

Nome Químico: 1-(4-fluorofenil)-3(R)-[3-(4-fluorofenil)-3(S)-hidroxipropil]-4(S)-(4-hidroxifenil)-2-azetidiona

Uso: Interno

FM: C₂₄H₂₁F₂NO₃

Fator de Correção: Não se aplica

PM: 409.42

Fator de Equivalência: Não se aplica

EZETIMIBA

REDUTOR DE COLESTEROL – HIPOLIPEMIANTE

Ezetimiba é ativa e potente por via oral e apresenta mecanismo de ação exclusivo, que difere de outras classes de compostos redutores do colesterol (por exemplo: vastatinas, sequestrantes de ácidos biliares [resinas], derivados do ácido fíbrico e fitosteróis).

A **Ezetimiba** localiza-se na borda em escova dos enterócitos do intestino delgado, onde inibe a absorção do colesterol, promovendo redução do aporte de colesterol do intestino para o fígado. Isto leva à redução do estoque de colesterol hepático e ao aumento da depuração do colesterol sanguíneo. A **Ezetimiba** não aumenta a excreção de ácido biliar (como os sequestrantes de ácidos biliares) e não inibe a síntese hepática de colesterol (como as vastatinas).

Em um estudo clínico de 2 semanas que envolveu 18 pacientes hipercolesterolêmicos, a **Ezetimiba** inibiu a absorção intestinal de colesterol em 54% quando comparado ao placebo; ao inibir a absorção do colesterol intestinal, a **Ezetimiba** reduz o aporte de colesterol para o fígado. As vastatinas reduzem a síntese hepática de colesterol. Juntos, estes mecanismos distintos promovem redução complementar do colesterol. Administrada com uma vastatina, reduz o colesterol total (C-total), o colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), a apolipoproteína B (Apo B) e os triglicérides (TG) e aumenta o colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-C) em pacientes com hipercolesterolemia mais do que cada tratamento isoladamente.

Estudos clínicos demonstram que níveis elevados de colesterol total, LDL-C e Apo B – o principal constituinte proteico da LDL – promovem a aterosclerose humana. Além disso, níveis reduzidos de HDL-C estão associados ao desenvolvimento de aterosclerose. Estudos epidemiológicos estabeleceram que a morbidade e a mortalidade cardiovasculares variam diretamente com o nível de colesterol total e de LDL-C e inversamente com o nível de HDL-C. A exemplo do LDL, lipoproteínas ricas em TG e enriquecidas com colesterol, incluindo as lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL) e as lipoproteínas de densidade intermediária (IDL) e remanescentes, também podem promover aterosclerose.

Inúmeros estudos pré-clínicos foram realizados para determinar a seletividade da **Ezetimiba** na inibição da absorção do colesterol. A **Ezetimiba** inibiu a absorção do [¹⁴C]-colesterol sem exercer efeito sobre a absorção de TG, ácidos graxos, ácidos biliares, progesterona, etinilestradiol ou vitaminas lipossolúveis A e D.

Recomendação de uso

O paciente deve iniciar uma dieta redutora de colesterol padrão antes de receber **Ezetimiba** e deve mantê-la durante o tratamento. É empregado na dose de 10 mg/dia e não apresenta os sintomas de desconforto gastrointestinal observados com as resinas. Pode ser administrado em qualquer horário do dia, independentemente dos alimentos. É usado preferencialmente em associação com estatinas. Seu uso em crianças com mais de 10 anos de idade já foi aprovado, nos Estados Unidos, para hipercolesterolemia grave.

Ação

É um inibidor da absorção intestinal do colesterol. Seu mecanismo de ação é diferente dos outros hipolipemiantes.

Reduz os níveis de colesterol (LDL) e triglicérides no sangue. Pode ser administrado isoladamente quando outras medicações para reduzir o colesterol não são toleradas, ou em

conjunto com estatinas (p.ex. ezetimiba/sinvastatina) quando os níveis de colesterol não são adequadamente controlados somente com estatinas.

Aplicações

1) Hipercolesterolemia Primária

Ezetimiba administrada em associação a um inibidor da enzima HMG-CoA redutase (vastatina) ou isoladamente, está indicado como terapia adjuntiva à dieta para a redução do colesterol total elevado (C-total), colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), apolipoproteína B (Apo B) e triglicérides (TG) e para aumentar o colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C) em pacientes com hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica e não familiar).

2) Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica (HFHo)

Ezetimiba administrada em associação com uma vastatina, está indicado para a redução dos níveis elevados de colesterol total e LDL-C em pacientes com HFHo. Os pacientes também poderão receber tratamentos adjuvantes (por exemplo, aferese de LDL).

3) Sitosterolemia Homozigótica (Fitosterolemia)

Ezetimiba está indicada para a redução dos níveis elevados de sitosterol e campesterol em pacientes com sitosterolemia familiar homozigótica.

Farmacocinética

A **Ezetimiba** tem a característica de ser rapidamente captada pelas células intestinais após ingestão oral quando passa a sofrer processo de glucuronidação na parede intestinal originando um metabólito glucuronídeo farmacologicamente ativo. Nesta forma ela é absorvida e atinge concentração plasmática máxima cerca de 1 hora após, quando então é captada pelo fígado e retorna à luz intestinal onde vai permanecer na borda vilosa dos enterócitos, bloqueando a captação dos esteróis.

Sua meia vida plasmática apresenta uma variabilidade de duração efetiva idade-dependente, alcançando maior permanência plasmática nos indivíduos mais idosos. Entretanto, apesar do discreto aumento da sua absorção quando ingerida conjuntamente com a alimentação, não se observou diferenças da concentração plasmática de **Ezetimiba** com o índice de massa corporal ou mesmo com o sexo dos indivíduos. Além disto, o reconhecimento de picos plasmáticos sucessivos do fármaco sugerem fortemente a possibilidade de haver uma recirculação enterohepática. Estes fatores dificultam uma determinação precisa de sua meia vida efetiva que se estima estar entre 28-30 horas permitindo a sua administração numa única dose diária. A eliminação da **Ezetimiba** e do seu derivado glucuronídeo se realiza principalmente por via fecal (80%) e uma pequena porcentagem (11%) pelo sistema renal. Pacientes com déficit de função renal podem apresentar diminuição da excreção da **Ezetimiba** sem que isto modifique significativamente sua concentração plasmática máxima. O fato do seu metabolismo não incluir as enzimas citocromo P450 confere a este fármaco baixo risco de interação medicamentosa. Soma-se a esta propriedade que a **Ezetimiba** não interfere na absorção de triglicérides, de vitaminas lipossolúveis e de hormônios componentes de contraceptivos ou de reposição hormonal além de não alterar a ação anticoagulante das varfarinas, a ação glicêmica dos hipoglicemiantes orais ou mesmo a absorção dos digitálicos.

Reações adversas

- ✓ Alterações do Sistema Nervoso (Cefaleia);
- ✓ Alterações gastrointestinais (dores abdominais, diarreia, flatulência e náuseas).
- ✓ Além disso, foram relatados os seguintes efeitos adversos no uso geral: reações alérgicas (que podem requerer tratamento imediato) incluindo inchaço da face, lábios, língua e/ou garganta que possa causar dificuldade para respirar ou engolir, e erupções cutâneas, urticárias, dores articulares, dores musculares, alterações em alguns exames laboratoriais de sangue, problemas no fígado, inflamação no pâncreas, náuseas, cálculos na vesícula biliar e inflamação da vesícula biliar.

Contra-indicações

A administração associada à estatina está contra-indicada durante a gravidez e amamentação;

Interações medicamentosas

- ✓ Hipersensibilidade à **Ezetimiba**;
- ✓ Os fibratos alteram a farmacocinética da **Ezetimiba**. A sua associação não está recomendada;
- ✓ No caso da **Ezetimiba** ser associada a uma estatina deverá ser feito controle da função hepática.

Excipientes compatíveis

Celulose microcristalina, lactose monoidratada, estearato de magnésio.

Referências Bibliográficas

1. Ezetimiba - farmacocinética e terapêutica. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2005002400006>. Acesso em: 01/12/2007.
2. <http://fs.unb.br/bulasdecardiologia/bulas/E/ezetimiba.pdf>
3. http://www.pdamed.com.br/bulanv/pdamed_0001_00199_01000.php
4. Ezetimiba. Revista Sacylime. N°1, 2004.
5. The Merck Index, 2001.

Última atualização: 16.07.2012 DP