruchart J, et al. Treating to New Targets (TNT) Investigators Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*2005;352(14):1425-35.
61. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA*2005 Nov 16;294(19):2437-45.
62. Taylor DC, Pandya A, Thompson D, Chu P, Graff J, Shepherd J, et al. Cost-effectiveness of intensive atorvastatin therapy in secondary cardiovascular prevention in the United Kingdom, Spain, and Germany, based on the Treating to New Targets study. *Eur J Health Econ*2009 Jul;10(3):255-65.
63. Lindgren P, Graff J, Olsson AG, Pedersen TJ, Jonsson B. Cost-effectiveness of high-dose atorvastatin compared with regular dose simvastatin. *Eur Heart J*2007 Jun;28(12):1448-53.
64. Soini EJ, Davies G, Martikainen JA, Hu HX, Tunceli K, Niskanen L. Population-based health-economic evaluation of the secondary prevention of coronary heart disease in Finland. *Curr Med Res Opin* Jan;26(1):25-36.
65. Peura P, Martikainen J, Soini E, Hallinen T, Niskanen L. Cost-effectiveness of statins in the prevention of coronary heart disease events in middle-aged Finnish men. *Curr Med Res Opin*2008 Jun;24(6):1823-32.

66. Pinto CG, Carrageta MO, Miguel LS. Cost-effectiveness of rosuvastatin in the prevention of ischemic heart disease in Portugal. *Value Health* 2008 Mar-Apr;11(2):154-9.
67. Benner JS, Smith TW, Klingman D, Tierce JC, Mullins CD, Pethick N, et al. Cost-effectiveness of rosuvastatin compared with other statins from a managed care perspective. *Value Health* 2005 Nov-Dec;8(6):618-28.
68. Nagata-Kobayashi S, Shimbo T, Matsui K, Fukui T. Cost-effectiveness of pravastatin for primary prevention of coronary artery disease in Japan. *Int J Cardiol* 2005 Sep 30;104(2):213-23.
69. Pletcher MJ, Lazar L, Bibbins-Domingo K, Moran A, Rodondi N, Coxson P, et al. Comparing impact and cost-effectiveness of primary prevention strategies for lipid-lowering. *Ann Intern Med* 2009 Feb 17;150(4):243-54.
70. Prosser LA, Stinnett AA, Goldman PA, Williams LW, Hunink MG, Goldman L, et al. Cost-effectiveness of cholesterol-lowering therapies according to selected patient characteristics. *Ann Intern Med* 2000 May 16;132(10):769-79.
71. Pickin DM, McCabe CJ, Ramsay LE, Payne N, Haq IU, Yeo WW, et al. Cost effectiveness of HMG-CoA reductase inhibitor (statin) treatment related to the risk of coronary heart disease and cost of drug treatment. *Heart* 1999 Sep;82(3):325-32.
72. Ganz DA, Kuntz KM, Jacobson GA, Avorn J. Cost-effectiveness of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor therapy in older patients with myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2000 May 16;132(10):780-7.
73. Chan PS, Nallamothu BK, Gurm HS, Hayward RA, Vijan S. Incremental benefit and cost-effectiveness of high-dose statin therapy in high-risk patients with coronary artery disease. *Circulation* 2007 May 8;115(18):2398-409.
74. Cannon C, Braunwald E, McCabe C, Rader D, Rouleau J, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504.
75. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004 Sep 15;292(11):1307-16.
76. de Souza CPR. Avaliação econômica da atorvastatina e simvastatina no cenário do Sistema Único de Saúde [Dissertação de Mestrado]. Rio de Janeiro: Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas; 2010.

## 6. ARTIGO 1

Impact of Statin Regimen Intensity on Major Cardiovascular Events: a Mixed Treatment Comparison Meta-Analysis Involving more than 174,000 patients

*Impacto da Intensidade do Regime de Estatina em Eventos Cardiovasculares Maiores: uma Metanálise do tipo Mixed Treatment Comparisons Envolvendo mais de 174.000 Pacientes*

Rodrigo Antonini Ribeiro, Doutorando em Epidemiologia pela UFRGS;

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)

Este estudo foi financiado pelo Edital MCT/CNPq 04/2008, em parceria com DECIT/Ministério da Saúde.

**A ser enviado ao International Journal of Cardiology**

## Abstract

**Background:** The benefit of statins in the reduction of cardiovascular events was demonstrated in several placebo-controlled trials. More intensive therapy seems to be associated with greater benefit. Our objective was to compare different statin doses in the reduction of cardiovascular events and deaths, combining direct and indirect evidence, through mixed treatment comparisons (MTC). **Methods:** We conducted a systematic review in MEDLINE and Cochrane CENTRAL. A random-effects Bayesian MTC model was used to combine placebo-controlled and direct statin comparisons trials. Intensity of statin doses were classified according to expected LDL-cholesterol reduction effect:  $\leq 30\%$  as low; 30-40%, intermediate, and  $\geq 40\%$ , high. Outcomes evaluated were non-fatal myocardial infarction (MI), stroke, coronary revascularization and coronary, cardiovascular and all-cause death. Inconsistency was assessed with split-node methodology. **Results:** 47 trials (11 with direct statin comparisons) were included. High doses reduced non-fatal MI by 28% (95% CI: 18%–36%) and by 14% (7%–21%) when compared to low and intermediate doses, respectively. High doses also diminished revascularization [RR versus low and intermediate doses of 0.81 (0.69–0.95) and 0.88 (0.77–0.99), respectively] and stroke [RR of 0.83 (0.68–0.99) against low doses]. Regimen intensity did not change death rates (e.g., for all-cause mortality, RRs of 0.93 (0.80–1.06) and 0.98 (0.87–1.08) for high vs. low and intermediate doses, respectively). No statistical inconsistencies were found in the analyses. **Conclusions:** In this study, in which all available evidence from statins trials was simultaneously analyzed, the benefit of more intensive therapy was restricted to non-fatal events.

**Key Words:** Statins, Systematic Reviews, Mixed Treatment Comparisons, Mortality.

## 1. Introduction

The benefit of statins in the reduction of major coronary events and all-cause mortality has been demonstrated in several clinical trials [1]. Two previous systematic reviews have suggested an association between the extent of LDL cholesterol (LDL-C) reduction and the magnitude of cardiovascular events prevention [2, 3]. Another systematic review has demonstrated that the increase in the dose of each statin augments LDL-C reduction [4]. The effects of the same dosage of individual statins are different: 40 mg of simvastatin has the same expected LDL-C cholesterol reduction than 10 mg of atorvastatin, and both are more potent than 80 mg of pravastatin or fluvastatin, for example.

Considering the above, it is intuitive that a higher statin dose (taking into account the equipotence among different drugs' dosage schemes) would be associated with a greater reduction in cardiovascular events. This hypothesis has been tested in some clinical trials comparing high *versus* low dose of statins, and a meta-analysis of such trials, including circa 40,000 patients, have shown 10% reduction (95% CI: 4% - 16%) in the combined endpoint of myocardial infarction or coronary death, 18% decrease in the incidence of stroke (95% CI: 5% - 29%), and a non-significant effect on all-cause mortality [5].

Nonetheless, the number of patients studied in statin trials is immense, and analyses including all trials comparing statins with placebo could add in the understanding of the relationship between statin dose and events reduction by providing indirect evidence. Moreover, results of both direct and indirect evidence could be combined in a single analysis, taking into account all information available, in

order to answer this important question. The objective of this study was to compare different statin doses (categorized as low, intermediate and high intensity regimens) in the reduction of cardiovascular events and all-cause mortality, with three analytic approaches: direct comparisons meta-analysis, indirect comparisons meta-analysis, and mixed treatment comparisons, in order to include simultaneously all available data in the literature.

## **2. Methods**

### **2.1. Search strategy**

In view of the large body of knowledge regarding the effectiveness of statins, the first step in this study was a MEDLINE search for previous systematic reviews evaluating the use of any statin against placebo or usual care or against another statin. The most complete paper retrieved was that of Ward et al, which reviewed MEDLINE, EMBASE, Cochrane CENTRAL and six other electronic databases with the objective of evaluating the effectiveness of atorvastatin, fluvastatin, pravastatin, rosuvastatin and simvastatin against placebo, usual care or other statin, in the prevention of cardiovascular events [1]. The search performed in their paper was further applied in our search strategy for the aforementioned statins only for the time period elapsed since Ward's review closure (April, 2004). As their analysis did not include lovastatin, the search for this particular drug also encompassed the period from inception until April, 2004.

The literature search was conducted in MEDLINE and the Cochrane CENTRAL by two investigators (R.A.R. and S.F.S.). The search strategy for all statins was similar to the one used by Ward et al. and was performed for the period between April 2004 and

November 2008. The following search terms (text words and MeSH) were used for the MEDLINE search: *hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors, statins, atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin*, and a string of words proposed by Robinson and Dickersin which yields a high sensitivity in the search for randomized controlled trials [6]. The search for lovastatin in the time period before April 2004 was similar except for the removal of the names of other statins. The Cochrane CENTRAL searches were similar, with the omission of the string for clinical trials. All search strategies are available from authors on request. The MEDLINE search was restricted to articles in English, Spanish and Portuguese, and included only citations with abstracts.

During our data analyses, another broad systematic review focusing on statin versus placebo/no treatment was published [7]. The references of that study, which searched 12 electronic databases until August 2010, were also evaluated according to our eligibility criteria.

## **2.2. Outcomes of interest**

The outcomes of interest were the following: non-fatal myocardial infarction (MI), total stroke, coronary heart disease (CHD) mortality, cardiovascular (CV) mortality, all cause mortality, and coronary revascularization (combination of both surgical and percutaneous). All outcomes were recorded as defined by the authors in the original publications. In studies where there was no information regarding non-fatal MI but the total (fatal plus non-fatal) MI was given, the latter was abstracted.



Possible adverse effects of statins, including myalgia, creatine phosphokinase (CPK) and liver enzymes (either alanine aminotransferase or aspartate aminotransferase) elevation, were also sought.

### **2.3. Eligibility criteria**

We included any randomized clinical trial comparing atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, rosuvastatin or simvastatin against placebo, usual care or other statin, in which at least one of the aforementioned outcomes was assessed. Cerivastatin was not included, since it was withdrawn from the market because of serious adverse events. Studies in which the effect of statin could not be individualized (that is, administration in combination with another medication) were not included.

Only studies with duration of 6 months or more and a total number of patients greater than 100 were included. Studies not assessing prevention of cardiovascular events (e.g. those investigating cognitive improvement in Alzheimer disease, anti-inflammatory effects in rheumatoid arthritis) were excluded. We also excluded trials that focused on distinct clinical settings, namely, patients with advanced renal disease, heart failure, and studies that included exclusively patients of Asian origin (for whom the response to statins is markedly heightened as compared to Caucasians) [8, 9].

### **2.4. Study selection**

The references identified by the literature searches were scrutinized in three phases. All studies were initially scanned for relevance by title, and the abstracts of those that were not excluded at this stage were subsequently appraised. Finally, studies that could not be excluded according to our eligibility criteria in the abstract

review had their full text retrieved for further evaluation. In parallel, all studies included in the systematic review by Ward et al. were also assessed for eligibility in full text version according to our inclusion and exclusion criteria.

### **2.5. Data extraction and assessment of quality**

Multiple teams of two reviewers independently abstracted data from included articles. Disagreements were resolved by consensus and, if necessary, with the opinion of a third reviewer. The details extracted were the study and patient population characteristics, the type and dosage of statin used, type of comparator (placebo, usual care or another statin), outcomes assessed, and study quality. The latter used the Cochrane Collaboration approach, i.e. separately appraising methodological aspects instead of using study quality scales [10]. The following criteria were evaluated in the assessment of risk of bias: allocation of treatment concealment, blinding (including patients, caregivers and outcomes assessors), baseline comparability between groups and use of intention to treat analysis.

The outcomes extraction was performed as following: first, the original publications were examined. If a given original paper did not report results of a selected outcome, two other sources were evaluated: initially, the supplementary webappendix from the Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration 2010's systematic review, and secondly, the systematic review performed by Ward, who had contacted many authors from the selected trials in order to retrieve unpublished data [1, 11].

## 2.6. Statistical analysis

The intensity of regimens was classified according to the expected LDL-C cholesterol reduction for the mean statin dose used in the trials [4]. Regimens with an expected LDL-C cholesterol reduction up to 30% (such as fluvastatin 40mg and pravastatin 20-40mg) were considered as low intensity (hereafter also referred to as low dose); between 30% and 40% (atorvastatin 10mg, fluvastatin 60-80mg, lovastatin 30-40mg, simvastatin 20-40mg), intermediate intensity (hereafter, also intermediate dose); and over 40% (atorvastatin 20-80mg, simvastatin 80mg and rosuvastatin 20mg), high intensity (hereafter, also high dose).

The direct evidence was computed with random effects model meta-analysis of head-to-head statin comparisons. Heterogeneity was evaluated by the means of the inconsistency test proposed by Higgins, where values below 25% were considered as low heterogeneity, and above 50%, high heterogeneity [12].

Indirect comparisons (calculated from statin versus no treatment or placebo trials) were carried out according to the method proposed by Bucher et al [13]. First, relative risks of high, moderate and low intensity regimens against placebo or usual care were calculated through random effects model meta-analysis. Subsequently, the following formulas were applied in order to retrieve the indirect relative risks and variances of each pair-wise indirect comparison:

$$\ln(RR_{AC}) = \ln(RR_{AB}) - \ln(RR_{BC})$$

$$\text{Var}(\ln RR_{AC}) = \text{Var}(\ln RR_{AB}) + \text{Var}(\ln RR_{BC})$$

Bayesian mixed treatment comparison (MTC) meta-analysis is a generalization of traditional meta-analysis that allows all evidence to be taken into account

simultaneously (both direct and indirect). It was proposed by Lu and Ades and can be applied whenever a connected network of evidence is available [14]. The MTC results depend on the network of evidence and can provide narrower interval estimates. The models are based on the Bayesian hierarchical framework and are very flexible, allowing the incorporation of data characteristics like three-arm trials and heterogeneous between-trials variability. To analyze the data in this study, we used the MTC random effect model with homogeneous between-trials variability. The placebo/no treatment arm was considered the baseline treatment. The goodness-of-fit of the models were measured through residual deviance and deviance information criteria (DIC). MTC analyses were performed using both fixed (FE) and random effect (RE) models. Although the number of parameters in the RE models were higher than in the FE models, the posterior means of the residual deviance were always much lower, resulting in a lower DIC. The results shown are from RE models, with homogeneous between trials variability. The goodness-of-fit of all MTC models was generally good, considering the residual deviance criteria.

One key assumption of the MTC models is the consistency between direct and indirect evidence, that is, if the information of both sources of evidence are similar enough in order to be combined. The consistency assumption was checked using the posterior plots and the Bayesian p-values produced by the node-splitting method proposed by Dias [15]. In this approach, each node in the network of evidence has its direct, indirect and MTC components analyzed. The result is considered consistent if the p value of the analysis is greater than the significance level (which was set to 0.01 in the analyses, since the same data are used in multiple comparisons). It should be

noted that the indirect comparison used here is not the one derived by the Bucher method, but the Bayesian one.

A subgroup analysis was carried out, stratifying the MTC analysis by studied population (primary or secondary prevention).

Traditional meta-analysis were carried out in Stata version 10.0 (StataCorp LP, College Station, Texas) and mixed treatment comparisons, in the software Winbugs version 1.4.3 (MRC Biostatistics Unit, Cambridge, UK).

### **3. Results**

#### **3.1. Search results and characteristics of included studies**

The electronic databases search yielded 5,711 references, from which 16 full papers were included. The analysis of Ward's systematic review identified 31 studies that fulfilled our eligibility criteria, totalizing 47 studies. The study flowchart is shown in Figure 1. There were six studies comparing high and moderate dose statins; three evaluating high versus low statin regimens; and four, seventeen and fifteen studies comparing high, moderate and low dose regimens versus placebo or usual care, respectively – two studies presented multiple comparisons. The network of evidence is displayed in Figure 2. Twenty-eight studies included predominantly ( $\geq 85\%$ ) secondary prevention patients (previous MI, stroke or peripheral arterial disease), fourteen studies included majorly ( $\geq 85\%$ ) primary prevention patients, and the remainders were mixed. Mean age in the trials varied from 49 to 74 years old. Average follow up was three years, and average pre-treatment LDL-C was 149 mg/dl. The main characteristics of the included studies are displayed in Table 1.

The methodological quality of included studies was generally good. Only three trials did not state if the analyses were carried out in an intention to treat basis [16-18]. Patients and caregivers were blinded to treatment except for five trials [16, 19-22] and the blinding of outcomes assessors were reported except for ten trials [16, 20, 23-30]. The only item with larger potential to bias was the allocation to study groups: only twenty studies reported on how it was concealed [19, 20, 22, 23, 27, 29, 31-44].

The total number of patients evaluated was 175,232. The outcomes more commonly reported in the studies were MI (41 studies) and all cause mortality (39 studies); only 25 trials informed the number of patients submitted to revascularizations. The number of events included in the analysis was as follows: 7,557 MIs, 4,917 strokes, 11,767 revascularization procedures, 12,882 all cause deaths, 5,286 CV deaths, and 4,969 CHD deaths. The number of patients reporting myalgia was 11,778; 1,823 had liver enzymes elevations of 2-3 times the upper limit of normal, whereas 249 individuals suffered CPK elevations 10 times above the upper limit of normal.

### **3.2. Impact of statin regimen intensity on clinical outcomes**

The effects of statins on clinical outcomes are displayed in Table 2. In the direct comparisons, the only outcome where high dose regimen showed statistically significant benefit when compared to both low and moderate dosages was coronary revascularization procedures. A reduction in non-fatal MI and total stroke was seen in the comparison between high versus moderate statin-dose, whereas an advantage in favor of high versus low dose was shown in all cause death. There was no effect by the

high dose regimen in the reduction of cardiovascular and CHD death. Heterogeneity was generally low in all direct comparisons, except for the revascularization (76%) and cardiovascular death (45%) analyses of the high versus intermediate dose.

The indirect comparisons showed a dose-dependent risk reduction in MI, where the benefit enlarged with the increase in the regimen intensity. Investigating all other outcomes, we found benefit only in the intermediate versus low dose comparison – where the number of evaluated patients was larger – for stroke and revascularization. There was no effect of the different dosages in the mortality outcomes.

In the combination of direct and indirect evidence, by the means of MTC, the relationship seen for non-fatal MI in the indirect comparisons was maintained, although the effect of higher doses was slightly smaller. As compared to low dose, high and intermediate dose regimens conferred 28% (95% CrI: 18% - 36%) and 15% (95% CrI: 5% - 25%) reduction in the risk of MI, respectively; the advantage in favor of high against intermediate dose was 14% (95% CrI: 7% - 21%). Analyzing these data separately by type of prevention, the advantage of higher doses was more pronounced in primary prevention, although the results were more imprecise than in secondary prevention (Figure 3).

High dose regimen also showed a better performance in the reduction of stroke when compared to low dose (RR of 0.83, 95% CrI: 0.68 – 0.99); both did not differ from intermediate dose regimens. The advantage of high dose against both intermediate and low dose in the reduction of revascularization, seen in the direct comparisons, was maintained in the MTC [RR of 0.88 (95% CrI: 0.77 – 0.99) and of 0.81 (95% CrI: 0.69 –

0.95), respectively]. No association between statin dose and outcomes reduction was seen in all MTC mortality analyses.

### **3.3. Adverse events**

In the investigation of adverse events, the occurrence of myalgia did not differ with the different regimens in all performed analyses. High dose regimens resulted in a greater incidence of elevated liver enzymes when compared to low and intermediate regimens, which did not differ from each other, in both direct and mixed treatment comparisons. CPK elevation results were inconsistent throughout the analyses (Table 3).

### **3.4. Consistency of analyses**

Posterior plots used to check the consistency assumption dictated by the MTC models for the MI data are illustrated in Figure 4. The five plots correspond to the five comparisons, dose regimes against placebo and each other, where both direct and indirect evidence were available. The plots suggest that there is no evidence of inconsistency since the posterior densities of direct and indirect evidence shows good overlap. The smallest Bayesian p-value found was equal to 0.036 for the low dose versus placebo/no treatment comparison. Similar plots and p-values were produced for all the MTCs models (data not shown).



#### 4. Discussion

In this study, we evaluated the impact of different intensities of statin regimens in clinical outcomes and adverse events, with the inclusion of the totality of evidence published to date – both direct and indirect data. The most consistent result was the dose-dependent reduction in non-fatal MI seen in all analyses. In the MTC, high intensity regimens confer a 27% (95% CrI: 16% - 35%) reduction in events in comparison to low intensity regimens and a 14% decrease (95% CrI: 6% - 21%) when compared to moderate regimens, these also being superior to low intensity schemes (relative risk reduction of 15%, 95% CrI 4% - 24%). This effect was more pronounced in the primary prevention setting, in comparisons involving high dose regimens. However, it is important to note that almost one third (in terms of number of patients contributing to the analysis) of this information is derived from the JUPITER trial (where a high dose statin – rosuvastatin 20 mg – showed a 65% reduction of myocardial infarction compared to placebo), which has been suggested to be an extreme and exaggerated finding.[45, 46] The MTC results of the revascularization analysis also showed benefits for higher intensity regimens when compared to lower intensity ones. However, with the exception of one result showing slightly increased mortality, more intensive statins regimes showed no effect on mortality –coronary, cardiovascular and all-cause – in any of the analyses, including direct, indirect and combined evidence.

The statin dose recommended for cardiovascular prevention is a matter of debate in the literature. The American College of Cardiology guidelines for secondary prevention of patients with previous vascular diseases suggests a LDL-based approach,

where the dosage of statin is increased until a LDL-C goal (between 70 mg/dl and 100 mg/dl in the majority of settings) has been reached.[47] Conversely, from a UK perspective, use of higher doses is not routinely considered for all subject groups[48]. The disparate findings of a few major trials are probably responsible for this inconsistency. Previous findings on trials comparing high versus low intensity regimens are controversial, especially in patients with chronic coronary artery disease. The larger of these studies, the SEARCH trial, which compared simvastatin 80 mg versus 20 mg, found a non-significant reduction in major vascular events[44]. The TNT trial, which evaluated 80 mg and 10 mg of atorvastatin, showed a statistically significant 22% decrease in major vascular events[49]. Finally, the IDEAL trial, in which the difference in potency of regimens were more pronounced (atorvastatin 80 mg versus simvastatin 20 mg) found a 17% reduction in the incidence of MI (95% CI: 2% - 19%), but no effect on the combined endpoint of major vascular events[22]. On the other hand, the benefit of higher doses is less debated in acute coronary syndromes. Although the two trials in this setting did not individually show advantage in favor of higher doses, the combination of their data resulted in an odds ratio of 0.75 (95% CI: 0.61 – 0.93) for all-cause mortality and of 0.84 (95% CI: 0.72 – 0.97) for the combined end-point of myocardial infarction and coronary death[50].

Recently, the direct evidence regarding high versus moderate or lower doses have been compiled by the means of meta-analysis by Mills et al.[5] In that paper, which included 10 trials and 40,000 patients, there was no difference in all-cause or cardiovascular mortality. Higher doses were more effective than lower doses in the reduction of non-fatal MI (RR 0.82, 95% CI 0.76–0.89), total stroke (RR 0.86, 95% CI,

0.77–0.96), and the combined endpoint of MI plus coronary death (RR 0.90, 95% CI, 0.84–0.96). Although these results are not directly comparable to ours, since that study divided statins in only 2 groups and did not combine direct with indirect evidence, they are similar to ours, showing an advantage in higher doses only for non-fatal events (considering that the benefit in the combined endpoint of MI plus coronary death is mostly driven by non-fatal MI).

At first glance, our results are somewhat conflicting with the recent update of the Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration systematic review.[51] In that paper, which evaluated the relationship between intensity of LDL-C reduction and major vascular events, the authors included large ( $N > 1,000$ ) trials comparing either high versus low intensity statin regimens (5 trials) or statin against placebo (21 trials). Although their analysis focused on LDL-C reduction, whose magnitude was shown to be related to events reduction, the authors concluded that more intensive statin therapy proved beneficial, suggesting that newer and more potent statins should be used in order to achieve greater benefits. The inference of a greater benefit from more potent regimens was probably based on the results of the five direct statin comparison trials included, where LDL-C reduction was more pronounced with high dose statins. However, the investigators neglected the fact that, in the statin versus placebo studies, the greater LDL-C reductions were achieved by moderate intensity regimens: 69 mg/dl in 4S (mean simvastatin dose of 30 mg) and 50 mg/dl in HPS (mean simvastatin dose of 40 mg). Actually, among the 10 trials with greatest LDL-C reductions (4S, HPS, ALLIANCE, CARDS, JUPITER, WOSCOPS, Post CABG, ASCOT-LLA, PROSPER and CARE), only one used a statin regimen that could be considered high intensity (JUPITER),

whereas three of them evaluated pravastatin 40 mg, a low intensity regimen. It seems more appropriate to assume that the patients' baseline characteristics and the design of the trials had a stronger influence on the results than the potency of statins used.

The methodological approach we used is innovative in two senses. First, the division of statins in three groups of regimen intensity seems more appropriate than only two, considering the large number of drugs and dosages available in the market, and the wide spectrum of statin potency. Second, to our knowledge, this is the first article on this topic to perform dose comparisons using direct, indirect and MTC approaches. The MTC approach allowed us to (1) incorporate all available evidence, (2) estimate the treatment effects where direct evidence was not available (in the intermediate versus low dose comparison), and (3) enhance precision of the estimates (considering the narrower confidence intervals, when compared to direct evidence analysis only).

At first glance, one could argue that some of the MTC results suggest inconsistencies, considering that a few of the MTC's RR are not in between the direct and indirect RR estimates. This finding would be a concern if the analysis included only three interventions. However, the network of evidence is more complex, as depicted in Figure 2, and includes four interventions. Therefore, e.g. the MTC RR of stroke (0.83) in the comparison between high and low dose is not situated between the direct (1.00) and indirect estimate (0.87), since a more intricate network is acting in the MTC. The statistical analysis of inconsistency confirms the adequacy of using MTC to gather all data (Figure 4): the lowest p-value of all analyses was 0.036, higher than the significance value of 0.01 (which should be used in situations of multiple analyses with

the same data). Moreover, the MTC approach aided in solving some discrepancies seen in the other two analytic approaches: e.g. the direct evidence suggested a greater difference between high and intermediate dose than between high and low dose in revascularization; this relationship was inverted when the MTC was used.

Some limitations of our study should be mentioned. First, we used the literature search from a previous systematic review for trials published before 2004 instead of performing a primary search[1]. However, we also checked the references from another broad systematic review, with a search period longer than ours (until August 2010), and no additional trial fulfilled our eligibility criteria. Therefore, it is not likely that a relevant trial was left aside from our analyses. Secondly, the cut-points applied to define a treatment intensity as high, intermediate or low were based on expected LDL-C reduction, and it is possible that, altering these cut-points, the observed differences in treatment effects could change. Moreover, we used aggregated data from trials, and not patient-level data. Considering that the classification of the statin regimen was based on the mean dose used in trial, and some trials had great variability in the dose prescribed (such as in ALLIANCE, where the atorvastatin dose ranged from 10 to 80 mg), the use of patient-level data would be helpful in classifying all available data into the correct regimen intensity. Finally, not all trials reported all outcomes (especially stroke and revascularization), which has been recognized as a source of bias, since underreported outcomes within a trial might more likely be the ones for which the results were negative.[52, 53] Therefore, the differences between treatments might be smaller than the ones found in our analysis.

In conclusion, our systematic review based on aggregate data on 175,232 individuals from 46 studies, has found a protective effect for higher intensity dosages of statins for non-fatal events, but no benefit on all-cause and CHD mortality. Most of this effect is partly achieved by the widely prescribed intermediate intensity regimens of simvastatin 40 mg, for instance. The use of newer and more potent statins could add some small benefit on non-fatal events, but currently at a considerable additional cost, and a potential increase in liver transaminase elevations.

### **Acknowledgments**

Source of financial support: Dr. Polanczyk and Dr. Duncan receive research sponsorship from Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Brazil. Dr. Ribeiro also received research sponsorship from CNPq for this study. This study was supported from a research grant #37/2008 from MCT/CNPq and Brazilian Ministry of Health.

## References

1. Ward S, Lloyd Jones M, Pandor A, et al. A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events. *Health Technol Assess* 2007; 11:1-160, iii-iv.
2. Kizer JR, Madias C, Wilner B, et al. Relation of different measures of low-density lipoprotein cholesterol to risk of coronary artery disease and death in a meta-regression analysis of large-scale trials of statin therapy. *Am J Cardiol* 2010; 105:1289-96.
3. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366:1267-78.
4. 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; 326:1423.
5. Mills EJ, O'Regan C, Eyawo O, et al. Intensive statin therapy compared with moderate dosing for prevention of cardiovascular events: a meta-analysis of >40 000 patients. *Eur Heart J* 2011; 32:1409-15.
6. Robinson KA, Dickersin K. Development of a highly sensitive search strategy for the retrieval of reports of controlled trials using PubMed. *Int J Epidemiol* 2002; 31:150-3.
7. Mills EJ, Wu P, Chong G, et al. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170,255 patients from 76 randomized trials. *QJM* 104:109-24.
8. Nakagawa T, Kobayashi T, Awata N, et al. Randomized, controlled trial of secondary prevention of coronary sclerosis in normocholesterolemic patients using pravastatin: final 5-year angiographic follow-up of the Prevention of Coronary Sclerosis (PCS) study. *Int J Cardiol* 2004; 97:107-14.

9. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 1155-63.
10. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* 2009. Available from: <http://www.cochrane-handbook.org>.
11. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376:1670-81.
12. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *Bmj* 2003; 327:557-60.
13. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50:683-91.
14. Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23:3105-24.
15. Dias S, Welton NJ, Caldwell DM, Ades AE. Checking consistency in mixed treatment comparison meta-analysis. *Stat Med* 29:932-44.
16. Kleemann A, Eckert S, von Eckardstein A, et al. Effects of lovastatin on progression of non-dilated and dilated coronary segments and on restenosis in patients after PTCA. The cholesterol lowering atherosclerosis PTCA trial (CLAPT). *European Heart Journal* [serial on the Internet]. 1999; (19): Available from: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clcentral/articles/621/CN-00167621/frame.html>.
17. Waters D, Higginson L, Gladstone P, et al. Effects of monotherapy with an HMG-CoA reductase inhibitor on the progression of coronary atherosclerosis as assessed by serial



quantitative arteriography. The Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention Trial. *Circulation* [serial on the Internet]. 1994; (3): Available from: [http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clcentral/articles/642/CN-](http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clcentral/articles/642/CN-00099642/frame.html)

[00099642/frame.html](http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clcentral/articles/642/CN-00099642/frame.html).

18. Blankenhorn DH, Azen SP, Krams DM, et al. Coronary angiographic changes with lovastatin therapy. The Monitored Atherosclerosis Regression Study (MARS). *Ann Intern Med* 1993; 119:969-76.

19. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomised with pravastatin vs usual care. *Jama* 2002; 288:2998-3007.

20. Koren MJ, Hunninghake DB. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics: the alliance study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:1772-9.

21. Chiodini BD, Franzosi MG, Barlera S, et al. Apolipoprotein E polymorphisms influence effect of pravastatin on survival after myocardial infarction in a Mediterranean population: the GISSI-Prevenzione study. *European heart journal* [serial on the Internet]. 2007; (16): Available from: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clcentral/articles/361/CN-00627361/frame.html>.

22. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294:2437-45.

23. Mercuri M, Bond MG, Sirtori CR, et al. Pravastatin reduces carotid intima-media thickness progression in an asymptomatic hypercholesterolemic mediterranean population: the Carotid Atherosclerosis Italian Ultrasound Study. *Am J Med* 1996; 101:627-34.

24. The effect of aggressive versus standard lipid lowering by atorvastatin on diabetic dyslipidemia: the DALI study: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes and diabetic dyslipidemia. *Diabetes Care* 2001; 24:1335-41.
25. Bradford RH, Shear CL, Chremos AN, et al. Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin (EXCEL) study results. I. Efficacy in modifying plasma lipoproteins and adverse event profile in 8245 patients with moderate hypercholesterolemia. *Archives of internal medicine [serial on the Internet]*. 1991; (1): Available from: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clcentral/articles/215/CN-00072215/frame.html>.
26. Serruys PW, Foley DP, Jackson G, et al. A randomized placebo-controlled trial of fluvastatin for prevention of restenosis after successful coronary balloon angioplasty; final results of the fluvastatin angiographic restenosis (FLARE) trial. *Eur Heart J* 1999; 20:58-69.
27. Teo KK, Burton JR, Buller CE, et al. Long-term effects of cholesterol lowering and angiotensin-converting enzyme inhibition on coronary atherosclerosis: The Simvastatin/Enalapril Coronary Atherosclerosis Trial (SCAT). *Circulation* 2000; 102:1748-54.
28. Effects of pravastatin in patients with serum total cholesterol levels from 5.2 to 7.8 mmol/liter (200 to 300 mg/dl) plus two additional atherosclerotic risk factors. The Pravastatin Multinational Study Group for Cardiac Risk Patients. *Am J Cardiol* 1993; 72:1031-7.
29. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350:1495-504.
30. Schmermund A, Achenbach S, Budde T, et al. Effect of intensive versus standard lipid-lowering treatment with atorvastatin on the progression of calcified coronary atherosclerosis over 12 months: a multicenter, randomized, double-blind trial. *Circulation [serial on the Internet]*. 2006; (3): Available from:

<http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clcentral/articles/293/CN-00554293/frame.html>.

31. Ballantyne CM, Olsson AG, Cook TJ, Mercuri MF, Pedersen TR, Kjekshus J. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344:1383-89.

32. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364:685-96.

33. Shephred J, Blauw, G.J., Murphy, M.B., et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360:1623-30.

34. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360:7-22.

35. Patrick JC, Pim, F., Carlos, M., et al. For the Lescol Intervention Prevention Study (LIPS) Investigators. Fluvastatin for Prevention Of Cardiac Events Following Successful First Percutaneous Coronary Intervention. *Jama* 2002; 287:3215-22.

36. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association* [serial on the Internet]. 2004; (9): Available from: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clcentral/articles/164/CN-00468164/frame.html>.

37. Sever P, Dahlof B, Poulter N, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361:685-96.

38. Sacks F, Pfeffer M, Moye L, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996; 335:1001-9.
39. Ridker PM, Fonseca FA, Genest J, et al. Baseline characteristics of participants in the JUPITER trial, a randomized placebo-controlled primary prevention trial of statin therapy among individuals with low low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein. *The American journal of cardiology [serial on the Internet]*. 2007; (11): Available from: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clcentral/articles/260/CN-00621260/frame.html>.
40. Asselbergs FW, Diercks GF, Hillege HL, et al. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circulation* 2004; 110:2809-16.
41. Salonen R, Nyyssonen K, Porkkala E, et al. Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS). A population-based primary preventive trial of the effect of LDL lowering on atherosclerotic progression in carotid and femoral arteries. *Circulation* 1995; 92:1758-64.
42. Olsson AG, Eriksson M, Johnson O, et al. A 52-week, multicenter, randomized, parallel-group, double-blind, double-dummy study to assess the efficacy of atorvastatin and simvastatin in reaching low-density lipoprotein cholesterol and triglyceride targets: the treat-to-target (3T) study. *Clin Ther* 2003; 25:119-38.
43. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004; 292:1307-16.
44. Armitage J, Bowman L, Wallendszus K, et al. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. *Lancet* 2010; 376:1658-69.

45. de Lorgeril M, Salen P, Abramson J, et al. Cholesterol lowering, cardiovascular diseases, and the rosuvastatin-JUPITER controversy: a critical reappraisal. *Arch Intern Med* 2010; 170:1032-6.
46. Kaul S, Morrissey RP, Diamond GA. By Jove! What is a clinician to make of JUPITER? *Arch Intern Med* 2010; 170:1073-7.
47. Smith SC, Jr., Allen J, Blair SN, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:2130-9.
48. Ara R, Pandor A, Stevens J, Rees A, Rafia R. Early high-dose lipid-lowering therapy to avoid cardiac events: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2009; 13:1-74, 5-118.
49. LaRosa J, Grundy S, Waters D, Shearr C, Barter P, Fruchart J, et al. Treating to New Targets (TNT) Investigators Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352:1425-35.
50. Josan K, Majumdar SR, McAlister FA. The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. *CMAJ* 2008; 178:576-84.
51. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 376:1670-81.
52. Furukawa TA, Watanabe N, Omori IM, Montori VM, Guyatt GH. Association between unreported outcomes and effect size estimates in Cochrane meta-analyses. *JAMA* 2007; 297:468-70.
53. Chan AW, Hrobjartsson A, Haahr MT, Gotzsche PC, Altman DG. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. *JAMA* 2004; 291:2457-65.

54. Mohler ER, 3rd, Hiatt WR, Creager MA. Cholesterol reduction with atorvastatin improves walking distance in patients with peripheral arterial disease. *Circulation* 2003; 108:1481-6.
55. Deedwania P, Stone PH, Bairey Merz CN, et al. Effects of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on myocardial ischemia in older patients with coronary heart disease: results of the Study Assessing Goals in the Elderly (SAGE). *Circulation* [serial on the Internet]. 2007; (6): Available from: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clcentral/articles/235/CN-00578235/frame.html>.
56. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359:2195-207.
57. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, 3rd, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; 355:549-59.
58. Furberg CD, Adams HP, Applegate WB, et al. Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS) Research Group. *Circulation* [serial on the Internet]. 1994; (4): Available from: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clcentral/articles/780/CN-00104780/frame.html>.
59. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA : the journal of the American Medical Association* [serial on the Internet]. 1998; (20): Available from: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clcentral/articles/319/CN-00151319/frame.html>.

60. Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care* [serial on the Internet]. 2006; (7): Available from: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clcentral/articles/112/CN-00566112/frame.html>.
61. Bestehorn HP, Rensing UF, Roskamm H, et al. The effect of simvastatin on progression of coronary artery disease. The Multicenter coronary Intervention Study (CIS). *Eur Heart J* 1997; 18:226-34.
62. Liem AH, van Boven AJ, Veeger NJ, et al. Effect of fluvastatin on ischaemia following acute myocardial infarction: a randomized trial. *Eur Heart J* 2002; 23:1931-7.
63. Riegger G, Abletshauer C, Ludwig M, et al. The effect of fluvastatin on cardiac events in patients with symptomatic coronary artery disease during one year of treatment. *Atherosclerosis* 1999; 144:263-70.
64. Effect of simvastatin on coronary atheroma: the Multicentre Anti-Atheroma Study (MAAS). *Lancet* 1994; 344:633-8.
65. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996; 335:1001-9.
66. Results of the low-dose (20 mg) pravastatin GISSI Prevenzione trial in 4271 patients with recent myocardial infarction: do stopped trials contribute to overall knowledge? GISSI Prevenzione Investigators (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico). *Ital Heart J* 2000; 1:810-20.
67. Anderssen SA, Hjelstuen AK, Hjerermann I, Bjerkan K, Holme I. Fluvastatin and lifestyle modification for reduction of carotid intima-media thickness and left ventricular mass

progression in drug-treated hypertensives. *Atherosclerosis* [serial on the Internet]. 2005; (2): Available from: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clcentral/articles/123/CN-00511123/frame.html>.

68. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339:1349-57.

69. Pitt B, Mancini GB, Ellis SG, Rosman HS, Park JS, McGovern ME. Pravastatin limitation of atherosclerosis in the coronary arteries (PLAC I): reduction in atherosclerosis progression and clinical events. PLAC I investigation. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:1133-9.

70. Crouse JR, 3rd, Byington RP, Bond MG, et al. Pravastatin, Lipids, and Atherosclerosis in the Carotid Arteries (PLAC-II). *Am J Cardiol* 1995; 75:455-9.

71. Bertrand ME, McFadden EP, Fruchart JC, et al. Effect of pravastatin on angiographic restenosis after coronary balloon angioplasty. The PREDICT Trial Investigators. Prevention of Restenosis by Elisor after Transluminal Coronary Angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:863-9.

72. Jukema JW, Bruschke AV, van Boven AJ, et al. Effects of lipid lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in symptomatic men with normal to moderately elevated serum cholesterol levels. The Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). *Circulation* 1995; 91:2528-40.

73. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333:1301-7.



## Tables

Table 1: Characteristics of included trials.

Study	Year	Interventions (mg/day)	Patients randomize d	Patient characteristics	Mean age	Mean baseline LDL	Mean follow-up (yrs)
<i>High-dose vs moderate-dose</i>							
3T[42]	2003	A30 vs S35	1,093	CVD and dyslipidaemia	62.8	202.0	1
A-to-Z[43]	2004	S80 vs S20	4,497	ACS	61.0	111.5	2
DALI[24]	2001	A80 vs A10	145	Type 2 diabetes and dyslipidaemia	59.4	146.0	0.6
IDEAL[22]	2005	A80 vs S20	8,888	Patients aged $\leq$ 80 years with definitive AMI	61.7	121.5	4.8
Mohler[54]	2003	A80 vs A10	240	CVD (stable intermittent claudication)	68.0	125.5	1
Schmermund[30]	2006	A80 vs A10	366	Patients w/ no history of CHD and $\geq$ 2 CV risk factors	61.5	107.0	1
SEARCH[44]	2010	S80 vs S20	12,064	CHD (previous AMI)	64.2	97.5	6.7

TNT[49]	2005	A80 vs A10	10,001	Clinically evident CHD and recent coronary revascularisation procedure	60.5	97.5	4.9
<i>High-dose vs low-dose</i>							
PROVE IT - TIMI[29]	2004	A80 vs P40	4,162	CHD (recent ACS)	58.2	106.0	2
REVERSAL[36]	2004	A80 vs P40	502	CHD	56.2	150.0	1.5
SAGE[55]	2007	A80 vs P40	891	Older patients with CHD	72.5	145.5	1
<i>High-dose vs placebo / no treatment</i>							
ALLIANCE[20]	2004	A40 vs UC	2,442	CHD	61.2	146.5	4.3
DALI[24]	2001	A80 vs placebo	144	Type 2 diabetes and dyslipidaemia	59.4	146.0	0.6
JUPITER[56]	2008	R20 vs placebo	17,802	Men $\geq$ 55 yrs and women $\geq$ 65 yrs w/ low LDL-C and elevated CRP	66.0	108.0	1.9
MARS[18]	1993	L73 vs placebo	270	CHD	58	156.0	2.2
Mohler[54]	2003	A80 vs placebo	234	CVD (stable intermittent claudication)	68.0	125.5	1
SPARCL[57]	2006	A80 vs placebo	4,731	Patients with prior stroke or TIA but without known CHD	62.8	133.5	4.9

*Moderate-dose vs placebo / no treatment*

4S[31]	1994	S30 vs placebo	4,444	CHD and moderate hypercholesterolaemia	58.0	190.0	5.4
ACAPS[58]	1994	L30 vs placebo	919	Patients 40 to 79 years old, with early carotid atherosclerosis and moderately elevated LDL-c	61.7	155.5	2.8
AFCAPS/TexCAPS[59]	1998	L30 vs placebo	6,605	Men and women with average cholesterol levels	58.7	150.0	5.2
ASCOT-LLA[37]	2003	A10 vs placebo	10,305	Hypertensive, no CHD	63.2	134.0	3.3
ASPEN[60]	2006	A10 vs placebo	2,410	Patients with type 2 diabetes with or without a previous AMI	61.1	113.5	4
CARDS[32]	2004	A10 vs placebo	2,838	Type 2 diabetes, no clinical CVD	62.0	118.5	4
CCAIT[17]	1994	L40 vs placebo	331	CHD	53.8	172.5	2
CIS[61]	1997	S40 vs placebo	254	CHD and hypercholesterolaemia	49.3	166.0	2.3
CLAPT[16]	1999	L40 vs UC	226	CHD	53.9	182.0	2
DALI[24]	2001	A10 vs placebo	145	Type 2 diabetes and dyslipidaemia	59.4	146.0	0.6
EXCEL[25]	1991	L40 vs placebo	8,245	Primary CVD prevention	55.8	180.0	1
FLARE[26]	1999	F80 vs placebo	834	CHD (successful balloon angioplasty)	60.5	154.0	0.8

FLORIDA[62]	2002	F80 vs placebo	540	CHD (AMI)	60.5	138.5	1
HPS[34]	2002	S40 vs placebo	20,536	CHD, other occlusive arterial disease, or diabetes	64.6	133.0	5
LIPS[35]	2002	F80 vs placebo	1,677	CHD (angina or silent ischaemia)	60.0	131.5	3.9
LiSA[63]	1999	F60 vs placebo	365	Hyperlipidaemia, stable symptomatic CHD	59.8	195.5	1
MAAS[64]	1994	S20 vs placebo	381	Moderate hypercholesterolaemia and known CHD	55.3	172.5	4
Mohler[54]	2003	A10 vs placebo	234	CVD (stable intermittent claudication)	68.0	125.5	1
SCAT[27]	2000	S30 vs placebo	460	CHD	61.0	131.0	4
<i>Low-dose vs placebo / no treatment</i>							
ALLHAT-LLT[19]	2002	P40 vs UC	10,355	Age $\geq$ 55 years and stage 1 or 2 HTN with at least 1 additional CHD risk factor; hypercholesterolaemia	66.4	145.6	4.8
CAIUS[23]	1996	P40 vs placebo	305	Moderately elevated LDL-C, US identified early atherosclerosis, no symptomatic CVD	55.0	183.0	3
CARE[65]	1996	P40 vs placebo	4,159	Previous AMI, average cholesterol	59.0	139.0	5
GISSI-P[66]	2000	P30 vs UC	4,271	CHD (recent MI)	59.9	152.0	2

HYRIM[67]	2005	F40 vs placebo	568	Men aged 40-74 years with hypertension	57.1	151.5	4
KAPS[41]	1995	P40 vs placebo	447	Hypercholesterolaemia, with and without CVD	57.4	189.0	3
LIPID[68]	1998	P40 vs placebo	9,014	CHD (AMI or unstable angina)	62.0	150.0	6.1
PLAC I[69]	1995	P40 vs placebo	408	CHD	57.0	164.0	3
PLAC II[70]	1995	P30 vs placebo	151	CHD	62.0	166.0	3
PMSG[28]	1993	P30 vs placebo	1,062	Primary hypercholesterolaemia and $\geq 2$ additional CHD risk factors	55.0	182.5	0.5
PREDICT[71]	1997	P40 vs placebo	695	CHD (successful PTCA)	58.4	156.0	0.5
PREVEND IT[40]	2004	P40 vs placebo	864	Patients with microalbuminuria	51.3	158.0	3.8
PROSPER[33]	2002	P40 vs placebo	5,804	Elderly, with or at significant risk of CVD	75.4	148.0	3.2
REGRESS[72]	1995	P40 vs placebo	884	CHD	56.2	166.5	2
WOSCOPS[73]	1995	P40 vs placebo	6,595	Moderate hypercholesterolaemia	55.2	192.0	4.9

---

A = atorvastatin, F = fluvastatin, L = lovastatin, P = pravastatin, R = rosuvastatin, S = simvastatin, UC = usual care. ACS = acute coronary syndrome, AMI = acute myocardial infarction, CHD = coronary heart disease, CV = cardiovascular, CVD = cardiovascular disease, CRP = C-reactive protein, HTN = hypertension, TIA = transient, ischemic attack, US = ultrasonographically

Table 2: Direct, indirect and mixed-treatment comparison analyses for clinical outcomes.

	Direct comparison				Indirect comparison			Mixed-treatment comparison	
	N	RR	95% CI	I <sup>2</sup>	N	RR	95% CI	RR	95% CI
<b>Non-fatal MI</b>									
High vs Low	5,555	0.87	0.71 - 1.08	0%	69,352	0.64	0.52 - 0.78	0.72	0.64 - 0.82
High vs Intermediate	36,056	0.85	0.78 - 0.92	0%	86,562	0.79	0.65 - 0.96	0.86	0.79 - 0.93
Intermediate vs Low	-	-	-	-	105,208	0.81	0.78 - 0.84	0.85	0.75 - 0.95
<b>Total stroke</b>									
High vs Low	5,555	1.00	0.56 - 1.79	0%	73,960	0.87	0.66 - 1.14	0.83	0.68 - 0.99
High vs Intermediate	36,056	0.86	0.77 - 0.96	0%	69,072	1.02	0.78 - 1.35	0.91	0.80 - 1.04
Intermediate vs Low	-	-	-	-	92,614	0.85	0.82 - 0.87	0.91	0.76 - 1.09
<b>PCI and CABG</b>									
High vs Low	4,162	0.87	0.76 - 0.99	-	61,442	0.82	0.47 - 1.44	0.81	0.69 - 0.95
High vs Intermediate	35,450	0.83	0.73 - 0.94	76%	70,138	0.94	0.54 - 1.64	0.88	0.77 - 0.99

Intermediate vs Low	-	-	-	-	91,092	0.87	0.81 - 0.94	0.93	0.79 - 1.09
<b>Coronary death</b>									
High vs Low	5,053	0.72	0.40 - 1.29	6%	48,413	1.27	0.84 - 1.94	0.89	0.69 - 1.11
High vs Intermediate	31,193	0.97	0.88 - 1.08	0%	45,567	1.46	0.99 - 2.15	0.98	0.83 - 1.15
Intermediate vs Low	-	-	-	-	83,762	0.88	0.75 - 1.03	0.91	0.72 - 1.12
<b>Cardiovascular death</b>									
High vs Low	891	0.40	0.13 - 1.26	-	45,279	0.91	0.75 - 1.11	0.86	0.66 - 1.06
High vs Intermediate	13,625	0.89	0.69 - 1.16	45%	59,995	0.95	0.77 - 1.18	0.92	0.77 - 1.10
Intermediate vs Low	-	-	-	-	90,172	0.96	0.87 - 1.05	0.93	0.75 - 1.13
<b>All cause death</b>									
High vs Low	5,555	0.60	0.40 - 0.91	8%	69,815	1.04	0.96 - 1.12	0.93	0.80 - 1.06
High vs Intermediate	35,690	0.97	0.90 - 1.05	14%	85,346	1.08	1.01 - 1.16	0.98	0.87 - 1.08
Intermediate vs Low	-	-	-	-	104,208	0.96	0.86 - 1.07	0.95	0.83 - 1.08

---

PCI = Percutaneous Coronary Intervention; CABG = Coronary Artery Bypass Surgery; MTC = Mixed Treatment Comparison. The indirect comparison was calculated by the means of the Bucher method.

Table 3: Direct, indirect and mixed-treatment comparison analyses for adverse events.

	Direct comparison				Indirect comparison			MTC	
	N	RR	95% CI	I <sup>2</sup>	N	RR	95% CI	RR	95% CI
<b>Myalgia</b>									
High vs Low	1,393	0.95	0.54 - 1.67	0%	38,666	1.02	0.81 - 1.28	1.00	0.63 - 1.45
High vs Intermediate	24,845	1.26	0.92 - 1.74	63%	66,443	0.99	0.87 - 1.12	1.14	0.86 - 1.49
Intermediate vs Low	-	-	-	-	55,159	1.03	0.85 - 1.25	0.88	0.54 - 1.34
<b>Liver enzymes elevation</b>									
High vs Low	5,555	3.19	1.15 - 8.86	62%	59,769	1.85	0.76 - 4.46	2.83	1.39 - 4.93
High vs Intermediate	24,845	3.05	1.38 - 6.75	83%	70,454	1.82	0.70 - 4.73	3.02	1.75 - 5.00
Intermediate vs Low	-	-	-	-	84,663	1.02	0.70 - 1.47	0.98	0.46 - 1.76
<b>CPK elevation</b>									
High vs Low	1,393	0.33	0.01 - 8.14	-	25,769	2.94	0.15 - 57.76	2.01	0.47 - 5.02
High vs Intermediate	14,864	4.53	1.80 - 11.40	29%	51,883	6.02	0.31 - 115.74	4.16	1.47 - 8.27
Intermediate vs Low	-	-	-	-	63,306	0.49	0.34 - 0.70	0.50	0.17 - 1.13

MTC = Mixed Treatment Comparison. The indirect comparison was calculated by the means of the Bucher method.



## Figure legends

**Figure 1:** Flow diagram of the studies' selection process.

CHF = Chronic Heart Failure, CKD = Chronic Kidney Disease

\* The SEARCH study was retrieved as a study protocol in the moment of the MEDLINE search. Later, its original publication data, released in 2010, was incorporated in the meta-analysis.

\*\* Ward et al.[1]

**Figure 2:** Geometric Distribution of Analysis.

Network of evidence formed by the three statin groups and the no statin arm. The numbers accompanying the arrows indicate the number of trials for that link in the network. Two studies are counted three times in this figure, since they included three arms (high and intermediate dose and placebo) and therefore appear in three analyses.

**Figure 3:** Mixed treatments comparisons analysis of myocardial infarction, stratified by type of prevention.

**Figure 4:** Consistency analyses for the MI mixed treatments comparisons.

Posterior densities of the mean log-relative risk calculated using the full MTC model (solid line), and direct (dotted line) and indirect (dashed line) analyses, when each node is split.

## Figures

Figure 1

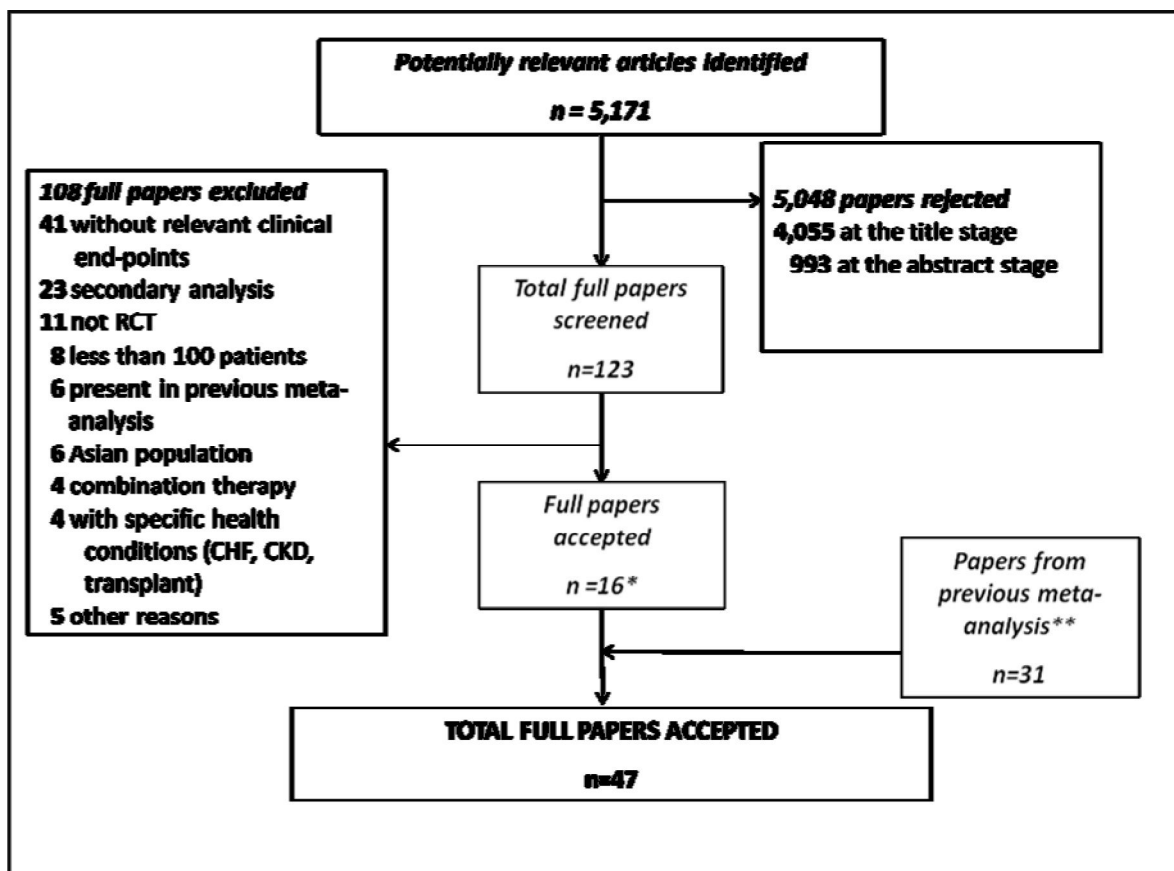


Figure 2

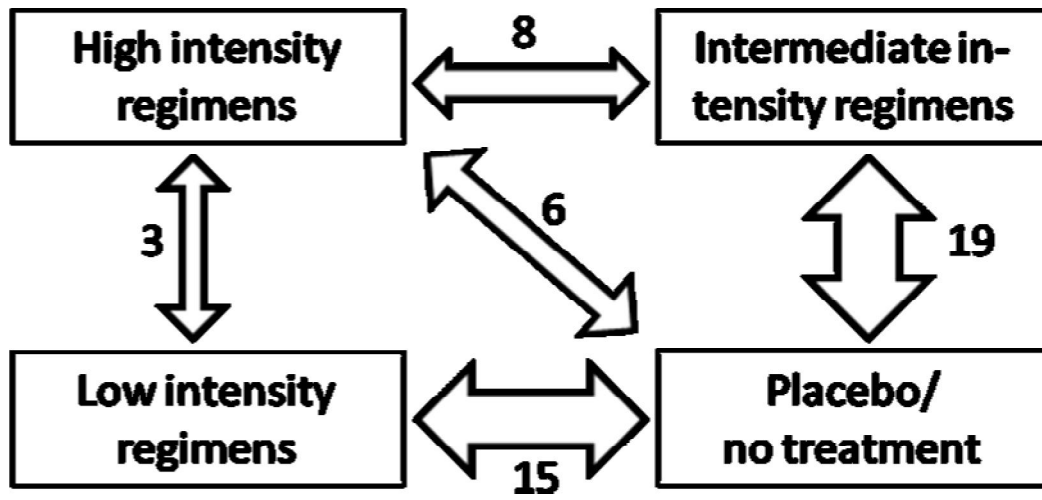


Figure 3

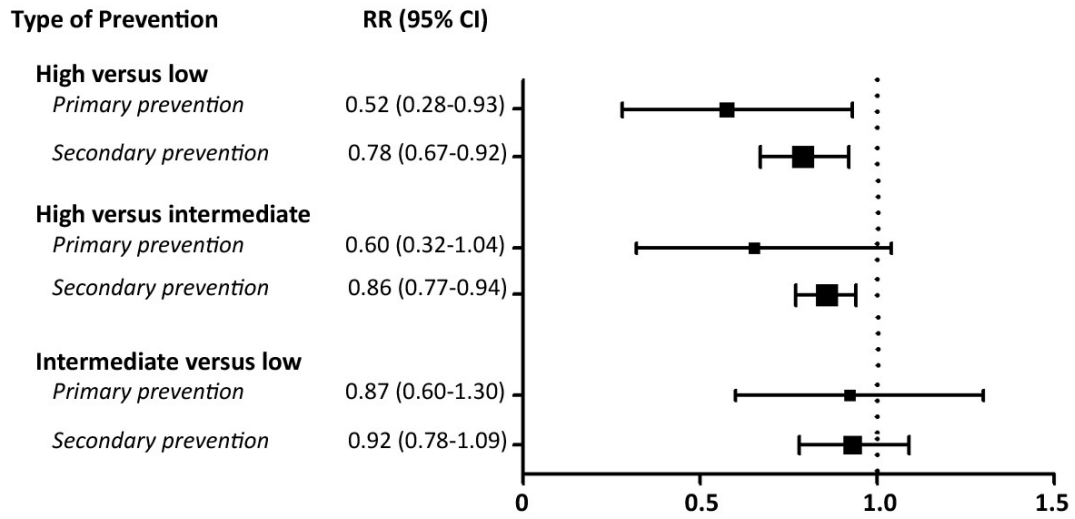
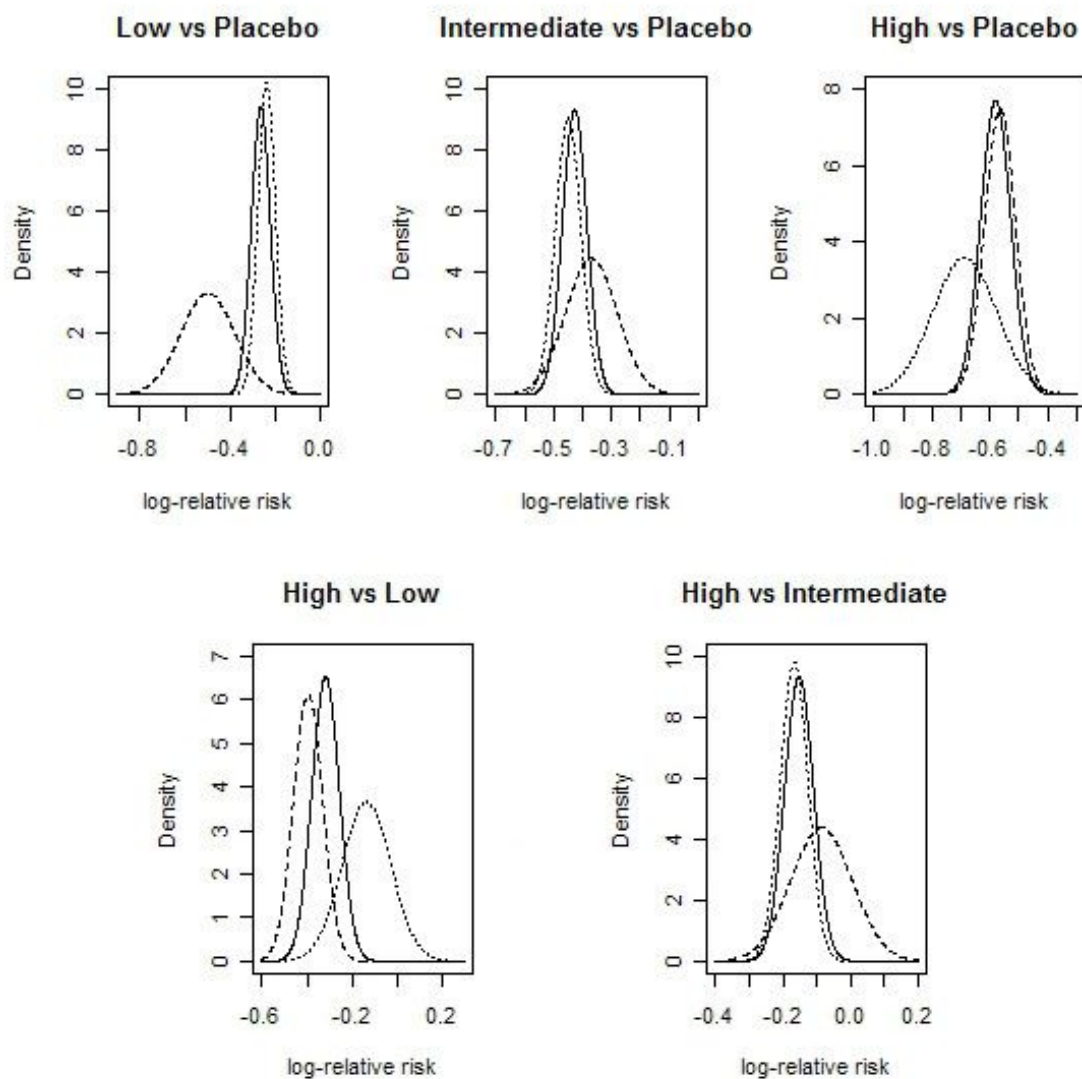


Figure 4



## Resumo em Português do Artigo 1

**Introdução:** O benefício das estatinas na redução de eventos vasculares já foi demonstrado em vários ensaios clínicos controlados por placebo, e regimes mais intensos parecem estar associados com maior benefício. Nosso objetivo foi comparar diferentes doses de estatinas na redução de eventos cardiovasculares e morte, combinando evidência direta e indireta, através de análise do tipo *Mixed Treatment Comparison* (MTC). **Métodos:** Conduzimos uma revisão sistemática nos portais MEDLINE e Cochrane CENTRAL. Um modelo Bayesiano de MTC por efeitos randômicos foi usado para combinar estudos controlados por placebo e comparações diretas entre estatinas. As doses de estatinas foram classificadas de acordo com a redução esperada de LDL: até 30%, baixa; entre 30 e 40%, intermediária; e acima de 40%, alta. Os desfechos avaliados foram infarto não fatal, acidente vascular cerebral (AVC), revascularização e morte coronariana, cardiovascular e por todas as causas. A inconsistência foi avaliada pela metodologia de *split-node*. **Resultados:** Foram incluídos 46 ensaios clínicos (dos quais 11 realizaram comparação direta entre estatinas). Regimes mais intensos reduziram infarto não fatal em 28% (IC 95%: 18 – 36%) e em 14% (7%–21%) quando comparados a doses baixas e intermediárias, respectivamente. Redução de infarto não fatal na comparação de dose intermediária versus baixa foi de 15% (5%–25%). A dose alta também foi associada à redução de revascularização (RR de 0,81 na comparação com dose baixa, IC 95% 0,69 – 0,95, e RR de 0,88 na comparação com dose intermediária, IC 95% 0,77 – 0,99), assim como de AVC (RR de 0,83 na comparação com dose baixa, IC 95% 0,68 – 0,99). Não houve diferença entre as estatinas nos desfechos de mortalidade. **Conclusão:** Neste estudo, onde toda a evidência disponível sobre estatinas foi analisada simultaneamente, o benefício para regimes mais intensos foi observado somente em eventos não fatais.

## 7. ARTIGO 2

Cost-Effectiveness of High, Intermediate and Low Intensity Regimens of Statins in Prevention of Vascular Events in the Brazilian Public Healthcare System

*Custo-Efetividade de Esquemas de Estatinas de Intensidade Alta, Intermediária e Baixa na Prevenção de Eventos Vasculares no Sistema Único de Saúde Brasileiro*

Rodrigo Antonini Ribeiro, Doutorando em Epidemiologia pela UFRGS;

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)

Este estudo foi financiado pelo Edital MCT/CNPq 04/2008, em parceria com DECIT/Ministério da Saúde.

**A ser enviado ao periódico *Pharmacoeconomics***

## Abstract

**Background:** Statins efficacy has been proven in several randomized trials. Many types of statins are available in the Brazilian Unified National Health System (UNHS); however, no economic analysis regarding these drugs has been published yet. **Objective:** To conduct a cost-effectiveness analysis of three statin dosing schemes in the Brazilian UNHS perspective.

**Methods:** We developed a Markov model to evaluate the incremental cost-effectiveness ratios (ICERs) of a low (represented by simvastatin 10mg), intermediate (simvastatin 40mg) and high intensity dose (atorvastatin 20mg) in secondary and four primary scenarios (5%, 10%, 15% and 20% ten-year risk) of prevention of cardiovascular events. Effectiveness data were obtained by a systematic review (conducted in MEDLINE and Cochrane CENTRAL), which included circa 136,000 patients. National data were used to estimate utility and cost values. The model robustness was evaluated in a probabilistic sensitivity analysis (PSA). **Results:** In the five base-case scenarios, the ICERs of low dose versus no statin and of intermediate versus low dose were below R\$ 15,000 per QALY across all scenarios. The ICER of the high versus intermediate dose comparison was above R\$ 60,000 per QALY in all except one scenario. In the cost-effectiveness acceptability curves constructed with PSA information, intermediate dose had a probability above 50% of being cost-effective in ICERs between R\$ 15,000 and R\$ 55,000 per QALY in all scenarios. **Conclusions:** Considering the willingness-to-pay threshold of 3-times the Brazilian gross domestic product per capita (circa GBP R\$ 19,000) , intermediate dose statin therapy is economically attractive, and should be a priority intervention in prevention of cardiovascular events in Brazil.



## Background

The efficacy of statins has been studied in several large randomized clinical trials (RCTs), and the pooled results of these trials show reduction of cardiovascular (CV) events in various scenarios <sup>[1-3]</sup>. Of utmost importance is the expected large proportion of adults who would fulfill criteria for prevention of cardiovascular events and need statin therapy. Current annual expenditures with statins in the Brazilian Unified National Health System (UNHS) is around R\$ 100,000,000, from which the largest market share belongs to atorvastatin <sup>[4]</sup>.

The cost-effectiveness of statins in CV prevention has been appraised in numerous studies in different countries <sup>[5]</sup>. The incremental cost-effectiveness ratios (ICERs) present considerable variation, depending on the baseline level of CV risk and the regimen prescribed <sup>[6, 7]</sup>. Studies comparing statins versus placebo have generally found acceptable ICERs according to the willingness-to-pay (WTP) thresholds in these countries, especially in secondary CV prevention <sup>[8, 9]</sup>, with more conflicting results in primary CV prevention <sup>[1, 10, 11]</sup>. Papers comparing high versus low intensity schemes of statins arrived at different conclusions: whilst a study based on the TNT data showed ICERs below € 25,000 per QALY in the UK, Germany and Spain <sup>[12]</sup>, the IDEAL economic analyses in four Scandinavian countries found ICERs as high as € 62,000 per QALY. A model-based study comparing different statin regimens in the USA showed that, in order to the high dose strategy remain below the US\$ 50,000 per QALY in stable CAD patients, the daily statin incremental price – compared to low dose – would need to be under US\$ 1.70. All these analyses, however, have been conducted in high income countries, with limited transferability to low and middle income ones, given the different cost structures and willingness to pay thresholds <sup>[13]</sup>.

In Brazil, national treatment guidelines recommend statin for secondary CV prevention or individuals with high low-density lipoprotein (LDL) cholesterol levels <sup>[14]</sup>. Statins were

introduced in the Brazilian UNHS in 2002. In the following years, all statins but rosuvastatin have been included in the public Pharmacy Assistance Program. Although access to these drugs has been progressively facilitated with inclusion of simvastatin in the primary care pharmacy, their availability to the population is not universal neither on a regular basis.

There is no consensus among distinct healthcare system whether to offer broadly statins for cardiovascular prevention, especially in terms of the intensity of therapy which should be considered as first line. This is of particular importance for middle and low income countries, considering the financial and healthcare impact of such choices. Therefore, the purpose of this study was to conduct a cost-utility analysis of three different regimens of statins (of high, intermediate and low intensity), in both primary and secondary prevention of CV events, considering Brazilian UNHS data to inform policy decision in these settings.

## **Methods**

### **Target Population**

There were two target populations in this study. The first one comprised male and female patients from 45 to 85 years old, in secondary prevention of CV events, who have recently suffered a first qualifying event: stable angina (SA), myocardial infarction (MI) or stroke. The second one included men and women in primary prevention, with a 10-year risk of CV events varying from 5% to 20%. Some examples of the risk profile of primary prevention patients are given below:

- A person with a 5% risk could be a 45-49 years old male, with total cholesterol (TC) of 160-199 mg/dL and high-density lipoprotein cholesterol (HDL) of 35-44 mg/dL, with a systolic blood pressure (SBP) of 120-129 mm Hg, non-smoker and non-diabetic.

- A 10% risk in ten years is depicted by a 50-54 years old female, with TC of 160-199 mg/dL and HDL of 35-44 mg/dL, with a SBP of 140-149 mm Hg, non-smoker and non-diabetic.
- A 15% risk is illustrated by a 60-64 years old male, with TC of 160-199 mg/dL and HDL of 45-49 mg/dL, with a SBP higher than 150 mm Hg, non-smoker and non-diabetic.
- Finally, a 20% risk could be represented by a 50-54 years old female, with TC of 160-199 mg/dL and HDL of 45-49 mg/dL, with a SBP of 140-149 mm Hg, smoker and diabetic.

### **Interventions evaluated and effectiveness estimation**

Three statin strategies were evaluated: high, intermediate and low intensity regimens. The benefit of statins was modeled through reduction of non-fatal MI, stroke and CV death. To determine clinical effectiveness for each alternative strategy, a systematic review in MEDLINE and Cochrane CENTRAL was conducted, in which we searched for clinical trials comparing atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, rosuvastatin or simvastatin against placebo, usual care or other statin, in which at least one of the aforementioned outcomes was assessed. The details of this study have been previously described <sup>[15]</sup>. Briefly, treatments were categorized according to the expected LDL cholesterol reduction. Regimens with an expected LDL cholesterol reduction up to 30% (such as fluvastatin 40mg and pravastatin 20-40mg) were considered as low dose statins; between 30% and 40% (atorvastatin 10mg, fluvastatin 60-80mg, lovastatin 30-40mg, simvastatin 20-40mg), intermediate dose statins; and over 40% (atorvastatin 20-80mg and rosuvastatin 20mg), high dose statins <sup>[16]</sup>.

Only studies with duration of 6 months or more and a total number of patients greater than 100 were included. We excluded trials that focused on distinct clinical settings, namely, patients with advanced renal disease, heart failure, and studies that included exclusively

patients of Asian origin (for whom the response to statins is markedly heightened as compared to Caucasians) <sup>[17]</sup>.

Studies were then divided into primary or secondary CV prevention according to the characteristics of included patients; trials with mixed sets of populations (more than 15% primary prevention patients in studies with a predominant secondary prevention subjects, or vice versa) were excluded. The systematic review yielded 26 secondary prevention studies (73,634 patients) and 14 primary prevention studies (62,905 patients), which are displayed in Webappendix Table 1.

The metaanalysis model chosen was the Bayesian mixed treatment comparison (MTC) approach, in order to include both direct and indirect evidence <sup>[18]</sup>, except in cases where only direct evidence was available, for which a conventional random-effects meta-analysis was carried out. The relative risks (RR) for events of high, intermediate and low dose statins against no statin are displayed in Table 1. We assumed that the effectiveness of statins was maintained constant throughout lifetime, in accordance with other statin cost-effectiveness models <sup>[6, 7, 19]</sup>.

### **Economic Models**

Five microsimulation Markov models were constructed, one for secondary and the remainders for primary prevention patients (with 10-year risk for CV event ranging from 5% to 20%). All models contained three statin strategies (low, intermediate and high dose) and a no statin arm.

The secondary prevention model included the following initial health states: post-MI, post-stable angina, and post-stroke. Two other health states were included in the model: post-MI and post-stroke (for patients entering the model after a MI and suffering a stroke during follow up, or vice versa) and death. We did not create a state to represent the combination of

stroke and stable angina for the sake of modeling simplicity, but tracker variables were created to signalize patients with both events. The primary prevention models included all the aforementioned states, as well as an event-free state, where all patients entered these models. A simplified schematic representation of the models is displayed in Figure 1.

Each model simulated cohorts of patients with distributions of gender and starting age according to the Brazilian general population between 45 and 85 years old <sup>[20]</sup>. Age-dependent non-cardiovascular mortality rates were estimated from the National Brazilian Vital Statistics life tables <sup>[21]</sup>. Baseline risk for initial CV events in the primary prevention models were pre-determined, ranging from 5% to 20% ten-year risk. National data was missing for some parameters, and population-based estimates from the United Kingdom were applied for: (1) proportions of angina, MI, stroke or CV death as a first CV event for the primary prevention models; (2) proportions of angina, MI and stroke as initial health states in the secondary prevention model; (3) transition probabilities between the angina, MI, stroke and death states in all models, stratified by age and gender <sup>[1]</sup>.

Costs were expressed in 2010 Brazilian Reais (R\$) and effectiveness was measured in quality-adjusted life years (QALYs). The discount rate for both costs and effectiveness was 5% per year. We conducted our analysis from the perspective of a public third-party payer and a 40-year time horizon. Each microsimulation was run with 200,000 trials. The software used for the models was TreeAge Pro 2009 (TreeAge Software, Inc., Williamstown, Massachusetts).

## Utilities

We used data from a quality of life study conducted in a sample of ischemic heart disease patients from South Brazil to estimate base-case utilities for angina and MI states <sup>[22]</sup>. The utility of the event-free state came from a population-based study in South Brazil, where 750 people were interviewed <sup>[23]</sup>. No prior national study has estimated the effect of stroke on

utility values. In Ward et al. paper, the utility of stroke was equivalent to 80% of the MI utility, and we applied this proportion in our MI utility to estimate the stroke utility in the model. Table 1 presents effectiveness data, utility and costs in the models.

### **Costs**

Direct medical costs were calculated based on both initial treatment costs and future medical procedures. Costs of hospitalizations for acute MI and acute stroke were extracted from Brazilian UNHS data, which included the average national cost for these admissions for the year 2010 <sup>[24]</sup>. The annual cost of care for patients with previous MI or stable angina (including medications – except for statins – , laboratory tests, revascularization procedures, and medical visits) were derived from a study previously published by our group, adjusted for inflation <sup>[25]</sup>. The annual cost of care for patients with previous stroke was calculated based on expert neurologist opinion, who provided data from a post-stroke clinic, including medications, outpatients visits, rehabilitation therapies and exams. The annual cost of care of primary prevention was estimated from expected resources consumption from 5% to 20% ten-years risk patients, including hypertension and diabetes medications, laboratory and cardiologic (EKG, echocardiogram, treadmill test) exams, and outpatient visits. All costs included in the analyses represent public reimbursements values.

Drug costs of statins were calculated assuming group representatives: atorvastatin 20 mg, simvastatin 40 mg and simvastatin 10 mg for high, intermediate and low dose strategies. These drugs were selected according to the prescription patterns observed in the Brazilian UNHS <sup>[4]</sup>. The price per pill paid by the Brazilian government for these drugs is R\$ 1.05, R\$ 0.16 and R\$ 0.07, respectively.

### **Sensitivity Analyses and Alternative Scenarios**

We performed sensitivity analysis on most parameters in the model (Table 1), as well as a second-order Monte Carlo simulation (probabilistic sensitivity analysis – PSA) with 1,000 samples. The treatment effect parameters were composed by three parts, namely the relative risks for MI, stroke and CV death, and were varied combined, that is, the evaluation of the lower estimate of each dose effectiveness was obtained by simultaneous variation of MI, stroke and CV death relative risks to their upper limit. The relative risks were varied between the boundaries of the meta-analyses' credible intervals; the distribution used for these parameters was the log-normal.

Costs were varied between  $\pm 50\%$  of their original values and were modeled through a triangular distribution in the PSA. We used the beta distribution for utilities, and its 2.5% and 97.5% percentiles set the boundaries for the one-way sensitivity analysis. Discount for both costs and utilities varied between 0 and 10%, and followed a uniform distribution. We considered a parameter to influence the model's results if it changed the ICER into a dominance relationship, or if it crossed the WTP threshold. For the sake of data interpretation, we consider two pre-determined thresholds, of R\$ 19,000 and of R\$ 57,000, as suggested by the World Health Organization (WHO), which are equal to one and three times the Brazilian gross domestic product (GDP) per capita in 2010, respectively.

Considering the very low acquisition cost of simvastatin by the Brazilian government, we constructed an alternative scenario, using the lowest market price of generic statins (Table 1).

## **Results**

### **Base case results**

Discounted lifetime costs and utilities of the four strategies in the five models are displayed in Table 2. During study horizon, the estimated QALYs ranged from 6.72 to 9.22 in the no statin group. Cumulative cost in the models oscillated between R\$ 1.809 and R\$ 30.485 in this group. In a ten-year time horizon, the proportion of patients suffering events (SA, MI, stroke and CV death) in the primary prevention models were as follows: 4.63% in the 5% ten-year risk, 9.46% in the 10% ten-year risk, 14.16% in the 15% ten-year risk, and 18.93% in the 20% ten-year risk.

The ICERs in secondary prevention were as follows: R\$ 4,742 per QALY in the low dose versus no statin comparison, R\$ 7,481 per QALY in the intermediate versus low dose analysis, and R\$ 88,152 per QALY in the high versus intermediate dose assessment.

The conception of the primary prevention models were modified after the results of the secondary prevention model. Considering the very favorable ICER of the intermediate dose in secondary prevention, we assumed that in the primary prevention models, patients who started on low dose or no statin were prescribed intermediate dose after a CV event. All primary prevention results presented below were calculated with this assumption in the models. The proportion of patients migrating to secondary prevention in the no statin strategy throughout the models were 10.6% in the 5% ten-year risk model and 35.8% in the 20% ten-year risk model.

In the primary prevention scenarios, the low dose versus no statin evaluation presented base case ICERs between R\$ 1,044 and R\$ 8,762 per QALY; the intermediate versus low dose, between R\$ 3,286 and R\$ 13,727 per QALY; and the high versus intermediate dose, between R\$ 50,012 and R\$ 180,895 per QALY.

### **Sensitivity analyses**



In the secondary prevention model, the only parameters which influenced overall results were the effectiveness of statin regimens and the cost of high dose statin. When the effectiveness of the low dose regimen was set to its minimum, this strategy was dominated by no statin; in the other hand, when its effectiveness was in the upper limit, it dominated the intermediate dose. Results were similar for the intermediate dose variation of effectiveness, which was dominated by low dose when its effectiveness was minimal, and dominated the high dose regimen when its effectiveness was at its top. When the effect of high dose was maximized, its ICER approached R\$ 19,000; conversely, when the lower range of benefit was used, this strategy was dominated by the intermediate dose. In a situation where the high dose cost half of its current price, its ICER versus intermediate dose would fall below the R\$ 57,000 per QALY threshold. The alternative scenario of statin costs using retail sales prices did not alter main results, considering the WTP threshold of R\$ 57,000 per QALY.

The following parameters had a similar influence on all the primary prevention models' results: annual costs of low and intermediate statin doses, and effectiveness of all statin regimens. The low dose scheme dominated the no statin strategy when the annual cost of low dose statin was in its lower range and was dominated by extension when in its upper range, in most scenarios. If the intermediate dose cost the lowest value in its range, it would dominate both low dose and no statin (except for the 5% scenario, where it would dominate only no statin). The low dose scheme was dominated by the no statin strategy when its effectiveness was in the lower boundary, and dominated both the no statin and intermediate dose strategies when its effectiveness was at its top. When the intermediate dose strategy achieved its highest effectiveness, it dominated all the other strategies; conversely, if its effect was at its lower boundary, it was dominated by the low dose strategy, and the high dose had more favorable ICERs, between the one and three times GDP per capita thresholds. The high dose strategy became dominated by intermediate dose when the effectiveness of the former was

set to its minimum; in opposition, it became attractive in some scenarios with its maximal effectiveness, crossing the 19.000 threshold in the 20% risk primary prevention scenario.

The annual cost of care of patients with previous MI or SA influenced most of the primary prevention scenarios: if this expenditure was reduced to R\$ 1,538, the low dose strategy would dominate no statin (except for the 5% ten-year risk scenario). The effect of the general population utility variability was observed in the intermediate versus low dose comparison: if this value fell to 0.46, the ICERs would fall above the R\$ 57,000 per QALY thresholds except for the 10% ten-year risk scenario. Conversely, if this value increased to 0.89, the ICER of high versus intermediate dose would be situated between R\$ 19,000 and R\$ 57,000 per QALY in all primary prevention scenarios except the 5% risk.

Finally, the retail sales price scenarios had an interesting influence across the primary prevention spectrum: in the 5% ten-year risk, all statin strategies had ICERs above the R\$ 57,000 per QALY threshold. In the 10% ten-year risk, only the low dose would be considered cost-effective; in the 15% ten-year risk, intermediate dose also became cost-effective; and finally, the high dose statin strategy would only be considered favorable in the 20% ten-year risk scenario.

The following parameters had small influence in the sensitivity analysis of all models: admissions costs of MI and stroke, annual cost of high dose statin, MI and stroke utility, and discount rate.

### **Cost-effectiveness acceptability curves**

The cost-effectiveness acceptability curves generated with the 1,000 samples from each model's second-order Monte Carlo simulation are displayed in Figure 2. The intermediate dose strategy had the leading probability of being cost-effective, as compared to all other

strategies, from thresholds as low as R\$ 5,000 per QALY (except for the 5% ten-year risk scenario, where this occurred above the threshold of circa R\$ 15,000). Considering thresholds between one and three times the Brazilian GDP per capita, the intermediate dose strategy is the most cost-effective option across all scenarios with probabilities ranging from 50% to 70% on average.

We performed alternative sets of second-order Monte Carlo simulations, where the costs of statins were fixed at the retail sales prices. In the 5% scenario, the probability of the low dose strategy to be the most cost-effective option was seen only above a WTP of R\$ 80,000 per QALY; the intermediate dose never surpassed the low dose strategy (Figure 2). In the other primary prevention scenarios, the probability of the low dose to be more cost-effective than no statin at more attractive WTP values increased in the 10-year event risk. As opposed to the base case scenarios, the high dose – and not the intermediate dose – was the one which surpassed the low dose as the more cost-effective strategy at higher WTP values (WebAppendix Figure 1). In the secondary prevention scenario, the low dose had a higher probability of being cost-effective from thresholds between R\$ 10,000 and R\$ 40,000 per QALY. Below and above these values, no statin and intermediate dose strategies were the most cost-effective options, respectively. The high dose would be the most cost-effective alternative if the WTP was higher than R\$ 80,000 per QALY (WebAppendix Figure 1).

## **Discussion**

In this cost-effectiveness study, designed to evaluate the economic relationships among different statin strategies in the Brazilian UNHS perspective, the intermediate dose scheme – represented in our article by simvastatin 40 mg – was the most attractive option. In the base case results, the ICER of low dose versus no statin was always below R\$ 15,000 per QALY, as well as the ICER of intermediate dose as compared to low dose, in both secondary

and primary prevention of cardiovascular events. This estimate is much lower than the threshold to consider a technology potentially cost-effective suggested by the WHO of three times the GDP per capita <sup>[26]</sup>, equivalent to R\$ 57,000 in Brazil in 2010 <sup>[27]</sup>. In fact, all the base case ICERs are smaller than the Brazilian GDP per capita (R\$ 19.000), what could be considered as very attractive from the cost-effectiveness viewpoint, taking into account the same WHO suggestion. These results were consistent in the second-order Monte Carlo simulations, where the intermediate dose strategy was the most cost-effective option across all scenarios in WTP values as low as R\$ 15,000 per QALY, and was not surpassed by the high dose strategy considering WTP values of three times the Brazilian GDP per capita per QALY.

The most important factor in the analyses was the very low cost of the generic simvastatin 40mg purchased by the Brazilian government, as compared to atorvastatin 20mg. As in other middle-income countries, Brazil imports some generic drugs (including simvastatin) from the Asian market, with very low costs. In the alternative scenarios, where we used the retail sales prices from generic statins in Brazil, the results were rather different. In the very low risk patients (5% ten-year risk), the no statin strategy predominated in WTP as high as R\$ 80,000 per QALY. In other primary prevention settings, the low dose was the most cost-effective option, and the high dose was the most cost-effective option accepting higher WTP threshold. This considerable difference to the base case scenarios were caused by two factors: first, the magnitude of the difference between statins prices in the alternative scenarios is not similar to the one seen in the base case, where the difference between low and intermediate dose is minimal and between these two and high dose is expressive. Second, high dose effectiveness in primary prevention is much greater when compared to the other two statin strategies, especially in MI reduction. Although the relative risks used in both base-case and retail sales prices models are the same, the very large difference in statin costs in the base-case blunts the effectiveness of the high dose strategy, with a consequent high ICER. It should

be kept in mind, however, that the meta-analysis results used to estimate the high dose effectiveness was significantly determined by the JUPITER study<sup>[28]</sup>, whose methods have been criticized in the literature<sup>[29]</sup>. Conversely, the secondary prevention alternative scenario had results consistent with the base case: in the range of R\$ 40,000 – 80,000 per QALY, which is equivalent to 2-4 times the Brazilian GDP per capita, the intermediate dose had the highest probability of being the most cost-effective option.

Base-case results were consistent in most of the sensitivity analysis conducted. Intermediate dose was the most cost-effective alternative (considering the R\$ 57,000 threshold), except under the assumptions of lower clinical effectiveness for intermediate dose, greater benefit for low dose scheme, or when the utility of the general population was in its lowest value. In these situations, the low dose strategy was the most cost-effective one. In some situations, high dose reached an acceptable ICER (again considering the R\$ 57,000 threshold), such as when its effectiveness was maximal or the intermediate dose effectiveness was minimal, its price was minimal, or the general population utility was minimal. However, it rarely crossed the R\$ 19,000 threshold. Variation in the ranges of all other parameters did not change the robustness of the results.

At first glance, the lower ICERs observed in most of the primary prevention scenarios, when compared to secondary prevention, seems contradictory. The explanation for this phenomenon lies on the large annual costs of care of patients with previous vascular events in Brazil, especially when compared with the expenditures due to acute events, proportionally lower than what is observed in high-income countries. Consequently, although statins prevents a larger absolute number of events in secondary prevention, the proportional cost of events in the primary prevention is much larger, since this value is the sum of the acute event expenditure plus the difference in costs between secondary and primary prevention (equals to

R\$ 2,035 in the 20% ten-year risk scenario, for example) multiplied by the number of years that the patients lives in secondary prevention after his first event.

Several cost-effectiveness studies evaluating statins have been previously published, which generally showed acceptable cost-effectiveness ratios for patients in secondary prevention or high risk primary prevention populations. Nonetheless, these papers had remarkable differences when compared to our study. Firstly, the majority of these studies were either RCT piggybacked economic evaluations <sup>[6, 8, 11, 19]</sup> or modeling approaches in which the effectiveness parameters were based on only a few RCTs <sup>[9, 30, 31]</sup>, as opposed to our study, where the effectiveness data was based on more than 136,000 patients from 40 RCTs. Although the study by Ward et al. performed a comprehensive meta-analysis on statin effectiveness, their comparison was between statin and no treatment, combining all statins and intensity regimes <sup>[1]</sup>. Secondly, many of these studies evaluated brand name statins, before the availability of generic lower cost formulations. Furthermore, our study was conducted in a middle-income country, where costs of drugs, ambulatory care of patients and admissions for vascular events is significantly less expensive than that is observed in other countries. Finally, our study was the first to our knowledge to include three statin intensity regimes and a control group, allowing a broader view of these drugs.

The main strengths of our study were the systematic review performed, the comprehensive model employed and the division of statins into three groups. Our microsimulation modeling was built to track previous events and use this information to interfere in future events, which is cornerstone for the adequate representation of complex disease processes such as cardiovascular disease prevention. The systematic review conducted to obtain the parameters for statin effectiveness was thorough and, most important, aggregated both direct and indirect evidence, combining all relevant randomized studies on statins. Finally, the majority of economic models thus far have compared strategies with a

selected statin versus no treatment or high versus low dose. The availability of statins today is vast, and the division of statins into three groups of potency therefore seems more reasonable.

Some limitations of our work should be mentioned. The lack of parameters for transitions between health states and for distribution of patients among initial health states (in the secondary prevention model) based on Brazilian data forced us to apply international data. For instance, mortality for stroke and cardiovascular disease are not similar between UK and Brazil, although it is difficult to predict the impact of this adjustment on final results. Another possible source bias for our results is the estimations of the effectiveness of statins in primary prevention, which was based on studies where the patients were generally intermediate or high risk patients. Therefore, the benefit of treatment in the 5% (and possibly in the 10%) ten-year risk scenario(s) could have been overestimated. Finally, the costs of statins used in the models represent the reimbursement practiced by the Brazilian government solely for the drugs, not including the distribution costs. The inclusion of such expenditures would certainly increase all ICERs presented in this paper.

Statins have been available in the Brazilian UNHS for almost ten years, with no formal economic evaluation performed thus far. Today, although the prescriptions are centered at atorvastatin and simvastatin, all statins except rosuvastatin are offered in the pharmacy assistance program. The results of our study points that, if the current prices of statin acquisition are maintained, the prescription of 40-mg of simvastatin for both primary and secondary prevention is highly cost-effective, and therefore should be pursued, especially in secondary and high-risk primary prevention patients, where the magnitude of the benefit is greater. It should be kept in mind, however, that other economic criteria must be considered in the evaluation of the adoption of a technology, especially the budget impact of such an implementation. Considering the huge proportion of the population that presents low to

intermediate CV risk (5% to 15% ten-year risk), the economic impact of widespread CV prevention with statins must be further evaluated, especially in the lower risk stratum, where the magnitude of statins' effect is small. In the other hand, higher dose of atorvastatin at its current price is not justifiable, event for high-risk patients.



## References

1. Ward S, Lloyd Jones M, Pandor A, et al. A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events. *Health Technol Assess*. 2007 Apr;11(14):1-160, iii-iv.
2. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj*. 2009;338:b2376.
3. Mills EJ, Wu P, Chong G, et al. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170 255 patients from 76 randomized trials. *QJM*. 2010 Oct 7.
4. Estatinas na Prevenção Primária de Eventos Cardiovasculares. *Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde*. 2009:1-13.
5. Franco OH, Peeters A, Looman CW, et al. Cost effectiveness of statins in coronary heart disease. *J Epidemiol Community Health*. 2005 Nov;59(11):927-33.
6. Mihaylova B, Briggs A, Armitage J, et al. Lifetime cost effectiveness of simvastatin in a range of risk groups and age groups derived from a randomised trial of 20,536 people. *Bmj*. 2006 Dec 2;333(7579):1145.
7. Chan PS, Nallamothu BK, Gurm HS, et al. Incremental benefit and cost-effectiveness of high-dose statin therapy in high-risk patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2007 May 8;115(18):2398-409.
8. Tsevat J, Kuntz KM, Orav EJ, et al. Cost-effectiveness of pravastatin therapy for survivors of myocardial infarction with average cholesterol levels. *Am Heart J*. 2001 May;141(5):727-34.
9. Ganz DA, Kuntz KM, Jacobson GA, et al. Cost-effectiveness of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor therapy in older patients with myocardial infarction. *Ann Intern Med*. 2000 May 16;132(10):780-7.
10. Caro J, Klittich W, McGuire A, et al. International economic analysis of primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in WOSCOPS. West of Scotland Coronary Prevention Study. *Eur Heart J*. 1999 Feb;20(4):263-8.
11. Raikou M, McGuire A, Colhoun HM, et al. Cost-effectiveness of primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes: results from the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Diabetologia*. 2007 Apr;50(4):733-40.
12. Taylor DC, Pandya A, Thompson D, et al. Cost-effectiveness of intensive atorvastatin therapy in secondary cardiovascular prevention in the United Kingdom, Spain, and Germany, based on the Treating to New Targets study. *Eur J Health Econ*. 2009 Jul;10(3):255-65.
13. Drummond M, Barbieri M, Cook J, et al. Transferability of economic evaluations across jurisdictions: ISPOR Good Research Practices Task Force report. *Value Health*. 2009 Jun;12(4):409-18.
14. Ministério da Saúde. Dislipidemias em pacientes de alto risco de desenvolver eventos cardiovasculares. . Brasília; 2002.
15. Ribeiro RA, Vieira JLC, Stella SF, et al. Efeito das Doses de Estatinas na Redução de Eventos Cardiovasculares: uma Revisão Sistemática. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2010;96(supl. 1):57.
16. 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.
17. Liao JK. Safety and efficacy of statins in Asians. *Am J Cardiol*. 2007 Feb 1;99(3):410-4.

18. Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med*. 2004 Oct 30;23(20):3105-24.
19. Caro J, Klittich W, McGuire A, et al. The West of Scotland coronary prevention study: economic benefit analysis of primary prevention with pravastatin. *Bmj*. 1997 Dec 13;315(7122):1577-82.
20. Ministério da Saúde. População Residente - Brasil. [cited 2010; Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defctohtm.exe?ibge/cnv/popbr.def>
21. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Tábuas Completas de Mortalidade. 2007 [cited 2010; Available from: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/tabuadevida/2007/default.shtm>
22. Cruz LN, Fleck MP, Polanczyk CA. Depression as a determinant of quality of life in patients with chronic disease: data from Brazil. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2010 Oct;45(10):953-61.
23. Cruz LN, Polanczyk CA, Camey SA, et al. Quality of life in Brazil: normative values for the Whoqol-bref in a southern general population sample. *Qual Life Res*. 2011 Jan 29.
24. Datasus. Informações de Saúde - Epidemiológicas e Morbidade. [cited 2010 14 abr 2011]; Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defctohtm.exe?sim/cnv/obtuf.def>
25. Ribeiro RA, Mello RG, Melchior R, et al. [Annual cost of ischemic heart disease in Brazil. Public and private perspective]. *Arq Bras Cardiol*. 2005 Jul;85(1):3-8.
26. WHO Commission on Macroeconomics and Health. Macroeconomics and health: investing in health for economic development. Report of the Commission on Macroeconomics and Health. Geneva: WHO, 2001.
27. Index Mundi. Brazil GDP - per capita (PPP). 2011 [cited May 21, 2011]; Available from: [http://www.indexmundi.com/brazil/gdp\\_per\\_capita\\_%28ppp%29.html](http://www.indexmundi.com/brazil/gdp_per_capita_%28ppp%29.html)
28. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008 Nov 20;359(21):2195-207.
29. de Lorgeril M, Salen P, Abramson J, et al. Cholesterol lowering, cardiovascular diseases, and the rosuvastatin-JUPITER controversy: a critical reappraisal. *Arch Intern Med*. 2010 Jun 28;170(12):1032-6.
30. Pickin DM, McCabe CJ, Ramsay LE, et al. Cost effectiveness of HMG-CoA reductase inhibitor (statin) treatment related to the risk of coronary heart disease and cost of drug treatment. *Heart*. 1999 Sep;82(3):325-32.
31. Pinto CG, Carrageta MO, Miguel LS. Cost-effectiveness of rosuvastatin in the prevention of ischemic heart disease in Portugal. *Value Health*. 2008 Mar-Apr;11(2):154-9.

**Table 1:** Base case estimates and ranges used in sensitivity analyses.

<b>Input variable</b>	<b>Base case value</b>	<b>Range</b>	<b>Distribution</b>
<b>Statin effectiveness: relative risks vs no statin</b>			
Myocardial infarction			
Primary prevention			
Low dose	0.76	0.57 - 0.97	Log normal
Intermediate dose	0.65	0.50 - 0.85	Log normal
High dose	0.39	0.22 - 0.64	Log normal
Secondary prevention			
Low dose	0.74	0.65 - 0.84	Log normal
Intermediate dose	0.68	0.59 - 0.78	Log normal
High dose	0.58	0.50 - 0.67	Log normal
Cardiovascular death			
Primary prevention			
Low dose	0.85	0.72 - 1.01	Log normal
Intermediate dose	0.85	0.72 - 1.01	Log normal
High dose	0.81	0.70 - 0.93	Log normal
Secondary prevention			
Low dose	0.83	0.69- 1.03	Log normal
Intermediate dose	0.72	0.58 - 0.89	Log normal
High dose	0.68	0.53 - 0.85	Log normal
Stroke			
Primary prevention			
Low dose	0.94	0.63 - 1.36	Log normal
Intermediate dose	0.70	0.47 - 1.00	Log normal

High dose	0.56	0.29 - 1.00	Log normal
Secondary prevention			
Low dose	0.85	0.72 - 0.98	Log normal
Intermediate dose	0.85	0.72 - 0.98	Log normal
High dose	0.77	0.64 - 0.90	Log normal
<b>Costs (R\$)</b>			
Annual cost of care			
Previous MI or SA	3,075	1,538 - 4,613	Triangular
Stroke	1,033	517 - 1,550	Triangular
Stroke - additional first year *	486	243 - 729	Triangular
Primary prevention, 5% risk in 10 years	32	16 - 47	Triangular
Primary prevention, 10% risk in 10 years	100	50 - 151	Triangular
Primary prevention, 15% risk in 10 years	860	430 - 1,290	Triangular
Primary prevention, 20% risk in 10 years	1,040	520 - 1,560	Triangular
Acute MI hospitalization	2,717	1,359 - 4,076	Triangular
Acute stroke hospitalization	1,232	616 - 1,849	Triangular
Low dose statin - annual cost	26	13 - 38	Triangular
Alternative scenario	117	-	-
Intermediate dose statin - annual cost	58	29 - 88	Triangular
Alternative scenario	418	-	-
High dose statin - annual cost	383	192 - 575	Triangular
Alternative scenario	742	-	-
<b>Utilities</b>			
General population	0.70	0.46 - 0.89	Beta
Previous MI or SA	0.61	0.38 - 0.82	Beta

Stroke	0.49	0.30 - 0.66	Beta
<b>Discount rate</b> (cost and effectiveness)	5%	0% - 10%	Uniform

---

\* *Phono and physical therapy; MI = myocardial infarction; SA = stable angina*

**Table 2:** Base-case analysis. Costs, effectiveness and incremental cost-effectiveness ratios for alternative treatment strategies in secondary and primary prevention.

Treatment	Secondary prevention			Primary prevention, 20% risk			Primary prevention, 15% risk		
	Costs (R\$)	QALYs	ICER	Costs (R\$)	QALYs	ICER	Costs (R\$)	QALYs	ICER
No statin	R\$ 30,475	6.71	-	R\$ 16,355	8.68	-	R\$ 13,730	8.84	-
Low dose	R\$ 31,337	6.90	R\$ 4,736 <sup>§</sup>	R\$ 16,433	8.75	R\$ 1,147 <sup>§</sup>	R\$ 13,832	8.90	R\$ 1,854 <sup>§</sup>
Intermediate dose	R\$ 32,149	7.01	R\$ 7,449 <sup>‡</sup>	R\$ 16,670	8.82	R\$ 3,246 <sup>‡</sup>	R\$ 14,073	8.96	R\$ 4,155 <sup>‡</sup>
High dose	R\$ 36,204	7.05	R\$ 88,152 <sup>¶</sup>	R\$ 20,621	8.90	R\$ 50,012 <sup>¶</sup>	R\$ 18,059	9.02	R\$ 66,433 <sup>¶</sup>

Treatment	Primary prevention, 10% risk			Primary prevention, 5% risk		
	Costs (R\$)	QALYs	ICER	Costs (R\$)	QALYs	ICER
No statin	R\$ 3,918	9.04	-	R\$ 1,809	9.22	-
Low dose	R\$ 3,998	9.08	R\$ 2,105 <sup>§</sup>	R\$ 1,993	9.24	R\$ 8,762 <sup>§</sup>
Intermediate dose	R\$ 4,188	9.12	R\$ 4,634 <sup>‡</sup>	R\$ 2,295	9.26	R\$ 13,727 <sup>‡</sup>
High dose	R\$ 8,177	9.16	R\$ 92,767 <sup>¶</sup>	R\$ 6,451	9.29	R\$ 180,895 <sup>¶</sup>

QALY = Quality-adjusted life year; ICER = Incremental cost-effectiveness ratio. § = against no statin, ‡ = against low dose, ¶ = against intermediate dose.

**Table 3:** Sensitivity analyses. Incremental cost-effectiveness ratios, expressed as R\$ per QALY. Numbers presented are point estimates for the lower and higher parameter range, according to values on Table 1.

Variable(s)	Secondary prevention			Primary prevention, 20% ten-year risk		
	Low dose vs no statin	Intermediate vs low dose	High vs inter- mediate dose	Low dose vs no statin	Intermediate vs low dose	High vs inter- mediate dose
Low dose effectiveness‡	Dominated – 4,340	5,833§ – Dominated	79,902 – 713,667¶	Dominated –	2,223§ –	29,108 –
Intermediate dose effectiveness‡	4,595 – 4,808	Dominated – 5,399	28,946¶ – Dominated	273 – Dominated†	Dominated – 706§	19,363¶ – Dominated
High dose effectiveness‡	4,812 – 4,714	7,582 – 7,069	Dominated – 23,317	971 – 1,099	3,039 – 3,192	Dominated – 18,660
General population utility	–	–	–	4,400 – 539	111,500 – 1,849	264,933 – 29,190
Annual cost of care of pts w/ previous MI or SA	3,021 – 6,522	5,676 – 9,101	90,744 – 85,122	3,507 – Dominant	4,522 – 2,042	59,899 – 47,734

Primary prevention: annual cost of care	–	–	–	Dominant –	1,457 –	41,923 –
				2,662	5,274	50,488
Annual cost of low dose statin	3,945 –	8,867 –	88,030 –	Dominant –	5,521 –	49,990 –
	5,630	6,055	88,990	2,838	1,452	50,070
Annual cost of intermediate dose statin	4,545 –	4,236 –	82,185 –	Dominated* –	Dominant§ –	58,230 –
	4,547	10,504	87,310	1,029	7,644	45,975
Annual cost of high dose statin	4,798 –	7,432 –	43,878 –	4,805 –	7,562 –	18,633 –
	4,812	7,322	154,537	4,775	7,095	85,507
Statins costs: alternative scenario	10,770	37,312	90,267	14,229	44,437	50,577

‡ The lower parameter range in the treatment effectiveness estimates corresponds to the higher estimates of relative risks for events in that treatment, and vice versa. For example, sensitivity analysis for primary prevention of low dose effectiveness represents analysis simultaneously ranging the RR for MI from 0.97 to 0.57, for cardiovascular death from RR 1.01 to 0.72, and for stroke from RR 1.36 to 0.63. † Dominated by extension; \* Dominated by intermediate dose; § vs placebo; ¶ vs low dose.



**Table 3:** Continued

Variable(s)	Primary prevention, 15% ten-year risk			Primary prevention, 10% ten-year risk		
	Low dose vs no statin	Intermediate vs low dose	High vs inter- mediate dose	Low dose vs no statin	Intermediate vs low dose	High vs inter- mediate dose
Low dose effectiveness‡	Dominated –	3,525 –	66,433 –	Dominated –	4,397§ –	90,560 –
	Dominant	Dominated	176,760¶	Dominant	Dominated	Dominated
Intermediate dose effectiveness‡	2,103 –	Dominated –	26,463¶ –	4,400 –	Dominated –	33,667¶
	Dominated†	785§	Dominated	Dominated*	Dominant§	Dominated
High dose effectiveness‡	1,727 –	4,153 –	Dominated –	1,690 –	4,200 –	Dominated –
	1,707	4,259	22,243	1,921	4,439	31,855
General population utility	8,091 –	63,500 –	1,334,333 –	7,889 –	48,000 –	306,615 –
	1,256	2,373	31,346	1,169	2,606	54,767
Annual cost of care of pts w/ previous MI or SA	4,107 –	5,117 –	66,645 –	4,553 –	5,659 –	124,121 –
	Dominant	3,632	64,583	Dominant	3,225	94,049

	158 –	2,821 –	66,100 –	1,675 –	4,659 –	88,311 –
Primary prevention: annual cost of care	2,875	5,793	68,967	Dominated†	4,830§	98,146
	Dominant –	6,945 –	65,983 –	Dominant –	7,568 –	90,320 –
Annual cost of low dose statin	Dominated†	3,089§	66,768	6,611	71	90,569
	Dominated* –	Dominant§ –	69,460 –	Dominated* –	Dominant§ –	102,674 –
Annual cost of intermediate dose statin	1,811	10,316	60,083	1,683	13,200	84,233
	1,834 –	4,215 –	26,193 –	1,701 –	6,574 –	32,209 –
Annual cost of high dose statin	1,972	3,985	103,667	1,788	6,997	213,833
Statins costs: alternative scenario	20,537	56,729	65,607	29,179	84,415	94,571

---

**Table 3:** Continued

Variable(s)	Primary prevention, 5% ten-year risk		
	Low dose vs no statin	Intermediate vs low dose	High vs inter- mediate dose
Low dose effectiveness‡	Dominated – 237	1,172§ – Dominated	134,065 – 926,200¶
Intermediate dose effectiveness‡	18,273 – Dominated†	Dominated – 4,630§	77,586¶ – Dominated
High dose effectiveness‡	9,850 – 8,455	14,600 – 14,095	Dominated – 72,287
General population utility	39,400 – 6,312	151,000 – 8,189	522,875– 104,150
Annual cost of care of pts w/ previous	11,273 –	13,696 –	156,963 –
MI or SA	6,667	14,650	216,579

	9,619 –	14,095 –	166,800 –
Primary prevention: annual cost of care	10,050	14,762	295,786
	2,100 –	19,783 –	179,696 –
Annual cost of low dose statin	Dominated†	11,952§	181,522
	Dominated* –	2,605§ –	217,000 –
Annual cost of intermediate dose statin	9,400	33,600	179,810
	8,433 –	13,560 –	64,320 –
Annual cost of high dose statin	8,321	13,979	257,692
Statins costs: alternative scenario	67,200	161,913	198,429

---

## Figure legends

**Figure 1** – Schematic representation of the cost-effectiveness models.

\* Only patients in the previous stroke state could have a diagnosis of stable angina. In this case, the patient would continue in the stroke state, but with a tracker variable signaling the angina diagnosis.

§ The structure of the secondary prevention model was similar, with the exception of the “No previous CVD” Markov state, which was omitted.

CV = cardiovascular, CVD = cardiovascular disease, MI = myocardio infarction, SA = stable angina.

**Figure 2** – Cost-effectiveness acceptability curves of the five base case scenarios (secondary and primary prevention, with ten-year risks ranging between 5% and 20% in the latter) and of the 5% ten-year risk primary prevention alternative scenario with statin prices fixed at the retail sales prices of the drugs.

**Webappendix Figure 1** – Cost-effectiveness acceptability curves of alternative scenarios (secondary prevention and 10% to 20% ten-year risk primary prevention), where statin prices were fixed at the retail sales prices of the drugs.

Figure 1

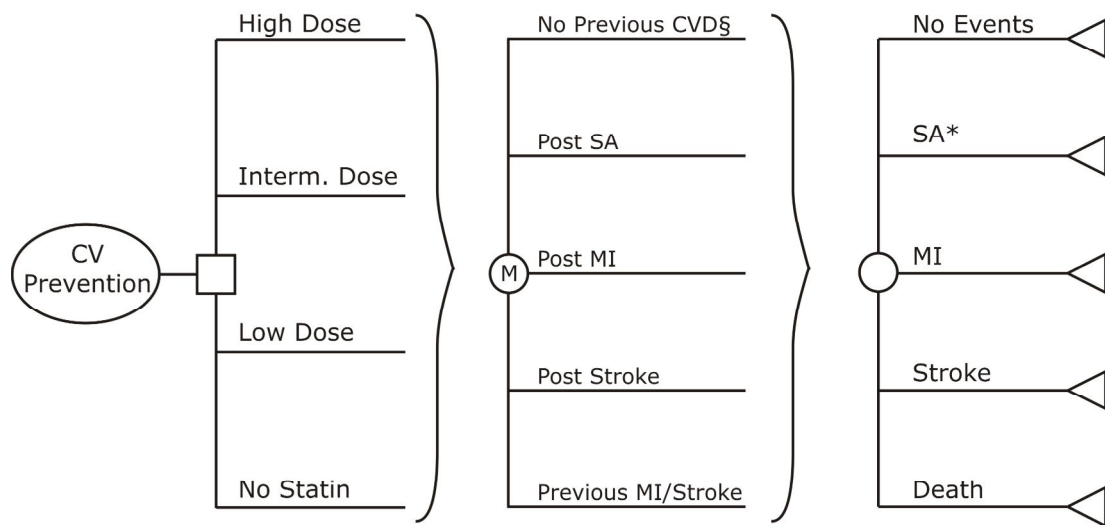
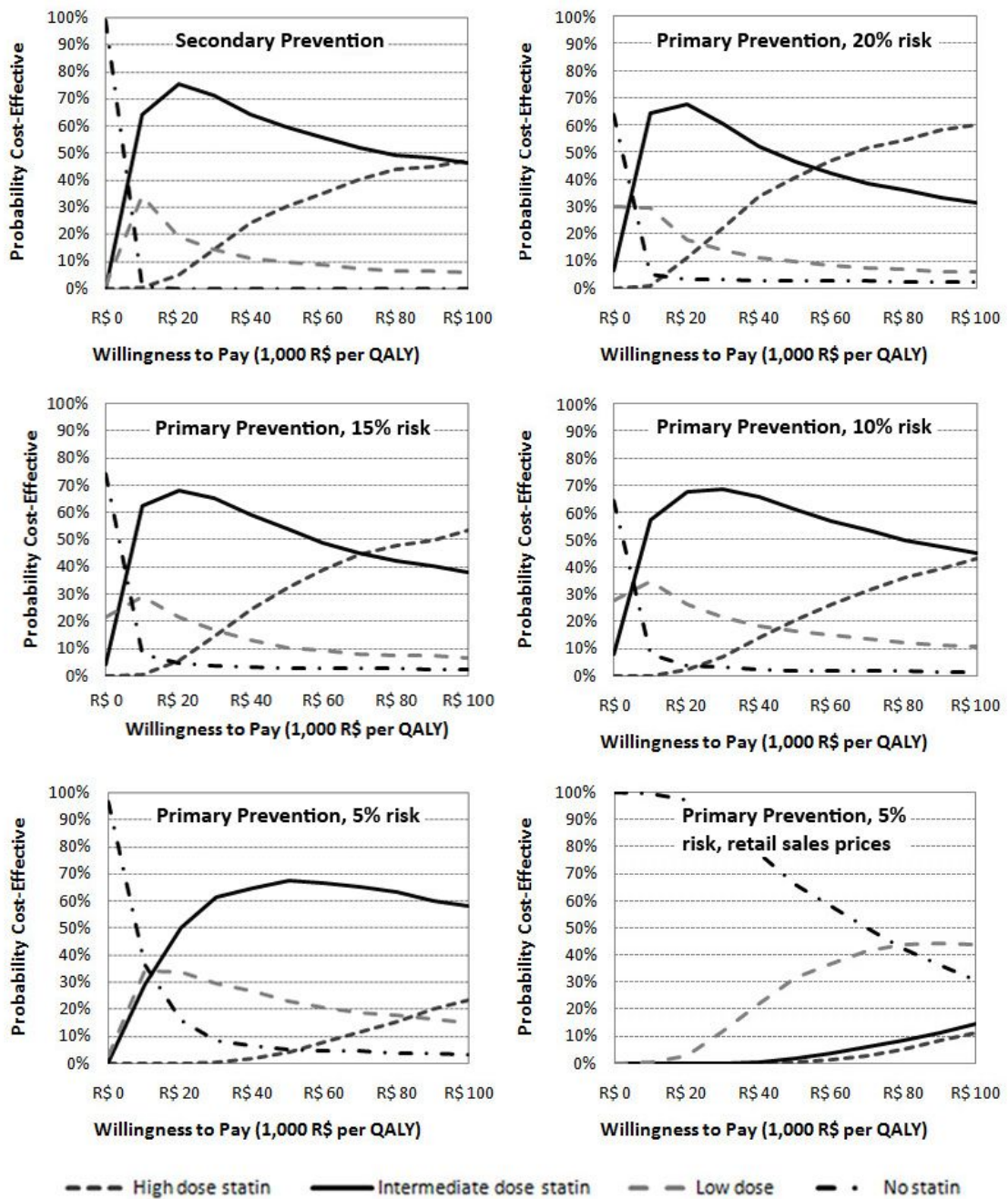
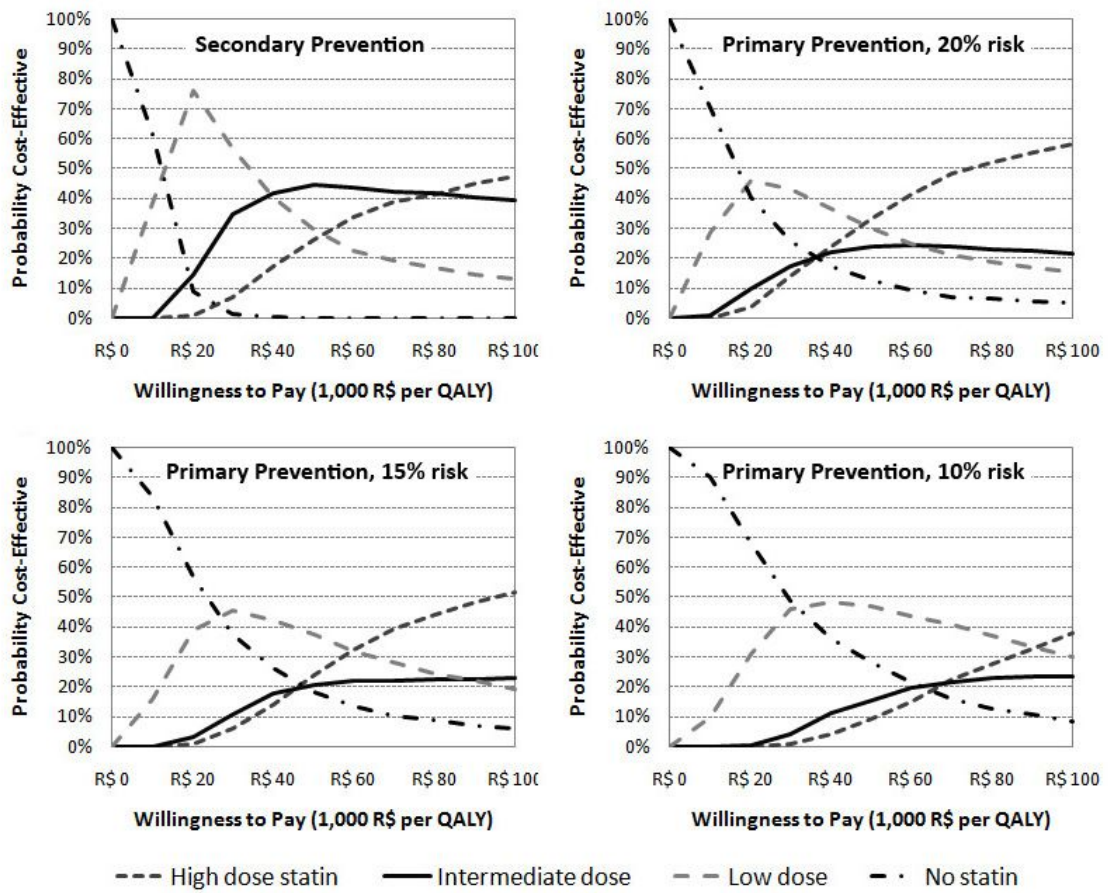


Figure 2



Webappendix Figure 1





**Webappendix Table 1**

<b>Study</b>	<b>Year</b>	<b>Patients randomized</b>	<b>Interventions (mg/day)</b>	<b>Type of comparison</b>	<b>Mean age</b>	<b>Follow-up (yrs)</b>
<i>Primary prevention</i>						
ACAPS	1994	919	L30 vs placebo	Moderate dose vs. placebo/no treatment	61.7	2.8
AFCAPS/TexCAPS	1998	6,605	L30 vs placebo	Moderate dose vs. placebo/no treatment	58.7	5.2
ALLHAT-LLT	2002	10,355	P40 vs UC	Low dose vs. placebo/no treatment	66.4	4.8
ASCOT-LLA	2003	10,305	A10 vs placebo	Moderate dose vs. placebo/no treatment	63.2	3.3
CAIUS	1996	305	P40 vs placebo	Low dose vs. placebo/no treatment	55.0	3
CARDS	2004	2,838	A10 vs placebo	Moderate dose vs. placebo/no treatment	62.0	4
DALI	2001	145	A80 vs A10 vs placebo	High vs. moderate dose vs. placebo/no treatment	59.4	0.6
HYRIM	2005	568	F40 vs placebo	Low dose vs. placebo/no treatment	57.1	4
JUPITER	2008	17,802	R20 vs placebo	High dose vs. placebo/no treatment	66.0	1.9
KAPS	1995	447	P40 vs placebo	Low dose vs. placebo/no treatment	57.4	3
Mohler	2003	240	A80 vs A10 vs placebo	High vs. moderate dose vs. placebo/no treatment	68.0	1

PREVEND IT	2004	864	P40 vs placebo	Low dose vs. placebo/no treatment	51.3	3.8
WOSCOPS	1995	6,595	P40 vs placebo	Low dose vs. placebo/no treatment	55.2	4.9
<i>Secondary prevention</i>						
3T	2003	1,093	A30 vs S35	High vs. moderate dose	62.8	1
4S	1994	4,444	S30 vs placebo	Moderate dose vs. placebo/no treatment	58.0	5.4
ALLIANCE	2004	2,442	A40 vs UC	High dose vs. placebo/no treatment	61.2	4.3
A-to-Z	2004	4,497	S80 vs S20	High vs. moderate dose	61.0	2
CARE	1996	4,159	P40 vs placebo	Low dose vs. placebo/no treatment	59.0	5
CCAIT	1994	331	L40 vs placebo	Moderate dose vs. placebo/no treatment	53.8	2
CIS	1997	254	S40 vs placebo	Moderate dose vs. placebo/no treatment	49.3	2.3
CLAPT	1999	226	L40 vs UC	Moderate dose vs. placebo/no treatment	53.9	2
FLARE	1999	834	F80 vs placebo	Moderate dose vs. placebo/no treatment	60.5	0.8
FLORIDA	2002	540	F80 vs placebo	Moderate dose vs. placebo/no treatment	60.5	1
GISSI-P	2000	4,271	P30 vs UC	Low dose vs. placebo/no treatment	59.9	2

IDEAL	2005	8,888	A80 vs S20	High vs. moderate dose	61.7	4.8
LIPID	1998	9,014	P40 vs placebo	Low dose vs. placebo/no treatment	62.0	6.1
LIPS	2002	1,677	F80 vs placebo	Moderate dose vs. placebo/no treatment	60.0	3.9
LiSA	1999	365	F60 vs placebo	Moderate dose vs. placebo/no treatment	59.8	1
MAAS	1994	381	S20 vs placebo	Moderate dose vs. placebo/no treatment	55.3	4
PLAC I	1995	408	P40 vs placebo	Low dose vs. placebo/no treatment	57.0	3
PLAC II	1995	151	P30 vs placebo	Low dose vs. placebo/no treatment	62.0	3
PREDICT	1997	695	P40 vs placebo	Low dose vs. placebo/no treatment	58.4	0.5
PROVE IT - TIMI	2004	4,162	A80 vs P40	High vs. low dose	58.2	2
REGRESS	1995	884	P40 vs placebo	Low dose vs. placebo/no treatment	56.2	2
REVERSAL	2004	502	A80 vs P40	High vs. low dose	56.2	1.5
SAGE	2007	891	A80 vs P40	High vs. low dose	72.5	1
SCAT	2000	460	S30 vs placebo	Moderate dose vs. placebo/no treatment	61.0	4
Schmermund	2006	366	A80 vs A10	High vs. moderate dose	61.5	1
SEARCH	2010	12,064	S80 vs S20	High vs. moderate dose	64.2	6.7

SPARCL	2006	4,731	A80 vs placebo	High dose vs. placebo/no treatment	62.8	4.9
TNT	2005	10,001	A80 vs A10	High vs. moderate dose	60.5	4.9

---

A = atorvastatin, F = fluvastatin, L = lovastatin, P = pravastatin, R = rosuvastatin, S = simvastatin, UC = usual care

## Resumo em Português do Artigo 2

**Introdução:** A eficácia das estatinas foi provada em diversos ensaios clínicos randomizados. Vários tipos de estatinas estão disponíveis no SUS; entretanto, nenhuma avaliação econômica contemplando o uso destas drogas foi feita no Brasil até o momento. **Objetivo:** Conduzir uma análise de custo-efetividade de três esquemas terapêuticos de estatinas no SUS. **Métodos:** Desenvolvemos um modelo de Markov para avaliar a relação de custo-efetividade incremental (RCEI) de um esquema de estatina de baixa (representada pela sinvastatina 10mg), intermediária (sinvastatina 40mg) e alta intensidade (atorvastatina 20mg), em cenários de prevenção secundária e primária de eventos cardiovasculares, este último estratificado por faixa de risco de eventos em dez anos (5%, 10%, 15% e 20%). Dados de efetividade foram obtidos por revisão sistemática (conduzida nos portais MEDLINE e Cochrane CENTRAL), a qual incluiu cerca de 136 mil pacientes. Dados nacionais foram utilizados para estimar custos e valores de utilidade. A robustez do modelo foi avaliada em uma análise de sensibilidade probabilística (ASP). **Resultados:** Nas análises do caso base dos cinco cenários, a RCEI da dose baixa contra estratégia sem estatina foi inferior a R\$ 15.000 por QALY, com resultados semelhantes na comparação de dose intermediária versus baixa. A RCEI da dose alta versus intermediária se situou sempre acima de R\$ 60.000 por QALY exceto por um dos cenários. Nas curvas de aceitabilidade construídas com os dados da ASP, a probabilidade de a dose intermediária ser a estratégia mais custo-efetiva foi sempre superior a 50%, em todos os cenários, em valores de *willingness-to-pay* (WTP) entre R\$ 15.000 e 55.000 por QALY. **Conclusões:** Considerando-se valores de WTP de até três vezes o PIB per capita do Brasil (PIB de R\$ 19,000 em 2010), a dose intermediária de estatina apresentou uma ótima relação de custo-efetividade e

deveria ser uma intervenção prioritária na prevenção de eventos cardiovasculares no país.

## 8. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

No primeiro artigo desta tese, foi realizada a avaliação mais completa sobre esquemas com diferentes intensidades (em termos de redução lipídica) de estatinas até o presente momento. Em estudo prévio, que havia incluído apenas evidência direta, não havia sido identificado benefício em mortalidade quando analisada de forma isolada, detectando-se benefício em mortalidade apenas em desfecho combinado (infarto não fatal mais morte coronariana, com risco relativo de 0,90, IC 95% 0,84 – 0,96). O presente estudo, com a inclusão de evidências diretas e indiretas, com inclusão de quatro vezes mais pacientes do que o trabalho supracitado, confirma os achados deste trabalho prévio, avaliando três desfechos de mortalidade (total, cardiovascular e coronariana). No desfecho morte por todas as causas, onde foram incluídos mais de 170.000 pacientes na análise, os intervalos de confiança são relativamente estreitos, sendo pouco provável que a conclusão se altere com a inclusão de mais sujeitos de pesquisa.

Mais além, foi proposta na atual tese, de forma pioneira, a estratificação das estatinas em três grupos de potência – em termos de redução lipídica. Com esta abordagem, visualizamos benefício em infarto já com doses intermediárias (como a sinvastatina 40 mg), a qual é muito mais barata do que as estatinas de alta potência, além de ter sido a droga testada no maior estudo de estatinas realizado até o momento (o ensaio clínico HPS). Para obtenção de benefício nos desfechos AVC e revascularização, entretanto, a dose de alta intensidade deveria ser utilizada, a qual também ainda apresenta um ganho em redução de infarto na comparação com a dose intermediária. Deve ser reconhecido, contudo, que a redução em eventos não fatais como IAM e AVC

pode se traduzir em redução de mortalidade em um acompanhamento mais longo; porém, não existem evidências disponíveis para confirmar ou refutar esta hipótese.

De posse destes dados, realizamos a segunda parte da tese, aplicando o conhecimento gerado em benefício do SUS, conduzindo uma análise de custo-efetividade de estatinas no cenário nacional. Tal análise era uma prioridade do Ministério da Saúde, o qual encomendou esta avaliação através de edital público de ciência e tecnologia promovido pelo DECIT, em parceria com o CNPQ. Até o momento, o Ministério da Saúde inclui todas as estatinas no seu Programa de Dispensação de Medicamentos Excepcionais, com exceção da sinvastatina, a qual migrou para a farmácia da atenção básica em 2010. Apesar desta migração, é sabido que o acesso a esta droga não ocorre de forma totalmente contínua em todo o país, havendo falta do medicamento em alguns momentos, o qual pode ser adquirido alternativamente no Programa Farmácia Popular, a um custo bastante baixo.

As análises de custo-efetividade foram conduzidas em diversos cenários, desde pacientes com baixo risco cardiovascular (prevenção primária com 5% de risco em dez anos) até sujeitos com eventos cardiovasculares prévios. Em todos os cenários, a estatina de dose de potência intermediária, representada nos modelos pela sinvastatina 40 mg, se mostrou extremamente custo-efetiva na comparação com a dose baixa, a qual, por sua vez, também teve relação econômica muito favorável na comparação com estratégia sem estatina. Por outro lado, a alta dose apresentou valores de custo-efetividade muito elevados, superiores aos limites usualmente usados para definir uma tecnologia como atrativa do ponto de vista da custo-efetividade. Estes resultados se mostraram robustos nas análises de sensibilidade probabilística, nas quais, a partir de valores de *willingness-to-pay* de R\$ 20.000 por ano de vida ajustado para qualidade (valor próximo ao PIB per capita brasileiro), a dose intermediária tinha uma



probabilidade amplamente maior de ser a estratégia mais custo-efetiva. Os resultados encontrados são um reflexo do custo de aquisição bastante baixo da sinvastatina pelo governo brasileiro – a qual é advinda do mercado asiático –, em contraste com o custo das estatinas de alta dose, os quais ainda apresentam valores relativamente elevados mesmo em suas formulações genéricas.

Desta forma, o uso de sinvastatina de 40 mg na prevenção de eventos cardiovasculares em uma ampla gama de pacientes deveria ser uma prioridade em saúde pública, especialmente em pacientes em prevenção secundária e em prevenção primária de alto risco, tendo em vista a magnitude do benefício e a relação de custo-efetividade amplamente favorável. A extensão da utilização para pacientes de menor risco cardiovascular pode ser viável no futuro, ainda que o impacto orçamentário desta adoção talvez seja proibitivo. As demais estatinas deveriam ser consideradas, para uso no cenário público, somente em situações especiais. Entretanto, seria prudente uma realização de registro nacional de efetividade da sinvastatina adquirida pelo governo, para que seja confirmado que seu benefício é semelhante ao observado nos ensaios clínicos que avaliaram esta droga.

## **ANEXO 1: PROJETO DE PESQUISA**

Efetividade e Custo-efetividade das Estatinas e Fibratos no Tratamento da Dislipidemia no Brasil

Investigador Responsável: **Carisi A Polanczyk**

Co-Investigadores:

**Bruce B Duncan**

**Emilio H Moriguchi**

**Francisco H Fonseca**

**Jose L Vieira**

**Laura Barcellos**

**Luciane Nascimento Cruz**

**Pedro Lima Vieira**

**Rodrigo Antonini Ribeiro**

**Ricardo de Souza Kuchenbecker**

**Otávio Neves Bittencourt**

**Steffan Frozi Stella**

## INTRODUÇÃO

A alta prevalência das doenças cardiovasculares (DCV) é hoje observada mundialmente. Com o envelhecimento da população e a conseqüente alteração das faixas etárias predominantes, a mortalidade proporcional por essas doenças cresce progressivamente. No Brasil, este grupo de doenças é a primeira causa de óbito ajustado para a idade. Os dados do DATASUS de 2004 confirmam isto, evidenciando infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e outras doenças cardiovasculares como as principais causas de morte no país, responsáveis por mais de 285.000 mortes ao ano <sup>1,2</sup>.

Sabe-se que, quanto mais altos os níveis de colesterol plasmático, maior o risco de eventos coronarianos <sup>4-6</sup>. A elevação dos níveis plasmáticos de LDL-C (colesterol da lipoproteína de baixa densidade), a redução do HDL-C (colesterol da lipoproteína de alta densidade) e o aumento dos triglicerídeos (TG) são fatores de risco para eventos cardiovasculares <sup>7</sup>. Vários ensaios clínicos randomizados têm evidenciado o benefício clínico da melhora do perfil lipídico não só em pacientes com doença arterial coronariana (DAC) estabelecida <sup>9, 53, 77</sup>, mas também naqueles com alto risco sem DAC documentada <sup>50, 78</sup>. Estudos mais recentes demonstram que reduções nos níveis lipídicos além dos níveis anteriormente considerados ideais podem trazer ainda mais benefícios clínicos aos pacientes <sup>60, 79, 80</sup>.

As principais classes de drogas destinadas ao tratamento das dislipidemias são: estatinas, resinas sequestradoras de ácidos biliares, fibratos, ácido nicotínico e inibidores da absorção do colesterol. Destas, a mais eficaz, bem tolerada, segura e com maior comprovação de benefício clínico é a das estatinas <sup>8</sup>.

### **Hipercolesteronemia**

Numerosos estudos experimentais, epidemiológicos e clínicos estabeleceram claramente a associação entre dislipidemia e o aumento de risco de morte. A elevação dos níveis plasmáticos de LDL-C, a redução de HDL-C e o aumento de TG são fatores de risco para eventos cardiovasculares <sup>7</sup>. No Brasil, assim como no mundo, as doenças cardiovasculares são a principal causa de morte <sup>1</sup>.

Estudos com intervenções baseadas em mudança de estilo de vida, incluindo dieta, alcançaram resultados positivos no sentido de melhorar o perfil lipídico e reduzir eventos e mortalidade cardiovascular <sup>81-83</sup>.

Em vista de muitos casos de dislipidemia não serem corrigidos satisfatoriamente apenas com dieta e mudanças de estilo de vida, medidas farmacológicas se fazem necessárias. Os primeiros estudos com drogas hipolipemiantes, apesar do benefício demonstrado na redução de eventos cardiovasculares, não mostraram resultados estatisticamente significativos em relação à redução da mortalidade por todas as causas <sup>84, 85</sup>. Estes resultados inicialmente geraram temor de que a redução do colesterol pudesse aumentar a mortalidade por outras causas. Somente na última década, com o advento dos grandes estudos com estatinas, a segurança e os benefícios da terapia redutora do colesterol foram comprovados, e os temores, dissipados.

Vários ensaios clínicos demonstraram que a redução do LDL-C diminui as taxas de eventos cardiovasculares. As estatinas, que compõem a principal classe de drogas redutoras de LDL-C, podem reduzir a incidência de doença cardíaca isquêmica em 25 a 60% e o risco de morte em 30%, além de também reduzir eventos mórbidos, como angina, acidente vascular encefálico, necessidade de procedimento de revascularização miocárdica e periférica, tanto em prevenção primária quanto secundária de doenças cardiovasculares<sup>86, 87</sup>.

O primeiro grande ensaio clínico randomizado com as estatinas, o *Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)*, demonstrou, em pacientes com DAC, que o uso de um inibidor da HMG-CoA redutase, no caso a simvastatina, reduziu a mortalidade total em 30% e a mortalidade por DAC em 42%<sup>9</sup>. Posteriormente, outros estudos de prevenção primária e secundária,<sup>10, 50, 53, 60, 74, 77, 78, 88-91</sup> consolidaram os resultados benéficos destas drogas.

As evidências não deixam dúvidas a respeito do benefício de tratar pacientes com hipercolesterolemia visando diminuir a incidência de DAC<sup>7, 79</sup>. No entanto, até 30% dos pacientes que sofrem um infarto agudo do miocárdio têm níveis considerados normais de CT e LDL-C<sup>92-94</sup> o que nos leva a pensar que a dosagem do perfil lipídico não é suficiente para avaliar o risco destes pacientes.

### **Evidências sobre estatinas**

As estatinas agem através da inibição da enzima HMG-CoA redutase, a enzima chave na biossíntese do colesterol, resultando em redução plasmática do colesterol total (CT) e colesterol da LDL<sup>95</sup>. Uma série de ensaios clínicos randomizados<sup>9, 27, 50, 53, 55, 77, 78, 89, 96, 97</sup> tem estabelecido o benefício das estatinas para prevenção de eventos cardiovasculares fatais e não fatais (Tabela 1).

Estudos angiográficos têm demonstrado que, além da significativa redução da morbi-mortalidade cardiovascular, as estatinas reduzem a progressão e podem induzir a regressão das lesões ateroscleróticas<sup>98-100</sup>. Dependendo da dose e do tipo de estatina usada os níveis de LDL-C podem diminuir em 19% a 60%, os níveis de HDL-C aumentar em 3% a 14% e os de TG diminuir em 6% a 37%<sup>101</sup>.

Recentemente, foi publicado o estudo ASTEROID<sup>102</sup>, que avaliou, através de ultrassom, a regressão da aterosclerose coronariana com o uso de 40mg de rosuvastatina. Neste estudo, houve redução significativa do LDL-C, aumento significativo do HDL-C e regressão da aterosclerose nas 3 medidas pré-especificadas pelo ultrassom após 24 meses de tratamento.

Acredita-se que, pela redução dos níveis de LDL-C, as estatinas levem a diminuição da progressão da aterosclerose, o que em parte é mediado pela captação de LDL modificada que constitui o núcleo lipídico de lesões ateroscleróticas<sup>103</sup>. Porém, alguns estudos têm sugerido que os efeitos benéficos das estatinas podem estender-se além dos mecanismos de redução do colesterol. Em análise de subgrupos de pacientes com os mesmos níveis de colesterol após receberem placebo ou estatina nos estudos *WOSCOPS* e *CARE*, os pacientes tratados tiveram menor risco de eventos<sup>53, 104</sup>. Meta-análises de estudos com diminuição do colesterol sugerem que o risco de infarto do miocárdio é

significativamente menor nos pacientes que receberam estatina do que nos que receberam outros métodos ou drogas a despeito da redução similar dos lipídios entre os grupos <sup>86, 105</sup>.

Os estudos HPS (*Heart Protection Study*) <sup>10</sup> e PROVE-IT (*Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy*) <sup>106</sup> foram decisivos para a mudança no Consenso Americano, no qual sugere a opção de manter LDL-C abaixo de 70mg/dL nos indivíduos com risco muito alto para DCV.

Os efeitos pleiotrópicos das estatinas, ou seja, independentes do colesterol, ocorrem horas ou dias após o início da terapia <sup>107</sup>, envolvendo fatores como melhora da função endotelial, estabilização das placas ateroscleróticas, diminuição do estresse oxidativo e da inflamação vascular. Muitos destes efeitos são mediados pela habilidade das estatinas em bloquear a síntese de importantes isoprenóides intermediários, como consequência da inibição da síntese do ácido mevalônico <sup>108</sup>.

### **Custo-efetividade e dislipidemia**

O principal objetivo dos estudos de custo-efetividade é comparar o valor relativo de diferentes intervenções direcionadas em promover saúde e/ou prolongar a

Tabela 1. Principais ensaios clínicos estatinas e prevenção de doença cardiovascular

Estudo	População	Medicação	Efeito benéfico
HPS	Alto risco, DM ou DAC	sinvastatina	Redução eventos CV, redução mortalidade
WOSCOPS	LDL elevado	pravastatina	Redução IAM e DCV, mortalidade
AFCAPS-TexCAPS	LDL elevado	lovastatina	Redução eventos CV
4S	LDL elevado	sinvastatina	Redução eventos CV e mortalidade total
CARE	LDL elevado, pós-IAM	pravastatina	Redução eventos CV e mortalidade total
MIRACL	Síndrome coronariana aguda	atorvastatina	Redução SCA recorrente e re-hospitalização
CARDS	Diabetes	atorvastatina	Redução eventos CV e mortalidade total

vida, fornecendo informações concretas para que a tomada de decisões na alocação de recursos seja a mais apropriada. Os estudos avaliam dados de benefício clínico e custos ao longo da vida de diferentes estratégias em

comparação. Tem sido considerado como parte fundamental de todo processo de avaliação e incorporação de novas tecnologias em saúde.

A dislipidemia é um dos fatores de risco cardiovascular que foi mais intensamente avaliado em análises econômicas. Nos estudos de custo-efetividade, os autores computaram o custo das medidas hipolipemiantes (dietas e drogas) e as economias resultantes da prevenção de infarto do miocárdio e de outras manifestações de doença aterosclerótica e o custo de outra doença ou estado de saúde resultante do tratamento proposto. De um modo geral, os resultados dos estudos são semelhantes, com relações de custo-efetividade mais favoráveis para pacientes de risco mais elevado.

Weinstein e Goldman publicaram há alguns anos diversas análises das relações de custo-efetividade da modificação do perfil lipídico (48,49). Nas situações de prevenção primária, níveis de colesterol baixo e para as mulheres, as relações foram muito desfavoráveis para o controle da dislipidemia (muito custo para pouco benefício). Relações mais favoráveis foram encontradas para homens de meia-idade, entre 45 a 64 anos, com múltiplos fatores de risco, incluindo hipertensão arterial sistêmica, tabagismo e obesidade.

Oster e Epstein demonstraram resultados semelhantes, com relações de custo-efetividade para homens tabagistas, hipertensos e com diabetes mérito 60% menores que aquelas calculadas para homens sem nenhum fator de risco exceto dislipidemia (50). Hay e col. avaliaram o impacto da lovastatina na prevenção secundária de cardiopatia e, ao contrário dos demais autores, consideraram o custo pelos dias incapacitantes perdidos pela ocorrência dos eventos isquêmicos (51). Por este motivo, talvez, as relações de custo-efetividade foram mais baixas, variando de US\$11.000 a US\$130.000 para homens de risco moderado e de US\$40.000 a \$360.000 para mulheres de risco moderado. Em indivíduos de alto risco, as relações foram tão baixas quanto US\$7.500 e US\$23.000 por ano de vida salvo para homens e mulheres, respectivamente.

Em uma análise recente feita na perspectiva do Sistema de Saúde do Reino Unido (HTA-NICE), o custo por QALY foi estimado entre £10.000 e £17.000, entre as faixas etárias de 45 e 85 anos, sendo os resultados foram dependentes da idade e risco cardiovascular. Com um limiar de £20.000/QALYS, as análises demonstraram que as estatinas seriam custo-efetivas para todos os grupos com doença arterial coronariana definida. Em prevenção primária, as razões incrementais de custo-efetividade foram de £20.000 a £28.000 para homens entre 0,5% e 3% de risco CV, e entre £21.000 e £57.000 para mulheres. Com um risco anual de 3%, o custo por QALY ficou entre £10.000 e £37.000 para homens e entre £14.000 a £48.000 para mulheres na faixa etária entre 45 e 85 anos. Em alguns subgrupos, os valores foram muito desfavoráveis (baixo risco ou muito idosos) (52).

Existe uma consistência nas análises econômicas que avaliaram o impacto das medidas para controle da dislipidemia (53). A eficiência do manejo com hipolipemiantes na prevenção primária é muito variável e depende da idade, sexo e risco basal para desenvolvimento de cardiopatia isquêmica e outras manifestações de doença ateroscleróticas. Os trabalhos descritos na literatura demonstram também uma variabilidade das análises econômicas

entre diferentes países avaliados. As relações são mais custo-efetivas para homens em risco moderado a alto, pessoas de meia idade, e quando medidas efetivas de custo baixo são consideradas. Na prevenção secundária, a utilização de drogas é altamente custo-efetiva e merece prioridade na implementação, da mesma forma que programas populacionais para educação da população.

É importante enfatizar a escassez de análises econômicas das intervenções médicas no Brasil. Em um trabalho pioneiro no Brasil, Vieira e col. realizaram um análise de custos com as estatinas na prevenção de risco cardiovascular com dados atualizados para 2003, mostrando diferentes custos por eventos evitados (NNT) para cada população em risco, com valores desde muito baixos até muito desfavoráveis. Por exemplo, assumindo os dados do HPS (15.454 homens e 5.082 mulheres com DAC, outra doença arterial oclusiva ou diabetes melítus, com idade entre 40 e 80 anos e com CT de pelo menos 135 mg/dL), o custo para prevenir qualquer evento cardiovascular foi de R\$47.000 (dados em fase submissão).

Entretanto, a maioria dos estudos de custo-efetividade plenos é baseada em dados dos sistemas americano, canadense ou de países europeus. Existem diversos fatores que sugerem que os resultados de análises econômicas não são facilmente transferíveis para outros contextos. Entre eles destacam-se: as diferenças demográficas e epidemiológicas das doenças, a disponibilidade de recursos médicos e variabilidade da prática médica, os incentivos e as formas de remuneração dos profissionais e instituições de saúde e as diferenças no custo absoluto e relativo dos aspectos relacionados á saúde.

### **Manejo da dislipidemia na perspectiva do SUS**

A partir da nova orientação estratégica por parte do Ministério da Saúde no Programa de Medicamentos Excepcionais (ou de alto custo) em 1999, o manejo da dislipidemia ficou contemplado como um dos *Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas* (Figura 1) (55). Em termos operacionais, os recursos para a aquisição de medicamentos excepcionais são transferidos pelo Ministério da Saúde aos Estados todos os meses e de forma antecipada. O planejamento das aquisições, a disponibilidade orçamentária, a administração dos recursos, a definição e criação dos Centros de Referência para avaliação, tratamento e acompanhamento dos pacientes, os mecanismos de distribuição e dispensação dos medicamentos e a emissão de APAC são alguns dos mecanismos gerenciais adotados pelas Coordenações Estaduais de Assistência Farmacêutica, embora não de modo uniforme. Alguns estados apresentam melhorias importantes neste processo, enquanto que outros ainda têm um formato antigo e ineficiente de distribuição.

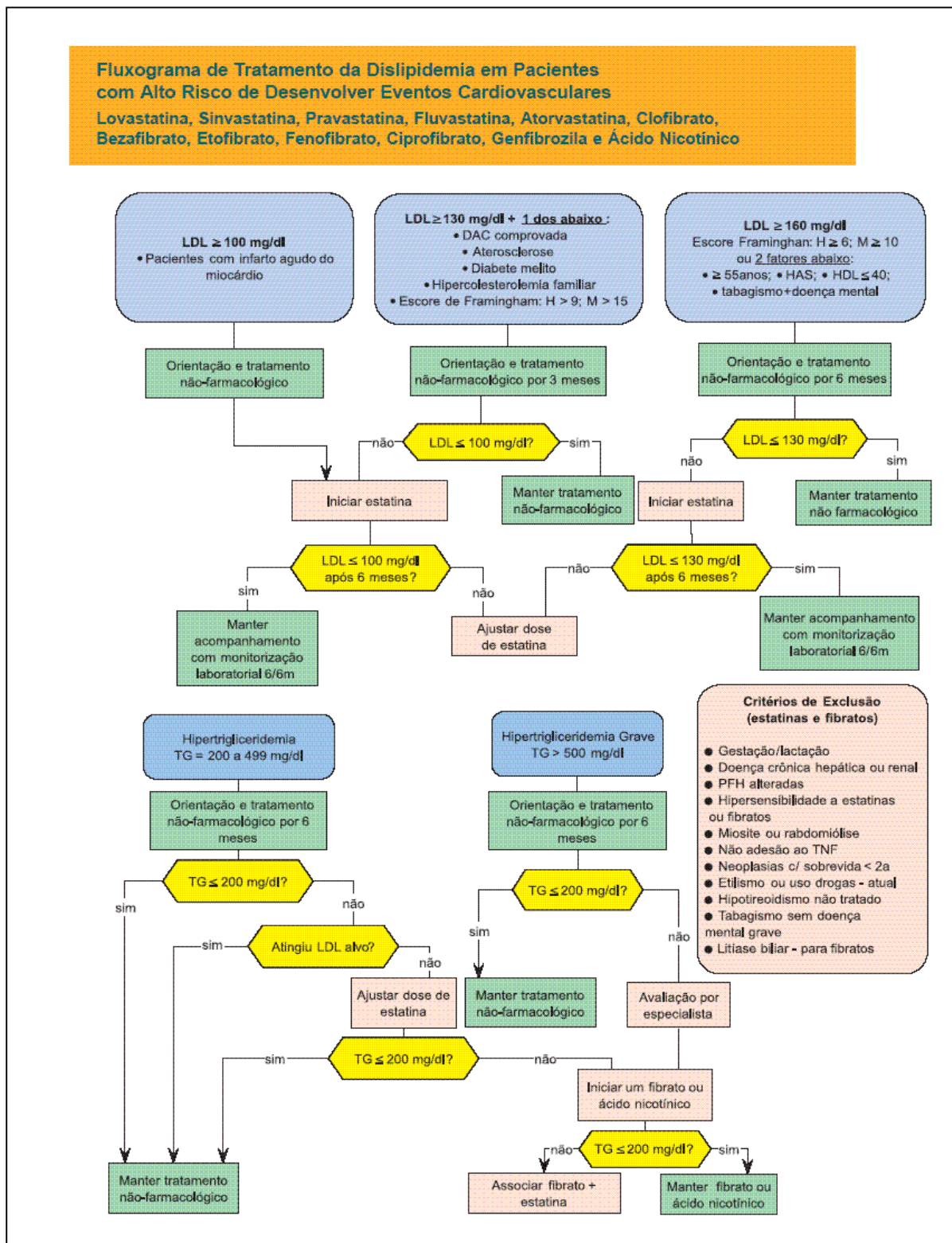


Figura 1. Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutico de Dislipidemia (55)

Em relação ao manejo das dislipidemias, é importante salientar a mudança na perspectiva de distribuição das estatinas para farmácia básica. Nos Protocolos de Atenção Básica do MS para Prevenção Cardiovascular, as estatinas apresentariam uma inserção mais precoce e descentralizada no atendimento da população (56). Segundo este



protocolo, as estatinas passam a fazer parte do arsenal terapêutico e preventivo para pacientes com alto risco cardiovascular (Figura 2), sendo distribuídos pela Atenção Básica e sob cota orçada por habitante para cada município. No protocolo de indivíduos de alto risco com doença cardiovascular, especialmente com manifestações de doença aterosclerótica, os pacientes devem ser considerados para terapia com estatinas independente dos níveis de colesterol basal. Da mesma forma, aqueles sem doença manifesta, mas com risco pelo escore de Framingham superior a 20% em 10 anos, também devem ser considerados para terapia com estatina.

Nesta nova perspectiva, há uma necessidade de reformulação das Diretrizes e Protocolos do MS em relação ao manejo das dislipidemias. Neste contexto, é de extrema importância uma análise aprofundada destes cenários e processos (tipo de medicamentos hipolipemiantes, forma de distribuição, esfera governamental, orçamentação) com quantificação de impacto clínico e financeiro para o SUS para escolha da melhor estratégia de política de saúde para prevenção de agravos cardiovasculares.

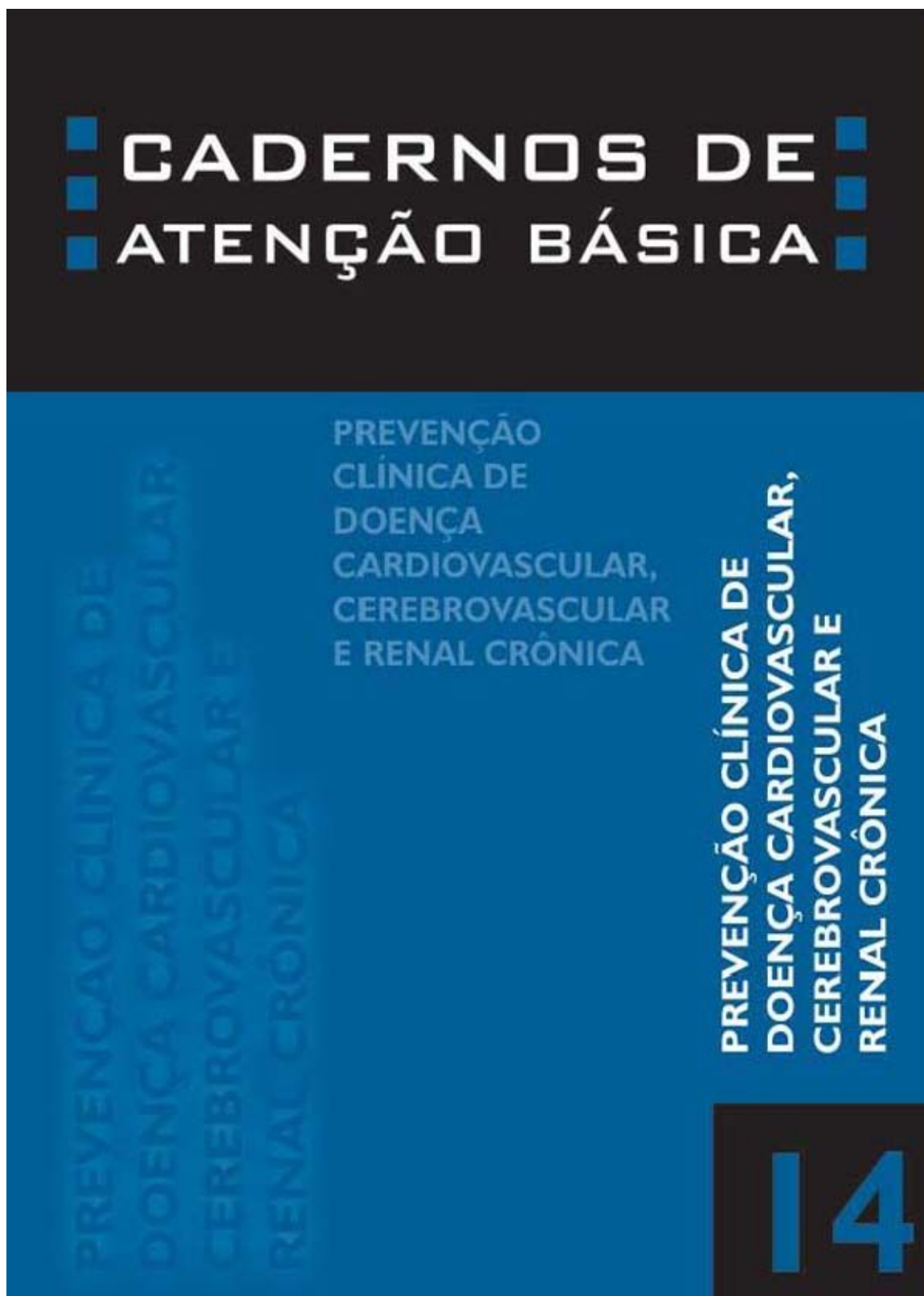


Figura 2. Cadernos de Atenção Básica – Prevenção Cardiovascular (56).

### **Justificativa do presente trabalho**

Doença cardiovascular é uma das principais causas de morbidade e mortalidade na população brasileira, com impacto expressivo no uso de recursos diretos e indiretos em saúde.

O manejo dos lipídios séricos foi um avanço no entendimento da doença aterosclerótica e tem mostrado benefício com redução de eventos e agravos da doença, mortalidade cardio e cerebrovascular, bem como mortalidade total.

Nos últimos anos, diversos fármacos foram desenvolvidos e testados para o manejo da dislipidemia nas suas diferentes apresentações e condições clínicas (estatinas, fibratos, ezetimibe, entre outros), sendo necessária uma revisão crítica atualizada das evidências.

Embora análises econômicas tenham sido publicadas reforçando a indicação de algumas terapias em favor de outras, a quase totalidade dos estudos foi conduzida em outros países, com valores distintos aos praticados no Brasil, sendo necessária uma avaliação local para uso racional destes fármacos pelo SUS.

Estratégias nacionais de aquisição e distribuição, bem como impacto orçamentário, devem ser estudados e analisados para uma adoção uniforme e eficiente desta tecnologia.

## **2. OBJETIVOS**

### **Geral:**

Avaliar a efetividade e a custo-efetividade adicional entre os diversos hipolipemiantes orais disponíveis para o manejo de dislipidemias e doenças cardiovasculares na perspectiva do SUS, no Brasil.

### **Específicos:**

Realizar uma revisão sistemática da eficácia e efetividade das estatinas (atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina e sinvastatina) e fibratos (bezafibrato, ciprofibrato, etofibrato, fenofibrato e genfibrozila) na diminuição de níveis de lipídeos, bem como a longo prazo na redução de eventos cardiovasculares e mortalidade;

Estimar o efeito global na redução da mortalidade total e ajustada para qualidade de vida das estatinas e fibratos;

Estimar a efetividade e o custo atual do manejo das dislipidemias em pacientes brasileiros atendidos pelo SUS;

Estimar os custos adicionais e a custo-efetividade das estatinas e fibratos no manejo das dislipidemias;

Avaliar diferença em custo de diferentes abordagens terapêuticas: - Manejo inicial via nível do LDL ou via escore de alto risco; - Manejo subsequente: dose fixa versus dose ajustado conforme níveis de LDL-C.

Estimar o possível impacto financeiro global da inclusão destes medicamentos no arsenal terapêutico do SUS para todos pacientes ou em sub-grupos pré-definidos.

Estimar a efetividade e o impacto financeiro das estatinas e fibratos relacionados no Programa de Dispensação de Medicamentos Excepcionais do Ministério da Saúde e nos Protocolos de Atenção Básica.

### 3. MÉTODOS

Para responder aos objetivos acima, o estudo prevê a realização de 3 sub-projetos: (1) Revisão sistemática e metanálise das estatinas e fibratos; (2) Estudo de efetividade e custo das dislipidemias no Brasil; (3) Análise de custo-efetividade das estatinas e fibratos na perspectiva do SUS e da sociedade, e análise do impacto orçamentário para o SUS sob o foco dos medicamentos excepcionais e na atenção básica.

#### *Subprojeto 1. Revisão sistemática e metanálise*

##### **Crítérios de Inclusão**

Serão incluídos ensaios clínicos randomizados com as estatinas e fibratos de interesse (atorvastatina, bezafibrato, ciprofibrato, etofibrato, fenofibrato, fluvastatina, genfibrozila, lovastatina, pravastatina e sinvastatina) – em comparações diretas entre as diferentes medicações ou placebo, independente do desfecho escolhido ou da qualidade do estudo, sendo os critérios de qualidade metodológica utilizados em análises de sensibilidade posteriores. Não haverá restrição por idioma, status de publicação ou resultados dos estudos. Serão excluídos estudos observacionais e ensaios clínicos com randomização por cluster.

##### **Estratégia de Busca**

Será realizada uma busca na literatura de artigos e informações científicas sobre as estatinas e fibratos (atorvastatina, bezafibrato, ciprofibrato, etofibrato, fenofibrato, fluvastatina, genfibrozila, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina e sinvastatina) em pacientes dislipidêmicos e/ou em risco pra doenças cardiovasculares. As fontes para busca de estudos incluem: à base bibliográfica de pesquisa *Medline*, acessado via *Pubmed*, Cochrane Controlled Trials Register (CCTR), Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Health Technology Assessment (HTA) Database, NHS Economic Evaluations Database (NHSEED), OHE Health Economic Evaluations Database (HEED) CINAHL e LILACS.

Na estratégia de busca, será utilizada uma lista de palavras previamente validada para busca de ensaios clínicos randomizados, que se mostrou mais sensível na sua procura quando comparado com o filtro do *Pubmed*. Por exemplo, a estratégia de busca para MEDLINE para simvastatina seria:

*simvastatin AND lipid lowering AND hypercholesterolemia AND statin\$.tw. AND ((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 ("latin square"[tw]) OR placebos[mh] OR placebo\*[tw] OR random\*[tw] OR research design[mh:noexp] OR comparative study[mh] OR evaluation studies[mh] OR follow-up studies[mh] OR prospective*

*studies[mh] OR cross-over studies[mh] OR control\*[tw] OR prospectiv\*[tw] OR volunteer\*[tw]) NOT (animal[mh] NOT human[mh]))*

Estratégia para fibrato:

*(("cost-benefit analysis"[TIAB] NOT Medline[SB]) OR "cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR cost effectiveness[Text Word]) AND (("clofibric acid"[TIAB] NOT Medline[SB]) OR "clofibric acid"[MeSH Terms] OR fibrates[Text Word] OR ("procetofen"[MeSH Terms] OR fenofibrate[Text Word]) OR "Clofenapate"[MeSH Terms] OR Clofenapate[Text Word] OR "Clofibrate"[MeSH Terms] OR Clofibrate[Text Word] OR "Gemfibrozil"[MeSH Terms] OR Gemfibrozil[Text Word] OR "Procetofen"[MeSH Terms] OR Procetofen[Text Word] OR ciprofibrate[Text Word])*

Também serão buscados *abstracts* que possam levar a estudos não publicados, como destaques de congressos. As referências bibliográficas dos estudos selecionados e de revisões sistemáticas prévias (caso estas estejam disponíveis) também serão avaliadas para outros possíveis estudos não identificados previamente.

#### **Extração dos Dados**

Em uma primeira etapa, dois investigadores independentes irão revisar os estudos com base no título e no resumo. Nesta fase, serão excluídos todos os estudos que claramente não forem ensaios clínicos randomizados ou que claramente não tenham testado as estatinas ou fibratos de interesse. Numa segunda etapa, o artigo de texto integral será obtido, analisado e tabulado por dois investigadores independentes para extração dos resultados e dos dados metodológicos por meio de ficha de coleta de dados padronizada. Aqueles estudos que realmente preencherem critérios de inclusão serão incluídos na metanálise. A concordância entre os dois investigadores será analisada pelo teste kappa (k). Casos de discordância serão revisados e auditados por um terceiro investigador.

#### **Análise da Qualidade Metodológica dos Estudos Incluídos**

Os seguintes critérios metodológicos serão analisados para cada estudo:

Manutenção do sigilo da lista de alocação

Cegamento (pacientes, coletadores de dados e avaliadores de desfecho)

Interrupção precoce por benefício

A manutenção do sigilo da lista de randomização será considerada adequada quando o estudo relatar utilização de randomização central e automatizada (randomização via Internet, randomização por central telefônica), procedimentos de sigilo garantidos por farmácia central (kits de medicação numerados e idênticos) ou uso de envelopes seqüenciais, numerados, opacos e lacrados. A manutenção do sigilo da randomização será considerada inadequada quando forem utilizados métodos que possam levar a alocação sistemática, a exemplo de alocações por: data de nascimento, número do prontuário, dia do mês ou qualquer outro onde haja divulgação da lista de

randomização ou no qual as pessoas responsáveis pela inclusão dos pacientes tenham como prever para que grupo o paciente será alocado. Em estudos onde não haja nenhum relato referente ao método de sigilo da alocação serão classificados como incertos. Nestes casos, será feito contato com os autores originais a fim de obter mais informações sobre este critério.

Em relação ao cegamento, será feita a extração dos dados sobre quem (entre pacientes, coletadores de dados e avaliadores de desfecho) desconhecia a identidade do tratamento durante o estudo. Estudos sem nenhuma descrição sobre cegamento serão considerados como incertos e, nestes casos, também será feito contato com os autores originais a fim de obter mais informações sobre este critério.

### **Desfechos de Interesse**

Mortalidade Total

Mortalidade Cardiovascular

Infarto do Miocárdio

Acidente Vascular Cerebral

Outros eventos vasculares (amputações, isquemia periférica, internação por síndrome coronariana aguda)

Níveis de lipídeos

Será utilizada a definição de desfecho dos artigos originais. Caso algum estudo incluído não inclua um ou mais de nossos desfechos de interesse, os autores serão contatados para obtenção dos dados não publicados referentes a estes desfechos.

### **Plano de Análise Estatística – Metanálise**

Todas as análises utilizarão o princípio de intenção de tratar. Caso estudos elegíveis tenham reportado primariamente análises por protocolo ou exploratórias, serão utilizados os números de eventos e de pacientes em cada grupo referentes à alocação original (intenção de tratar). Caso estes números não estejam disponíveis nos artigos originais, será feito contato com os autores originais. A combinação dos resultados dos diferentes estudos será realizada por meio do risco relativo (RR) e seus respectivos intervalos de confiança de 95%, sendo que a ponderação será efetuada pelo modelo de efeitos randômicos de DerSimonian e Laird. Para avaliar a heterogeneidade entre os estudos, será empregado o teste de inconsistência ( $I^2$ ), sendo valores inferiores a 25% considerados como pequena heterogeneidade.

Serão conduzidas diversas análises de sensibilidade para avaliar a consistência dos dados, considerando critérios de inclusão e de qualidade dos estudos, o método de efeitos fixos (Mantel-Haenzel), cálculo por razão de chances (*odds ratio* - OR) ao invés de RR, tanto com cálculo por efeitos fixos (Mantel-Haenzel), como randômicos. A fim de

explorar a possibilidade de viés de publicação, será construído um gráfico do funil (funnel plot), acrescido dos Testes de Begg e Egger, onde um valor de P bicaudal inferior a 5% é indicativo de potencial viés de publicação.

## ***Subprojeto 2. Estudo de efetividade e custo das dislipidemias em pacientes atendidos pelo SUS***

Este subprojeto se fundamenta pela importância de obtenção de dados da população brasileira usuária do SUS para modelagem da análise econômica. Pretende-se obter informações sobre características epidemiológicas e de risco da população, uso atual das estatinas, grau de efetividade e adesão bem como custos do manejo ambulatorial e de intercorrências mais frequentes da doença aterosclerótica. Algumas destas variáveis serão avaliadas nas bases de dados disponíveis no sistema (DATASUS), mas na sua maioria elas não são coletadas atualmente.

### **Delineamento**

Será realizado um estudo transversal tipo registro para avaliar dados nacionais sobre o manejo dos pacientes dislipidêmicos e/ou de risco em acompanhamento pelo SUS.

### **População alvo**

O estudo será realizado nas instituições do grupo (HCPA, INCOR, HNV, IC-FUC) e serão convidadas a participar outras instituições da Rede Nacional de Pesquisa Clínica (RNPC).

Cada instituição ficará responsável pela inclusão consecutiva de 50 pacientes atendidos em seus ambulatórios de clínica geral e cardiologia e um mesmo número em uma Unidade de Atenção Básica não relacionada. Serão incluídos pacientes com evidência clínica prévia de DAC, cerebrovascular, diabetes melito, ou fator de risco pelo escore de Framingham considerado não baixo (risco >1% ao ano), com idade > 18 anos, em acompanhamento regular, que tenham realizado pelo menos duas consultas nos últimos 12 meses e que concordem em participar do estudo. Serão excluídos indivíduos após internação recente, nos últimos 3 meses, com outra comorbidade importante, expectativa de vida < 2 anos, usuários de drogas ou que não tenham capacidade de responder ao questionário.

### **Variáveis analisadas**

Será preenchido um questionário para cada paciente com dados referentes:

- a) perfil epidemiológico e clínico (risco cardiovascular), através de dados obtidos com o paciente e no prontuário, coletados no último ano;
- b) controle lipêmico – histórico da mensuração lipídica nos últimos meses, níveis médios obtidos;

c) questionário de qualidade de vida;

e) custos na perspectiva do SUS e do usuário, incluindo dados sobre todos os recursos em saúde despendidos no último ano no tratamento das doenças cardiovasculares, as dislipidemias, visitas médicas e equipes, emergências e internação hospitalar.

### **Qualidade de vida e Utilidade**

A percepção do usuário em relação à qualidade de vida atribuída a sua condição de saúde é um fator importante quando da estimativa dos índices de custo-efetividade. No Brasil não dispomos de estimativas de qualidade de vida, especificamente utilidade, para as doenças aterotrombóticas e suas diferentes manifestações. Neste sentido é imprescindível a busca desta medida na população usuária para quantificação dos anos de vida ajustados para qualidade.

Serão aplicados três instrumentos em uma sub-amostra de pacientes do registro: um instrumento genérico (Short Form-36), um específico para avaliação funcional clínica (SAS – Specific Activity Scale) e uma medida de utilidade através de um *standard gamble*. O Short-Form 36 (SF-36) é um questionário validado para língua portuguesa, o qual contém 36 perguntas gerais sobre a saúde do indivíduo nas últimas 4 semanas. Atualmente esta sendo validada pelo grupo sua transformação em índices de utilidade através do SF-6D. O SAS Questionnaire é um instrumento específico - com algumas perguntas objetivas que permitem estimar a capacidade funcional dos indivíduos cardiopatas - e tem uma estreita relação com autonomia e condições clínica. O questionário de utilidade (tipo *standard gamble*) será adaptado para esta condição clínica. O questionário *standard gamble*, considerado o método clássico para obtenção das utilidades, é baseado na comparação e escolha pareada de um indivíduo frente a dois cenários de saúde: 1) a primeira escolha envolve o acaso (sorteio) entre dois possíveis desfechos, um imediato com retorno à saúde perfeita com uma determinada probabilidade (p) e outro de morte imediata (1-p); e 2) a outra opção envolve a escolha por determinado estado de saúde com a certeza da manutenção desta condição pelo resto da vida do indivíduo. A probabilidade de experimentar qualquer uma destas escolhas (p) é modificada até que o indivíduo se torne indiferente entre o sorteio (loteria) e a escolha do desfecho de certeza. O valor de utilidade é o valor de p no momento em que o indivíduo se torna indiferente entre as duas alternativas. Os instrumentos serão aplicados por entrevistadores treinados previamente por especialista do grupo.

### **Logística**

O estudo prevê a aplicação consecutiva e ágil dos instrumentos do registro em um período de 2 meses de coleta. Cada centro participará de um treinamento único para assegurar uniformidade no preenchimento dos dados, entrevista e envio das informações.

### **Reunião de padronização**



Será realizado um encontro com todos coordenadores e/ou gerentes do estudo para discussão do protocolo e dos instrumentos de medida. Serão revisados aspectos relacionados ao padrão de boas práticas clínicas em pesquisa, como obtenção do termo de consentimento, preenchimento correto dos formulários e envio do material. Será discutida a forma de aplicação dos instrumentos de qualidade de vida e medida utilidade, focando aspectos como avaliação em indivíduos analfabetos ou com dificuldade de compreensão, com deficiência visual, explicações do instrumento, recusas, etc.

#### **Lista de pacientes potenciais, elegíveis e inclusão dos pacientes**

Todos os centros serão orientados a fazer uma lista consecutiva de pacientes atendidos, relatando critérios de elegibilidade, interesse ou recusa em participar do estudo e inclusão efetiva. Após a inclusão de cada centro, os mesmos serão orientados a enviar a página rosto de inclusão no estudo por fax para o centro coordenador. Será desenvolvida página em ambiente Web para envio dos dados do registro, com formulário eletrônico.

#### **Monitoria**

O centro coordenador será responsável pela análise da qualidade dos dados do registro e sua completude. Semanalmente, será realizada revisão dos dados incluídos na última semana para assegurar preenchimento completo e revisão dos casos. Será feito um acompanhamento semanal dos centros participantes e envio de relatórios de qualidade da informação obtida.

#### **Calculo tamanho da amostra**

O cálculo do tamanho da amostra assumiu como medida primária o percentual estimado de indivíduos com manejo atual e LDL-c alvo. Segundo dados da literatura o número oscila dependendo da condição clínica e do médico (cardiologista vs. clínico), oscilando entre 30-60%. Assumindo um valor intermediário de 32% de LDL alvo, seriam necessários 335 indivíduos para obtenção de um intervalo de confiança de 95% em torno de 5% (+/-) assumindo um erro beta de 20%. Considerando potenciais perdas serão almejados 400 indivíduos no registro.

### ***Subprojeto 3. Análise econômica de estatinas e fibratos***

#### **Descrição da Avaliação Econômica**

Um modelo analítico de decisão será construído para comparar os custos e a efetividade de cinco estratégias de tratamento com estatinas para pacientes com dislipidemia: (1) atorvastatina; (2) fluvastatina; (3) lovastatina; (4) pravastatina; (5) sinvastatina. Este modelo será dividido em 2 etapas, uma de curto prazo para acessar a razão de

custo-efetividade incremental (RCEi) em uma duração limitada de tratamento (ex. 1 ano) para um desfecho substituto (redução de níveis dos lipídeos). A segunda com dados de longo prazo, levando em consideração adesão, controle de colesterol e para a avaliação de desfecho primário do estudo.

Um modelo analítico de decisão será construído para comparar os custos e a efetividade de cinco de tratamento com fibratos para pacientes com dislipidemia: (1) bezafibrato; (2) ciprofibrato; (3) etofibrato; (4) fenofibrato; (5) genfibrozila. Este modelo será dividido em duas etapas, uma de curto prazo para acessar a razão de custo-efetividade incremental (RCEi) em uma duração limitada de tratamento (ex. 1 ano) para um desfecho substituto. A segunda com dados de longo prazo, levando em consideração adesão, controle de níveis lipêmicos e para a avaliação de desfecho primário do estudo.

### **Modelo Populacional**

A população do modelo será delineada para coortes de pacientes com dislipidemia, com indicação de uso de hipolipemiante oral em qualquer estágio de sua doença. O pressuposto é de que a coorte será composta de indivíduos com características semelhantes às descritas nos ensaios clínicos, em prevenção primária, secundária e níveis de risco cardiovascular. O modelo inicial não estratifica a população em grupos de riscos ou perfil de maior adesão, embora o impacto destas variáveis de características demográficas na incidência de complicações, efetividade e custos globais será avaliado nas análises de sensibilidade.

### **Medidas de Desfechos Clínicos**

Os desfechos clínicos considerados na avaliação serão: controle de níveis lipêmicos (avaliado por colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL e triglicérides). Além de desfechos de curta duração, será também considerado o impacto em complicações crônicas das dislipidemias e doenças cardiovasculares e expectativa de vida, expressa em anos de vida e anos de vida ajustada para qualidade. Estas medidas foram escolhidas para análise de custo efetividade por fornecerem um aspecto quantificável do benefício das estatinas e se prestarem à análise detalhada de custo. A inclusão do desfecho anos de vida ajustados para qualidade de vida (QALYs), é relevante, pois permite uma avaliação ampla das estatinas, na medida que parte do benefício descrito pode ser decorrente de melhora da qualidade de vida, além de tornar comparável os dados com outros estudos. Os dados para estes desfechos serão obtidos dos dois sub-projetos relatados acima, por extrapolação de estudos internacionais e também por estimativa de informações coletadas em pacientes atendidos por instituições em todas regiões do Brasil.

### **Descrição do Modelo de Decisão Clínica**

Será construído um modelo com as decisões terapêuticas iniciais (diferentes fármacos hipolipemiantes), sub-divididos em estratégias (dose fixa vs. baseada em LDL-c) e os desfechos imediatos e a curto-prazo (1 ano) para cada uma das estratégias. Após, será estendida a simulação para a coorte em longo prazo, prevendo a história natural das doenças cardiovasculares, um Modelo de Markov (estados transicionais) para toda a vida após o diagnóstico da doença. Mortalidade total por faixa etária será estabelecida de modo idêntico para todas as estratégias e estimados de tábuas de sobrevivência da população brasileira no ano de 2007. A estrutura de modelo será semelhante à descrita em outras análises econômicas para pacientes com dislipidemias e doenças cardiovasculares. O modelo será validado junto a instituições internacionais de referência no manejo de dislipidemias, com as quais o grupo já possui trabalhos em cooperação, a saber: CORE – Cost-Effectiveness Outcome Research Center na Suíça, através do Dr. Andrew Palmer, e na Universidade de York, pelo aluno de mestrado em Health Economics, Tazio Vanni.

### **Descrição modelo**

O modelo de Markov para progressão da doença aterosclerótica simula a progressão ao longo da vida de uma coorte hipotética de indivíduos com e sem doença manifesta, após os 18 anos de vida. Os indivíduos podem entrar no modelo em 5 diferentes estágios da doença: sem lesão em órgão-alvo (prevenção primária), doença arterial coronariana, acidente isquêmico cerebral, doença vascular periférica ou outra manifestação de doença aterosclerótica. O estado absorvivo final de morte pode resultar de qualquer uma das complicações ou de outras causas não-relacionadas, atribuídas por idade e sexo na população brasileira. A transição ou evolução entre os diferentes estados de saúde ocorrem a cada intervalo de 1 ano, sendo consideradas as probabilidades de transição dos indivíduos de progredir entre os estados de dados da literatura, com variação entre 0 e 1. Dentro de cada modelo está inserido um modelo de ligação (*bridge model*) que permite inclusão de estados intermediários: por exemplo, um indivíduo pode desenvolver doença arterial coronariana, manifestando-se como infarto agudo do miocárdio, angina ou morte súbita, transitando estes estados de ponte ou mesmo entre outros estados de doença. No modelo de ponte são incluídas incidências de morte e sobrevivência de cada evento durante o período do ciclo, embora isoladamente eles não sejam modelos dos estados de saúde de Markov, mas estão relacionados. As probabilidades de transição e as distribuições iniciais de cada manifestação de doença serão obtidas da literatura e da história natural da doença (especialmente estudo HPS). Em cima da probabilidade de progressão da doença será inserido o efeito da redução destes eventos primordiais e do controle do LDL-c, bem como potenciais eventos adversos dos fármacos.

**NO MODELO DE MARKOV TODOS OS CUSTOS E BENEFÍCIOS EM SAÚDE FUTUROS SERÃO DESCONTADOS A UMA TAXA DE 3% AO ANO, VARIANDO ESTA ESTIMATIVA NAS ANÁLISES DE SENSIBILIDADE.**

### **Análise da Efetividade**

Os resultados das principais medidas de desfechos clínicos e probabilidades necessárias para inclusão no modelo analítico de decisão serão: controle lipêmico, com extrapolação para dados de qualidade de vida e anos de vida ajustados para qualidade de vida. As estimativas serão obtidas da literatura, através de revisão sistemática dos últimos ensaios clínicos randomizados envolvendo fibratos e estatinas, registros internacionais e dados do registro de dislipidemias e doenças cardiovasculares (sub-projetos 1 e 2).

### **Custos**

Os custos diretos para o manejo da DCV e dislipidemia serão estimados no registro (subprojeto 2) e adicionados nas respectivas estratégias. Além do controle farmacológico, serão considerados outros custos do manejo das doenças cardiovasculares (cuidados, controle da hipertensão, dislipidemia, diabetes) e complicações agudas e crônicas ao longo da vida de indivíduos com doenças cardiovasculares. Os dados sobre o custo do tratamento farmacológico será obtido do banco de preços do DATASUS ([www.saude.gov.br/](http://www.saude.gov.br/)) para aqueles fármacos disponíveis no SUS. Para fármacos novos será feita uma análise de valores de mercado, com estimativa de valores a serem comercializados pelo sistema, se incorporados.

Custos para procedimentos médicos, exames e visitas médicas serão obtidos do DATASUS, base de reembolso do SUS. Serão também considerados custos não relacionados à dislipidemia, custos dos cuidados gerais, com base nos gastos médios anuais em saúde para população brasileira.

### **Custo das complicações agudas e crônicas**

Na perspectiva do SUS, somente custos associados com eventos que requerem atendimento médico e/ou tratamento específico serão incluídos. Custos de eventos menores descritos pelo paciente, ou mesmo eventos adversos dos fármacos que não estariam relacionados com procura ao sistema, não serão considerados. Os custos das complicações doença arterial coronariana, AVC ou morte será considerando pelos valores de remuneração pelo SUS em instituições de referência. Também serão avaliados custos na perspectiva de insumos gastos com metodologia ABC (*activity-based costing*). Há 2 anos o grupo vem desenvolvendo uma plataforma interativa (software) no sistema informatizado do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, com o qual será possível obtenção de custos reais de internação em hospitais do SUS. Todos os valores monetários são expressos em Reais (R\$), referentes ao ano de 2007.

### **Análise dos Dados**

Para cada estratégia, serão calculados os custos esperados e os desfechos clínicos descritos (sobrevida livre de eventos em 1 ano, anos de vida). As estratégias serão ordenadas em ordem crescentes de custo. Aquelas com benefício menor mas com um custo maior serão excluídas por dominância. Para as estratégias com custo e benefício

maior, será calculada a relação de custo-efetividade adicional em comparação com aquela imediatamente de menor valor. Para todas as variáveis consideradas no modelo, serão realizadas análises de sensibilidade de uma e duas entradas, dentro de variações disponíveis na literatura ou plausíveis clinicamente. Para estimar com mais precisão o impacto na expectativa de vida das diferentes estratégias, será conduzido uma simulação de Monte Carlo com 10.000 simulações aleatórias. O modelo e as análises serão conduzidos no programa para árvore de decisão DATA da Treeage software Inc. (version 5.2, 2006).

### **Impacto Orcamentário**

O Sistema de Informações Ambulatoriais do Sistema Único de Saúde (SIA/SUS) é um sistema informatizado, operado de forma descentralizada e que abrange todos os serviços que não sejam caracterizados como internações hospitalares. É por este sistema que os prestadores de serviço apresentam sua produção ao Ministério da Saúde e recebem o pagamento por esta produção. O SIA/SUS está estruturado em módulos e submódulos que interagem, compondo a configuração sistêmica para o processamento dos dados, integrados por tabelas para a consistência dos mesmos. No módulo produção, estão contemplados o Boletim de Produção Ambulatorial (BPA) e a Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade/Custo (APAC). A APAC é o instrumento para a coleta de informações gerenciais e cobrança dos procedimentos de alta complexidade, assim como o cadastramento do paciente no banco de dados nacional. No caso dos Medicamentos de Dispensação em Caráter Excepcional, este instrumento é a Solicitação de Medicamento Excepcional (SME), utilizada para todos os produtos e que justifica, perante o órgão autorizador, o fornecimento da medicação. Para calculo efetivo dos gastos com estatinas pelo SUS, serão usadas informações provenientes do SAI/SUS e das SME de alguns Estados, bem como relato de aquisição de estatinas por Secretarias Municipais de Saúde.

## **4. CRONOGRAMA**

### **Subprojeto 1**

Criação das estratégias de busca e análise em pares dos títulos e abstracts – mês 1
Leitura dos artigos selecionados e extração de dados em pares – mês 2-3
Passagem de dados para o pacote estatístico e análises – mês 4-5
Compilação dos resultados e análises de sensibilidade – mês 6

### **Suprojeto 2**

Formulários, padronização – mês 3
-----------------------------------

Reunião monitores e coordenadores – Mês 4
Inclusão pacientes – Meses 5-7
Análise dos dados – Meses 8-10

### Subprojeto 3

Revisão literatura, base de dados, estimativas epidemiológicas – mês 4,5
Confecção do modelo de Markov – meses 5-10
Metanálise de dados de probabilidades – meses 3-5
Criação de tábua de sobrevivência para doenças cardiovasculares – meses 5-10
Cálculo dos custos de pacientes com doenças cardiovasculares – meses 5-10
Análise dos dados, validação do modelo – meses 10-12
Análises de sensibilidade – meses 10-12
Redação dos artigos científicos e relatório final – meses 14-18
Publicação e divulgação – meses 18-24

## 5. ASPECTOS ÉTICOS

O estudo será submetido aos Comitês de Ética de todas as instituições participantes e somente será realizado após aprovação dos mesmos. Todos os pacientes incluídos no subprojeto 2 (único dos 3 subprojetos que avaliará pacientes, visto que os demais serão realizados em cima de dados já publicados) entrarão na pesquisa apenas após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (anexo 1), caso desejem participar da pesquisa.

A coordenadora do presente projeto declara participar de ensaios clínicos patrocinados pela indústria (Sanofi Aventis, Boehringer Ingelheim), sem recebimento de honorários de qualquer natureza, palestras, passagens ou congressos, participação em conselhos ou cotas acionistas. Durante a condução do estudo, todos os colaboradores farão declaração de conflito de interesse em relação ao presente estudo.

## 6. ORÇAMENTO

Descrição	Quantidade	Valor	Unitário	Valor Total
		(R\$)	(R\$)	(R\$)
MATERIAL PERMANENTE				
Computadores de mesa - DELL OPTIPLEX740 MT	3	2550		7650

Notebook - HP 530	1	2990	2990
No-break, cabo de segurança	2	860	1720
Impressora HP laser	1	790	790
<b>MATERIAL DE CONSUMO</b>			
Material de escritório manutenção	24	350	8400
Questionários do Registro - Sistema Web	500	1,2	600
busca de artigos, base bibliográfica	50	4	200
Software TreeAge versão Healthcare modulo 2007	1	2741,25	2741,25
<b>PASSAGENS E DIÁRIAS</b>			
Passagens Nacionais (treinamento registro)	6	750	4500
Passagens Nacionais (Congressos)	3	750	2250
Passagens Internacionais (validação modelo)	1	3400	3400
Diárias nacionais	18	187,83	3380,94
Diárias internacionais (U\$220,00 * 2,15)	14	473	6622
			0
<b>SERVIÇOS DE TERCEIROS</b>			
			0
Arrolamento Registro, custo por paciente 120,00	400	120	48000
construção base do registro, sistema WEB	1	4500	4500
Análise estatística, revisão do modelo Markov	2	3200	6400
			0
<b>BOLSAS DE PESQUISA (24 meses)</b>			
			0
Bolsa DTI - II	1	2186,87	52484,88
Bolsa DTI - III	1	1045,89	25101,36
Bolsa ATP A	2	483,01	23184,48
Bolsa ATP B	2	300,00	14400
<b>Total</b>			<b>219314,91</b>

O Estudo foi contemplado no Edital do CNPq/Avaliação de Tecnologias em Saúde 2007, com aprovação do orçamento acima.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Datasus. Informações de Saúde - Mortalidade Geral. Ministério da Saúde; [cited 2006 14 ago 2006]; Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?sim/cnv/obtuf.def>.
2. Grassi P. Mortalidade Geral. In: Secretaria da Saúde e Meio Ambiente do Rio Grande do Sul - Núcleo de Informação em Saúde, editor. Estatísticas de Saúde: mortalidade 1997. Porto Alegre 1997. p. 264.
3. Datasus. Informações de Saúde - Epidemiológicas e Morbidade. Ministério da Saúde; [cited 2010 14 abr 2011]; Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?sim/cnv/obtuf.def>.
4. Keys A, et al. Coronary Heart disease in seven countries. XV. Prognosis of coronary heart disease found at entry. *Circulation* 1970;41(suppl 4):1148-53.
5. Kannel W, Castelli W, Gordon T, McNamara P. Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1971;74:1-12.
6. Castelli WP, Garrison R, Wilson P, Abbott R, Kalousdian S, Kannel W. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *Jama* 1986;256(20):2835-8.
7. Expert panel on Detection E, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. (Adult Treatment Panel III). *Jama* 2001;285:2486-97.
8. Genest J, Libby P, Gotto AM. Lipoprotein Disorders and Cardiovascular Disease. In: Saunders E, editor. *Braunwald's Heart Disease - A textbook of cardiovascular medicine*. 7th Edition ed. Philadelphia 2005. p. 1013-33.
9. Ballantyne CM, Olsson AG, Cook TJ, Mercuri MF, Pedersen TR, Kjeldsen S. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-89.
10. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002 Jul 6;360(9326):7-22.
11. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995 Nov 16;333(20):1301-7.
12. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA : the journal of the American Medical Association* [serial on the Internet]. 1998; (20): Available from: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clcentral/articles/319/CN-00151319/frame.html>.
13. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation* 2004 Jun 15;109(23 Suppl 1):III39-43.
14. Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FA, Bertolami MC, Afiune Neto A, Souza AD, et al. IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol* 2007 Apr;88 Suppl 1:2-19.
15. Smith SC, Jr., Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Fonarow GC, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *J Am Coll Cardiol* 2006 May 16;47(10):2130-9.



16. Ministério da Saúde. Cadernos de Atenção Básica: Prevenção Clínica de Doença Cardiovascular, Cerebrovascular e Renal Crônica. Brasília;2006.
17. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*2005 Oct 8;366(9493):1267-78.
18. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF, et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*2008 Apr 3;358(14):1431-43.
19. W.H.O. cooperative trial on primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate to lower serum cholesterol: mortality follow-up. Report of the Committee of Principal Investigators. *Lancet*1980 Aug 23;2(8191):379-85.
20. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *Jama*1984 Jan 20;251(3):351-64.
21. Rossouw JE, Lewis B, Rifkind BM. The value of lowering cholesterol after myocardial infarction. *N Engl J Med*1990 Oct 18;323(16):1112-9.
22. Maron DJ, Fazio S, Linton MF. Current perspectives on statins. *Circulation*2000 Jan 18;101(2):207-13.
23. Mills EJ, O'Regan C, Eyawo O, Wu P, Mills F, Berwanger O, et al. Intensive statin therapy compared with moderate dosing for prevention of cardiovascular events: a meta-analysis of >40 000 patients. *Eur Heart J*2011;32(11):1409-15.
24. Estatinas na Prevenção Primária de Eventos Cardiovasculares. *Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde*2009:1-13.
25. 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.
26. Ward S, Lloyd Jones M, Pandor A, Holmes M, Ara R, Ryan A, et al. A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events. *Health Technol Assess*2007 Apr;11(14):1-160, iii-iv.
27. Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR. The GREek Atorvastatin and Coronary heart disease evaluation (GREACE) Study. *Curr Med Res Opin*2002;18:220-28.
28. Mills EJ, Wu P, Chong G, Ghement I, Singh S, Akl EA, et al. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170 255 patients from 76 randomized trials. *QJM*2010 Oct 7.
29. Kizer JR, Madias C, Wilner B, Vaughan CJ, Mushlin AI, Trushin P, et al. Relation of different measures of low-density lipoprotein cholesterol to risk of coronary artery disease and death in a meta-regression analysis of large-scale trials of statin therapy. *Am J Cardiol*2010 May 1;105(9):1289-96.
30. Josan K, Majumdar SR, McAlister FA. The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. *CMAJ*2008 Feb 26;178(5):576-84.
31. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*2010 Nov 13;376(9753):1670-81.
32. Thavendiranathan P, Bagai A, Brookhart MA, Choudhry NK. Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*2006 Nov 27;166(21):2307-13.
33. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol*2008 Nov 25;52(22):1769-81.

34. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Jr., Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008 Nov 20;359(21):2195-207.
35. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj* 2009;338:b2376.
36. Ray KK, Seshasai SR, Erqou S, Sever P, Jukema JW, Ford I, et al. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants. *Arch Intern Med* 2010 Jun 28;170(12):1024-31.
37. Furberg CD, Adams HP, Applegate WB, Byington RP, Espeland MA, Hartwell T, et al. Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS) Research Group. *Circulation* [serial on the Internet]. 1994; (4): Available from: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clcentral/articles/780/CN-00104780/frame.html>.
38. Institute of Medicine. Assessment of Diagnostic Technology in Health Care. Rationale, Methods, Problems, and Directions. Washington, DC: National Academy Press; 1989.
39. Kemp C, Petti D, Ferraro O, Elias S. Câncer de Mama: Prevenção Secundária. Brasília: Associação Médica Brasileira; Conselho Federal de Medicina; 2002.
40. National Institute for Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisal. 2004 [21/05/2007]; Available from: [http://www.nice.org.uk/pdf/TAP\\_Methods.pdf](http://www.nice.org.uk/pdf/TAP_Methods.pdf).
41. Baltussen RAT, Torres TT, Hutubessy R, Acharya A, Evans D, Murray C. Generalized cost-effectiveness analysis: A guide. Geneva: World Health Organization; 2002.
42. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. The Health Technology Assessment Process. 2006 [21/05/2007]; Available from: <http://www.cadth.ca/index.php/en/hta/programs/health-technology-assessment/process>.
43. WHO Commission on Macroeconomics and Health. Macroeconomics and health: investing in health for economic development. Report of the Commission on Macroeconomics and Health. Geneva: WHO, 2001.
44. Johannesson M, Jonsson B, Kjekshus J, Olsson AG, Pedersen TR, Wedel H. Cost effectiveness of simvastatin treatment to lower cholesterol levels in patients with coronary heart disease. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. *N Engl J Med* 1997 Jan 30;336(5):332-6.
45. Lindgren P, Buxton M, Kahan T, Poulter NR, Dahlof B, Sever PS, et al. Cost-effectiveness of atorvastatin for the prevention of coronary and stroke events: an economic analysis of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–lipid-lowering arm (ASCOT-LLA). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005 Feb;12(1):29-36.
46. Mark DB, Knight JD, Cowper PA, Davidson-Ray L, Anstrom KJ. Long-term economic outcomes associated with intensive versus moderate lipid-lowering therapy in coronary artery disease: results from the Treating to New Targets (TNT) Trial. *Am Heart J* 2008 Oct;156(4):698-705.
47. Mihaylova B, Briggs A, Armitage J, Parish S, Gray A, Collins R. Cost-effectiveness of simvastatin in people at different levels of vascular disease risk: economic analysis of a randomised trial in 20,536 individuals. *Lancet* 2005 May 21-27;365(9473):1779-85.
48. Scuffham PA, Chaplin S. A cost-effectiveness analysis of fluvastatin in patients with diabetes after successful percutaneous coronary intervention. *Clin Ther* 2005 Sep;27(9):1467-77.
49. Caro J, Klittich W, McGuire A, Ford I, Norrie J, Pettitt D, et al. The West of Scotland coronary prevention study: economic benefit analysis of primary prevention with pravastatin. *Bmj* 1997 Dec 13;315(7122):1577-82.


50. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles C, Lorimer A, McFarlane P, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med*1995;333:1301-07.
51. Caro J, Klittich W, McGuire A, Ford I, Pettitt D, Norrie J, et al. International economic analysis of primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in WOSCOPS. West of Scotland Coronary Prevention Study. *Eur Heart J*1999 Feb;20(4):263-8.
52. Tsevat J, Kuntz KM, Orav EJ, Weinstein MC, Sacks FM, Goldman L. Cost-effectiveness of pravastatin therapy for survivors of myocardial infarction with average cholesterol levels. *Am Heart J*2001 May;141(5):727-34.
53. Sacks F, Pfeffer M, Moye L, Rouleau J, Rutherford J, Cole T, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med*1996;335:1001-9.
54. Mihaylova B, Briggs A, Armitage J, Parish S, Gray A, Collins R. Lifetime cost effectiveness of simvastatin in a range of risk groups and age groups derived from a randomised trial of 20,536 people. *Bmj*2006 Dec 2;333(7579):1145.
55. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo controlled trial. *Lancet*2002;360:7-22.
56. Raikou M, McGuire A, Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, et al. Cost-effectiveness of primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes: results from the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Diabetologia*2007 Apr;50(4):733-40.
57. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*2004 Aug 21-27;364(9435):685-96.
58. Choudhry NK, Patrick AR, Glynn RJ, Avorn J. The cost-effectiveness of C-reactive protein testing and rosuvastatin treatment for patients with normal cholesterol levels. *J Am Coll Cardiol*2011 Feb 15;57(7):784-91.
59. de Lorgeril M, Salen P, Abramson J, Dodin S, Hamazaki T, Kostucki W, et al. Cholesterol lowering, cardiovascular diseases, and the rosuvastatin-JUPITER controversy: a critical reappraisal. *Arch Intern Med*2010 Jun 28;170(12):1032-6.
60. LaRosa J, Grundy S, Waters D, Shearr C, Barter P, Fruchart J, et al. Treating to New Targets (TNT) Investigators Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*2005;352(14):1425-35.
61. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA*2005 Nov 16;294(19):2437-45.
62. Taylor DC, Pandya A, Thompson D, Chu P, Graff J, Shepherd J, et al. Cost-effectiveness of intensive atorvastatin therapy in secondary cardiovascular prevention in the United Kingdom, Spain, and Germany, based on the Treating to New Targets study. *Eur J Health Econ*2009 Jul;10(3):255-65.
63. Lindgren P, Graff J, Olsson AG, Pedersen TJ, Jonsson B. Cost-effectiveness of high-dose atorvastatin compared with regular dose simvastatin. *Eur Heart J*2007 Jun;28(12):1448-53.
64. Soini EJ, Davies G, Martikainen JA, Hu HX, Tunceli K, Niskanen L. Population-based health-economic evaluation of the secondary prevention of coronary heart disease in Finland. *Curr Med Res Opin* Jan;26(1):25-36.
65. Peura P, Martikainen J, Soini E, Hallinen T, Niskanen L. Cost-effectiveness of statins in the prevention of coronary heart disease events in middle-aged Finnish men. *Curr Med Res Opin*2008 Jun;24(6):1823-32.

66. Pinto CG, Carrageta MO, Miguel LS. Cost-effectiveness of rosuvastatin in the prevention of ischemic heart disease in Portugal. *Value Health*2008 Mar-Apr;11(2):154-9.
67. Benner JS, Smith TW, Klingman D, Tierce JC, Mullins CD, Pethick N, et al. Cost-effectiveness of rosuvastatin compared with other statins from a managed care perspective. *Value Health*2005 Nov-Dec;8(6):618-28.
68. Nagata-Kobayashi S, Shimbo T, Matsui K, Fukui T. Cost-effectiveness of pravastatin for primary prevention of coronary artery disease in Japan. *Int J Cardiol*2005 Sep 30;104(2):213-23.
69. Pletcher MJ, Lazar L, Bibbins-Domingo K, Moran A, Rodondi N, Coxson P, et al. Comparing impact and cost-effectiveness of primary prevention strategies for lipid-lowering. *Ann Intern Med*2009 Feb 17;150(4):243-54.
70. Prosser LA, Stinnett AA, Goldman PA, Williams LW, Hunink MG, Goldman L, et al. Cost-effectiveness of cholesterol-lowering therapies according to selected patient characteristics. *Ann Intern Med*2000 May 16;132(10):769-79.
71. Pickin DM, McCabe CJ, Ramsay LE, Payne N, Haq IU, Yeo WW, et al. Cost effectiveness of HMG-CoA reductase inhibitor (statin) treatment related to the risk of coronary heart disease and cost of drug treatment. *Heart*1999 Sep;82(3):325-32.
72. Ganz DA, Kuntz KM, Jacobson GA, Avorn J. Cost-effectiveness of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor therapy in older patients with myocardial infarction. *Ann Intern Med*2000 May 16;132(10):780-7.
73. Chan PS, Nallamotheu BK, Gurm HS, Hayward RA, Vijan S. Incremental benefit and cost-effectiveness of high-dose statin therapy in high-risk patients with coronary artery disease. *Circulation*2007 May 8;115(18):2398-409.
74. Cannon C, Braunwald E, McCabe C, Rader D, Rouleau J, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*2004;350:1495-504.
75. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA*2004 Sep 15;292(11):1307-16.
76. de Souza CPR. Avaliação econômica da atorvastatina e simvastatina no cenário do Sistema Único de Saúde [Dissertação de Mestrado]. Rio de Janeiro: Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas; 2010.
77. The long-term intervention with Pravastatin Group in Ischaemic disease. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med*1998;339:1349-57.
78. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Group ea-ftATR. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *Jama*1998;279:1615-22.
79. Cannon C, McCabe C, Belder R, Breen J, Braunwald E, McCabe C, et al. Design of the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy (PROVE IT)- TIMI 22 trial. *Am J Cardiol*2002;89:860-1.
80. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease. *N Engl J Med*2005;352:1425-35.
81. Turpeinem O, Karvonen M, Pekkarinen M, Mirttinen M, Elosuo R, Paavilainen E. Dietary prevention of coronary heart disease: the Finnish Mental Hospital Study. *Int J Epidemiol*1979;8:99-118.
82. Hjermmann I, Velve Byre K, Holme I, Leren P. Effect on diet and smoking intervention on the incidence of coronary heart disease. Report from the Oslo Study Group of a randomised trial in healthy men. *Lancet*1981;2:1303-10.

83. Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean Diet, Traditional risk factor, and the Rate of Cardiovascular Complications After Myocardial Infarction - Final Report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation*1999;99:779-85.
84. Lipid Research Clinics Program. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *Jama*1984;25:365-74.
85. Frick M, Elo O, Haapa K, Heinonen O, Heinsalmi P, Helo P, et al. Helsinki Heart Study: Primary-prevention trial with gemfibrosil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med*1987;317:1237-45.
86. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Jama*1999;282:2340-6.
87. Giannini SD, Santos RD, Fonseca FH, Moriguchi EH. III Diretrizes Brasileiras Sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*2001;77:1-48.
88. Medical Research Council/ British Heart Foundation Heart Protection Study (HPS). 2001.
89. Shepherd J, Blauw, G.J., Murphy, M.B., et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*2002;360:1623-30.
90. Patrick JC, Pim, F., Carlos, M., et al. For the Lescol Intervention Prevention Study (LIPS) Investigators. Fluvastatin for Prevention Of Cardiac Events Following Successful First Percutaneous Coronary Intervention. *Jama*2002;287:3215-22.
91. Sever P, Dahlof B, Poulter N, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*2003;361:685-96.
92. Rifkind BM. Clinical Trials of Reducing Low-density lipoprotein Concentrations. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*1998:585-95.
93. Executive Summary of the Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III). *Jama*2001;285:2486-97.
94. Austin M, King M, Vranizan K, Krauss R. Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation*1990;82:495-506.
95. Hunninghake DK. HMG-CoA reductase inhibitors. *Curr Opin Lipidol*1992;3:22-8.
96. Serruys PW, de Feyter, P., Macaya, C. et al - Intervention prevention study (LIPS) Investigators. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous intervention: a randomised controlled trial. *Jama*2002;287:3215-22.
97. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomised with pravastatin vs usual care. *Jama*2002;288:2998-3007.
98. Brown B, Zhao X, Sacco D, Albers J. Lipid lowering and plaque regression: new insights into prevention of plaque disruption and clinical events in coronary heart disease. *Circulation*1993;87:1781-91.
99. Brown B, Hillger L, Zhao X, Poulin D, Albers J. Types of changes in coronary stenosis severity and their relative importance in overall progression and regression of coronary disease: observations of the FATS Trial: Familial Atherosclerosis Treatment Study. *Am N Y Acad Sci*1995;748:407-18.
100. Vaughan C, Gotto AJ, Basson C. The evolving role of statins in the management of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*2000;35:1-10.

101. International Lipid Information Bureau. Consider and select lipid-modifying drug therapy as necessary. In: ed r, editor. Dyslipidemia and coronary heart disease2003. p. 117-29.
102. Nissen S, Nicholls S, Sipahi I, Libby P, Raichlen J, Ballantyne C, et al. Effect of Very High-Intensity Statin Therapy on Regression of Coronary Atherosclerosis. The ASTEROID Trial. *Jama*2006;295:1556-65.
103. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*1993;362:801-9.
104. Packard CJ. Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation*1998;97:1440-5.
105. Robinson JG, Smith B, Maheshwari N, Schrott H. Pleiotropic effects of statins: benefit beyond cholesterol reduction? A meta-regression analysis. *J Am Coll Cardiol*2005 Nov 15;46(10):1855-62.
106. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*2004 Apr 8;350(15):1495-504.
107. de Denus S, Spinler S. Early statin therapy for acute coronary syndromes. *Ann Pharmacother*2002;35:1749-58.
108. Takemoto M, Liao JK. Pleiotropic effects of 3-Hydroxi-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*2001;21:1712-9.

## ANEXO 2: PRÊMIOS RECEBIDOS



**SOCERGS 2010**  
CONGRESSO DA SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA  
DO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL  
SIMPÓSIOS DE ESPECIALIDADES EM CARDIOLOGIA  
ENFERMAGEM • FISIOTERAPIA • NUTRIÇÃO  
EDUCAÇÃO FÍSICA • PSICOLOGIA

Centro de Convenções Serrano Resort  
Centro de Eventos Hotel Serra Azul  
Gramado - RS

**5 a 7 de agosto de 2010**

**CERTIFICADO**

Certificamos que o Tema Livre

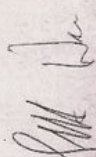
**EFEITO DE DOSES DE ESTATINAS NA REDUÇÃO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

dos autores: **RODRIGO ANTONINI RIBEIRO, JOSE LUIZ DA COSTA VIEIRA, STEFFAN F. STELLA, LUCIANE MARIA FABIAN RESTELATTO, EMILIO HIDEYUKI MORIGUCHI, PATRICIA ZIEGELMANN, BRUCE BARTHOLOW DUNCAN, CARISI ANNE POLANCZYK**


foi contemplado com o prêmio de **Melhor Tema Livre Oral, 1º LUGAR** no

**CONGRESSO DA SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL**  
**SOCERGS 2010**


no período de 5 a 7 de agosto de 2010,  
no Centro de Convenções Serrano Resort, em Gramado, RS.



**Gilberto Lahorgue Nunes**  
Presidente da SOCERGS




**Jairo Monson de Souza Filho**  
Presidente do Congresso de Cardiologia  
do Estado do RS – SOCERGS 2010




**Carisi Anne Polanczyk**  
Diretora Científica da SOCERGS

Promoção/Realização



**SOCERGS**  
Sociedade de Cardiologia do  
Estado do Rio Grande do Sul

Organização



**qib**  
eventos

## ANEXO 3: PUBLICAÇÕES DESENVOLVIDAS DURANTE O DOUTORADO

*Caleffi M, Ribeiro RA, Bedin AJ Jr, Viegas-Butzke JM, Baldisserotto FD, Skonieski GP, Giacomazzi J, Camey SA, Ashton-Prolla P. Adherence to a breast cancer screening program and its predictors in underserved women in southern Brazil. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2010 Oct;19(10):2673-9.*

### ABSTRACT

**BACKGROUND:** Adherence to breast cancer screening is a key element to ensure effectiveness of programs aiming at downstaging of breast cancer. In this study, we evaluated adherence to a screening program and its predictors in underserved women in southern Brazil. **METHODS:** Attendance to the program, which is based on yearly mammogram and clinical examination, was evaluated prospectively. Mean time frames between visits were calculated. Possible predictors of adherence (defined as mean intervals  $\leq 18$  mo), such as socioeconomic indicators and health/lifestyle behaviors, were investigated. **RESULTS:** A total of 3,749 women (age  $51 \pm 8$  y, illiteracy rate of 6.8%, 57.4% with parity  $\geq 3$ ) were analyzed. Median time between screening rounds was 16.5 months (interquartile range, 13.1-25.7), and median number of rounds attended was 3 (interquartile range, 2-4); 57.6% had mean intervals  $\leq 18$ , and 71%  $\leq 24$  months. The most important independent predictors of adherence were high genetic risk [relative risk (RR), 1.25; 95% confidence interval (95% CI), 1.11-1.40], illiteracy (RR, 0.77; 95% CI, 0.67-0.90), parity  $\geq 5$  (RR, 0.89; 95% CI, 0.83-0.96), and smoking (RR, 0.82; 95% CI, 0.77-0.88). **CONCLUSIONS:** Although the proposed screening interval was 1 year, compliance to biannual screening (accepted in several international programs) was high, especially when considering the low socioeconomic level of the sample. **IMPACT:** This project aims to test a breast cancer screening model for underserved populations in limited-resource countries where adherence is an issue. The identification of worst adherence predictors can point to interventions to improve outcomes of similar public health screening strategies.



*Sbruzzi G, Ribeiro RA, Schaan BD, Signori LU, Silva AM, Irigoyen MC, Plentz RD. Functional electrical stimulation in the treatment of patients with chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2010 Jun;17(3):254-60.*

#### ABSTRACT

Functional electrical stimulation (FES) produces beneficial effects in the treatment of patients with chronic heart failure (CHF), but studies carried out in these patients show small sample sizes and conflicting results. The aim of this meta-analysis was to systematically review the effect of treatment with FES compared with conventional aerobic exercise training (CA) or control group in patients with CHF. The search strategy included MEDLINE, LILACS, Physiotherapy Evidence Database and Cochrane Library. Randomized trials comparing FES versus CA or control group in the treatment of patients with CHF were included. Two reviewers independently extracted the data. Main analysis used a fixed-effects model. The search retrieved 794 articles, from which seven studies were included. Treatment with FES provided a smaller gain in peak VO<sub>2</sub> compared with CA (-0.74 ml/kg per min (95% confidence interval (CI): -1.38 to -0.10)). There was no difference in the muscle strength [-0.33 Nm (95% CI: -4.56 to 3.90)] and in the distance of the 6-min walk test [2.73 m (95% CI: -15.39 to 20.85)] on comparing FES with CA. An increase in peak VO<sub>2</sub> of 2.78 ml/kg per min (95% CI: 1.44-4.13) was observed in FES versus the control group. Treatment with FES provides a similar gain in the distance of the 6-min walk test and in the muscle strength when compared with CA, but a small gain in the peak VO<sub>2</sub>. An increase in the peak VO<sub>2</sub> can be obtained with FES as compared with the control group. Thus, FES may be an alternative in relation with CA for patients with CHF and with those who are unable to perform this kind of exercise.

*Ribeiro RA, Rohde LE, Polanczyk CA. Levosimendan in acute decompensated heart failure: systematic review and meta-analysis. Arq Bras Cardiol. 2010 Aug;95(2):230-7. Epub 2010 Jun 18.*

#### ABSTRACT

**BACKGROUND:** Congestive heart failure (CHF) is a rather prevalent condition with a high mortality rate. Levosimendan is one among the new drugs that have been tested for its management. **OBJECTIVE:** To undertake a systematic review and meta-analysis of the morbidity and mortality reduction associated with levosimendan in the treatment of CHF. **METHODS:** A bibliographic search was conducted in the

Medline database for all randomized controlled trials (RCTs) that assessed the use of levosimendan in CHF. The outcomes were death from all causes, length of hospital stay, and hospital readmission for CHF. All RCTs with outcomes of interest were included. Methodological quality criteria, such as blinding and confidentiality of the list of allocation, were evaluated in sensitivity analysis. The main calculation was done with random effects. RESULTS: Of the 179 articles identified, 48 were RCTs, 19 of them with outcomes of interest. In the comparison with placebo (7 trials, 1,652 patients), the relative risk (RR) for overall death was 0.87 (95% confidence interval [CI]: 0.65 to 1.18). In comparison with dobutamine (10 trials, 2,067 patients), the RR was 0.87 (95% CI: 0.75-1.02). Three studies had data on length of stay, in which levosimendan showed a decrease of 2.27 and 2.30 days compared to placebo and dobutamine, respectively ( $p < 0.05$  for both). No article presented data on readmission alone. CONCLUSION: The evidence available so far has shown no benefit in terms of mortality in association with the use of levosimendan, which only showed a small benefit in the time of hospitalization.

*Vanni T, Luz PM, Ribeiro RA, Novaes HM, Polanczyk CA. Economic evaluation in health: applications in infectious diseases. Cad Saude Publica. 2009 Dec;25(12):2543-52.*

#### ABSTRACT

The rise in healthcare expenditures due to the incorporation of new diagnostic and therapeutic technologies and increasing life expectancy is a major concern, particularly in developing countries. The role of economic evaluation in health is to optimize the benefits of available resources. This article aims to allow readers to identify the basic characteristics and types of economic evaluation in health and understand its methods, with an emphasis on infectious diseases. We thus review the following concepts: study perspective, analytic scope, costs, and discount rate. We also focus on characteristics of cost-minimization, cost-effectiveness, cost-utility, and cost-benefit analyses, with examples. The article describes the most popular study designs for economic evaluation, discusses different models, and examines the importance of sensitivity analysis. Our final comments address the importance of adopting economic evaluations in health in Brazil.

*Caleffi M, Ribeiro RA, Duarte Filho DL, Ashton-Prolla P, Bedin AJ Jr, Skonieski GP, Zignani JM, Giacomazzi J, Franco LR, Graudenz M, Pohlmann P, Fernandes JG, Kivitz P, Weber B. A model to*

**optimize public health care and downstage breast cancer in limited-resource populations in southern Brazil. (Porto Alegre Breast Health Intervention Cohort).** BMC Public Health. 2009 Mar 13;9:83.

#### ABSTRACT

**BACKGROUND:** Breast cancer (BC) is a major public health problem, with rising incidence in many regions of the globe. Although mortality has recently dropped in developed countries, death rates are still increasing in some developing countries, as seen in Brazil. Among the reasons for this phenomenon are the lack of structured screening programs, a long waiting period between diagnosis and treatment, and lack of access to health services for a large proportion of the Brazilian population. **METHODS AND DESIGN:** Since 2004, an intervention study in a cohort of women in Southern Brazil, denominated Porto Alegre Breast Health Intervention Cohort, is being conducted in order to test the effectiveness and cost-effectiveness of a model for BC early detection and treatment. In this study, over 4,000 women from underserved communities aged 40 to 69 years are being screened annually with mammography and clinical breast examination performed by a multidisciplinary team, which also involves nutritional counseling and genetic cancer risk assessment. Risk factors for BC development are also being evaluated. Active search of participants by lay community health workers is one of the major features of our program. The accrual of new participants was concluded in 2006 and the study will last for 10 years. The main goal of the study is to demonstrate significant downstaging of BC in an underserved population through proper screening, attaining a higher rate of early-stage BC diagnoses than usually seen in women diagnosed in the Brazilian Public Health System. Preliminary results show a very high BC incidence in this population (117 cases per 100,000 women per year), despite a low prevalence of classical risk factors. **DISCUSSION:** This study will allow us to test a model of BC early diagnosis and treatment and evaluate its cost-effectiveness in a developing country where the mortality associated with this disease is very high. Also, it might contribute to the evaluation of risk factors in a population with a different ethnic background from that studied in developed countries. If our model is proven effective, it may be replicated in other parts of the globe where BC is also a major public health problem.

*Berwanger O, Ribeiro RA, Finkelsztejn A, Watanabe M, Suzumura EA, Duncan BB, Devereaux PJ, Cook D.* **The quality of reporting of trial abstracts is suboptimal: survey of major general medical journals.** *J Clin Epidemiol.* 2009 Apr;62(4):387-92. Epub 2008 Nov 17.

#### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** To evaluate the quality of reporting of abstracts describing randomized controlled trials (RCTs) published in four major general medical journals. **STUDY DESIGN AND SETTING:** Systematic survey of published RCT abstracts, with two reviewers independently extracting data. We searched MEDLINE and identified 227 RCT abstracts published in the New England Journal of Medicine (NEJM), Journal of the American Medical Association (JAMA), British Medical Journal (BMJ), and The Lancet in the year 2006. **RESULTS:** Most abstracts identified the study as a randomized trial (98.7%), reported the objectives (92.5%), described the population (90.3%), detailed the intervention (81.5%), and defined the primary outcome (71.3%). Methodological quality was poorly reported: one (0.4%) described allocation concealment; 21 (9.3%) clearly specified blinding; 51 (22.5%) described intention-to-treat analysis; and 32 (14.1%) outlined losses to follow-up. Most of the abstracts reported the effect size and the confidence intervals (62.3%), but just half of them reported side effects or harms. **CONCLUSION:** The quality of reporting of RCT abstracts published in main general medical journals is suboptimal. Space limitations notwithstanding, with the recent recommendations from the CONSORT for Abstracts, it is expected that the transparency of abstract reporting can and should improve.