

ASPECTOS CLÍNICOS E FARMACOLÓGICOS DA ASSOCIAÇÃO SINVASTATINA-EZETIMIBA

Adolfo Rodrigues Fiorenzano*
Consuelo Ceni Rieseberg**
Luiz Foltran**
Rosane Inês Scotti **
Salua Abou Ghaouche de Moraes **
Fernando Canas Manso***
Roberto Barbosa Bazotte****

FIORENZANO, A. R.; RIESEMBERG, C. C.; FOLTRAN, L.; SCOTTI, R. I.; MORAES, S. A. G.; MANSO, F. C.; BAZOTTE, R. B. Aspectos clínicos e farmacológicos da associação sinvastatina-ezetimiba. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar*, Umuarama, v. 10, n. 3, p. 181-183, set./dez. 2006.

RESUMO: O objetivo do tratamento de pacientes hipercolesterolemicos deve ser o de alcançar concentração sanguínea de colesterol e LDL próximos ao de pacientes normais. Uma série de estratégias terapêuticas tem sido usada para obter um adequado controle da hipercolesterolemia. Dentre elas, destaca-se o emprego da sinvastatina que inibe a síntese hepática de colesterol e o ezetimiba que inibe a absorção intestinal de colesterol. A ausência de um adequado controle da colesterolemia com sinvastatina ou ezetimiba isoladamente abre a possibilidade de associação destes fármacos. Assim, a associação de sinvastatina e ezetimiba reduz com mais eficiência a concentração sanguínea de colesterol e LDL do que o emprego separado de cada um destes fármacos. Portanto, podemos concluir que esta associação constitui a melhor opção terapêutica para pacientes nos quais a estatina isoladamente não alcança perfil lipídico satisfatório.

PALAVRAS-CHAVE: Hiperlipidemia. Ezetimiba. Sinvastatina. Colesterol.

CLINICAL AND PHARMACOLOGICAL ASPECTS OF THE COMBINATION OF SIMVASTATIN AND EZETIMIBE

FIORENZANO, A. R.; RIESEMBERG, C. C.; FOLTRAN, L.; SCOTTI, R. I.; MORAES, S. A. G.; MANSO, F. C.; BAZOTTE, R. B. Clinical and pharmacological aspects of the combination of simvastatin and ezetimibe. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar*, Umuarama, v. 10, n. 3, p. 181-183, set./dez. 2006.

ABSTRACT: The goal of hypercholesterolemic patient treatment should be obtaining both LDL and cholesterol blood level concentrations close to those of normal individuals. A number of therapeutic strategies have been carried out in order to achieve hypercholesterolemia proper control. Simvastatin stands out by preventing cholesterol synthesis in the liver as Ezetimibe prevents intestinal cholesterol absorption. The lack of proper cholesterol control regarding the single use of Simvastatin and Ezetimibe enables the possibility of combining such drugs. Thus, the combination of Simvastatin and Ezetimibe remarkably decreases the concentrations of both cholesterol blood level and LDL. Therefore, we conclude that such combination represents the best therapeutic choice for patients who isolated statine does not reach a proper lipid profile.

KEYWORDS: Hyperlipidemia. Ezetimibe. Simvastatin. Cholesterol.

Introdução

A hiperlipidemia é um distúrbio do metabolismo no qual a lipidemia encontra-se elevada, particularmente o colesterol e os triglicerídeos (Tabela 1). Do ponto de vista clínico, a hipercolesterolemia é mais importante, devido a sua estreita relação com a obstrução das artérias; em seguida estão os triglicerídeos elevados, que têm maior importância como causadores de pancreatite e, em menor escala, dos processos degenerativos dos vasos (BERTOLINI; BAZOTTE, 2002).

As dislipidemias podem ocorrer em consequência da: a) elevação do colesterol total e da fração de lipoproteína

de baixa densidade (LDL)= hipercolesterolemia isolada; b) elevação dos triglicerídeos= hipertrigliceridemia isolada; c) elevação do colesterol e triglicerídeos= dislipidemia mista; d) redução da fração de lipoproteína de alta densidade (HDL) (TAKAHASHI; BAZOTTE, 2004).

A dislipidemia pode ser classificada em primária e secundária. A dislipidemia primária, de origem genética, subdivide-se em: a) monogênicas, causada por um defeito de um único gene, que variam desde doenças autossômicas dominantes, como as formas heterozigóticas de hipercolesterolemia familiar; b) poligênicas ou multifatoriais, causadas pela combinação de vários fatores genéticos e

* Coordenador do Curso de Especialização em Farmacologia – UNIPAR – Campus de Francisco Beltrão

** Especialista em Farmacologia – UNIPAR – Campus de Francisco Beltrão

*** Farmacêutico, graduado pela UNIPAR e Mestre em Ciências Farmacêuticas pela UEM

**** Doutor em Ciências/USP – Docente – DFF/UEM – Avenida Colombo 5790, CEP 87020-900, Maringá – PR e-mail: rbbazotte@uem.br

ambientais, quando a lipídemia de toda uma família se acha elevada, com alto risco de aterosclerose. A dislipídemia secundária é aquela causada por fatores ambientais como

dieta, medicamentos, doenças e idade (BERTOLINI; BAZOTTE, 2002).

Tabela 1: Valores de referência das taxas sanguíneas em adultos maiores que 20 anos

Parâmetros	Ótimo	Limítrofes	Altos
Colesterol Total	< 200 mg/dl	200 – 239 mg/dl	>240 mg/dl
LDL-Colesterol	< 100 mg/dl	130 – 159 mg/dl	>160 mg/dl
Triglicerídeos	< 150 mg/dl	150 - 200 mg/dl	> 200 mg/dl

Fonte: TAKAHASHI; BAZOTTE, 2004

A hipercolesterolemia é uma condição na qual a concentração plasmática de colesterol excede os valores de referência estabelecidos na Tabela 1. Concentrações elevadas de colesterol total e da fração LDL constituem importante fator de risco para o desenvolvimento da aterosclerose que, por sua vez, pode deflagrar a Doença Arterial Coronariana (DAC), cujo principal componente é o infarto agudo do miocárdio (IAM) e o acidente vascular cerebral (AVC) (SILVA et al., 2004). Por outro lado, estudos recentes demonstraram que a redução da colesterolemia pode diminuir ou evitar a ocorrência de DAC (TONKIN, 2001). Além disso, recomenda-se esta redução quando há fatores de risco como diabetes melittus (DM), hipertensão arterial e história familiar de aterosclerose (STEIN, 2002b).

A necessidade de uma terapia, na maioria das vezes, medicamentosa, tem sido comprovada através de estudos, cujos resultados demonstraram que a diminuição da colesterolemia total, associada à redução de LDL, pode diminuir a ocorrência de morbidade e mortalidade relacionadas à DAC (BERTOLINI; BAZOTTE, 2002).

Recentemente, surgiu a associação sinvastatina/ezetimiba. A estatina inibe a enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA redutase), bloqueando a síntese do colesterol hepático; enquanto a ezetimiba inibe a absorção intestinal do colesterol. Nesta revisão abordaremos os principais aspectos clínicos e farmacológicos desta associação.

Desenvolvimento

O colesterol é responsável por várias funções como, por exemplo, a formação de hormônios esteroidais. Provém de duas fontes: ingestão alimentar (via exógena) e síntese hepática (via endógena) (BERTOLINI; BAZOTTE, 2002).

O LDL, principal lipoproteína transportadora de colesterol, pode depositar-se gradativamente nas paredes internas de vasos sanguíneos, formando lesões ateroscleróticas, chamadas de ateromas. Estas placas consistem em depósitos de gorduras, principalmente colesterol, como também plaquetas, macrófagos, células musculares deterioradas e outros tecidos, na íntima das artérias de grande e médio calibre, reduzindo o fluxo de sangue. Alguns fragmentos destas placas podem desprender-se e obstruir vasos pequenos, levando ao IAM, AVC, doença vascular periférica, angina do peito, morte súbita e insuficiência cardíaca. As placas se tornam maiores e mais numerosas com a idade, especialmente em pessoas com dieta rica em colesterol (BERTOLINI; BAZOTTE, 2002).

O objetivo do tratamento das dislipidemias é a prevenção de complicações causadas pela aterosclerose, principalmente o IAM, hipertensão arterial e AVC. Com o uso de dieta e/ou de medicamentos que diminuem o LDL e aumentam o HDL, pode-se estabilizar o processo de aterosclerose ou mesmo reverter as placas já existentes (TAKAHASHI; BAZOTTE, 2004).

Inicialmente é necessário verificar se a dislipídemia está sendo acarretada por fatores secundários: DM, hipotireoidismo, alcoolismo, doenças obstrutivas hepáticas, algumas formas de doenças renais, menopausa e/ou uso de medicamentos (isotretinoína, diuréticos, estrógenos). O tratamento dessas causas básicas ou a retirada destes medicamentos podem auxiliar na normalização do perfil lipídico (BERTOLINI; BAZOTTE, 2002).

O tratamento inicial baseia-se em modificações no estilo de vida: o primeiro passo para o tratamento da hipercolesterolemia é aderir a uma dieta que seja capaz de manter um peso corporal normal e diminuir ao máximo a colesterolemia, através de uma alimentação pobre em gorduras saturadas e baixo teor de colesterol. Outro passo importante, é “atacar” os fatores agravantes: tabagismo, alcoolismo, sedentarismo, hipertensão, DM e hipotireoidismo.

Quando o tratamento não farmacológico não é eficaz, é necessária a introdução de terapia medicamentosa, que possibilite redução da colesterolemia. No entanto, ao introduzir o medicamento, a dieta alimentar deverá ser mantida (TAKAHASHI; BAZOTTE, 2004).

Os fármacos mais utilizados no tratamento da hipercolesterolemia são as estatinas. Tratam-se de inibidores competitivos da HMG-CoA redutase, que catalisa a conversão da HMG-CoA em ácido mevalônico. Ao ocorrer a redução intracelular de colesterol, ocorre estímulo para a formação de receptor LDL nas membranas celulares. O aumento desses receptores determina maior captação de LDL, diminuindo sua concentração no sangue. Já a ezetimiba age inibindo a absorção do colesterol na borda em escova dos enterócitos do intestino delgado, promovendo redução do aporte de colesterol do intestino para o fígado. Isso leva a uma diminuição do estoque de colesterol hepático e elevação da depuração do colesterol no sangue. A ezetimiba não afeta a absorção de triglicerídeos ou vitaminas lipossolúveis (BAYS et al., 2001).

Aspectos Clínicos e Farmacológicos da associação Ezetimiba/Sinvastatina

O ponto de partida para a idéia da associação de hipolipemiantes (estatinas, fibratos, resinas sequestradoras,

acipimox etc.) é o fato de apenas 20% dos pacientes com alto risco de DAC alcançarem sucesso com o emprego de um hipolipemiante isolado (STEIN, 2002b).

Dentre as opções de associação, havia até recentemente a opção colestipol/sinvastatina (SCHECTMAN; HIATT, 1996). Porém, o colestipol, uma resina seqüestradora, mesmo empregada isoladamente, além de interferir na absorção de vitaminas e fármacos lipossolúveis, apresentava efeitos colaterais indesejáveis, como a flatulência, o que levou ao abandono de seu uso (TAKAHASHI; BAZOTTE, 2004).

Em estudo realizado por Bays et al. (2001) com pacientes hipercolesterolêmicos, a ezetimiba, na dose de 10 mg/dia apresentou excelente efeito hipolipemiante, reduzindo o LDL em 18,5% (BAYS et al., 2001) com efeito máximo na dose de 20 mg/dia (STEIN, 2002b), sem efeitos colaterais significativos (DAVIDSON et al., 2002). Além disso, a ezetimiba promoveu redução da trigliceridemia em cerca de 5% nas doses de 5 mg e 10 mg (BAYS et al., 2001). Além disso, se o emprego isolado da ezetimiba já substituiu com vantagens as resinas seqüestradoras (colestiramina e colestipol), sua presença no lugar destas em associação às estatinas é ainda mais vantajosa, se considerarmos que a combinação ezetimiba/sinvastatina mostrou tolerabilidade semelhante ao emprego de sinvastatina isolada (DAVIDSON et al., 2002).

Ao inibir a absorção intestinal do colesterol, a ezetimiba reduz o aporte de colesterol ao fígado, enquanto a sinvastatina reduz a síntese hepática de colesterol. Juntos estes mecanismos distintos promovem redução complementar do colesterol (VASUDEVAN; JONES, 2005), ocorrendo potencialização do efeito da estatina (GEISS et al., 2005) com maior redução do LDL e elevação do HDL (DAVIDSON et al., 2002). Assim, com base nestes estudos, KASTELEIN (2003) propõe o emprego desta combinação em pacientes com LDL extremamente alto.

A inibição dupla causa uma redução mais efetiva de LDL-colesterol do que o uso isolado de estatina (DAVIDSON et al., 2002). Assim, as metas para o tratamento da LDL podem ser alcançadas mais facilmente, e podem ser evitados possíveis efeitos colaterais associados a altas doses de estatinas, particularmente a hepatotoxicidade e miopatia (TAKAHASHI; BAZOTTE, 2004).

Considerações Finais

Encontra-se estabelecido que dos efeitos indesejáveis da sinvastatina, os mais preocupantes e importantes são a miopatia e a hepatotoxicidade. Já, sua associação com ezetimibe permite a utilização de uma menor dose com menor risco destes efeitos colaterais. Além disso, com a associação é possível alcançar maior redução da colesterolemia do que com o emprego isolado de estatina. Portanto, é provável que nos próximos anos o emprego da associação aumente, na medida em que estas informações cheguem ao alcance dos profissionais de saúde que fazem a prescrição destes medicamentos.

Referências

- BAYS, H. E. et al. Effectiveness and tolerability of ezetimibe in patients with primary hypercholesterolemia: pooled analysis of two-phase II studies. *Clinical Therapeutics*, v. 23, n. 8, p. 1209-1230, 2001.
- BERTOLINI, G. L.; BAZOTTE, R. B. Fármacos Hipolipemiantes. In: CURI, R. et al. **Entendendo a gordura - os ácidos graxos**. Barueri: [s.n.], 2002, v. 1, p. 489-506.
- DAVIDSON, M. H. et al. Ezetimibe co administered with sinvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J. Am. Coll. Cardiol.* v. 40, n. 12, p. 2125-2134, 2002.
- GEISS, H. C. et al. Effects of ezetimibe on plasma lipoproteins in severely hypercholesterolemic patients treated with regular LDL-apheresis and statins. *Atherosclerosis*, v. 180, n. 1, p. 107-112, 2005.
- KASTELEIN, J. What future for combination therapies? *Int. Clin. Pract.* v. 134, p. 45-50, 2003. Supplement.
- SCHECTMAN, G.; HIATT, J. Dose-response characteristics of cholesterol-lowering drug therapies: Implication for treatment. *Ann. Inter. Med.* v. 125, p. 990-1000, 1996.
- SILVA, G. E. C. et al. Investigation of risk factors to coronary heart disease in two countryside Paranaense villages, Brazil. *Braz. Arch. Biol. Technol.* v. 47, n. 3, p. 387-390, 2004.
- STEIN, E. A. An investigative look: Selective cholesterol absorption inhibitors-embarking on a new standard of care. *Am. J. Manag Care*, v. 8, n.1, p. 36-39, 2002a.
- _____. Management of dyslipidemia in the high-risk patient. *Am. Heart J.* v. 144, n. 6, p. S43-S50, 2002b.
- TAKAHASHI, M. H.; BAZOTTE, R. B. Hipolipemiantes. In: DELUCIA, R.; OLIVEIRA-FILHO, R. M de. **Farmacologia integrada**. 2. ed. Rio de Janeiro: [s.n.], v. 1, p. 397-406, 2004.
- TONKIN, A. M. Clinical relevance of statins: Their role in secondary prevention. *Atherosclerosis*, v. 2, n. 1, p. 21-25, 2001.
- VASUDEVAN, A. R.; JONES, P. H. Effective use of combination lipid therapy. *Curr. Card. Rep.* v. 7, n. 6, p. 471-479, 2005.

Recebido em: 13/02/2006

Aceito em: 13/02/2007

Received on: 13/02/2006

Accepted on: 13/02/2007