

# EFICÁCIA E SEGURANÇA DE PITAVASTATINA PARA O TRATAMENTO DE ADULTOS COM HIPERCOLESTEROLEMIA PRIMÁRIA OU SECUNDÁRIA: REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE

## EFFICACY AND SAFETY OF PITAVASTATIN FOR THE TREATMENT OF ADULTS WITH PRIMARY OR SECONDARY HYPERCHOLESTEROLEMIA: SYSTEMATIC REVIEW WITH META-ANALYSIS

Germane Saldanha **Rodrigues**<sup>1</sup>; Maria Helha **Fernandes-Nascimento**<sup>2</sup>; Aurélio de Melo **Barbosa**<sup>3</sup>; Fernanda Carolina Cruz **Evangelista**<sup>4</sup>

### RESUMO

**Introdução:** A dislipidemia é uma desordem metabólica que pode causar aumento do risco cardiovascular e de morte. **Objetivo:** Analisar a eficácia e segurança da pitavastatina comparada às estatinas disponíveis no SUS em pacientes adultos com diagnóstico de hipercolesterolemia primária ou secundária. **Metodologia:** Foram realizadas buscas por ensaios clínicos randomizados (ECR's) nas bases de dados Medline (PUBMED), EMBASE, LILACS, Cochrane e busca manual. A avaliação do risco de viés (RoB 2.0) e da qualidade da evidência (GRADE) foram efetuadas. **Resultados:** Estudos descritivos revelaram menor ocorrência de eventos cardiovasculares no grupo da pitavastatina em comparação com o grupo da atorvastatina para 36 e 240 semanas. Meta-análise para diferença média dos níveis de LDL-c revelou que a pitavastatina 2mg demonstrou superioridade terapêutica à atorvastatina 10mg em 04 semanas [DM=-3,84mg/dl; (IC 95% 6,81, -0.87); P=(0.02); I<sup>2</sup>= 73% muito baixa certeza de evidência] e em 52 semanas [DM: -4,24 mg/dl; (IC 95%: -7,93, -0,55); P= 0,03]; I<sup>2</sup>= 80% baixa certeza de evidência]. Resultados descritivos da redução dos níveis de LDL-c apresentaram diferença superior ao limite de não inferioridade de 6% apenas em favor da pitavastatina 2mg, em comparação à atorvastatina 10mg em 26 semanas. A ocorrência de quaisquer eventos adversos e eventos adversos graves foi similar para a intervenção e os comparadores. **Conclusão:** Pitavastatina 2mg demonstrou superioridade terapêutica à atorvastatina 10mg nos seguimentos de 04 e 52 semanas com certeza do conjunto da evidência muito baixa e baixa respectivamente.

**PALAVRAS-CHAVE:** Inibidores de Hidroximetilglutaril-CoA Redutases; Hipercolesterolemia; Revisão sistemática.

### ABSTRACT

**Introduction:** Dyslipidemia is a metabolic disorder that can cause increased cardiovascular risk and death. **Objective:** To analyze the efficacy and safety of pitavastatin compared to statins available in the SUS in adult patients diagnosed with primary or secondary hypercholesterolemia. **Methods:** Searches for randomized clinical trials (RCTs) were carried out in the Medline (PUBMED), EMBASE, LILACS, Cochrane databases and manual search. Risk of bias assessment (RoB 2.0) and quality of evidence (GRADE) were performed. **Results:** Descriptive studies revealed a lower occurrence of cardiovascular events in the pitavastatin group compared to the atorvastatin group for 36 and 240 weeks. Meta-analysis for mean difference in LDL-c levels revealed that pitavastatin 2mg demonstrated therapeutic superiority to atorvastatin 10mg in 4 weeks [MD=-3.84mg/dL; (95% CI 6.81, -0.87); P= (0.02); I<sup>2</sup>= 73% very low certainty of evidence] and at 52 weeks [MD: -4.24 mg/dl; (95% CI: -7.93, -0.55); P= 0.03]; I<sup>2</sup>= 80% low certainty of evidence]. Descriptive results of the reduction in LDL-c levels showed a difference greater than the non-inferiority limit of 6% only in favor of pitavastatin 2mg, compared to Actor. 10mg in 26 weeks. The occurrence of any adverse events and serious adverse events was similar for the intervention and comparators. **Conclusion:** Pitavastatin 2mg demonstrated therapeutic superiority to atorvastatin 10mg in the 4- and 52-week follow-ups with very low and low certainty from the evidence set, respectively.

**KEYWORDS:** Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors; Hypercholesterolemia Systematic Review.

## INTRODUÇÃO

A dislipidemia é uma desordem metabólica que envolve a elevação dos níveis plasmáticos de colesterol de baixa densidade (LDL-c), redução dos níveis de colesterol de alta densidade (HDL-c) e/ou aumento de triglicérides (TG)<sup>1</sup> que causam aumento do risco para doenças cardiovasculares (DCV) e uma alta probabilidade de morte por eventos coronarianos<sup>2</sup>. Fatores comportamentais em saúde e origem genética são apontadas como causas da doença<sup>3,4</sup>. A literatura mantém a recomendação alvo para prevenção de doença cardiovascular, o acompanhamento dos níveis de colesterol total (CT) e LDL-c, segundo a Diretriz Brasileira de Dislipidemia<sup>5</sup>. As estatinas correspondem uma classe de medicamentos essenciais à diminuição desses parâmetros. Entretanto, faltam estudos com grandes amostras para confirmar o efeito desses medicamentos na prevenção de eventos cardiovasculares e a comparação direta do efeito (*head-to-head comparison*).<sup>6,7</sup>

Em termos epidemiológicos, estudos estimam que as prevalências de dislipidemia no Brasil variam de 43% a 60%<sup>8,9</sup>. Ainda não há avaliação da CONITEC acerca do tema e, dessa forma, ressalta-se a importância de se avaliar a atual evidência disponível. O objetivo deste PTC foi analisar a eficácia e segurança da Pitavastatina comparada ao tratamento com estatinas disponíveis no SUS em pacientes adultos com diagnóstico de hipercolesterolemia primária e/ou secundária.

## MÉTODOS

### Critérios de elegibilidade

Considerou-se os ensaios clínicos randomizados, sem restrição do tamanho amostral, idioma, tempo de seguimento ou data de publicação. As revisões sistemáticas foram consideradas como fonte de estudo primários não trazidos pela busca estruturada. Foram elegíveis estudos com indivíduos adultos diagnosticados com hipercolesterolemia primária ou secundária. Não houve restrição em relação ao gênero dos indivíduos. Como intervenção, elegeu-se a Pitavastatina nas apresentações comprimidos de 2mg e 4mg e, como comparadores, as estatinas disponibilizadas pelo SUS com registro válido junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária para o tratamento da dislipidemia segundo a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais versão 2022<sup>10</sup>. Os medicamentos que se enquadravam nesse critério foram a Simvastatina e a Atorvastatina. Não houve restrição da dose. Os desfechos primários foram a ocorrência de eventos cardiovasculares como infarto não fatal, acidente vascular cerebral, revascularização e redução da diferença média dos níveis de LDL, medidos em mg/dL por exames clínicos laboratoriais. O desfecho secundário foi a ocorrência de eventos adversos. Foram excluídos estudos que não forneceram dados suficientes dos desfechos para os grupos de interesse.

### Estratégia de busca

Foram realizadas buscas estruturadas em setembro de 2023 nas seguintes bases de dados eletrônicas: Medline (PUBMED), Cochrane Library, Embase e Lilacs. Foram combinados termos controlados e termos livres referentes à população e a intervenção, por meio de operadores booleanos, além de buscas manuais. Os detalhes da estratégia estão disponíveis no **anexo 1**.

### Seleção dos estudos e extração de dados

Em um primeiro momento, as referências foram inseridas no software *Systematic Review Accelerator*, do *Institute for Evidence Based Healthcare*, da *Bond University*<sup>11</sup> para a remoção de duplicatas. Em seguida, as publicações resultantes foram importadas para o aplicativo online *Rayyan*<sup>®</sup> (<https://rayyan.qcri.org/>), no qual, mais uma vez, foram confrontadas para retirada de duplicatas e a seleção de resumos e títulos. Na segunda fase, os estudos tiveram seus textos completos acessados e avaliados para elegibilidade e os que foram excluídos houve uma justificativa para exclusão. A extração de dados foi realizada por meio de um formulário padronizado para esta revisão (*Microsoft Office Excel*<sup>®</sup>) e, quando possíveis, os desfechos foram extraídos considerando a população com intenção de tratar (ITT). O processo de seleção e extração foi realizado por um revisor.

### Avaliação do risco de viés dados

Para essa etapa, foi utilizada a ferramenta risco de viés da Cochrane (RoB 2.0)<sup>12</sup>, adotando-se a análise por intenção de tratar e todos os estudos encontrados, independentemente da classificação do risco de viés.

### Medidas sumárias e síntese de resultados

Planejou-se a apresentação dos resultados em tabelas contendo características dos estudos, intervenções e resultados dos desfechos. Os dados foram combinados, quando possível, para meta-análise conduzidas no *software Review Manager* versão 5.4<sup>13</sup>, usando o modelo de efeitos aleatórios. Devido a heterogeneidade da população dos estudos incluídos na meta-análise foi utilizado modelo de efeitos randômicos e os resultados expressos em diferença de médias (DM) e intervalo de confiança de 95% (IC95%). A avaliação da heterogeneidade estatística foi realizada pela inspeção visual dos intervalos de confiança nos gráficos de floresta e do teste do Chi<sup>2</sup> e da medida estatística do I<sup>2</sup>. Não houve meta-análises com 10 ou mais estudos nesta atualização de revisão, dessa forma, não foi feito o teste de assimetria do gráfico de funil. Quando não foi possível a combinação dos resultados para a meta-análise, foi feita a análise descritiva dos estudos incluídos. Para a conversão dos resultados de mmol/dl para mg/dl foi usado o fator de conversão 38.67<sup>14</sup>.

### Certeza no conjunto final da evidência

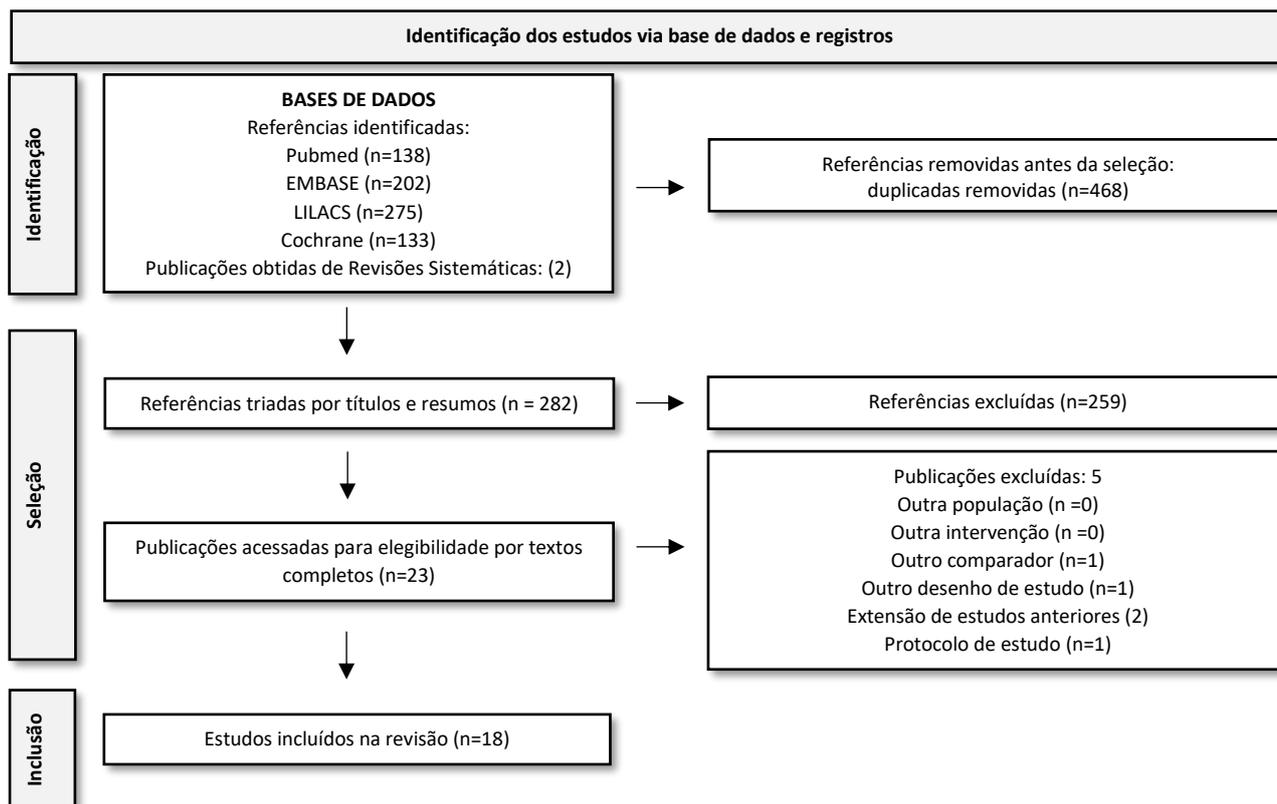
A certeza no conjunto final da evidência foi avaliada por um revisor para os desfechos de diferença média nos valores de LDL-C em relação à linha de base reunidos em meta-análise nos seguimentos de 04, 12 e 52 semanas para os comparadores Atorvastatina 2mg e Sinvastatina 40mg. Usou-se a abordagem *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE)*<sup>15</sup>, sendo

a certeza da evidência classificada em alta, moderada, baixa e muito baixa.

### RESULTADOS

Após a busca nas bases de dados, foram resgatadas 750 referências. Ao final de todas as etapas, foram incluídos 18 ensaios clínicos randomizados.

**Figura 1.** Fluxograma baseado no PRISMA do processo de elegibilidade dos ensaios clínicos randomizados.



### Características dos estudos incluídos

#### Comparação 1: Pitavastatina versus Atorvastatina

A Atorvastatina foi utilizada como comparador nas doses de 5mg, 10mg e 20mg em 15 ensaios clínicos randomizados com duração entre 04 e 240 semanas, publicados entre 2007 e 2023. O tamanho da amostra variou de 17 a 664 indivíduos que possuíam, ao menos, valores de LDL-C acima de 100mg/dl na linha de base. Apenas o estudo publicado por Nozue<sup>16</sup>, tratou especificamente de pacientes com hipercolesterolemia familiar. Outras comorbidades presentes nas populações incluíam diabetes, infarto agudo do miocárdio, angina instável e doença arterial coronariana.

#### Comparação 2: Pitavastatina versus Sinvastatina

Dos estudos incluídos, apenas 3 utilizaram a Sinvastatina como comparador nas doses de 10mg 20mg e 40mg. As publicações foram feitas entre os anos de 2005 e 2011, com seguimentos de 8 a 12 semanas. Apenas o estudo de Park<sup>17</sup> foi feito em um único centro. O tamanho da amostra variou de 95 a 857 indivíduos. Os participantes possuíam valores de LDL-C de ao menos 130mg/dL na linha de base.

A seguir, o Quadro 1 apresenta as características resumidas dos estudos incluídos.

**Quadro 1.** Características dos estudos incluídos.

Estudo	Desenho do estudo	Tecnologias Avaliadas	População
Gumprecht <sup>18</sup>	ECR, de não inferioridade multinacional, duplo-cego, controlado-ativo	Pitavastatina X Atorvastatina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• M.I= (Pit. = 59.1 ± 9.2 e Ator. = 59.8 ± 9.1);</li> <li>• DIS [LDL-C ≥100 e ≤220 mg/dl e (TG) ≥150 mg/dl, apesar da terapia dietética, e estavam recebendo um tratamento antidiabético oral (não incluindo GLI ou INS) e DMT 2 [(HbA1c) ≤7,5%].</li> </ul>
Han <sup>19</sup>	ECR, aberto, controlado por medicamento ativo e com titulação de dose	Pitavastatina X Atorvastatina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MI= (Pit. = 55,5 ± 9.8 e Ator. = 54,9 ± 8,6);</li> <li>• Níveis Elevados de LDL (LDL-C ≥130 mg/dl) e ALT= 1.25≥ e ≤12.5 ULN; 50–100 IU/L)</li> </ul>
Liu <sup>20</sup>	ECR, multicêntrico (06 centros médicos), duplo-cego, de não inferioridade	Pitavastatina X Atorvastatina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MI= (Pit= 58.7 ± 9.3 e Ator. = 58.7 ± 7.96);</li> <li>• Níveis Elevados de LDL (LDL-C ≥100 mg/dl)</li> </ul>
Lee <sup>21</sup>	ECR multicêntrico (18 centros), aberto, titulação de dose	Pitavastatina X Atorvastatina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MI= (Pit. = 59.6 ± 7.3 e Ator. = 58.6 ± 8,7)</li> <li>• Níveis Elevados de LDL (LDL-C ≥130 mg/dl)</li> </ul>
Moroi <sup>22</sup>	ECR, paralelos e multicêntricos	Pitavastatina X Atorvastatina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MI= (Pit. = 65.3 ± 10.1 e Ator.= 65.4 ± 9.4)</li> <li>• HC (TC&gt;220mg/dl e ou LDL-C&gt;140mg/dl);1 ou mais FR para DAC (DMT 2 (HbA1c&gt;6,0% (JDS) e/ou IG&gt;18,0%), DAC estável que têm 50% ou mais estenose em uma AC, após 3 meses do início do IAM ou AI, PCI ou CABG prévios, após 3 meses do início do IAC, DAP)</li> </ul>
Nakagomi <sup>23</sup>	ECR, aberto e estudo de centro único	Pitavastatina x Atorvastatina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MI= (Pit =65.9 ± 10.7 e Ator= 66.1 ± 9.5)</li> <li>• HC (TC&gt;220mg/dl, TG&gt;150mg/dl e LDL-C &gt;140mg/dl).</li> </ul>
Nozue <sup>16</sup>	ECR	Pitavastatina X Atorvastatina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MI= (Pit= 62 ± 6 e Ator = 60.1 ± 15)</li> <li>• HF (HP (TC ≥ 230 mg/dl em qualquer faixa etária) com XT ou HP e sem XT e um parente de primeiro grau com diagnóstico de HF</li> </ul>
Saku <sup>24</sup>	ECR, paralelo e multicêntrico (51 hospitais)	Pitavastatina X Atorvastatina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MI= (Pit= 63.4±11.8 e Ator= 61.5±9.5)</li> <li>• FR para DAC e LDL-C ≥140 mg/dl</li> </ul>
Sansanayudh <sup>25</sup>	ECR, aberto e paralelo	Pitavastatina X Atorvastatina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MI= (Pit. = 59.20 ± 9.04 e Ator. = 58.28 ± 10.98)</li> <li>• HC com indicação para terapia com estatinas de acordo com as diretrizes do NCEP-ATP III (DAC ou FR de DAC e LDL-C ≥100mg/d, 2 FR para DAC [risco de 10 anos 10–20%] e LDL-C ≥130 mg/dL; 2 FR para DAC [risco de 10 anos &lt;10%] e LDL-C ≥160 mg/dL; 0–1 FR para DAC e LDL-C ≥190 mg/dL)</li> </ul>
Sasak <sup>26</sup>	ECR, multicêntrico, (34 clínicas) aberto e de grupos paralelos	Pitavastatina X Atorvastatina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MI= (Pit. = 62.9 ±8.8 e Ator. = 63.7 ±9.5)</li> <li>• Pacientes com níveis de LDL-C ≥140g/dL, níveis de HDL-C &lt;80 mg/dL e níveis de TG &lt;500 mg/dl e intolerância à glicose</li> </ul>
Shimabukuro <sup>27</sup>	ERC	Pitavastatina X Atorvastatina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MI= (Pit. = 65.6 _ 8.8 e Ator. = 60.1 _ 8.7)</li> <li>• Pacientes com DMT2 com HC [CT (220 mg/dl)] e/ou HT [TG (150–350 mg/dl)]</li> <li>• LDL-C na linha de base foi de 170.92 ± 20.11mg/dL para pit. e 163.57± 30.936 para ator.</li> </ul>
Tarim <sup>28</sup>	ECR, prospectivo, aberto, grupo paralelo	Pitavastatina X Atorvastatina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MI= (Pit. = 57.9±9.4 e Ator. = 58.8±9.7)</li> <li>• Pacientes com DMT2 e Dislipidemia</li> </ul>
Xiaofeng <sup>29</sup>	ECR	Pitavastatina X Atorvastatina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MI= (Pit. = 50,6 ±7,1 e Ator. = 49,6±8,2)</li> <li>• DAC, IAM (LDL-C na linha de base foi de 114mg/dL em ambos os grupos)</li> </ul>

Yokote <sup>30</sup>	ECR, multicêntrico e aberto	Pitavastatina X Atorvastatina	<ul style="list-style-type: none"> <li>MI= (Pit. = 61.5±9.0 e Ator. = 62.0±10.9)</li> <li>HC (TC≥220 mg/dL) e TG &lt; 400 mg/dL, incluindo HF</li> </ul>
Hiro <sup>31</sup>	ECR prospectivo, aberto, de grupos paralelos multicêntrico (33 centros)	Pitavastatina X Atorvastatina	<ul style="list-style-type: none"> <li>MI= (Pit. = 62.5 ± 11.5 e Ator. = 62.4 ± 10.6)</li> <li>SCA (AI, IAM) LDL-C na linha de base foi de 130.9 ± 33.3mg/dL para pit. e 133.8 ± 31.4 para ator.</li> </ul>
Eriksson <sup>32</sup>	ECR, duplo-cego, duplo simulado, grupo paralelo, controle ativo, multicêntrico (37 centros)	Pitavastatina X Sinvastatina	<ul style="list-style-type: none"> <li>MI= (Pit. = 60.1±6.8 e Sinv.= 60.1±6.8)</li> <li>HP ou DL não controlada (LDL-C ≥130 mg/dl e ≤ 220 mg/dl; TG ≤400 mg/dl) apesar das medidas dietéticas.</li> <li>Pelo menos dois dos seguintes FR cardiovascular: TB; PA de 140/90 mmHg ou superior ou recebendo terapia anti-hipertensiva</li> </ul>
Ose <sup>33</sup>	ECR Multicêntrico (45 centros), prospectivo, controlado ativamente, duplo-cego, duplo simulado	Pitavastatina X Sinvastatina	<ul style="list-style-type: none"> <li>MI= (Pit.2mg 58.7 ±8.9; Pit. 4mg 57.7± 9.0 ± e Sinv.20mg 58.6 ± 9.6 Sinv, 40mg 58.4±9.5</li> <li>HP (incluindo heterozigose hipercolesterolemia familiar) e dislipidemia combinada. Níveis de LDL-C ≥160 mg/dL e ≤ 220 mg/dL e níveis médios de TG de 400 mg/dL.</li> </ul>
Park <sup>17</sup>	ECR multicêntrico, prospectivo aberto, Fase III	Pitavastatina X Sinvastatina	<ul style="list-style-type: none"> <li>MI= (Pit 59.9 ± 7.8 e Sinv 56.4 ± 9.5)</li> <li>níveis de triglicerídeos &lt;600 mg/dl e níveis de colesterol LDL &gt;130 mg/dL</li> </ul>

**Abreviações:** ECR =Ensaio Clínico Randomizado; Pit = Pitavastatina; Ator= atorvastatina; MI: média de idade; DMT 2 =Diabetes Mellitus tipo 2, bA1C= Hemoglobina Glicada, TG= Triglicerídeos; IMC=índice de massa corporal; Gli=Glitazonas; Ins. Insulina; ALT= alanina; transaminase; Ulp= limite superior normal; TC/CT = Colesterol total; Sin= sinvastatina; Ros = Rosuvastatina ; HF: Hipercolesterolemia Familiar; HP: Hipercolesterolemia Primária; DAC= Doença arterial coronariana; HC = Hipercolesterolemia; HT: Hipertrigliceremia NCEP-ATP III National Cholesterol Education Program–Adult Treatment Panel III; FR= fatores de risco; Xt= xantomas tendinosos; DAP= doença arterial periférica; IAM= Infarto agudo do Miocárdio; AI= angina instável; JDS= Japan Diabetes Society; AC= artéria coronária; CABP: cirurgia de revascularização do miocárdio; IAC= infarto cerebral agudo; PCI= intervenção coronária percutânea; SCA – síndrome coronariana aguda – ITT- intenção te tratar; pp- por protocolo; Sinv.; Sinvastatina; DL: Dislipidemia; FR= fatores de risco; TB: tabagismo; PA: Pressão Arterial.

### Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

Dos 18 estudos avaliados, Lee<sup>21</sup>, Moroi<sup>22</sup>, Nozue<sup>16</sup>, Hiro<sup>31</sup> e Shimabukuro<sup>27</sup> foram classificados como alto risco de viés. Nove estudos foram classificados como tendo algumas considerações: Gumprecht<sup>18</sup>, Han<sup>19</sup>, Nakagomi<sup>23</sup>, Saku<sup>2011</sup><sup>24</sup>, Sansanayudh<sup>25</sup>, Sasak<sup>26</sup>, Tarim<sup>28</sup>, Xiaofeng<sup>29</sup>, Yokote<sup>30</sup>. E, por fim, os estudos de Liu<sup>20</sup>, Eriksson<sup>32</sup>, Ose<sup>33</sup> e Park<sup>17</sup> foram classificados como baixo risco de viés.

### Efeitos das Intervenções

#### Ocorrência de eventos cardiovasculares

Apenas dois estudos apresentaram resultados para o desfecho ocorrência de eventos cardiovasculares. Segundo Moroi<sup>22</sup>, para o seguimento de 240 semanas, 664 participantes foram incluídos na avaliação, sendo 332 para cada grupo. No grupo da Pitavastatina 2mg, os eventos cardiovasculares ocorreram em 2,7% dos pacientes (9/332 pacientes) e no grupo da Atorvastatina 10mg houve a ocorrência de eventos cardiovasculares em 7,5% dos pacientes (25/332 pacientes), com Pitavastatina apresentando menor risco de eventos cardiovasculares que

atorvastatina (HR= 0,366 [0,170; 0,787] IC 95%, p=0,01; regressão multivariada de Cox).

No estudo publicado por Hiro<sup>31</sup>, para o seguimento de 36 semanas, foram analisados os resultados de 307 pacientes, sendo 153 no grupo da Pitavastatina 2mg e 154 para o grupo da Atorvastatina 10mg. No grupo da Pitavastatina 2mg houve a ocorrência de eventos cardiovasculares em 20,4% dos pacientes (30/147) e, no grupo da Atorvastatina 10mg, a ocorrência foi de 22,8% (34/149), sem diferença estatística significativa no risco de eventos cardiovasculares entre os dois tratamentos (RR= 0,91 [0,58; 1,42] IC95%).

Não foi possível realizar meta-análise para esse desfecho, pois o tempo de seguimento foi diferente entre os estudos.

### Diferença nos níveis de LDL e reações adversas

#### Comparação 1: Pitavastatina versus Atorvastatina

O Quadro 2 apresenta os resultados dos 15 estudos incluídos para os desfechos redução dos níveis de LDL, ocorrência de quaisquer eventos adversos e ocorrência de eventos adversos graves.

**Quadro 2.** Síntese dos resultados encontrados.

Estudo	N	Seguimento	Tecnologias Avaliadas x concentração x número de participantes	Redução dos níveis de LDL (Resultado por Braço)	Eventos adversos/ Total de participantes por grupo (Resultado por Braço)
Gumprecht <sup>18</sup>	418	12 semanas (Estudo principal)	Pit. 4mg (n=279) x Ator. 20mg (n=139)	Pit. = - 40.8 ± 19.6 % Ator. = - 43.3 ± 16.4% DMA (95% CI) = -2.33 (-6.18 a 1.52) – LNI= 6%	QEA Pit. =100/279 (41.8%) Ator. =54/139 (39 %) EAG Pit. = 4/279 (1.4%) Ator. = 4/139 (2.9%)
		16 semanas (Extensão)	Pit. 4mg (n=141) x Ator. 20mg (n=71)	Pit. = -43.0 ± 18.6 % Ator. = -42.9 ± 20.3 DMA (95% CI) = 0.11 (-5.23 a 5.44) – LNI= 6%	*
		44 semanas (Extensão)	Pit. 4mg (n=141) x Ator. 20mg (n=71)	Pit. = -41.0 ± 19.1% Ator. = - 41.4 ± 21.2% DMA (95% CI) = -0.02 (-5.46 a 5.41) – LNI= 6%	QEA Pit. = 71 (49.7%) Ator. = 33 (46.5%) EAG Pit. = 8 (5.6%) Ator. = 5 (7.0%)
Han <sup>19</sup>	202	04 semanas	Pit.2mg (n= 103) x Ator.10mg (n=99)	Pit. = -26,1 ± 12,4 % Ator. = -34,6 ± 16,0% (P<0,0001 anova)	QEA Pit. = 29/ 103 (28%) Ator. = 27/ 99 (27%)
		12 semanas	Pit. 4mg (n= 23) x Ator. 20mg (n= 20)	Pit. =-28,1± 12,5% Ator. = - 38,1 ± 16,2% (P<0,0001 anova)	(não confirmou o tempo e não estratificou por doses)
Liu <sup>20</sup>	226	12 semanas	Pit. 2mg (n= 113) x Ator.10mg (n= 113)	Pit. = - 35.0 ± 14.1% Ator. = -38.4 ± 12.8% (P<0,0001)	QEA Pit. = 17/ 113 (15%) Ator. = 21/ 113 (19%)
Lee <sup>21</sup>	268	04 semanas	Pit. 2mg (n=136) x Ator.10mg (n=132)	Pit. = -44.4 (11.4) % Ator. = -43.2 (10.8) %	QEA Pit. = 35/136 (19,1%) Ator. = 39/132 (25%)
		08 semanas	Pit. 4mg (n= 9) x Ator. 20mg (n=12)	Pit. = -42.9 (12.7) % Ator. = - 44.1 (11.1) %	—
Moroi <sup>22</sup>	664	52 semanas	Pit. 2mg (n=332) x Ator.10mg (n=332)	Pit. = -44.4 (11.4) % Ator. = -43.2 (10.8) %	—
		240 semanas	Pit. 1mg (n= 76) x Ator. 5mg (n= 77)	Pit. = -40 % Ator. = -39,4 %	—
Nakagomi <sup>23</sup>	153	52 semanas	Pit. 1mg (n= 76) x Ator. 5mg (n= 77)	Pit. = -28,6% Ator. = -29,2% p=0.771	—
Nozue <sup>16</sup>	17	04 semanas		Pit. = - 41 % Ator. = -35% p<0.001	
		08 semanas	Pit. 2mg (n=8) x Ator. 10mg (n=9)	Pit. = -40% Ator. = -38% p<0.01	—
		12 semanas		Pit. = -44% Ator. = -39 % p<0.01	

Saku <sup>24</sup>	302	16 semanas	Pit. 2mg (n= 101) x Ator.10mg (n= 101) x Ros.2.5mg (n= 100)	Pit. = -42 % Ator. = -45% p = N.E	QEA Pit. = 52/101 (51%) Ator. = 51/101 (50,5%)  EAG Pit. = 1/101 (1%) Ator. = 3 /101 (3%)
Sansanayudh <sup>25</sup>	100	8 semanas	Pit. 1mg (n=50) x Ator. 10mg (n=50)	Pit. = -37 % Ator. = -46 % p=0.001	EAG Pit.: 13/50 (26%) Ator.: 8/50 (16%)
Sasak <sup>26</sup>	207	52 semanas	Pit. 2mg (n=103) x Ator.10mg (n=104)	Pit. = -33.0 (16.1) % Ator. = -40.1 (13.5) p=0.002	QEA Pit.: 9/99 (9%) Ator.: 13/99 (14%)
Shimabukuro <sup>27</sup>	31	4 semanas		Pit. = 36,9 % Ator = 39 %	
		12 semanas	Pit. 2mg (n=16) x Ator. 10mg (n=15)	Pit. = 43 % Ator. = 43 %	—
		26 semanas		Pit. = -46 % Ator. = -36 %	
Tarim <sup>28</sup>	131	26 semanas	Pit. 2mg (n= 42) x Ator. 20mg (n= 44) x Ros.105mg (n= 45)	Pit. = -62.6 (30.5)% Ator. = - 65.7 (21.5) % p<0.001	—
Xiaofeng <sup>29</sup>	146	04 semanas		Pit. = -25% Ator. = 30%	—
		12 semanas	Pit. 2mg (n=73) x Ator. 20mg (n=73)	Pit. = -27% Ator. = 32%	QEA Pit.: 2/73 (2%). Ator.: 4/73 (5%)
Yokote <sup>30</sup>	251	12 semanas	Pit. 2mg (n=126) x Ator.10mg (n=125)	Pit.: = -46.6% Ator = - 44.1 % p <0.001	—
Hiro <sup>31</sup>	307	36 semanas	Pit. 2mg (n=153) x Ator.20mg (n=154)	Pit. = -36.2 ±19.5 Ator. = -35.8 ±22.9	—

**Abreviaturas:** DMA= Diferença média ajustada Pit = Pitavastatina; Ator: Atorvastatina LNI: Limite de não inferioridade QEA = Qualquer evento adverso EAG = Evento adverso grave NNT= Número necessário para tratar de - pitavastatina para a prevenção de 1 evento de desfecho primário em comparação com atorvastatina.

### Meta-análise dos resultados

No estudo do Shimabukuro<sup>27</sup> para os segmentos de 4 e 26 semanas e no estudo publicado por Lee et. al., 2007<sup>21</sup>, a diferença do desvio padrão dos grupos Pitavastatina e Atorvastatina foi 0 (zero). O software Revman® não aceita o valor nulo para inclusão de dados, dessa forma, optou-se pela exclusão desses estudos nos respectivos tempos de seguimentos da meta-análise.

- Pitavastatina 2 mg x Atorvastatina 10 mg x 4 semanas

A Pitavastatina foi mais eficaz em diminuir os níveis médios de LDL-C em comparação com Atorvastatina (DM: -3,84 mg/ml [-6,81; -0,87] IC 95%), com heterogeneidade elevada ( $i^2=73%$ ) e estatisticamente significativa ( $Chi^2 = 7,52$ ;  $df=2$ ,  $p= 0,02$ ) entres os estudos incluídos.

- Pitavastatina 2 mg x Atorvastatina 10 mg x 12 semanas

Para esse seguimento, a Pitavastatina não apresentou resultados estatisticamente significativos em diminuir os

níveis médios de LDL-C em comparação com Atorvastatina (DM: -2,27 mg/ml [-4,87; 2,03] IC 95%), com evidência de heterogeneidade elevada ( $i^2=87%$ ) e estatisticamente significativa ( $Chi^2 = 23,41$ ;  $df=3$ ,  $p=0,0001$ ).

- Pitavastatina 2 mg x Atorvastatina 10 mg x 52 semanas

A Pitavastatina mostrou ser mais eficaz em diminuir os níveis médios de LDL-C em comparação com Atorvastatina (DM: -4,24 mg/dl [-7,93; -0,55] IC 95%), com evidência de heterogeneidade elevada ( $i^2=80%$ ) e estatisticamente significativa ( $Chi^2 = 4.89$ ;  $df=1$ ,  $p= 0,03$ ).

### Comparação 2: Pitavastatina versus Sinvastatina

O quadro 3 apresenta os resultados dos 3 estudos incluídos para os desfechos redução dos níveis de LDL, ocorrência de quaisquer eventos adversos e ocorrência de eventos adversos graves para os diferentes tempos de seguimentos, e concentrações do medicamento comparador Sinvastatina.

**Quadro 3.** Resultados dos níveis de LDL e eventos adversos para Sinvastatina.

Estudo	(N=)	Seguimento	Tecnologias Avaliadas x concentração x número de participantes	Redução dos níveis de LDL Resultado por Braço	Eventos adversos/ Nº total de pacientes Resultado por Braço
Eriksson <sup>32</sup>	355	12 semanas	Pit. 4 mg (n= 236) x Sinv. 40 mg (n=119)	Pit. = - 44,0 ±12,8% Sinv. = - 43,8 ±14,4% DMA 0,31% (IC 95%: -2,47, 3,09), (P = 0,829) – LNI= 6%	QEA Pit = 119/236 (50%) Sinv. = 60/119 (50%) EAG Pit = 4/236 (1,7%) Sinv = 5/119 (4%)
Ose <sup>33</sup>	423	12 semanas	Pit. 2 mg (n=315) X Sinv.10 mg (n=108)	Pit. = - 39% Sinv. = - 35% DMA foi de 4,1% (IC 95%: 0,8–7,3) p=0,014 – LNI = 6%	QEA Pit = 110/315 (35%) Sinv=36/108(33,3%) EAG Pit = 3/315 (1%) Sinv= 2/108 (2%)
	434		Pit.4 mg, (n=323) X Sinv. 40 mg (n=111)	Pit.4mg = - 44,0 % Sinv. 40mg = - 43% DMA foi de 1.1% (IC 95% =2.1 - 4.3); (p=0.509) – LNI = 6%	QEA Pit = 103/323 (32 %) Sinv= 30/111 (27%) EAG Pit = 4/323 (1%) Sinv= 2/111 (2%)
Park <sup>17</sup>	103	8 semanas	Pit. 2 mg (n=52) x Sinv. 20 mg (n=51)	Pit.2mg=-38.2 (11.6) % Sinv.20mg=-39.4 (12.9) % P=0.648	QEA Pit. =8/52 (15,4%) Sinv. =19/51(37.3%) p=0,015

**Abreviaturas:** DMA= Diferença média ajustada Pit = Pitavastatina; Sinv= Sinvastatina LNI: Limite de não inferioridade. DMA: Diferença Média Ajustada QEA= qualquer evento adverso EAG= eventos adversos graves.

### Meta-análise para os resultados

- Pitavastatina 4 mg x Sinvastatina 40mg x 12 semanas

A Pitavastatina não mostrou resultados estatisticamente significativos em diminuir os níveis médios de LDL-C em comparação com a Sinvastatina (DM: -0,66 mg/dL [ -3,04; 1,72] IC 95%). com evidência de heterogeneidade moderada ( $i^2=58\%$ ) e estatisticamente sugestiva de não ser maior que o erro aleatório ( $\text{Chi}^2 = 2.36$ ;  $\text{df}=1$ ,  $p=0.12$ ) entres os estudos incluídos.

### Avaliação da certeza no conjunto final da evidência

A qualidade geral da evidência foi considerada, em geral, baixa e muito baixa na comparação do uso da Pitavastatina versus Atorvastatina e Sinvastatina para os seguimentos analisados.

### Discussão

Os desfechos primários selecionados para esta análise foram a ocorrência de eventos cardiovasculares e a redução dos níveis de LDL. Somente 2 estudos trouxeram como resultados ocorrência de eventos cardiovasculares, os quais mostraram-se menor no grupo da Pitavastatina em relação à Atorvastatina, favorecendo a intervenção. Destaca-se a falta de estudos que utilizam esse desfecho primário para análise de resultados de eficácia. A ocorrência de números absolutos elevados de eventos no estudo do Hiro<sup>31</sup> em comparação com o estudo publicado pelo Moroi<sup>22</sup> poderia ser explicada pela população daquele estudo ser formada por pacientes já com diagnóstico de síndrome coronariana

aguda, o que aumentaria as chances iniciais de um evento cardiovascular na linha de base dos pacientes<sup>34</sup>.

Dentre os estudos que não puderam ser avaliados por meta-análise, os motivos foram diferença das concentrações dos comparadores e tecnologia avaliada, tempos de seguimento ou valores nulos de diferença de desvio padrão dos resultados das diferenças dos níveis de LDL-C do valor final em relação à linha de base.

O valor de 6% foi adotado em diversos estudos como limite de não inferioridade para comparação de eficácia de medicamentos. Quanto ao estudo de Shimabukuro<sup>27</sup>, para o seguimento de 26 trouxe uma diferença de 10% em relação à redução dos níveis de LDL-C a favor da Pitavastatina (-46%) em relação à Atorvastatina (-36 %), ultrapassando esse limite de não inferioridade de 6% relatado na literatura, sendo o único resultado significativo na análise descritiva.

Para o comparador Sinvastatina, o estudo publicado por Park<sup>17</sup>, para o seguimento de 8 semanas, apresentou resultado similar, não ultrapassando o limite de não inferioridade de 6%.

Quanto ao desfecho redução dos níveis de LDL dos estudos que foram incluídos na meta-análise, a Pitavastatina apresentou-se ser mais eficaz do que a Atorvastatina, com uma diferença, em média, de -3,84mg/dl para o seguimento de 04 semanas e -4,24mg/dL para o seguimento de 52 semanas. Para avaliação do resultado de doze semanas, tanto para os comparadores Atorvastatina e Sinvastatina

não houve diferença significativa entre os dois tratamentos para ambos os desfechos.

A análise da qualidade geral da evidência “muito baixa” e “baixa” para o seguimento de 4 semanas e 52 semanas demonstra que há pouca confiança no efeito estimado e, é provável que o efeito verdadeiro seja substancialmente diferente deste. Isso pode ser traduzido como a necessidade de maiores discussões sobre a necessidade de incorporação da tecnologia em questão, demandando a perspectiva do SUS e o envolvimento dos demais atores relacionados.

Durante os tratamentos podem ocorrer reações adversas, classificadas pela literatura como comuns, incomuns ou raras, sendo importante avaliar o impacto ou não na adesão ao tratamento e segurança do paciente. Para análise descritiva, nos artigos incluídos nesse estudo, para o comparador Atorvastatina, observou-se que a frequência de ocorrência de qualquer evento adverso e a ocorrência de eventos adversos graves foi similar em todos os seguimentos. Para o comparador Sinvastatina, apenas no estudo apresentado por Park<sup>17</sup>, houve uma frequência de quaisquer eventos adversos cerca de 2x maior no grupo da Sinvastatina (15,4%) comparado ao grupo da Pitavastatina (37,3%).

Dentre as limitações individuais dos estudos incluídos na avaliação deste trabalho destacam-se: desenhos de estudo *open label*, número pequeno de pacientes, ausência de realização do cálculo amostral para obtenção do número ideal de participantes e o pequeno tempo de seguimento.

Entre as limitações deste trabalho, destacam-se a pequena quantidade de estudos incluídos para o desfecho crítico ocorrência de eventos cardiovasculares, a grande variedade de seguimentos e doses para os comparadores e

intervenção para o desfecho substitutivo diferença de níveis de LDL. Esses fatores podem trazer resultados com menor certeza estatística para a tomada de decisões, e a dificuldade de extrapolação dos resultados para importantes subgrupos de pacientes com dislipidemia. Outro aspecto relevante é a ausência de uma análise econômica robusta para que seja comparada a custo-efetividade da Pitavastatina em comparação às alternativas disponíveis pelo SUS, especialmente a Atorvastatina a qual mostrou-se superior para os seguimentos de 04 e 52 semanas.

## CONCLUSÃO

O risco de eventos cardiovasculares era no tratamento com Pitavastatina comparado ao tratamento com Atorvastatina num seguimento de 4,6 anos (240 semanas). Na análise descritiva, para o desfecho de redução do LDL-c, os resultados superaram o limite de não inferioridade de 6% em favor da Pitavastatina em 26 semanas em apenas 1 estudo. Meta-análise demonstrou que a Pitavastatina 2mg demonstrou superioridade terapêutica à Atorvastatina 10mg para reduzir LDL-c nos seguimentos de 4 e 52 semanas com certeza do conjunto da evidência muito baixa e baixa respectivamente o que torna incerta a interpretação do real benefício clínico da utilização da Pitavastatina em comparação às estatinas disponíveis no SUS. Não houve diferença estatisticamente significativa nas demais avaliações. A ocorrência de quaisquer eventos adversos e eventos adversos graves foi similar tanto para o grupo Pitavastatina, quanto para os comparadores Atorvastatina e Sinvastatina. O conjunto das evidências disponíveis é inconclusivo quanto à superioridade de Pitavastatina quando comparada a Atorvastatina e/ou Sinvastatina para alcançar os vários desfechos clínicos na hipercolesterolemia.

## AFILIAÇÃO

1. Farmacêutica, especialista, Secretaria Estadual de Saúde/MG, germane.rodrigues@saude.mg.gov.br.
2. Terapeuta Ocupacional, doutoranda (FMUSP), analista de ATS na Escola de Saúde de Goiás/Secretaria de Estado da Saúde-GO, maria.helha@goias.gov.br.
3. Fisioterapeuta, doutor, sanitarista, docente na Universidade Estadual de Goiás (UEG), analista de ATS na Escola de Saúde de Goiás/Secretaria de Estado da Saúde-GO, aurelio.barbosa@goias.gov.br.
4. Farmacêutica, mestra, Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo/SP, fccruz@prefeitura.sp.gov.br.

## DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

## ACESSO ABERTO



Este artigo está licenciado sob Creative Commons Attribution 4.0 International License, que permite o uso, compartilhamento, adaptação, distribuição e reprodução em qualquer meio ou formato, desde que você dê crédito apropriado ao(s) autor(es) original(is) e à fonte, forneça um link para o Creative Licença Commons e indique se foram feitas alterações.

## REFERÊNCIAS

1. Oliveira LB, Carvalho IB, Escórcio-Dourado C.S.M, Dourado JCL, Nascimento M.O. Prevalência de dislipidemias e fatores de risco associados. *J Health Biol Sci.* 2017 Out-Dez; 5(4): 320-325.
2. Ministério da Saúde (BR). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dislipidemia: prevenção de eventos cardiovasculares e Pancreatite. Brasília: Ministério da Saúde; 2020.
3. Noji Y, Higashikata T, Inazu A, et al. Long-term treatment with pitavastatin (NK-104), a new HMG-CoA reductase inhibitor, of patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2002; 163:157-64.
4. Pappan N, Rehman A. Dyslipidemia. [Updated 2023 Jul 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560891>.
5. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, et al., Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol.* 2013;101(4 supl 1). Disponível em: <https://doi.org/10.5935/abc.2013S010>.
6. Sasaki J, Ikeda Y, Kuribayashi T, et al. A 52-week, randomized, open-label, parallel-group comparison of the tolerability and effects of pitavastatin and atorvastatin on high-density lipoprotein cholesterol levels and glucose metabolism in Japanese patients with elevated levels of low-density lipoprotein cholesterol and glucose intolerance. *Clin Ther* 2008;30:1089-101.

7. Helfand M, Carson S, Kelley C. Drug Class Review on HMG-CoA Reductase Inhibitors (Statins): Final Report Update 4. Portland: Oregon Health & Science University, 2006. Available from: [https://www.ohsu.edu/sites/default/files/2019-01/Statins\\_final-report\\_update-4\\_AUG\\_06.pdf](https://www.ohsu.edu/sites/default/files/2019-01/Statins_final-report_update-4_AUG_06.pdf).
8. Gus I, Ribeiro RA, Kato S, Bastos J, Medina C, Zazlavsky C, Portal VL, Timmers R, Markoski MM, Gottschall CA. Variations in the Prevalence of Risk Factors for Coronary Artery Disease in Rio Grande do Sul-Brazil: A Comparative Analysis between 2002 and 2014. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, São Paulo, v. 105, n. 6, p. 573-579, dez. 2015.
9. Garcez MR, Pereira JL, Fontanelli Mde M, Marchioni DM, Fisberg RM. Prevalence of dyslipidemia according to the nutritional status in a representative sample of São Paulo. *Arq Bras Cardiol*. 2014 Dec;103(6):476-84.
10. Ministério da Saúde (BR). *Relação Nacional de Medicamentos Essenciais* Renome 2022. Brasília: Ministério da Saúde;2022.
11. Clark J, Glasziou P, Del Mar C, Bannach-Brown A, Stehlik P, Scott AM. A full systematic review was completed in 2 weeks using automation tools: a case study. *J Clin Epidemiol*. 2020;121:81-90. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2020.01.008>.
12. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.4 (updated August 2023). London: Cochrane Collaboration; 2023. Available from: <https://www.training.cochrane.org/handbook>.
13. Cochrane Collaboration. *Review Manager (RevMan)* [Computer program]. Version 5.4. London: Cochrane Collaboration;2020.
14. Ruge B, Balslem H, Sehgal R, Relevo R, Gorman P, Helfand M. *Screening and Treatment of Subclinical Hypothyroidism or Hyperthyroidism* [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011 Oct. Report No.: 11(12)-EHC033-EF. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK83496>.
15. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schünemann HJ, Edejer T, Varonen H, Vist GE, Williams JW Jr, Zaza S; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;328(7454):1490.
16. Nozue T, Michishita I, Ito Y, Hirano T. Effects of statin on small dense low-density lipoprotein cholesterol and remnant-like particle cholesterol in heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb*. 2008 Jun;15(3):146-53.
17. Park S, Kang H, Rim S, et al. A randomized, open-label study to evaluate the efficacy and safety of pitavastatin compared with simvastatin in Korean patients with hypercholesterolemia. *Clin Ther*. 2005; 27:1074-82.
18. Gumprecht J, Goshu M, Budinski D, Hounslow N. Comparative long-term efficacy and tolerability of pitavastatin 4 mg and atorvastatin 20-40 mg in patients with type 2 diabetes mellitus and combined (mixed) dyslipidaemia. *Diabetes Obes Metab*. 2011 Nov;13(11):1047-55.
19. Han KH, Rha SW, Kang HJ, Bae JW, Choi BJ, Choi SY, Gwon HC, Bae JH, Hong BK, Choi DH, Han KR. Evaluation of short-term safety and efficacy of HMG-CoA reductase inhibitors in hypercholesterolemic patients with elevated serum alanine transaminase concentrations: PITCH study (PITavastatin versus atorvastatin to evaluate the effect on patients with hypercholesterolemia and mild to moderate hepatic damage). *J Clin Lipidol*. 2012;6(4):340-51.
20. Liu PY, Lin LY, Lin HJ, Hsia CH, Hung YR, Yeh HI, Wu TC, Chen JY, Chien KL, Chen JW. Pitavastatin and Atorvastatin double-blind randomized comparative study among high-risk patients, including those with Type 2 diabetes mellitus, in Taiwan (PAPAGO-T Study). *PLoS One*. 2013 Oct 1;8(10): e76298. doi: 10.1371/journal.pone.0076298. Erratum in: *PLoS One*. 2014;9(11):e114175.
21. Lee SH, Chung N, Kwan J, et al. Comparison of efficacy and tolerability of pitavastatin and atorvastatin: an 8-week, multicenter, randomized, open-label, dose-titration study in Korean patients with hypercholesterolemia. *Clin Ther* 2007; 29:2365-73
22. Moroi M, Nagayama D, Hara F, Saiki A, Shimizu K, Takahashi M, Sato N, Shiba T, Sugimoto H, Fujioka T, Chiba T, Nishizawa K, Usui S, Iwasaki Y, Tatsuno I, Sugi K, Yamasaki J, Yamamura S, Shirai K. Outcome of pitavastatin versus atorvastatin therapy in patients with hypercholesterolemia at high risk for atherosclerotic cardiovascular disease. *Int J Cardiol*. 2020;305:139-146.
23. Nakagomi A, Shibui T, Kohashi K, Kosugi M, Kusama Y, Atarashi H, Shimizu W. Differential Effects of Atorvastatin and Pitavastatin on Inflammation, Insulin Resistance, and the Carotid Intima-Media Thickness in Patients with Dyslipidemia. *J Atheroscler Thromb*. 2015;22(11):1158-71.
24. Saku K., B. Zhang, K. Noda, Randomized head-to-head comparison of pitavastatin, atorvastatin, and rosuvastatin for safety and efficacy (quantity and quality of LDL): the PATROL trial. *Circ J*. 75(2011):1493-1505.
25. Sansanayudh N, Wongwiwatthanakut S, Putwai P, Dhumma-Upakorn R. Comparative efficacy and safety of low-dose pitavastatin versus atorvastatin in patients with hypercholesterolemia. *Ann Pharmacother*. 2010 Mar;44(3):415-23.
26. Sasaki J, Ikeda Y, Kuribayashi T, et al. A 52-week, randomized, open-label, parallel-group comparison of the tolerability and effects of pitavastatin and atorvastatin on high-density lipoprotein cholesterol levels and glucose metabolism in Japanese patients with elevated levels of low-density lipoprotein cholesterol and glucose intolerance. *Clin Ther* 2008; 30:1089-101.
27. Shimabukuro M, Higa M, Tanaka H, Shimabukuro T, Yamakawa K, Masuzaki H. Distinct effects of pitavastatin and atorvastatin on lipoprotein subclasses in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2011 Jul;28(7):856-64.
28. Tarim BA, Fici F, Tengiz I, Avunduk S, Ozcan Y, Faikoglu G, Ari E, Robles NR, Grassi G. Do Statins Counteract the Effect of Antidiabetic Drugs? Results of the SCEAD Study. *Yonsei Med J*. 2023 Mar;64(3):175-180.
29. XiaoFeng, Si; Gui-Zhou, TAO. Jie Fang Jun Yi Xue Za Zhi; Effects of pitavastatin on blood lipids and fasting glycemia in patients with premature coronary disease and acute myocardial infarction. *Beijing Vol. 45, Ed. 4, (2020): 411-415*.
30. Yokote K, Bujo H, Hanaoka H, Shinomiya M, Mikami K, Miyashita Y, Nishikawa T, Kodama T, Tada N, Saito Y. Multicenter collaborative randomized parallel group comparative study of pitavastatin and atorvastatin in Japanese hypercholesterolemic patients: collaborative study on hypercholesterolemia drug intervention and their benefits for atherosclerosis prevention (CHIBA study). *Atherosclerosis*. 2008 Dec;201(2):345-52.
31. Hiro T, Kimura T, Morimoto T, Miyauchi K, Nakagawa Y, Yamagishi M, Ozaki Y, Kimura K, Saito S, Yamaguchi T, Daida H, Matsuzaki M; JAPAN-ACS Investigators. Effect of intensive statin therapy on regression of coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndrome: a multicenter randomized trial evaluated by volumetric intravascular ultrasound using pitavastatin versus atorvastatin (JAPAN-ACS [Japan assessment of pitavastatin and atorvastatin in acute coronary syndrome] study). *J Am Coll Cardiol*. 2009 Jul 21;54(4):293-302.
32. Eriksson M, Budinski D, Hounslow N. Comparative efficacy of pitavastatin and simvastatin in high-risk patients: a randomized controlled trial. *Adv Ther*. 2011 Sep;28(9):811-23.
33. Ose L, Budinski D, Hounslow N, Arneson V. Comparison of pitavastatin with simvastatin in primary hypercholesterolaemia or combined dyslipidaemia. *Curr Med Res Opin*. 2009 Nov;25(11):2755-64.
34. Pesaro AEP, Serrano Jr. CV, Nicolau JC. Infarto agudo do miocárdio: síndrome coronariana aguda com supradesnível do segmento ST. *Rev Assoc Med Bras [Internet]*. 2004;50(2):214-20. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0104-42302004000200041>.

**ANEXO 1. Estratégia de buscas em bases de dados. Buscas feitas em 09/2023**

BASE DE DADOS	ESTRATÉGIA DE BUSCA	N
PUBMED	((((((((((((("Hypercholesterolemia"[Mesh] OR "Homozygous Familiar Hypercholesterolemia"[Mesh] OR "Hyperlipoproteinemia Type II"[Mesh] OR "Hyperlipoproteinemia Type III"[Mesh] OR "Hypercholesterolemia due to arg3500 mutation of Apo B-100" [Supplementary Concept] OR "LDLR protein, human" [Supplementary Concept] OR "Hypercholesterolemia, Autosomal Dominant, 3" [Supplementary Concept] OR "Hypercholesterolemia, Autosomal Recessive" [Supplementary Concept] OR "Sitosterolemia" [Supplementary Concept] OR "Ldlrap1 protein, mouse" [Supplementary Concept] OR "autosomal recessive hypercholesterolemia protein, Xenopus" [Supplementary Concept] OR "Hypomagnesemia, Hypertension, and Hypercholesterolemia, Mitochondrial" [Supplementary Concept]) OR (Hypercholesterolemias) OR (High Cholesterol Levels)) OR (Cholesterol Level, High)) OR (Cholesterol Levels, High)) OR (High Cholesterol Level)) OR (Level, High Cholesterol)) OR (Levels, High Cholesterol)) OR (Elevated Cholesterol)) OR (Cholesterol, Elevated)) OR (Cholesterols, Elevated)) OR (Elevated Cholesterols)) OR (Hypercholesteremia)) OR (Hypercholesteremias) AND (((((((((((itavastatin[Title/Abstract] OR ((E,3R,5S)-7-(2-cyclopropyl-4-(4-fluorophenyl)quinolin-3-yl)-3,5-dihydroxyhept-6-enoic acid[Title/Abstract])) OR (P-872441[Title/Abstract])) OR (NK-104[Title/Abstract])) OR (NK-104[Title/Abstract])) OR (pitavastatin calcium[Title/Abstract])) OR (itavastatin calcium[Title/Abstract])) OR (pitavastatin lactone[Title/Abstract])) OR (nisvastatin[Title/Abstract])) OR ("pitavastatin" [Supplementary Concept])) AND (((("Clinical Trial"[PT] OR "Comparative Study"[PT] OR "Cross-Over Studies"[MeSH] OR "Clinical Trials as Topic"[MeSH] OR random*[TIAB] OR controll*[TIAB] OR "intervention study"[TIAB] OR "experimental study"[TIAB] OR "comparative study"[TIAB] OR trial[TIAB] OR evaluat*[TIAB] OR "before and after"[TIAB] OR "interrupted time series"[TIAB]) NOT ("Animals"[MeSH] NOT (Animals[MeSH] AND "Humans"[MeSH])))	138
EMBASE	('hypercholesterolemia'/exp OR 'cholesteremia' OR 'cholesterinemia' OR 'cholesterolemia' OR 'hypercholesteremia' OR 'hypercholesterinaemia' OR 'hypercholesterinemia' OR 'hypercholesterolaemia' OR 'hypercholesterolemia':ti,ab) AND ('pitavastatin'/exp OR '7 [2 cyclopropyl 4 (4 fluorophenyl) 3 quinoly] 3, 5 dihydroxy 6 heptenoic acid' OR '7 [2 cyclopropyl 4 (4 fluorophenyl) quinolin 3 yl] 3, 5 dihydroxy 6 heptanoic acid' OR 'alipza' OR 'itavastatin' OR 'itavastatin calcium' OR 'lippiza' OR 'livalo' OR 'livazo' OR 'monocalcium bis [7 [2 cyclopropyl 4 (4 fluorophenyl) 3 quinoly] 3, 5 dihydroxy 6 heptenoate]' OR 'nikita' OR 'nisvastatin' OR 'nk 104' OR 'nk104' OR 'nks 104' OR 'nks104' OR 'pitava' OR 'pitavastatin calcium' OR 'pitavastatin magnesium' OR 'ribar' OR 'trolise' OR 'vezepira' OR 'zypitamag' OR 'pitavastatin':ab,ti) AND ('randomized controlled trial'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR random*:ti,ab,tt OR 'randomization'/de OR 'intermethod comparison'/de OR placebo:ti,ab,tt OR compare:ti,tt OR compared:ti,tt OR comparison:ti,tt OR ((evaluated:ab OR evaluate:ab OR evaluating:ab OR assessed:ab OR assess:ab) AND (compare:ab OR compared:ab OR comparing:ab OR comparison:ab)) OR ((open NEXT/1 label):ti,ab,tt) OR (((double OR single OR doubly OR singly) NEXT/1 (blind OR blinded OR blindly):ti,ab,tt) OR 'double blind procedure'/de OR ((parallel NEXT/1 group*:ti,ab,tt) OR crossover:ti,ab,tt OR 'cross over':ti,ab,tt) OR (((assign* OR match OR matched OR allocation) NEAR/6 (alternate OR group OR groups OR intervention OR interventions OR patient OR patients OR subject OR subjects OR participant OR participants):ti,ab,tt) OR assigned:ti,ab,tt OR allocated:ti,ab,tt) OR ((controlled NEAR/8 (study OR design OR trial):ti,ab,tt) OR volunteer:ti,ab,tt OR volunteers:ti,ab,tt) OR 'human experiment'/de OR trial:ti,tt) NOT (((random* NEXT/1 sampl* NEAR/8 ('cross section*' OR questionnaire* OR survey OR surveys OR database OR databases):ti,ab,tt) NOT ('comparative study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt) OR 'randomly assigned':ti,ab,tt) OR ('cross-sectional study' NOT ('randomized controlled trial'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt) OR 'randomized controlled':ti,ab,tt) OR 'control group':ti,ab,tt) OR ('case control*:ti,ab,tt AND random*:ti,ab,tt) NOT ('randomised controlled':ti,ab,tt) OR 'randomized controlled':ti,ab,tt) OR ('systematic review':ti,tt) NOT (trial:ti,tt) OR (study:ti,tt) OR (nonrandom*:ti,ab,tt) NOT (random*:ti,ab,tt) OR 'random field*:ti,ab,tt) OR (('random cluster' NEAR/4 sampl*):ti,ab,tt) OR (review:ab AND review:it NOT trial:ti,tt) OR ('we searched':ab AND (review:ti,tt) OR review:it) OR 'update review':ab OR ((databases NEAR/5 searched):ab) OR ((rat:ti,tt) OR rats:ti,tt) OR (mouse:ti,tt) OR (mice:ti,tt) OR (swine:ti,tt) OR (porcine:ti,tt) OR (murine:ti,tt) OR (sheep:ti,tt) OR (lamb:ti,tt) OR (pigs:ti,tt) OR (piglets:ti,tt) OR (rabbit:ti,tt) OR (rabbits:ti,tt) OR (cat:ti,tt) OR (cats:ti,tt) OR (dog:ti,tt) OR (dogs:ti,tt) OR (cattle:ti,tt) OR (bovine:ti,tt) OR (monkey:ti,tt) OR (monkeys:ti,tt) OR (trout:ti,tt) OR (marmoset*:ti,tt) AND 'animal experiment'/de) OR ('animal experiment'/de) NOT ('human experiment'/de) OR 'human'/de)))	202
LILACS	(pitavastatin) AND ((mh:(Hipercolesterolemia) OR (mh:(Hipercolesteremia)) OR (mh:(Hypercholesterolemia)) OR (Níveis Altos de Colesterol) OR (Hipercolesteremia) OR (Concentraciones Elevadas de Colesterol) OR (Altos Niveles de Colesterol) OR (Hypercholesteremia) OR (Hypercholesteremias) OR (Elevated Cholesterols) OR (Cholesterols, Elevated) OR (Cholesterol, Elevated) OR (Elevated Cholesterol) OR (Levels, High Cholesterol) OR (Level, High Cholesterol) OR (High Cholesterol Level) OR (Cholesterol Levels, High) OR (Cholesterol Level, High) OR (High Cholesterol Levels) OR (Hypercholesterolemias) OR exC18.452.584.500.500.396\$)	275
Cochrane Library	#1 pitavastatin #2 MeSH descriptor: [Hyperlipidemias] explode all trees #3 Hyperlipemia #4 Hyperlipemias #5 Hyperlipidemia #6 Lipemia #7 Lipemias #8 Lipidemias #9 Lipidemia #10 {OR #2-#9} in Trials #11 #10 AND #1	133