



**10**

PONTOS-  
**CHAVE**  
ZETSIM

## A DISLIPIDEMIA

A dislipidemia é um importante fator de risco para o desenvolvimento de placas ateroscleróticas e doenças cardiovasculares<sup>1-3</sup>. Sabe-se que o risco cardiovascular é progressivamente maior à medida que se aumentam os níveis de LDL-colesterol e/ou de colesterol não-HDL. Por outro lado, a diminuição desses níveis está associada à redução de eventos cardiovasculares<sup>2,3</sup>.

Os níveis plasmáticos de colesterol são influenciados pela absorção externa de colesterol por meio da dieta e pela biossíntese de colesterol pelo organismo, especialmente pelo fígado<sup>4</sup>. A combinação ezetimiba/sinvastatina tem ação hipolipemiante nesses dois fatores de aumento do colesterol plasmático<sup>1,5</sup>.

## A COMBINAÇÃO EZETIMIBA/SINVASTATINA

Essas duas moléculas reúnem dois hipolipemiantes com mecanismos de ação diferentes e complementares<sup>1,5</sup>. Foi demonstrado que essa combinação oferece maior potência hipolipemiante e produz uma redução mais acentuada do LDL-colesterol e do colesterol não-HDL do que o uso isolado de estatinas, entre elas a sinvastatina, atorvastatina e rosuvastatina<sup>6-8</sup>.

De forma importante, a associação ezetimiba/sinvastatina mostrou eficácia na redução de eventos cardiovasculares maiores em estudos clínicos randomizados<sup>9-11</sup> com grande número de pacientes e em meta-análise<sup>12</sup>, o que comprova que a diminuição dos níveis de LDL-colesterol resulta em contenção de eventos clínicos<sup>9-12</sup>. A ezetimiba/sinvastatina é bem tolerada, com perfil de eventos adversos semelhante ao das estatinas utilizadas isoladamente<sup>5,8,12</sup>.

### 1 COMBINAÇÃO DE DOIS HIPOLIPEMIANTE COM AÇÃO DISTINTA PARA A REDUÇÃO DO COLESTEROL

A combinação ezetimiba/sinvastatina une dois fármacos com ação complementar. A ezetimiba inibe a absorção de colesterol pelo intestino delgado ao se ligar ao transportador Niemann-Pick C1 like 1 (NPC1L1)<sup>1,5</sup>. A sinvastatina inibe a enzima HMC-CoA redutase, que participa da síntese do colesterol<sup>1,5</sup>.

### 2 MAIOR REDUÇÃO DO LDL-COLESTEROL DO QUE COM A SINVASTATINA ISOLADA

Um estudo randomizado mostrou que a combinação ezetimiba/sinvastatina está associada a uma redução significativamente maior do LDL-colesterol do que a sinvastatina em monoterapia, após doze semanas de tratamento (-52,5% vs. -38,0%;  $p < 0,001$ )<sup>6</sup>. Esse efeito foi observado com todas as doses disponíveis ( $p < 0,001$  para todas as comparações)<sup>6</sup>. Com a dose de 10/10 mg de ezetimiba/sinvastatina, por exemplo, que foi comparada com a de 10 mg de sinvastatina, a redução foi de 44,5% com a combinação e 31,5% com a sinvastatina isolada ( $p < 0,001$ ). Com 10/40 mg e 40 mg, a redução foi de 55,3% e 40,0%, respectivamente ( $p < 0,001$ )<sup>6</sup>.

### 3 EFICÁCIA NA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

Em estudo randomizado e duplo-cego com 720 pacientes com hipercolesterolemia familiar, a ezetimiba/sinvastatina promoveu redução do LDL-colesterol de  $319 \pm 65$  mg/dl para  $141 \pm 52$  mg/dl em 24 meses de tratamento, sendo esta redução significativamente maior do que a obtida com a estatina isoladamente ( $p < 0,01$ )<sup>13</sup>. Em outros estudos, com 248 crianças com idade entre 10 e 17 anos e hipercolesterolemia familiar, a combinação ezetimiba/sinvastatina também promoveu maior redução do LDL-colesterol (-54% vs. -38%) e do colesterol não-HDL (-51% vs. -36%), após 33 semanas, do que a estatina isoladamente<sup>14</sup>.

### 4 MAIOR REDUÇÃO DO LDL-COLESTEROL E DO COLESTEROL NÃO-HDL DO QUE COM A ROSUVASTATINA

Um estudo randomizado e duplo-cego com mais de 600 pacientes mostrou que, em seis semanas, a combinação ezetimiba/sinvastatina 10/20 mg obteve destaque e redução significativamente maior do LDL do que a rosuvastatina 10 mg (-27,7% vs. -16,9%;  $p \leq 0,001$ ), e também do colesterol não-HDL (-23,4% vs. -14,0%;  $p \leq 0,001$ )<sup>7</sup>. Além disso, maior porcentagem de pacientes do grupo ezetimiba/sinvastatina atingiu níveis de LDL abaixo de 100 mg/dl (73% vs. 56%;  $p \leq 0,001$ ) e abaixo de 70 mg/dl (25% vs. 11%;  $p \leq 0,001$ ) em comparação com os do grupo rosuvastatina<sup>7</sup>. Em outro estudo, com quase 3 mil pacientes, a combinação ezetimiba/sinvastatina também promoveu maior redução do LDL-colesterol (56% vs. 52%;  $p < 0,05$ ) e do colesterol não-HDL (51% vs. 47%) do que a rosuvastatina ( $p < 0,05$ ), após seis semanas de tratamento<sup>14</sup>.

### 5 MAIOR POTÊNCIA DO QUE DOBRAR A DOSE DE ESTATINA NA REDUÇÃO DO LDL-COLESTEROL

Um estudo multicêntrico incluiu pacientes que apresentavam síndrome coronariana aguda e faziam uso de estatina. Esses pacientes foram randomizados para receber ezetimiba/sinvastatina 10/40 mg ou dobrar a dose da estatina já utilizada (incluindo sinvastatina, atorvastatina, rosuvastatina, pravastatina e lovastatina). Após seis semanas,

a combinação ezetimiba/sinvastatina promoveu uma redução de 27% do LDL, contra a diminuição de 4,2% observada entre os que dobraram a dose da estatina ( $p \leq 0,001$ )<sup>8</sup>. No grupo ezetimiba/sinvastatina, 59,8% dos pacientes atingiram níveis de LDL abaixo de 70 mg/dl, enquanto no grupo que dobrou a dose da estatina apenas 30,7% alcançaram esse parâmetro ( $p \leq 0,001$ )<sup>8</sup>.

### 6 REDUÇÃO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES

O estudo IMPROVE-IT reuniu pacientes que apresentavam síndrome coronariana aguda e tinham LDL-colesterol  $\leq 125$  mg/dl<sup>9</sup>. A associação ezetimiba/sinvastatina promoveu uma redução de 9% na incidência de eventos cardiovasculares maiores quando comparada ao placebo/sinvastatina (risco relativo [RR]: 0,91; intervalo de confiança [IC] 95%: 0,85-0,97;  $p = 0,007$ ). A maior redução verificada foi de infarto não fatal (RR: 0,7; IC 95%: 0,79-0,96;  $p = 0,004$ ) e de acidente vascular cerebral (AVC) não fatal (RR: 0,77; IC 95%: 0,65-0,93;  $p = 0,005$ )<sup>9</sup>.

### 7 MAIOR REDUÇÃO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES DO QUE A OBTIDA COM ESTATINAS DE ALTA POTÊNCIA EM PACIENTES DIABÉTICOS

Em um estudo retrospectivo com mais de 20 mil pacientes, observou-se que a incidência anual de eventos cardiovasculares maiores foi menor no grupo ezetimiba/sinvastatina do que no grupo estatinas (atorvastatina ou rosuvastatina) (2,61% vs. 3,02%;  $p = 0,047$ ), com razão de risco de 0,77 (IC 95%: 0,66-0,90) associada ao uso de ezetimiba/sinvastatina<sup>10</sup>.

### 8 REDUÇÃO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES EM DIABÉTICOS

Aproximadamente 5 mil pacientes diabéticos foram incluídos no estudo multicêntrico, randomizado, controlado e duplo-cego IMPROVE-IT. Observou-se uma redução absoluta de 5,5% de eventos cardiovasculares maiores em sete anos com a ezetimiba/sinvastatina, em comparação com o placebo/sinvastatina (razão de risco: 0,85; IC 95%: 0,78-0,94)<sup>11</sup>. O perfil de segurança foi semelhante ao observado nos indivíduos sem diabetes<sup>11</sup>.

### 9 A COMBINAÇÃO EM COMPRIMIDO ÚNICO MELHORA A ADESÃO

A adesão a certas estratégias de tratamento geralmente é reduzida, como ocorre com as terapias hipolipemiantes, e em especial em pacientes com outros fatores de risco associados. Desse modo, a combinação de diferentes medicamentos em uma menor quantidade de comprimidos contribui para o aumento da aderência ao tratamento a médio prazo<sup>15</sup>.

### 10 SEGURANÇA

Os estudos comparativos entre a ezetimiba/sinvastatina e as estatinas usadas isoladamente mostraram que a incidência de efeitos adversos é semelhante nas duas situações<sup>5</sup>. No estudo que comparou o uso da ezetimiba/sinvastatina com a dose dobrada de diferentes estatinas, não houve diferença quanto à incidência de efeitos adversos entre os grupos, inclusive aumento de transaminases hepáticas e mialgia<sup>8</sup>. Esse perfil de segurança foi confirmado em uma meta-análise com mais de 30 mil pacientes<sup>12</sup>.

#### Referências Bibliográficas:

1. Lyseng-Williamson KA. Ezetimibe/sinvastatin: a guide to its clinical use in hypercholesterolemia. Am J Cardiovasc Drugs 2012;12(1):49-56.
2. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010; 376:1670-1681.
3. Xavier H. T., Izar M. C., Faria Neto J. R., et al. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. Arq Bras Cardiol 2013;101(4):Suppl 1.
4. Endo A. A historical perspective on the discovery of statins. Proc. Jpn. Acad. 2010;86:484-493.
5. Gryn SE, Hegele RA. Ezetimibe plus simvastatin for the treatment of hypercholesterolemia. Expert Opin Pharmacother. 2015;16(8):1255-62.
6. Pearson T, Ballantyne C, Sisk C, Shah A, Veltri E, Maccubbin D. Comparison of effects of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin versus atorvastatin in reducing C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels. Am J Cardiol. 2007;99(12):1706-1713.
7. Farnier M, Aversa M, Missault L, Vaverkova H, Viigimaa M, Massaard R, Vandormael K, Johnson-Levonas AO, Brudi P. Lipid-altering efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/20 mg compared with rosuvastatin 10 mg in high-risk hypercholesterolaemic patients inadequately controlled with prior statin monotherapy - The IN-CROSS study. Int J Clin Pract. 2009;63(4):547-59.
8. Reckless JP, Henry P, Pomykaj T, Lim ST, Massaard R, Vandormael K, Johnson-Levonas AO, Lis K, Brudi P, Allen C. Lipid-altering efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/40 mg compared with doubling the statin dose in patients admitted to the hospital for a recent coronary event: the INFORCE study. Int J Clin Pract. 2008;62(4):539-54.
9. Murphy SA, Cannon CP, Blazing MA, et al. Reduction in Total Cardiovascular Events With Ezetimibe/Simvastatin Post-Acute Coronary Syndrome: The IMPROVE-IT Trial. J Am Coll Cardiol. 2016;67(4):353-361.
10. Chang SH, Wu LS, Lee CH, et al. Simvastatin-ezetimibe combination therapy is associated with a lower rate of major adverse cardiac events in type 2 diabetics than high potency statins alone: A population-based dynamic cohort study. Int J Cardiol. 2015;190:20-5.
11. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, et al. Benefit of Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus: Results From IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). Circulation. 2018;137(15):1571-1582.
12. Thomopoulos C, Skalis G, Michalopoulou H, Tsioufis C, Makris T. Effect of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering by Ezetimibe/Simvastatin on Outcome Incidence: Overview, Meta-Analyses, and Meta-Regression Analyses of Randomized Trials. Clin Cardiol. 2015;38(12):763-9.
13. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwiderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF, Visseren FL, Sijbrands EJ, Trip MD, Stein EA, Gaudet D, Duivenvoorden R, Veltri EP, Marais AD, de Groot E; ENHANCE Investigators. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. N Engl J Med. 2008;358(14):1431-43.
14. Anvisa. Bula Zetsim. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pnTransacao=8029482014&pldAnexo=2219148](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pnTransacao=8029482014&pldAnexo=2219148). Acesso em julho/2018
15. Lellamo F et al. Practical Applications for Single Pill Combinations in the Cardiovascular Continuum. Card Fail Rev. 2017;3(1):40-45