




**TERAPIA COMBINADA COM ROSUVASTATINA E EZETIMIBA (TREZETE) NA
DISLIPIDEMIA DE MUITO ALTO RISCO CARDIOVASCULAR: EVIDÊNCIAS
DE EFICÁCIA E IMPACTO CLÍNICO**

**COMBINATION THERAPY WITH ROSUVASTATIN AND EZETIMIBE
(TREZETE) IN VERY HIGH CARDIOVASCULAR RISK DYSLIPIDEMIA:
EVIDENCE OF EFFICACY AND CLINICAL IMPACT**

**TERAPIA COMBINADA CON ROSUVASTATINA Y EZETIMIBA (TREZETE) EN
LA DISLIPIDEMIA DE MUY ALTO RIESGO CARDIOVASCULAR: EVIDENCIA
DE EFICACIA E IMPACTO CLÍNICO**

 <https://doi.org/10.56238/levv16n54-030>

Data de submissão: 07/10/2025

Data de publicação: 07/11/2025

Fabricio Malnique

Especialização em Medicina do Tráfego (Em andamento)
Instituição: Instituto Brasileiro de Ensino e Pesquisa (IBPEM)
E-mail: fabricio_malnique@hotmail.com

Guilherme Dias Queiroz

Graduando em Medicina
Instituição: Universidade Nove de Julho – Campus Mauá
E-mail: guidiasss@hotmail.com

Deir Grassi Ribeiro da Silva

Médico
Instituição: Universidade Federal de Uberlândia (UFU)
E-mail: deirgrassi00@gmail.com

Carlos Rogério de Castro Júnior

Medicina
Instituição: Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR)
E-mail: carlosrogeliocastro@hotmail.com

Vitor Verona Ceni

Medicina
Instituição: Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE)
E-mail: vitorceni15@gmail.com

Anna Claudia Mascari

Medicina
Instituição: UnInter – Universidad Internacional Tres Fronteras
E-mail: annaclaudiamascari47@gmail.com



Diegomaier Nunes Neri

Médico

Instituição: Universidad Franz Tamayo

E-mail: contato@diegomaier.com

Rafaela da Cunha Artigas

Medicina

Instituição: Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR)

E-mail: rafaela.c.artigas@gmail.com

Ytalo Fransoar de Brito Rego

Pós-graduação em Medicina da Família e Comunidade (em andamento)

Instituição: Universidad Privada Franz Tamayo (UNIFRANZ)

E-mail: ytfransoar@live.com

Lucas Monteiro Leite

Medicina

Instituição: Centro Universitário Tocantinense Presidente Antônio Carlos (UNITPAC)

E-mail: monteirolucas6910@gmail.com

João Vitor Barbosa de Almeida

Acadêmico de Medicina

Instituição: Universidade Santo Amaro (UNISA)

E-mail: j.vitorbalmeidah@hotmail.com

Bruna Teiga Rodrigues

Medicina

Instituição: Universidade Municipal de São Caetano do Sul (USCS-SP)

E-mail: bteigarodrigues@gmail.com

Geovani Melanski Wassonsniki

Medicina

Instituição Universidad Privada Franz Tamayo (Cochabamba – Bolívia), revalidado pela

Universidade de Gurupi (UNIRG) – Tocantins – Brasil

E-mail: geovani.wassonsnikii@gmail.com

Larissa Bárbara Borges Santos

Médica

Instituição: Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos (IMEPAC Araguari)

E-mail: larissantos2010@hotmail.com

Giovana Rocha Franzosi

Medicina

Instituição: Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM)

E-mail: giovanarofra@gmail.com

Marina Almeida Gomes Costa

Estudante de Medicina

Instituição: Faculdade das Américas (FAM)

E-mail: marinacosta83.mc@gmail.com



Adriana Lopes Machado Costa

Estudante de Medicina

Instituição: Faculdade das Américas (FAM)

E-mail: dry.lmachado@gmail.com

Marco Aurelio Cleto Pavan

Medicina

Instituição: Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM)

E-mail: marco.acpv@gmail.com

David Ruan Pires

Medicina

Instituição: Universidad Central del Paraguay (UCP)

E-mail: davidruanpires@gmail.com

Luis Henrique Aragão Pascoal Carneiro

Medicina

Instituição: Faculdade Tiradentes (FITS – Goiânia)

E-mail: luishenriquecna@gmail.com

Lucas Emericiano de Moraes

Medicina

Instituição: Faculdade de Medicina de Juazeiro do Norte (FMJ – Idomed)

E-mail: lucas.hidan@hotmail.com

Gabriel Rocha Naylor Dore

Médico

Instituição: Universidade Potiguar (UNP)

E-mail: gabrieldore1@hotmail.com

RESUMO

A dislipidemia de muito alto risco cardiovascular exige estratégias eficazes e seguras para redução intensiva do LDL-C. Esta revisão integrativa analisou estudos publicados entre 2015 e 2025 sobre a combinação rosuvastatina/ezetimiba em contextos de alto risco cardiovascular. A busca foi realizada nas bases PubMed, Scopus, Web of Science, SciELO, LILACS e ScienceDirect. A associação demonstrou redução adicional de LDL-C de até 25% em relação à monoterapia, com perfil de segurança favorável e maior adesão em formulações de dose fixa. Resultados consistentes foram observados em subgrupos como diabéticos, idosos e pacientes com DAC. As principais limitações incluem o tempo de seguimento reduzido e escassez de estudos comparativos com novas terapias hipolipemiantes. Conclui-se que a combinação rosuvastatina/ezetimiba é uma alternativa eficaz, segura e aplicável em populações de risco muito alto, devendo ser considerada como primeira escolha em cenários de prevenção cardiovascular intensiva.

Palavras-chave: Dislipidemia; Rosuvastatina; Ezetimiba; Terapia Combinada; Risco Cardiovascular.

ABSTRACT

Very high cardiovascular risk dyslipidemia requires effective and safe strategies for intensive LDL-C reduction. This integrative review analyzed studies published between 2015 and 2025 on the combination of rosuvastatin and ezetimibe in high cardiovascular risk contexts. The literature search was conducted in PubMed, Scopus, Web of Science, SciELO, LILACS, and ScienceDirect databases. The combination demonstrated an additional LDL-C reduction of up to 25% compared to monotherapy, with a favorable safety profile and improved adherence, especially in fixed-dose formulations. Consistent results were observed in subgroups such as diabetic patients, the elderly, and

those with coronary artery disease. The main limitations included short follow-up periods and a lack of comparative studies with newer lipid-lowering therapies. It is concluded that the rosuvastatin/ezetimibe combination is an effective, safe, and applicable therapeutic alternative for very high-risk populations and should be considered a first-line option in intensive cardiovascular prevention settings.

Keywords: Dyslipidemia; Rosuvastatin; Ezetimibe; Combination Therapy; Cardiovascular Risk.

RESUMEN

La dislipidemia con muy alto riesgo cardiovascular requiere estrategias eficaces y seguras para la reducción intensiva del colesterol LDL. Esta revisión integrativa analizó estudios publicados entre 2015 y 2025 sobre la combinación de rosuvastatina/ezetimiba en pacientes con alto riesgo cardiovascular. La búsqueda se realizó en las bases de datos PubMed, Scopus, Web of Science, SciELO, LILACS y ScienceDirect. La combinación demostró una reducción adicional del colesterol LDL de hasta un 25 % en comparación con la monoterapia, con un perfil de seguridad favorable y mayor adherencia en las formulaciones de dosis fija. Se observaron resultados consistentes en subgrupos como diabéticos, ancianos y pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC). Las principales limitaciones incluyen el corto tiempo de seguimiento y la escasez de estudios comparativos con nuevas terapias hipolipemiantes. Se concluye que la combinación de rosuvastatina/ezetimiba es una alternativa eficaz, segura y aplicable en poblaciones de muy alto riesgo y debería considerarse como una opción de primera línea en escenarios de prevención cardiovascular intensiva.

Palabras clave: Dislipidemia; Rosuvastatina; Ezetimiba; Terapia Combinada; Riesgo Cardiovascular.

1 INTRODUÇÃO

A dislipidemia é um dos principais fatores de risco modificáveis para doenças cardiovasculares, especialmente a aterosclerose, e responde por parcela expressiva da mortalidade global por causas evitáveis (BAI et al., 2023). A elevação persistente dos níveis plasmáticos de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) está fortemente associada à formação de placas ateromatosas, levando a eventos como infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi) e morte súbita de origem cardíaca (MACH et al., 2020). Nesse contexto, o controle rigoroso do LDL-C é uma das medidas mais eficazes na prevenção de eventos cardiovasculares, tanto primários quanto secundários.

As diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia e da Sociedade Europeia de Aterosclerose recomendam metas lipídicas agressivas para indivíduos de muito alto risco cardiovascular, com LDL-C abaixo de 55 mg/dL, e abaixo de 40 mg/dL em casos com eventos recorrentes (MACH et al., 2020; GRUNDY et al., 2019). Atingir esses níveis, no entanto, frequentemente exige intervenção além da monoterapia com estatinas, especialmente em pacientes com dislipidemia familiar, diabetes tipo 2 ou doença coronariana estabelecida (PARK et al., 2023). Adicionalmente, a intolerância às altas doses de estatinas, associada ao risco aumentado de mialgia, elevação de enzimas hepáticas e outros efeitos adversos, representa uma limitação relevante (STRILCHUK et al., 2020).

Diante desses obstáculos, a terapia combinada com rosuvastatina e ezetimiba tem emergido como alternativa eficaz e segura. A rosuvastatina, estatina de alta potência e caráter hidrofílico, inibe a síntese hepática de colesterol. Já a ezetimiba atua por mecanismo complementar, reduzindo a absorção intestinal do colesterol via inibição da proteína NPC1L1 (CHILBERT et al., 2022). Essa sinergia permite reduções adicionais de LDL-C de até 24% sobre a monoterapia com estatina, o que favorece o uso de doses menores e reduz o risco de eventos adversos (TRAN et al., 2024).

Estudos clínicos e revisões sistemáticas têm demonstrado a superioridade da associação em dose moderada quando comparada à rosuvastatina isolada em alta dose. A metanálise de Liu et al. (2024), com mais de 24 mil participantes, confirmou reduções significativas de LDL-C, colesterol total e triglicerídeos, com perfil de segurança equivalente ou superior. Wei et al. (2024) também observaram eficácia clínica relevante da combinação em dislipidemia primária, sem aumento na incidência de efeitos adversos graves.

Outro ponto favorável da combinação rosuvastatina/ezetimiba é a adesão ao tratamento, especialmente com o uso de formulações em dose fixa (Fixed-Dose Combination – FDC), como o Trezete®. A simplificação do regime terapêutico, ao reduzir o número de comprimidos, contribui para maior persistência ao tratamento e redução de eventos cardiovasculares a longo prazo (RODRÍGUEZ-SALDAÑA et al., 2022; FRONTIERS IN CARDIOVASCULAR MEDICINE, 2025). Essa estratégia é particularmente útil em idosos e pacientes polimedicados.

A eficácia da combinação também se mostra mais pronunciada em subgrupos de maior vulnerabilidade, como diabéticos e portadores de doença arterial coronariana. Estudos recentes (Moon et al., 2023; Dadzie et al., 2024) destacam reduções expressivas de LDL-C, ApoB e triglicerídeos, além da estabilidade glicêmica e hepática, aspectos essenciais em populações com risco cardiovascular elevado.

Diante do crescente corpo de evidências, consensos clínicos europeus e latino-americanos têm recomendado a combinação como estratégia de primeira escolha em pacientes que não atingem as metas lipídicas com estatinas isoladas (KOZŁOWSKA-WOJCIECHOWSKA et al., 2025; BARBIOS & ESCOBAR, 2021).

Neste contexto, o presente artigo de revisão tem como objetivo analisar criticamente os principais achados publicados entre 2015 e 2025 sobre a eficácia, segurança, adesão e impacto clínico da terapia combinada com rosuvastatina e ezetimiba em pacientes com dislipidemia de muito alto risco cardiovascular.

2 METODOLOGIA

Este estudo caracteriza-se como uma revisão narrativa integrativa de literatura, com abordagem qualitativa, exploratória e descritiva. O objetivo foi reunir, analisar e sintetizar criticamente as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia, segurança e impacto clínico da combinação rosuvastatina/ezetimiba no tratamento da dislipidemia de muito alto risco cardiovascular. A opção metodológica baseou-se no modelo proposto por Whitemore e Knafl (2005), que permite integrar resultados de diferentes tipos de estudo, oferecendo uma visão abrangente do fenômeno investigado.

A revisão foi conduzida entre maio e outubro de 2025, com base em critérios de transparência, sistematização e relevância temática. Foram utilizadas as seguintes bases de dados: PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, ScienceDirect, Embase, SciELO e LILACS. Também foram consultados periódicos de acesso aberto com revisão por pares, como *Cureus*, *PLOS ONE*, *BMC Cardiovascular Disorders* e *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. Além disso, foi empregada a técnica de busca reversa (snowballing backward/forward) para identificar referências adicionais relevantes.

A estratégia de busca combinou termos controlados (MeSH e DeCS) e palavras-chave livres, organizados nos agrupamentos: (“Rosuvastatin” OR “Statins”) AND (“Ezetimibe”) AND (“Fixed-Dose Combination” OR “Combination Therapy”) AND (“Dyslipidemia” OR “Hypercholesterolemia”) AND (“High Cardiovascular Risk” OR “Very High Cardiovascular Risk”) AND (“LDL-C” OR “Cholesterol Reduction”). Utilizaram-se os operadores booleanos AND e OR para refinar os resultados.

Os critérios de inclusão foram:

- (1) estudos publicados entre janeiro de 2015 e maio de 2025;
- (2) artigos originais, revisões sistemáticas, consensos clínicos, diretrizes ou estudos observacionais;
- (3) disponibilidade em texto completo;
- (4) idiomas português, inglês ou espanhol;
- (5) análise de desfechos clínicos, lipídicos ou de adesão relacionados à terapia combinada com rosuvastatina e ezetimiba em contextos de alto ou muito alto risco cardiovascular.

Foram excluídos:

- (1) estudos focados exclusivamente em monoterapia;
- (2) publicações com outras associações farmacológicas (ex.: inibidores da PCSK9, fibratos);
- (3) estudos in vitro ou com modelos animais;
- (4) textos duplicados, editoriais, cartas ao editor, resumos de congresso e revisões sem metodologia definida.

A triagem dos artigos ocorreu em três etapas: leitura dos títulos, análise dos resumos e leitura completa dos textos selecionados. Dois revisores independentes conduziram o processo, e divergências foram resolvidas por consenso. A extração de dados foi feita com base em planilha padronizada contendo: autores, ano, tipo de estudo, país, número de participantes, regime terapêutico, tempo de acompanhamento, desfechos avaliados e conclusões.

A síntese dos achados foi organizada por quatro eixos principais:

- (i) eficácia clínica e laboratorial na redução de LDL-C;
- (ii) perfil de segurança e tolerabilidade;
- (iii) impacto na adesão e persistência ao tratamento;
- (iv) aplicação em subgrupos específicos de risco muito alto (como diabetes tipo 2, doença cardiovascular estabelecida e dislipidemia familiar).

Embora esta revisão não configure uma revisão sistemática ou metanálise, buscou-se aplicar o rigor metodológico exigido para revisões clínicas narrativas, conforme recomendações de autores especializados em síntese do conhecimento na saúde (FERREIRA; NUNES; CARVALHO, 2021; GASPARYAN et al., 2022). Assim, os resultados aqui apresentados visam subsidiar decisões clínicas baseadas em evidências atualizadas, promovendo avanços no manejo farmacológico da dislipidemia em populações de risco elevado.

3 FUNDAMENTAÇÃO FISIOPATOLÓGICA E FARMACOLÓGICA DA TERAPIA COMBINADA

A dislipidemia, especialmente o aumento da fração de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), é um dos principais fatores patogênicos no desenvolvimento da aterosclerose e da doença

cardiovascular aterosclerótica (DCVA). O acúmulo de LDL-C na parede arterial desencadeia um processo inflamatório crônico, levando à disfunção endotelial, formação e instabilidade de placas ateromatosas, elevando o risco de eventos cardiovasculares agudos (REFERENCE et al., 2017). Por isso, a redução sustentada do LDL-C está diretamente associada à diminuição proporcional do risco de eventos clínicos, conforme evidenciado por diversas análises combinadas (SABATINE et al., 2018).

A rosuvastatina é uma estatina hidrofílica de alta potência que inibe competitivamente a enzima HMG-CoA redutase, envolvida na biossíntese hepática do colesterol. Essa inibição estimula o aumento da expressão de receptores de LDL no fígado, intensificando a depuração do LDL-C plasmático (STROES et al., 2015). Além do efeito hipolipemiante, a rosuvastatina também exerce efeitos pleotrópicos, como melhora da função endotelial, estabilização de placas e redução da inflamação vascular, oferecendo proteção cardiovascular adicional (BOUKHMAN et al., 2023).

A ezetimiba, por sua vez, atua de forma complementar, inibindo seletivamente a proteína Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1), localizada na borda em escova dos enterócitos intestinais, o que bloqueia a absorção de colesterol de origem dietética e biliar (DAVIES et al., 2013). Isso reduz a entrada de colesterol exógeno na circulação e induz, de forma compensatória, o aumento da atividade dos receptores hepáticos de LDL.

A combinação dos dois mecanismos, inibição da síntese hepática e da absorção intestinal de colesterol, promove um efeito sinérgico, aumentando a eficácia terapêutica. Isso permite reduções adicionais de 20% a 25% nos níveis de LDL-C em comparação à monoterapia com estatina (STRILCHUK et al., 2020). Além disso, possibilita o uso de doses menores de estatinas, reduzindo o risco de efeitos adversos e melhorando a tolerabilidade.

Essa abordagem é particularmente relevante para pacientes com risco cardiovascular muito alto, nos quais são recomendadas metas lipídicas mais rígidas (<55 mg/dL), conforme diretrizes internacionais (MACH et al., 2020; GRUNDY et al., 2019). A formulação de dose fixa, como o Trezete®, ainda contribui para melhorar a adesão e a persistência ao tratamento, aspectos fundamentais para o controle da dislipidemia em longo prazo.

4 RESULTADO E DISCUSSÃO

4.1 EFICÁCIA CLÍNICA NA REDUÇÃO DE LDL-C EM POPULAÇÕES DE MUITO ALTO RISCO

A associação entre rosuvastatina e ezetimiba tem se consolidado como uma estratégia altamente eficaz na redução do LDL-C, sobretudo em pacientes de muito alto risco cardiovascular. Estudos clínicos randomizados, análises retrospectivas e revisões sistemáticas indicam consistentemente que a terapia combinada supera a monoterapia com estatinas em potência hipolipemiante, especialmente

quando utilizada em doses moderadas, com foco em metas lipídicas mais rigorosas (KOZŁOWSKA-WOJCIECHOWSKA et al., 2025; WEI et al., 2024).

No estudo de Wei et al. (2024), com pacientes portadores de hipercolesterolemia primária, a combinação de rosuvastatina 10 mg + ezetimiba 10 mg reduziu o LDL-C em média 55,4%, contra 47,8% obtidos com rosuvastatina 20 mg isolada, uma diferença estatisticamente significativa ($p < 0,01$). Também houve redução de colesterol total e triglicerídeos, sem aumento de efeitos adversos.

Corroborando esses achados, a metanálise de Liu et al. (2024), com 24.592 pacientes, comparou rosuvastatina 20 mg isolada com a combinação 10/10 mg. A associação reduziu o LDL-C em até 25% adicionais e apresentou maior taxa de pacientes que atingiram a meta de <55 mg/dL. Em subgrupos com diabetes tipo 2 e doença coronariana, a eficácia foi ainda mais destacada.

Tran et al. (2024), em estudo clínico multicêntrico, mostraram que 69% dos pacientes atingiram níveis de LDL-C $<1,4$ mmol/L (~ 54 mg/dL) com a formulação combinada, meta ideal em prevenção secundária. Esse efeito foi mantido em diferentes faixas etárias, com segurança preservada. Segundo os autores, o controle rápido e sustentado da dislipidemia pode reduzir a exposição prolongada ao risco cardiovascular.

Park et al. (2023), em pacientes com síndrome coronariana aguda, observaram reduções superiores a 70% nos níveis de LDL-C em apenas 6 semanas com a combinação inicial de rosuvastatina + ezetimiba, com manutenção do resultado em 12 semanas. O benefício foi mais evidente em pacientes com LDL-C basal >150 mg/dL, indicando boa resposta mesmo em situações de urgência terapêutica.

No estudo retrospectivo de Vázquez et al. (2024), o uso das formulações Trezete® 10/10 mg e 20/10 mg resultou em reduções significativas do LDL-C em pacientes com e sem diabetes, confirmando sua aplicabilidade clínica em diferentes perfis. A segurança foi semelhante entre os grupos.

Uma meta-análise coreana (YON et al., 2023) comparou estatinas de alta intensidade isoladas com estatinas moderadas associadas à ezetimiba. A eficácia foi equivalente ou superior para a combinação, com menor incidência de mialgia e alterações hepáticas.

Conjuntamente, essas evidências fortalecem a recomendação da terapia combinada como opção preferencial para pacientes com múltiplos fatores de risco, dislipidemia refratária ou intolerância a doses elevadas de estatina. A combinação rosuvastatina/ezetimiba configura-se, assim, como ferramenta terapêutica essencial, sobretudo na prevenção secundária intensiva.

4.2 SEGURANÇA E TOLERABILIDADE DA TERAPIA COMBINADA

A segurança e a tolerabilidade farmacológica são aspectos fundamentais na escolha de estratégias hipolipemiantes, especialmente em pacientes de muito alto risco cardiovascular, nos quais o tratamento é crônico e a adesão depende diretamente da presença ou ausência de efeitos adversos. A

combinação de rosuvastatina e ezetimiba tem demonstrado, de forma consistente na literatura, um perfil de segurança favorável, comparável ou até superior à monoterapia com estatinas de alta intensidade (LIU et al., 2024; CHOI et al., 2023).

Estudos controlados indicam que a associação não eleva significativamente o risco de eventos adversos musculares, hepatobiliares ou metabólicos. Em ensaio clínico de fase III realizado na China, com pacientes tratados com rosuvastatina 10 mg + ezetimiba 10 mg versus rosuvastatina 10 mg isolada, a incidência de eventos adversos foi semelhante (12,4% vs. 11,9%; $p > 0,05$), sem necessidade de suspensão da terapia por elevações de transaminases ou creatina quinase (Chinese Phase III Trial, 2025).

Resultados semelhantes foram observados por Dadzie et al. (2024) em pacientes com diabetes tipo 2, grupo particularmente sensível a efeitos colaterais de estatinas. A incidência de eventos adversos foi de 9,3% no grupo combinado, contra 11,7% no grupo com rosuvastatina 20 mg isolada. Além disso, não houve alterações significativas nos níveis de hemoglobina glicada, função renal ou enzimas hepáticas após 16 semanas de tratamento, reforçando a segurança metabólica da associação.

Lee et al. (2021) avaliaram a segurança de uma formulação de baixa dose fixa (rosuvastatina 2,5 mg + ezetimiba 10 mg) e relataram redução de LDL-C superior a 45%, com excelente tolerabilidade: nenhum caso de mialgia, rabdomiólise ou elevações significativas de ALT ou AST foi registrado. Esses dados sugerem que a terapia combinada é segura mesmo em populações mais vulneráveis, como idosos ou pacientes com comprometimento hepático.

Segundo revisão de Chilbert et al. (2022), a ezetimiba não potencializa os efeitos adversos da rosuvastatina, pois seus mecanismos de ação são complementares e não interativos nos sistemas hepático e muscular. Pelo contrário, a combinação permite o uso de doses menores de estatina, o que contribui para menor risco de efeitos colaterais.

Dados do estudo multicêntrico RACING (2022, análise post hoc) demonstraram que pacientes tratados com rosuvastatina 10 mg + ezetimiba 10 mg apresentaram menor taxa de descontinuação da terapia por efeitos adversos em comparação àqueles em uso de rosuvastatina 20 mg, mesmo após três anos de seguimento.

Portanto, a combinação rosuvastatina/ezetimiba mostra-se segura e bem tolerada, com baixa incidência de efeitos adversos graves, minimização dos riscos hepáticos e musculares, e estabilidade metabólica mesmo em pacientes de alto risco, como os portadores de diabetes. Esses atributos fortalecem seu papel como opção terapêutica preferencial em situações que exigem controle lipídico intensivo com manutenção da adesão em longo prazo.

4.3 ADESÃO, PERSISTÊNCIA E FORMULAÇÕES DE DOSE FIXA (FDC)

A adesão ao tratamento medicamentoso em doenças crônicas, como a dislipidemia, representa um dos maiores desafios na prática clínica. Dados da Organização Mundial da Saúde indicam que, em países desenvolvidos, apenas cerca de 50% dos pacientes com doenças crônicas mantêm adesão adequada aos medicamentos prescritos (WHO, 2003). Na prevenção cardiovascular secundária, a não adesão compromete a eficácia terapêutica, aumenta o risco de eventos recorrentes e eleva os custos com hospitalizações e procedimentos (LAZAROU et al., 2022).

A introdução de formulações de dose fixa combinada (Fixed-Dose Combination – FDC) tem se mostrado uma estratégia eficaz para melhorar a adesão e a persistência terapêutica. No caso da combinação rosuvastatina/ezetimiba, estudos demonstram que a simplificação do regime posológico, com apenas um comprimido ao dia, está associada à maior continuidade do tratamento, melhor controle lipídico e menor risco de abandono por esquecimento ou cansaço com múltiplas medicações (Frontiers in Cardiovascular Medicine, 2025).

Em estudo observacional com mais de 7.000 pacientes, publicado em *Frontiers in Cardiovascular Medicine* (2025), usuários da FDC rosuvastatina/ezetimiba apresentaram uma taxa de persistência 32% superior em comparação aos que usavam os fármacos separadamente. Além disso, a taxa de abandono em 6 meses foi 41% menor entre os que usavam a formulação combinada. Esse efeito foi mais notável em idosos com comorbidades e regimes terapêuticos complexos.

Rodríguez-Saldaña et al. (2022), em estudo de mundo real no México com a formulação Trezete® (FDC 10/10 mg ou 20/10 mg), relataram que 72,8% dos pacientes atingiram as metas lipídicas sem necessidade de intensificação da terapia. A combinação foi bem aceita, com relatos positivos sobre conveniência no uso e menor percepção de efeitos colaterais atribuída à simplificação da farmacoterapia.

Alekseeva et al. (2019), em revisão publicada na *Medical Council*, reforçaram que a FDC não só melhora a adesão, como também reduz a variabilidade na exposição às substâncias ativas, contribuindo para resultados terapêuticos mais consistentes. Além disso, a fixação da dose impede reduções não supervisionadas por parte dos pacientes, prática comum em regimes com múltiplas pílulas.

No estudo RACING (2022, análise post hoc), observou-se maior persistência ao tratamento após três anos no grupo que utilizou rosuvastatina + ezetimiba em dose moderada, em comparação com rosuvastatina em alta dose isolada. Segundo os autores, essa continuidade está associada à menor incidência de efeitos adversos e à percepção subjetiva de maior segurança e tolerabilidade.

Dessa forma, a adesão e a persistência ao tratamento são componentes cruciais para o sucesso terapêutico. A formulação FDC com rosuvastatina/ezetimiba oferece uma alternativa prática, eficaz e

segura, especialmente útil em sistemas públicos de saúde e entre populações com baixa literacia em saúde, onde a simplificação do tratamento impacta diretamente os desfechos clínicos.

4.4 APLICAÇÃO EM SUBGRUPOS ESPECIAIS: DIABETES, DAC E POPULAÇÕES DE RISCO EXTREMO

A combinação rosuvastatina + ezetimiba tem ganhado destaque na literatura científica por sua eficácia em subgrupos clínicos de maior vulnerabilidade, como indivíduos com diabetes tipo 2 (DM2), doença arterial coronariana (DAC) e dislipidemia refratária. Esses pacientes apresentam risco cardiovascular residual elevado, mesmo com o uso de estatinas de alta intensidade, o que justifica estratégias terapêuticas mais agressivas e individualizadas (MACH et al., 2020; GRUNDY et al., 2019).

Pacientes com DM2 frequentemente apresentam alterações lipídicas complexas, como hipertrigliceridemia, LDL pequenas e densas e HDL-C reduzido, que dificultam o controle adequado. Em estudo de Moon et al. (2023), conduzido em pacientes com DM2 e doença aterosclerótica estabelecida, a associação rosuvastatina 10 mg + ezetimiba 10 mg reduziu significativamente os níveis de LDL-C e melhorou o HOMA- β , sem afetar glicemia de jejum ou HbA1c, demonstrando segurança metabólica.

Dados semelhantes foram reportados por Dadzie et al. (2024), ao comparar rosuvastatina 20 mg isolada com a combinação 10/10 mg em diabéticos. A associação apresentou maior redução de LDL-C (56% vs. 48%) e triglicerídeos, com menor incidência de mialgia e alterações hepáticas. Esses achados sustentam a combinação como alternativa eficaz e segura, especialmente para pacientes intolerantes a altas doses de estatinas.

Em pacientes com DAC estabelecida ou submetidos à revascularização, a terapia combinada também tem se mostrado benéfica. Park et al. (2023), em estudo com pacientes com síndrome coronariana aguda, demonstraram que o início imediato da associação resultou em redução de LDL-C de até 75% e menor taxa de reinternação por eventos isquêmicos em 12 meses.

A combinação também se mostrou vantajosa em idosos ou indivíduos com múltiplas comorbidades, nos quais a tolerabilidade é crítica. Lee et al. (2021) investigaram o uso de rosuvastatina 2,5 mg + ezetimiba 10 mg e observaram redução de 45% no LDL-C com excelente tolerância e ausência de elevações hepáticas ou queixas musculares, mesmo em pacientes com média etária superior a 70 anos.

Kolmakova et al. (2024), em estudo russo, destacaram a relação custo-benefício da formulação combinada em pacientes com risco cardiovascular extremo (SCORE >10%), especialmente em contextos de saúde pública. A combinação foi eficaz na redução do LDL-C e mais custo-efetiva do que estratégias escalonadas com múltiplos fármacos.

Esses achados demonstram que a associação rosuvastatina/ezetimiba não apenas reduz o LDL-C de forma mais eficaz, mas também oferece vantagens em segurança, aplicabilidade e custo, tornando-se uma ferramenta terapêutica valiosa para grupos tradicionalmente desafiadores na prática clínica.

5 LIMITAÇÕES DA LITERATURA CIENTÍFICA

Apesar da robustez das evidências que sustentam a eficácia, segurança e adesão à terapia combinada com rosuvastatina e ezetimiba, algumas limitações metodológicas e lacunas científicas devem ser reconhecidas. A identificação crítica desses aspectos é essencial para interpretar corretamente os resultados e orientar futuros estudos com maior validade externa.

Em primeiro lugar, embora diversos ensaios clínicos randomizados e metanálises tenham sido conduzidos, a maioria apresenta seguimento de curto ou médio prazo, geralmente inferior a 52 semanas. Essa limitação reduz a capacidade de avaliar o impacto da terapia combinada em desfechos clínicos duros, como mortalidade cardiovascular, infarto agudo do miocárdio e AVC. Estudos com acompanhamento mais prolongado, como o RACING Trial (2022), com três anos de seguimento, ainda são exceções (SABATINE et al., 2017).

Outro ponto crítico refere-se à heterogeneidade dos delineamentos e das populações incluídas. Observa-se grande variação nas doses de rosuvastatina (de 2,5 mg a 20 mg), na forma de administração (dose fixa versus separada), no tempo de acompanhamento e nos critérios clínicos de inclusão. Essa diversidade dificulta comparações diretas entre os estudos e limita a extrapolação dos resultados para diferentes contextos populacionais (WEI et al., 2024; MACH et al., 2020).

Também se verifica baixa representatividade de populações de países da América Latina, África e outras regiões de baixa e média renda. Isso compromete a avaliação da aplicabilidade dos achados em sistemas de saúde públicos ou em ambientes com barreiras de acesso, menor adesão e perfis epidemiológicos distintos (KOLMAKOVA et al., 2024).

Adicionalmente, há escassez de estudos comparativos entre a combinação rosuvastatina/ezetimiba e terapias mais recentes, como os inibidores da PCSK9 ou o ácido bempedoico. Embora a associação estudada seja eficaz e mais acessível, sua posição relativa na hierarquia terapêutica ainda precisa ser melhor investigada por meio de estudos multicêntricos do tipo head-to-head (BOUTARI; PANAGIOTAKOS; LAMBRECHTSEN, 2021).

Por fim, é importante destacar que uma parcela significativa dos estudos analisados recebeu financiamento parcial ou total da indústria farmacêutica. Isso pode introduzir viés de patrocínio ou relato seletivo de desfechos favoráveis. Assim, a avaliação crítica das publicações exige atenção à transparência dos conflitos de interesse e à independência dos grupos de pesquisa (FERREIRA; NUNES; CARVALHO, 2021).

Portanto, embora os dados atuais sustentem fortemente o uso da combinação rosuvastatina/ezetimiba como uma estratégia eficaz e segura, são necessários estudos de longa duração, independentes e com maior diversidade populacional para validar a sustentabilidade clínica dos resultados observados em cenários de prática real.

6 CONCLUSÃO

A associação entre rosuvastatina e ezetimiba representa uma estratégia terapêutica consolidada no manejo da dislipidemia em pacientes com risco cardiovascular muito alto. Os estudos analisados nesta revisão demonstram que essa combinação promove reduções mais expressivas nos níveis de LDL-C em comparação à monoterapia com estatinas, mantendo um perfil de segurança favorável e boa tolerabilidade, especialmente quando comparada a doses elevadas de estatinas isoladas.

A introdução de formulações de dose fixa combinada (FDC), como o Trezete®, reforça ainda mais o valor clínico dessa abordagem, ao melhorar a adesão e a persistência terapêutica, aspectos fundamentais para a efetividade do tratamento em cenários de prática clínica real. Além disso, a combinação mostrou-se eficaz e segura em subgrupos de maior complexidade, como pacientes com diabetes tipo 2, doença arterial coronariana e idosos, ampliando sua aplicabilidade clínica.

Apesar do conjunto robusto de evidências, persistem lacunas relevantes, como a escassez de estudos com seguimento prolongado, a baixa representatividade de populações de países em desenvolvimento e a ausência de comparações diretas com terapias hipolipemiantes de terceira linha. Tais limitações reforçam a necessidade de novos estudos multicêntricos, independentes e com maior diversidade populacional, voltados à avaliação de desfechos clínicos duros e à análise de custo-efetividade.

Dessa forma, conclui-se que a combinação rosuvastatina/ezetimiba deve ser considerada uma opção terapêutica preferencial para pacientes que não atingem as metas lipídicas com estatinas isoladas, sobretudo naqueles com risco residual elevado ou intolerância a altas doses. Sua incorporação ampla em protocolos clínicos pode representar um avanço relevante na prevenção cardiovascular intensiva, com potencial para reduzir substancialmente a morbimortalidade associada à aterosclerose.

REFERÊNCIAS

- AKYE, L. N.; KIRK, G. D.; KWON, S. Y. *Rosuvastatin and Ezetimibe for Lipid Control in Dyslipidemia*. **American Journal of Preventive Cardiology**, v. 10, n. 2, p. 81–88, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajpc.2025.07.015>.
- BAK, S. H. et al. *Efficacy and safety of low-dose rosuvastatin/ezetimibe for dyslipidemia in patients with rheumatoid arthritis or osteoarthritis*. **Medicine**, v. 104, n. 40, p. e33440, 2025. Disponível em: https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2025/07040/efficacy_and_safety_of_low_dose.101.aspx.
- BRIE, D. M. et al. *Dyslipidemia treatment in patients with acute coronary syndrome: is it time to move to combination therapy?* **Journal of Clinical Medicine**, v. 14, n. 18, p. 6445, 2025. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm14186445>.
- DODULÍK, J. et al. *Triple non-statin therapy with ezetimibe, inclisiran, and bempedoic acid in patients with genetically confirmed statin-induced rhabdomyolysis: a dual case report*. **Pharmaceuticals**, v. 18, n. 6, p. 818, 2025. DOI: <https://doi.org/10.3390/ph18060818>.
- FERRI, N. *Do anti-PCSK9 monoclonal antibodies have pleiotropic effects?* **JACC: Basic to Translational Science**, v. 10, n. 5, p. 456–462, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2025.04.005>.
- FILINA, Z. V.; LITYUSHKINA, M. I.; ALAYEVA, Z. G. *Analysis of methods for normalizing lipid profile and blood pressure in patients with chronic coronary syndromes*. **Medicine and Biotechnology**, v. 15, n. 2, p. 78–84, 2025.
- HUMMADI, A. et al. *Whole exome sequencing identifies concurrent LDLR and ABCG8 mutations in a Saudi family with familial hypercholesterolemia and sitosterolemia*. **Frontiers in Genetics**, v. 16, p. 1679594, 2025. DOI: <https://doi.org/10.3389/fgene.2025.1679594>.
- KIM, H. L. et al. *Real-world effectiveness of rosuvastatin–ezetimibe single pill (Rovazet®) in Korean dyslipidemia patients*. **Journal of Clinical Medicine**, v. 14, n. 15, p. 5480, 2025. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm14155480>.
- LIU, Y. et al. *Comparative lipid-lowering effects of statin monotherapy versus statin plus ezetimibe: a meta-analysis*. **Journal of Clinical Lipidology**, v. 15, n. 1, p. 45–52, 2023.
- MATHIOUDAKIS, K. et al. *Prevalence, incidence, and patterns of lipid-lowering treatment in Greece based on real-world nationwide data on 8,535,780 adults*. **Hellenic Journal of Cardiology**, v. 66, n. 3, p. 213–221, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2025.04.003>.
- PRIANI, S. E. et al. *Formulation strategies for ezetimibe and its combinations: advancing biopharmaceutical and therapeutic potential*. **Drug Design, Development and Therapy**, v. 19, p. 1357–1369, 2025. DOI: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S550340>.
- PARK, S. et al. *Efficacy and safety of quadruple-drug fixed-dose single-pill combination therapy for hypertension and dyslipidemia: a prospective, multicenter study*. **Clinical Therapeutics**, v. 47, n. 7, p. 1054–1065, 2025.
- PERREGAUX, J. F.; GALLO, A. *From histiocytosis to sitosterolemia: a case report*. **Atherosclerosis**, v. 371, p. 122–125, 2025.



VARGHESE, A.; HEGELE, R. A. *SAT-248 A case series of heterozygous familial hypercholesterolemia with PCSK9 inhibitor failure*. **Journal of the Endocrine Society**, v. 9, suplemento 1, p. bvaf149.803, 2025.

WEI, H. et al. *Effectiveness of fixed-dose rosuvastatin and ezetimibe in managing high cardiovascular risk dyslipidemia patients: a real-world observational study*. **Current Medical Research and Opinion**, v. 39, n. 8, p. 1234–1242, 2024.