

SIMPÓSIO EZETIMIBE

UM NOVO PARADIGMA NO TRATAMENTO DAS DISLIPIDEMIAS: INIBIÇÃO DA ABSORÇÃO INTESTINAL DO COLESTEROL



ABERTURA

Dra. Tânia L. R. Martinez (foto)
Instituto do Coração (InCor) –
HC- FMUSP

CONFERÊNCIA

Ezetimibe – Um Novo Mecanismo de Ação no Tratamento das Dislipidemias
Dr. Stephen Turley
Southwestern Medical Center –
Dallas, Texas, EUA

DEBATEDORES

Dr. Edgard Pessoa de Mello, Recife, PE
Dr. Emilio Moriguchi, Porto Alegre, RS
Dr. Francisco Fonseca, São Paulo, SP
Dr. José Francisco K. Saraiva, Campinas, SP
Dr. Hermes T. Xavier, Santos, SP
Dr. Marcelo C. Bertolami, São Paulo, SP
Dr. Protásio Lemos da Luz, São Paulo, SP
Dr. Sérgio Kaiser, Rio de Janeiro, RJ



Para introduzir, entre nós, discussões sobre os benefícios da redução da absorção intestinal de colesterol como forma de reduzir ainda mais as taxas de LDL-colesterol e de outras frações aterogênicas dos lípides sanguíneos, em novembro de 2002 foi realizado, na capital paulista, o Simpósio Internacional “Ezetimibe – Um Novo Paradigma no Tratamento das Dislipidemias: Inibição da Absorção Intestinal do Colesterol”.

Na abertura, a coordenadora, Dra. Tânia Martinez, Presidente do Departamento de Aterosclerose da SBC, apresentou os dados do “L-TAP–Lipid Treatment Assessment Project”, mostrando que, grande proporção de pacientes de risco, nos Estados Unidos, permanece sem atingir as metas lipídicas (LDL-C) propostas pelo Programa Nacional de Educação sobre Colesterol (NCEP):

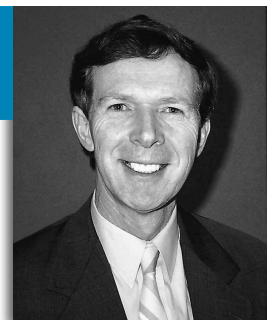
- foram estudados 1.460 pacientes com DAC;
- 95% dos médicos envolvidos na pesquisa relataram conhecer as Diretrizes recomendadas;
- mas somente 18% dos pacientes estavam sendo tratados dentro das recomendações estabelecidas.

Um dos principais desafios, disse ela, está associado com as dificuldades encontradas por muitos pacientes em atingir as metas propostas. As vastatinas, embora sabidamente eficazes, não devem ser utilizadas em doses excessivamente elevadas, pois, além de não propiciarem reduções correspondentes aos aumentos posológicos, passam a oferecer riscos maiores de eventos adversos. Daí, complementou a Dra. Tânia Martinez, a importância da introdução de um fármaco como o ezetimibe – que atua na redução específica da absorção intestinal de colesterol, contribuindo para diminuir os níveis de LDL-colesterol –, como monoterapia ou principalmente em associação com inibidores da síntese hepática de colesterol, a exemplo das vastatinas.

A apresentação do tema foi feita pelo Dr. Stephen Turley, pesquisador australiano radicado nos Estados Unidos, no Southwestern Medical Center, Dallas, Texas, seguindo-se ampla sessão de debates com especialistas convidados de diferentes partes do Brasil.



EZETIMIBE – UM NOVO MECANISMO DE AÇÃO NO TRATAMENTO DAS DISLIPIDEMIAS



Dr. Stephen Turley
Southwestern Medical Center – Dallas, Texas, EUA

Está bem demonstrado que os dois principais fatores que regulam a concentração sanguínea de LDL-C são a quantidade de VLDL circulante e o número de receptores de LDL nas células hepáticas. Sabe-se também que o grande centro de processamento do colesterol é o fígado, que metaboliza tanto o colesterol proveniente de tecidos extra-hepáticos como o colesterol absorvido no intestino e transportado sob a forma de quilomícrons.

Parte do colesterol metabolizado é excretada pela bile, mas uma proporção significativa é integrada à VLDL-C e, posteriormente, à LDL-C, indicando, portanto, que o colesterol decorrente da absorção intestinal pode resultar em aumento dos níveis plasmáticos de LDL-C.

REDUTORES DE COLESTEROL COM AÇÃO INTESTINAL

Entre os fármacos já conhecidos que contribuem para reduzir as taxas de colesterol por efeito em nível intestinal, citam-se, sobretudo, os seqüestrantes dos ácidos biliares, como a colestiramina, colestipol e o colesevelam. Seu uso, no entanto, tem sido limitado pelo risco de importantes efeitos adversos.

Com a evolução das pesquisas, chegou-se à síntese dos inibidores seletivos da absorção intestinal de colesterol, representados por ezetimibe.

EZETIMIBE: PERFIL ÓTIMO PARA AÇÃO INTESTINAL

Ezetimibe apresenta características farmacológicas próprias do fármaco ideal para reduzir a absorção intestinal de colesterol:

■ seletividade:

- bloqueia especificamente a absorção de colesterol pelas vilosidades intestinais,
- não interfere na absorção de outras gorduras, de vitaminas lipossolúveis ou de outros agentes medicamentosos;

■ vantagens farmacológicas relevantes:

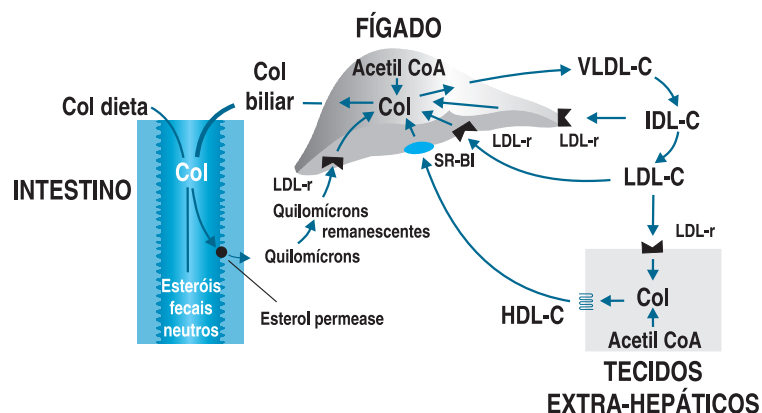
- circulação enteroepática, com mínima exposição sistêmica;
- esquema posológico cômodo, em administração única diária;

- perfil de segurança e tolerabilidade favorável, com baixo risco de efeitos adversos;

- **apresenta efeito aditivo (ou sinérgico)**, quando utilizado em combinação com redutores de colesterol com outro mecanismo de ação, como as vastatinas, que atuam inibindo a síntese hepática de colesterol.

O uso de ezetimibe associado a uma vastatina, como a sinvastatina, justifica-se plenamente, uma vez que, com a diminuição da absorção intestinal, compensatoriamente, o fígado passa a sintetizar maior volume de colesterol para equilibrar a homeostase. Desse modo, embora sua utilização como monoterapia reduza a absorção intestinal de colesterol em cerca de 54%, a eficácia do tratamento em termos de redução dos níveis sanguíneos de LDL-colesterol é significativamente maior com a administração associada de uma vastatina. Ao inibir a síntese hepática de colesterol, a vastatina, mesmo em doses baixas, bloqueia o mecanismo compensatório citado, possibilitando reduções mais acentuadas das taxas de LDL-C.

Visão geral do transporte de colesterol



Ezetimibe é um redutor de colesterol inteiramente novo, que bloqueia a absorção intestinal de colesterol ao agir especificamente na borda em escova da membrana das células intestinais. Os dados de estudos clínicos indicam que ezetimibe é muito bem tolerado, com baixo risco de eventos adversos.



DEPOIMENTOS



No decorrer do simpósio, houve espaço para trocas animadas de experiências entre os participantes, como mostra esse encontro do **Dr. Emilio Moriguchi** (à esq.) e da **Dra. Tânia Martinez** com o conferencista, **Dr. Stephen Turley**, dos Estados Unidos, e o **Dr. Protásio Lemos da Luz**, Diretor da Unidade Clínica de Aterosclerose do InCor – HC-FMUSP. O Dr. Lemos da Luz ressalta que ezetimibe é certamente uma droga com potencial terapêutico importante no tratamento das dislipidemias, sobretudo quando utilizada em associação com uma vastatina, a exemplo da sinvastatina. Afinal, trata-se da combinação de fármacos com mecanismos diferentes de ação: ezetimibe atua nas vilosidades intestinais, reduzindo especificamente a absorção de colesterol, enquanto as vastatinas inibem a síntese hepática de colesterol. Compreende-se, portanto, finaliza o Dr. Lemos da Luz, que tal associação permitirá reduções mais acentuadas da colesterolemia, sem necessidade de aumento das doses da vastatina utilizada.



Ao lado da **Dra. Neusa Forti**, do InCor – HC-FMUSP, o **Dr. Armênio C. Guimarães** (à dir.), Professor Titular da UFBA, ressalta que ezetimibe completa um ciclo de controles dos mecanismos que contribuem para a elevação dos níveis de colesterol, beneficiando sobretudo os pacientes com hipercolesterolemia relacionada à maior absorção de colesterol. Complementando, o **Dr. Jayme Diamant** (à esq.), do InCor – HC-FMUSP, assinala que ezetimibe deve ser principalmente associado a redutores de colesterol com outros mecanismos de ação diferentes, entre os quais as vastatinas têm sido empregadas. Não há dados sobre associação com fibratos. Ambos ressaltam também a necessidade de estudos sobre segurança e tolerabilidade a longo prazo e avaliações de farmacoeconomia.



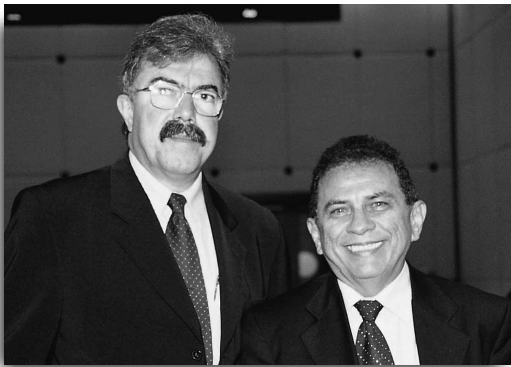
O **Dr. Felipe Simão**, de Florianópolis, SC, Presidente eleito da Sociedade Brasileira de Cardiologia para a próxima gestão, ressalta que os dados disponíveis sobre a eficácia e o perfil de segurança/tolerabilidade de ezetimibe permitem afirmar que se trata de um fármaco que poderá modificar os esquemas habituais para redução da colesterolemia, com a incorporação do uso rotineiro de um inibidor da absorção intestinal de colesterol.



Junto com o **Dr. Marcelo W. Montera**, também do Rio de Janeiro, o **Dr. Sérgio E. Kaiser** (à esq.), Professor Assistente de Clínica Médica da Clínica de Hipertensão – UERJ, salienta que as metas recomendadas pelas Diretrizes para redução da colesterolemia não são fáceis de ser atingidas por uma proporção significativa de pacientes. Além disso, duplicar a dose de uma vastatina, por exemplo, não significa duplicar seu efeito redutor de LDL-colesterol. Assim, ao inibir a absorção de colesterol por um mecanismo diferenciado, o ezetimibe constitui um agente seguro, bem tolerado e sinérgico à ação de vastatinas, como a sinvastatina, propiciando reduções mais expressivas de LDL-C, mesmo com doses baixas de tais fármacos.



Segundo o **Dr. Abraão Afiune Neto**, da Universidade Federal de Goiás, ezetimibe será útil quando não se conseguir controlar os níveis elevados de colesterol e triglicérides. Associado a uma vastatina, pode-se diminuir a dose para aqueles que precisam de posologias mais altas, com diminuição dos efeitos colaterais.



Acompanhado pelo **Dr. José Bonifácio Barbosa** (à dir.), de São Luís, Maranhão, o **Dr. Edgard Pessoa de Mello**, Professor de Cardiologia da Universidade de Pernambuco, e Cardiologista do Hospital do Coração, Recife, PE, explica que, desde a apresentação dos primeiros trabalhos de ezetimibe em Cancún, México, tornou-se evidente que se tratava de uma droga bem tolerada e útil no tratamento das dislipidemias. Seu uso concomitante permitirá potencializar o efeito das vastatinas, abrindo a possibilidade de os pacientes atingirem as metas recomendadas, sem aumento de doses. Com tal combinação, as vastatinas, a exemplo da sinvastatina (princípio ativo de Zocor®), poderão ser administradas em doses mais baixas e ainda assim produzirem reduções ainda mais significativas de LDL-C.



Para o **Dr. José Francisco Kerr Saraiva**, Chefe do Serviço de Cardiologia do Hospital da Pontifícia Universidade Católica de Campinas, grande parte dos pacientes hipercolesterolêmicos não atinge as metas lipídicas recomendadas. Assim, o desenvolvimento de um produto com reduzida ação sistêmica e com índice muito pequeno de efeitos adversos, como ezetimibe, associado ao uso de outros fármacos hipolipemiantes, descortina um novo horizonte para o alcance das metas lipídicas que não eram atingidas, apesar do uso de altas doses dos medicamentos redutores de colesterol.



Na companhia dos **Drs. Marcus B. Malachias** (à esq.), de Belo Horizonte, MG, e **Emilio Moriguchi**, de Porto Alegre, RS, o **Dr. Marcelo C. Bertolami** (à dir.), Chefe da Seção Médica do Departamento de Dislipidemias do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, lembra que, com a introdução de ezetimibe, será possível atingir as metas propostas sem necessidade de elevar as doses de vastatinas. Além disso, particulariza o **Dr. Bertolami**, os dados dos estudos já realizados ou em andamento têm demonstrado que ezetimibe é muito bem tolerado, com baixo risco de efeitos adversos.



O **Dr. Otávio Rizzi Coelho** (à dir.), Coordenador da Disciplina de Cardiologia da UNICAMP, enfatiza que essa nova classe representada por ezetimibe vem preencher uma necessidade de pacientes que evoluem com hipercolesterolemia e não respondem ao uso isolado de vastatinas e/ou de outros redutores de colesterol. Para o **Dr. Antonio Carlos Palandri Chagas**, Professor Livre-Docente da FMUSP, é fascinante conhecer uma droga como ezetimibe, que, mesmo não tendo seu mecanismo de ação totalmente esclarecido, leva a importantes reduções do colesterol, sobretudo em combinação com uma vastatina.



O Presidente do 10º Congresso do Departamento de Aterosclerose da SBC e Professor de Moléstias Cardiovasculares da Faculdade de Medicina de Santos (UNILUS), **Dr. Hermes Xavier**, acredita que a vinda do ezetimibe vai proporcionar uma solução inovadora e eficaz, que, em combinação com as vastatinas, reduzirá ainda mais o LDL-C, aumentando o HDL-C e reduzindo os triglicérides, possibilitando o alcance das metas lipídicas tanto em pacientes recém-diagnosticados como naqueles que, em tratamento, têm dificuldade de atingir os níveis lipídicos adequados.

