



**Papel
da associação
rosuvastatina
e ezetimiba na**

**hipercolesterolemia
familiar**



Prof. Dr. Raul D. Santos
CRM-SP: 57.825

Accesse o QR Code com
seu *smartphone* e assista
ao vídeo deste artigo



Libbs
Porque se trata da vida

Papel da associação rosuvastatina e ezetimiba na

hipercolesterolemia familiar



Prof. Dr. Raul D. Santos

CRM-SP: 57.825

Professor associado do departamento de Cardiopneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP)
Diretor da Unidade Clínica de Lipídes do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP)
Pesquisador da Academic Research Organization do Hospital Israelita Albert Einstein
Presidente da Sociedade Internacional de Aterosclerose (IAS – International Atherosclerosis Society)

Introdução

A hipercolesterolemia familiar (HF) é uma doença genética autossômica dominante, que reduz o catabolismo da lipoproteína de alta densidade (LDL, do inglês *low density lipoprotein*), sendo caracterizada por valores elevados do colesterol LDL (LDL-c) no sangue, geralmente desde o nascimento.¹ A elevação do LDL-c leva ao aparecimento de doença aterosclerótica coronária (DAC) precoce (usualmente 15 a 20 anos antes) e mais frequente (10 a 13 vezes) do que na população em geral. Pelo seu caráter genético autossômico dominante, a HF também cursa com história familiar de dislipidemia e DAC precoce em parentes de primeiro grau.^{2,3} Recentes metanálises de estudos observacionais estimam que a HF em sua forma heterozigótica afete cerca de 1:310 indivíduos na população em geral.^{2,3} Contudo, nas famílias afetadas, a frequência é normalmente de 1:2 indivíduos.¹

A HF é classificada em duas formas: **1)** a forma heterozigótica, quando apenas um alelo, geralmente do gene do receptor da LDL (LDLR), é afetado, o que leva a aumentos do LDL-c de duas a três vezes os valores normais; **2)** a forma homozigótica, com frequência de 1 caso para 300.000 a 1.000.000 de pessoas; geralmente é causada por variantes de perda de função de dois alelos do LDLR.¹ Os portadores de HF homozigótica costumam apresentar valores de LDL-c quatro a cinco vezes acima do normal e desenvolvem xantomas cutâneos e tendinosos antes dos 10 anos de idade, e aterosclerose difusa entre a primeira e a segunda década de vida. Além disso, é caracterizada pelo desenvolvimento de estenose/insuficiência da valva aórtica ou estenose da região supra-aórtica.¹

“Um fato importante é que a associação de estatina com a ezetimiba é muito importante para a redução do LDL-c na HF.²²”

Em razão da gravidade da dislipidemia e do elevado risco cardiovascular para a maior parte dos portadores de HF, será necessário o uso de doses elevadas de estatinas potentes, como a rosuvastatina, e em associação com outros medicamentos, como ezetimiba e inibidores de pró-proteína convertase subtilisina kexina tipo 9 (PCSK9, do inglês *proprotein convertase subtilisin-kexin type 9*), para se obter reduções adequadas do LDL-c.⁴ Os tratamentos deverão ser iniciados o mais precocemente possível e de forma intensiva.

Diagnóstico da HF e sua genética

Suspeita-se do diagnóstico de HF, geralmente, quando os valores de LDL-c são superiores a 190 mg/dL em adultos e 160 mg/dL em crianças e adolescentes. Além disso, há história familiar de DAC precoce (< 55 e 65 anos em familiares de primeiro grau dos sexos masculino e feminino) e de dislipidemia. Contudo, como a maioria dos indivíduos com hipercolesterolemia grave não tem HF, são necessários outros critérios para confirmar o diagnóstico.⁵ Devem-se afastar causas de dislipidemia secundária, como hipotireoidismo, síndrome nefrótica e colestase. No Brasil, adotam-se os critérios da Rede de Clínicas Holandesas de Lípidos (DLCN, do inglês *Dutch Lipid Clinic Network*) para o diagnóstico da HF.⁶ Estes baseiam-se em valores de colesterol do caso índice e de seus familiares, na presença ou não de xantomas tendinosos ou arco corneal (depósitos de colesterol em tecidos), na história pessoal ou familiar de doença aterosclerótica e no encontro de uma variante genética causadora de HF.

O ideal é que pessoas com suspeita de HF tenham o diagnóstico molecular comprovado. Classicamente, o fenótipo é causado por variantes nos genes do LDLR, apolipoproteína B (APOB) e PCSK9.¹ Pacientes podem ser homozigotos para a mesma variante no mesmo gene (homozigotos verdadeiros) ou ter duas variantes diferentes no mesmo gene (heterozigotos compostos), ou ter o fenótipo em decorrência de variantes de genes diferentes (duplo-heterozigotos). No caso das formas homozigóticas, um quarto gene, o da proteína adaptadora do LDLR (LDLRAP-1, do inglês *low-density lipoprotein receptor adapter protein 1*), também pode estar envolvido, causando hipercolesterolemia autossômica recessiva que tem fenótipo similar. A grande maioria dos casos será causada por defeitos no gene LDLR, para o qual já foram descritas mais de 2.300 variantes diferentes.⁷ O fenótipo da HF homozigótica precisa ser distinguido do fenótipo da sitosterolemia e da deficiência da lipase ácida lisossomal.

Fato importante é que, mesmo em pessoas com hipercolesterolemia grave (LDL-c > 190 mg/dL), a presença de um defeito genético monogênico como o da HF implica um risco relativo de doença coronária quatro vezes maior.⁵ Isso decorre de elevações do LDL-c desde o nascimento em portadores de HF e da exposição ao LDL-c alto precocemente, diferentemente dos casos de hipercolesterolemia poligênica, que em geral ocorre na vida adulta.⁵ Daí a necessidade de diagnóstico e tratamento precoce em portadores de HF.

Além do diagnóstico do caso índice, é necessária também a identificação dos familiares afetados; considerando-se a herança autossômica dominante na HF, um em cada dois parentes de primeiro grau do caso índice serão afetados. Logo, é de extrema importância avaliar o colesterol dos parentes de primeiro grau, inclusive de crianças e adolescentes. No caso da HF homozigótica, ambos os pais terão a forma heterozigótica e existe alta taxa de consanguinidade nessas famílias. Depois da avaliação dos parentes de primeiro grau, deverão ser avaliados os de segundo grau e assim por diante, no que se denomina triagem em cascata.¹ No Brasil, o programa “Hipercol Brasil”, realizado pelo Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), já avaliou milhares de indivíduos suspeitos de HF e identificou um grande número de familiares afetados que não sabiam ter colesterol alto, o que levou ao tratamento de pessoas assintomáticas, mas que tinham risco cardiovascular elevado.⁸

Doença cardiovascular na HF

Segundo dados oriundos de estudo na época em que não havia terapia hipolipemiante adequada, 50% dos homens heterozigotos desenvolveram doença arterial coronária antes dos 50 anos e 100%, aos 70 anos.⁹ Já entre as mulheres heterozigóticas, 12% tiveram alguma manifestação de doença coronária aos 50 anos e 74%, aos 70 anos. Cerca de 85% dos homens e 50% das mulheres com HF heterozigótica terão um evento cardiovascular antes dos 65 anos de idade.¹⁰ Mesmo em crianças e adolescentes com HF heterozigótica, já se pode detectar precocemente aumento significativo da espessura da camada íntima-média das artérias carótidas.¹¹ O território coronário é o mais atingido, seguido pelo território arterial

periférico e, mais raramente, o cerebrovascular.¹² Nos casos de HF homozigótica, a doença cardiovascular aterosclerótica pode se manifestar entre a primeira e a segunda década de vida.¹

Obviamente, indivíduos com manifestação prévia de doença aterosclerótica e aqueles com HF homozigótica são os de maior risco para eventos e morte cardiovascular.¹⁰ É importante, contudo, salientar que o risco de doença aterosclerótica na HF depende não somente da elevação do LDL-c (valores > 310 mg/dL ou início do tratamento depois dos 40 anos de idade geralmente indicam risco cardiovascular bem mais alto), mas também de outros fatores, como sexo masculino, tabagismo, hipertensão arterial sistêmica, *diabetes mellitus*, colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-c, do inglês *high density lipoprotein cholesterol*) baixo, obesidade, doença renal crônica e elevação das concentrações da lipoproteína (a) (Lp[a]). Quanto maior o número de fatores coexistentes, maior será consequentemente o risco.⁴

A tabela 1 mostra a classificação do risco cardiovascular e as metas terapêuticas para portadores de HF de acordo com o painel de consenso da Sociedade Internacional de Aterosclerose (IAS, do inglês *International Atherosclerosis Society*),⁴ Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC),¹³ Sociedade Europeia de Aterosclerose (EAS, do inglês *European Atherosclerosis Society*) e Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC, do inglês *European Society of Cardiology*).¹⁴

Existe evidência de estudos na Europa de que o risco cardiovascular na HF pode ser estimado por equações como a SAFEHART-RE (*Spanish Familial Hypercholesterolaemia Cohort Study*), um escore específico para essa doença. Contudo, o risco não deve ser estimado com escores como o de Framingham ou o do *American College of Cardiology* e da *American Heart Association*, ACC/AHA *pool risk equations*, que já não foram testados nessas populações.¹⁵

Tabela 1. Definição das formas graves de hipercolesterolemia familiar de acordo com a IAS e metas de tratamento do LDL-c segundo recomendações da SBC e EAS/ESC

| Critérios ⁴ | Recomendação de tratamento |
|---|---|
| a) No diagnóstico (LDL-c não tratado): LDL-c > 400 mg/dL ou LDL-c > 310 mg/dL + uma característica de alto risco ou LDL-c > 190 mg/dL + duas características de alto risco. | A meta realista é reduzir o LDL-c em ≥ 50%; o objetivo ideal é atingir o LDL-c < 100 mg/dL. ^{4,13} |
| b) Presença de aterosclerose subclínica avançada: escore de CAC > 100 unidades Agatston ou > 75º percentil para idade e sexo [†] ; ou angiotomografia coronária com obstruções > 50% ou presença de placas não obstrutivas em mais de um vaso. | A meta realista é reduzir o LDL-c em ≥ 50%; o objetivo ideal é atingir LDL-c < 70 mg/dL ⁴ ou < 50 (55) mg/dL. ^{13,14} |
| c) Presença de doença cardiovascular aterosclerótica clínica definida como infarto do miocárdio prévio, angina, revascularização coronária, acidente vascular cerebral isquêmico não embólico ou ataque isquêmico transitório e claudicação intermitente. | A meta realista é reduzir o LDL-c em ≥ 50%; o objetivo ideal é atingir LDL-c < 70 mg/dL ⁴ ou < 50 (55) mg/dL. ^{13,14} |

Características de alto risco: idade > 40 anos sem tratamento farmacológico; sexo masculino; tabagismo; Lp(a) > 50 mg/dL; HDL-c < 40 mg/dL; hipertensão arterial sistêmica; *diabetes mellitus*; história familiar de doença cardiovascular precoce em parentes de primeiro grau (idade < 55 anos em homens e < 60 anos em mulheres); doença renal crônica (ou seja, taxa de filtração glomerular estimada < 60 mL/min por 1,73 m²) e índice de massa corpórea (IMC) > 30 kg/m². † Percentis de escores de cálcio coronário (calcificação da artéria coronária [CAC]) calculados usando critérios do Estudo Multiétnico de Aterosclerose (MESA).⁴

Fonte: Adaptado de Santos *et al.*, 2016; Faludi *et al.*, 2017; Mach *et al.*, 2020.

Além de critérios clínicos, a presença de aterosclerose coronária subclínica como a CAC e de placas identificadas pela tomografia computadorizada cardíaca também parece identificar indivíduos com HF e risco cardiovascular mais elevado.¹⁰

Tratamento da HF e necessidade de associação de medicamentos hipolipemiantes

Embora não existam estudos randomizados controlados para provar que a redução do LDL-c previna eventos cardiovasculares na HF, em razão de a doença afetar 1:310 indivíduos na população em geral e pelo fato de ser considerado antiético não tratar indivíduos com hipercolesterolemia grave, vários estudos observacionais sugeriram que reduções do LDL-c entre 30% e 40% diminuem o risco de eventos ateroscleróticos nessas populações.¹⁶⁻¹⁸ Recentemente, uma análise *post hoc* do clássico estudo 4S

que avaliou o impacto da redução do LDL-c em hipercolesterolêmicos graves sugeriu que portadores de HF teriam maior benefício com a diminuição do colesterol do que outros hipercolesterolêmicos, pelo fato de terem maior risco absoluto de eventos.¹⁹ Dados do estudo SAFEHEART¹⁵ e do estudo TAUSIG²⁰ indicam que, quando tratados com estatinas, ezetimiba e/ou inibidores de PCSK9, o risco de eventos cardiovasculares de portadores de HF é menor do que o de controles históricos. Da mesma maneira, um grande estudo observacional feito no Reino Unido e na África do Sul mostrou que a diminuição do LDL-c prolonga a sobrevida livre de eventos em portadores da forma homozigótica.²¹

Por serem considerados de alto risco cardiovascular, as diretrizes recomendam uma diminuição inicial do LDL-c de 50% para prevenção da doença cardiovascular em adultos com HF heterozigótica e nos portadores de HF homozigótica.^{4,13,14} Da mesma forma que na população em geral, dependendo do risco

cardiovascular, recomendam-se também metas de LDL-c que variam de < 100 mg/dL, < 70 mg/dL⁴ e, mais recentemente, < 50 mg/dL¹³ ou 55 mg/dL¹⁴ para os indivíduos com manifestação prévia de doença aterosclerótica. Para isso, contudo, é necessário que sejam utilizadas doses elevadas de estatinas de alta potência, como a rosuvastatina.¹³ Um fato importante é que a associação de estatina

com ezetimiba é muito importante para a redução do LDL-c na HF.²² Doses diferentes de rosuvastatina, que é uma das estatinas mais potentes disponíveis no mercado,¹³ 5, 10, 20 e 40 mg, quando associadas à ezetimiba, acarretam reduções que variam de 50% a 70% no LDL-c,²³⁻²⁵ sendo esta associação uma boa opção para a redução do LDL-c dos portadores de HF heterozigótica (Tabela 2).

Tabela 2. Efeito das diversas doses de rosuvastatina (5-40 mg) associadas com ezetimiba, 10 mg, sobre o LDL-c em diferentes estudos de fase III

| | Dose de rosuvastatina | Efeito sobre o LDL-c (médias) |
|--------------------------------------|-----------------------|-------------------------------|
| Estudo I-ROSETTE²³ | 5 mg | -51,8% |
| | 10 mg | -55,8% |
| | 20 mg | -62,2% |
| Estudo GRAVITY²⁴ | 10 mg | -59,7% |
| | 20 mg | -63,5% |
| Estudo EXPLORER²⁵ | 40 mg | -70% |

Pelo fato de muitos pacientes apresentarem valores extremamente elevados de LDL-c, pode ser necessária a adição de inibidores de PCSK9 às estatinas e à ezetimiba.^{20,26} Isso ocorre frequentemente nos portadores de HF heterozigótica grave e nos homozigotos, pois, infelizmente, as respostas às terapias que aumentam a expressão do LDLR nestes últimos costumam ser modestas. Estes pacientes poderão necessitar de terapias adicionais para a redução da produção de LDL como, por exemplo, inibidores da proteína microsomal de transferência de triglicérides (MTP, do inglês *microsomal triglyceride transfer protein*),⁴ como a lomitapida, da aférese de lipoproteínas e, mais recentemente, da possibilidade do uso de

um inibidor da proteína similar à angiopoietina-3 (ANGPTL3), como o evinacumabe.²⁷

É importante salientar que crianças e adolescentes com HF, dependendo da gravidade da dislipidemia, devem receber tratamento farmacológico, tendo a rosuvastatina sido aprovada para maiores de 6 anos de idade e a ezetimiba para maiores de 10 anos.²⁸ Um estudo prospectivo holandês com duração de 20 anos mostrou que o tratamento precoce dos casos graves com estatinas (usualmente LDL-c > 190 mg/dL) geralmente não apenas reduz a progressão da aterosclerose subclínica, mas também sugere que previna eventos cardiovasculares.¹⁸ Os inibidores de PCSK9 estão sendo estudados em crianças e adolescentes com resultados promissores.²⁰

Conclusões

A HF é uma doença frequente, caracterizada por elevações importantes do LDL-c desde o nascimento e associada ao desenvolvimento de DAC precoce.¹ Diagnóstico, triagem familiar em cascata e tratamento precoce são de extrema importância para a prevenção de eventos cardiovasculares e da mortalidade. Em razão da gravidade da dislipidemia, há necessidade de redução intensiva do colesterol, e a associação de rosuvastatina com ezetimiba, em decorrência de sua robustez (diminuição do LDL-c de 50% a 70%),²³⁻²⁵ é uma excelente opção para o tratamento, em virtude da potência em diminuir o LDL-c.

Referências bibliográficas

1. Defesche JC, Gidding SS, Harada-Shiba M, et al. Familial hypercholesterolaemia. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17093.
2. Beheshti SO, Madsen CM, Varbo A, et al. Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analyses of 11 Million Subjects. J Am Coll Cardiol. 2020;75(20):2553-66.
3. Hu P, Dharmayat KI, Stevens CAT, et al. Prevalence of Familial Hypercholesterolemia Among the General Population and Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Circulation. 2020;141(22):1742-59.
4. Santos RD, Gidding SS, Hegele RA, et al. Defining severe familial hypercholesterolaemia and the implications for clinical management: a consensus statement from the International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016;4(10):850-61.
5. Khera AV, Won HH, Peloso GM, et al. Diagnostic Yield and Clinical Utility of Sequencing Familial Hypercholesterolemia Genes in Patients With Severe Hypercholesterolemia. J Am Coll Cardiol. 2016;67(22):2578-89.
6. Santos RD, Gagliardi ACM, Xavier HT, et al. [First Brazilian Guidelines for Familial Hypercholesterolemia]. Arq Bras Cardiol. 2012;99(2 Suppl 2):1-28.
7. Iacocca MA, Chora JR, Carrie A, et al. ClinVar database of global familial hypercholesterolemia-associated DNA variants. Hum Mutat. 2018;39(11):1631-40.
8. Jannes CE, Santos RD, de Souza Silva PR, et al. Familial hypercholesterolemia in Brazil: cascade screening program, clinical and genetic aspects. Atherosclerosis. 2015;238(1):101-7.
9. Slack J. Risks of ischaemic heart-disease in familial hyperlipoproteinaemic states. Lancet. 1969;2(7635):1380-2.
10. Miname MH, Santos RD. Reducing cardiovascular risk in patients with familial hypercholesterolemia: Risk prediction and lipid management. Prog Cardiovasc Dis. 2019;62(5):414-22.
11. Wiegman A, de Groot E, Hutten BA, et al. Arterial intima-media thickness in children heterozygous for familial hypercholesterolaemia. Lancet. 2004;363(9406):369-70.
12. Perez de Isla L, Alonso R, Mata N, et al. Coronary Heart Disease, Peripheral Arterial Disease, and Stroke in Familial Hypercholesterolaemia: Insights From the SAFEHEART Registry (Spanish Familial Hypercholesterolaemia Cohort Study). Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2016;36(9):2004-10.
13. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. Arq Bras Cardiol. 2017;109(2 Supl 1):1-76.
14. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020;41(1):111-88.
15. Perez de Isla L, Ray KK, Watts GF, et al. Potential utility of the SAFEHEART risk equation for rationalising the use of PCSK9 monoclonal antibodies in adults with heterozygous familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis. 2019;286:40-5.
16. Besseling J, Hovingh GK, Huijgen R, et al. Statins in Familial Hypercholesterolemia: Consequences for Coronary Artery Disease and All-Cause Mortality. J Am Coll Cardiol. 2016;68(3):252-60.
17. Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. BMJ. 2008;337:a2423.
18. Luirink IK, Wiegman A, Kusters DM, et al. 20-Year Follow-up of Statins in Children with Familial Hypercholesterolemia. N Engl J Med. 2019;381(16):1547-56.
19. Vallejo-Vaz AJ, Packard CJ, Ference BA, et al. LDL-cholesterol lowering and clinical outcomes in hypercholesterolemic subjects with and without a familial hypercholesterolemia phenotype: Analysis from the secondary prevention 4S trial. Atherosclerosis. 2021;320:1-9.
20. Santos RD, Stein EA, Hovingh GK, et al. Long-Term Evolocumab in Patients With Familial Hypercholesterolemia. J Am Coll Cardiol. 2020;75(6):565-74.
21. Thompson GR, Blom DJ, Marais AD, et al. Survival in homozygous familial hypercholesterolaemia is determined by the on-treatment level of serum cholesterol. Eur Heart J. 2018;39(14):1162-8.
22. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, et al. ENHANCE Investigators. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. N Engl J Med. 2008;358(14):1431-43.
23. Hong SJ, Jeong HS, Ahn JC, et al. A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-blind, Active Comparator Clinical Trial to Compare the Efficacy and Safety of Combination Therapy With Ezetimibe and Rosuvastatin Versus Rosuvastatin Monotherapy in Patients With Hypercholesterolemia: I-ROSETTE (Ildong Rosuvastatin & Ezetimibe for Hypercholesterolemia) Randomized Controlled Trial. Clin Ther. 2018;40(2):226-41.
24. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Raya JL, et al. Efficacy, safety and effect on biomarkers related to cholesterol and lipoprotein metabolism of rosuvastatin 10 or 20 mg plus ezetimibe 10 mg vs. simvastatin 40 or 80 mg plus ezetimibe 10 mg in high-risk patients: Results of the GRAVITY randomized study. Atherosclerosis. 2014;232(1):86-93.
25. Ballantyne CM, Weiss R, Moccetti T, et al. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease (results from the EXPLORER study). Am J Cardiol. 2007;99(5):673-80.
26. Perez de Isla L, Alonso R, Watts GF, et al. Attainment of LDL Cholesterol Treatment Goals in Patients with Familial Hypercholesterolemia at 5-year Follow-up: SAFEHEART Registry. J Am Coll Cardiol. 2016;67(11):1278-85.
27. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, et al. Evinacumab for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. N Engl J Med. 2020;383(8):711-20.
28. Ferrari F, Martins VM, Rocha VZ, et al. Advances with lipid-lowering drugs for pediatric patients with familial hypercholesterolemia. Expert Opin Pharmacother. 2021;22(4):483-95.



© 2021. Todos os direitos reservados. OS 23696

É proibida a reprodução total ou parcial sem a autorização por escrito dos editores.

Rua Décio Pacheco da Silveira, 78
Chácara Santo Antônio | São Paulo | SP
CEP 04719-080 | 55 11 97048.0904

e-mail: partners@partnerspublishers.com.br

As opiniões emitidas nesta publicação são de inteira responsabilidade do autor e não refletem, necessariamente, a opinião da editora.

Tiragem: 4.000 exemplares
Design editorial: Meire Vaccari
Revisão ortográfica: Lillian Garrafa

Combina com o melhor da vida.¹⁻⁴



Até **63%**
de redução
do LDL-C.⁵

A combinação inovadora de rosuvastatina e ezetimiba em uma **única cápsula**.^{6,7}

➤ Maior adesão ao tratamento.^{8,9}
➤ Boa tolerabilidade no combate ao colesterol elevado em adultos.^{1,10,11}

Plenance EZE[®] – rosuvastatina cálcica + ezetimiba

Cápsulas (5 mg + 10 mg), (10 mg + 10 mg) ou (20 mg + 10 mg) com 30, 60 ou 90 cápsulas. VIA ORAL. USO ADULTO. Indicações: como terapia adjuvante à dieta, em pacientes considerados como de alto ou muito alto risco cardiovascular, quando a resposta à dieta e aos exercícios é inadequada em pacientes adultos com hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica ou não familiar) ou com dislipidemia mista. Em pacientes adultos com hipercolesterolemia, é indicado para redução do LDL-colesterol, colesterol total e triglicérides elevados, diminuição de ApoB, não HDL-C, das razões LDL-C/HDL-C, não HDL-C/HDL-C, ApoB/Apo A-I, C-total/HDL-C e aumento de HDL-C. **Contraindicações:** em pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente deste medicamento; grávidas e lactantes e em mulheres com potencial para engravidar, a menos que estejam adotando precauções contraceptivas adequadas; com doença hepática ativa, incluindo elevações persistentes e inexplicadas das transaminases séricas e qualquer elevação das transaminases séricas que exceda 3 vezes o limite superior do normal (LSN), com insuficiência renal grave (TFGe < 30 mL/min/1,73 m²). **Advertências e precauções:** inibidores da HMG-CoA redutase devem ser utilizados com cautela em pacientes que utilizam quantidades excessivas de álcool ou com histórico de doença hepática. A coadministração de ezetimiba com estatina pode levar a elevações consecutivas das transaminases (> 3 vezes o LSN). Recomenda-se que as enzimas hepáticas sejam avaliadas antes e por 12 semanas após o início da terapia e no caso de qualquer elevação da dose, e depois periodicamente. Na experiência pós-comercialização com ezetimiba, foram relatados casos de miopatia e de rabdomiólise, independentemente de causalidade. Foi observado aumento da incidência de miosite e miopatia em pacientes que estavam recebendo inibidores da HMG-CoA redutase em conjunto com ciclosporina, derivados do ácido fibrico (fenofibrato e fenofibrato), niacina, antifúngicos do grupo azol e antibióticos macrolídeos. Plenance EZE[®] deve ser prescrito com cautela para pacientes com fatores de risco para miopatia, como insuficiência renal, idade avançada e hipotireoidismo, ou em situações em que pode ocorrer aumento de seus níveis plasmáticos. Plenance EZE[®] deve ser suspenso temporariamente em pacientes com uma condição aguda grave sugestiva de miopatia ou que predisponha ao desenvolvimento de insuficiência renal secundária à rabdomiólise. Pacientes que desenvolveram miopatia induzida por outros estatinas ou ezetimiba não devem receber Plenance EZE[®]. Pacientes tratados com Plenance EZE[®] podem experimentar aumento dos níveis séricos de HbA1c e da glicemia, que em alguns casos, podem alcançar o limiar de diagnóstico de diabetes, principalmente em pacientes de alto risco para desenvolver diabetes *mellitus*. Inibidores da HMG-CoA redutase tem sua exposição aumentada em pacientes asiáticos quando comparados com caucásios. Plenance EZE[®] contém lactose e, portanto, deve ser usado com cautela por pacientes com intolerância a lactose. Plenance EZE[®] pode provocar aumento dos níveis séricos de CK, bem como de ALT/TGP e AST/TGO além de elevação da glicemia e da HbA1c. Na urina pode apresentar proteinúria no teste de fita que, na maioria dos casos, diminui ou desaparece espontaneamente com a continuação do tratamento e não é um indicativo de doença renal aguda ou progressiva. Em terapia com ácido fusídico existe risco de lesão muscular e de rabdomiólise. Se Plenance EZE[®] for acrescentado à terapia com varfarina ou outro anticoagulante cumarínico, a Razão Normalizada Internacional deve ser adequadamente monitorada. A coadministração de Plenance EZE[®] e fibratos não é recomendada. Plenance EZE[®] associado a fenofibratos (fenofibrato e outros ácidos fibricos) pode aumentar o risco de miopatia. Deve-se ter cautela ao prescrever Plenance EZE[®] para pacientes que estejam utilizando ciclosporina. **Gravidez e lactação – Categoria de risco na gravidez: X. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento. Interações com medicamentos, alimentos e álcool –** Efeito de medicamentos coadministrados na ASC da rosuvastatina: a rosuvastatina é um substrato para determinadas proteínas transportadoras, incluindo o transportador hepático de captação OATP1B1 e o transportador de efluxo BCRP. A administração concomitante com fármacos inibidores dessas proteínas pode resultar em maior concentração plasmática de rosuvastatina e maior risco de miopatia. A eritromicina, por sua vez, pode diminuir em 20% a ASC e a baicalina diminuir em 47%. Quando for necessária a administração de Plenance EZE[®] concomitante com agentes que aumentam a exposição da rosuvastatina, a dose deste componente deve ser ajustada. Anticídios: diminuição da concentração plasmática da rosuvastatina em aproximadamente 50%. Ácido fusídico: relatados eventos musculares relacionados, incluindo rabdomiólise. Varfarina: pode resultar em aumento da RNI em comparação com a varfarina isolada. Ciclosporina: pode aumentar o risco de miopatia/rabdomiólise. Inibidores de protease: pode aumentar a exposição sistêmica à rosuvastatina e deve ser feito com cautela. Fibratos: deve ser evitado associado a fenofibrato, fenofibrato e outros ácidos fibricos, pois pode aumentar o risco de miopatia. Cautela no uso concomitante com fármacos que podem diminuir os níveis ou a atividade de hormônios esteroidais endógenos, tais como cetoconazol, espirolactona e cimetidina. Efeito de medicamentos coadministrados na ASC da ezetimiba – Anticídios: deve ser administrado pelo menos duas horas antes ou depois do uso de anticídios. Colestiramina: reduz a ASC média da ezetimiba total (ezetimiba + glicuronídeo de ezetimiba) em cerca de 55%. Ciclosporina: cautela para pacientes que estejam utilizando ciclosporina. As concentrações de ciclosporina devem ser monitoradas. Fibratos: os fibratos podem aumentar a excreção biliar de colesterol, levando à colestase. A coadministração não é recomendada. Fenofibratos: Plenance EZE[®] não deve ser usado junto com fenofibratos. Anticoagulantes: relatos pós-comercialização de aumento da RNI pela associação de ezetimiba com varfarina ou fluindiona. **Posologia:** o paciente deve estar sob dieta redutora de lipídeos adequada e deve continuá-la durante o tratamento. A dose inicial recomendada é de rosuvastatina 5 mg + ezetimiba 10 mg ou rosuvastatina 10 mg + ezetimiba 10 mg, uma vez por dia, com ou sem a ingestão de alimentos. A terapia deve ser individualizada, podendo ser aumentada até rosuvastatina 20 mg + ezetimiba 10 mg uma vez por dia. Se necessário, o ajuste de dose pode ser feito em intervalos de 4 semanas. Para pacientes com hipercolesterolemia grave (incluindo hipercolesterolemia familiar heterozigótica) ou aqueles pacientes que necessitam atingir metas agressivas de redução de LDL-C, pode-se considerar uma dose inicial de rosuvastatina 20 mg + ezetimiba 10 mg. A dose inicial de rosuvastatina 5 mg + ezetimiba 10 mg deve ser considerada para pacientes descendentes de asiáticos. A dose máxima de segurança em populações asiáticas e seus descendentes é de rosuvastatina 20 mg + ezetimiba 10 mg uma vez ao dia. Para os pacientes com genótipo c.521CC ou c.421AA, recomenda-se a dose máxima de rosuvastatina 20 mg + ezetimiba 10 mg uma vez ao dia. Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado. **Reações adversas e alterações de exames laboratoriais:** em estudos clínicos, os EA relacionados ao tratamento mais comuns foram gastrointestinais. Reação comum (> 1% a < 10%): mialgia, artralgia, nasofaringite. Vide demais reações adversas na bula completa do produto. **Reg. MS 1.0033.0210/Farm. Resp.: Cintia Delphino de Andrade CRF-SP nº 25.125. LIBBS FARMACÊUTICA LTDA/CNPJ 61.230.314/0001-75/Rua Josef Kryss, 250 – São Paulo -SP/Indústria Brasileira/ PLEZE-MB02-19/SAC: 0800-0135044. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. A persistirem os sintomas, o médico deve ser consultado. Documentação científica e informações adicionais estão disponíveis no Serviço de Atendimento ao Consumidor e no serviço de atendimento aos profissionais prescritores e dispensadores de medicamentos. Referências bibliográficas: 1. Hong SJ, Jeong HS, Ahn JC, et al. A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-blind, Active Comparator Clinical Trial to Compare the Efficacy and Safety of Combination Therapy With Ezetimibe and Rosuvastatin Versus Rosuvastatin Monotherapy in Patients With Hypercholesterolemia: I-ROSETTE (Ildong Rosuvastatin + Ezetimibe for Hypercholesterolemia) Randomized Controlled Trial. Clin Ther. 2018;40(2):226-241.e4. 2. Pappa E, Rizos CV, Filippatos TD, et al. Emerging Fixed-Dose Combination Treatments for Hyperlipidemia. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2019;24(4):315-322. 3. Bays HE, MD, Davidson MH, Massaad R, et al. Safety and Efficacy of Ezetimibe Added on to Rosuvastatin 5 or 10 mg Versus Up-Titration of Rosuvastatin in Patients With Hypercholesterolemia (the ACTE Study). Am J Cardiol 2011; 108: 523-530. 4. Yang H, Li N, Zhou Y, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Ezetimibe as the Add-on Treatment to Moderate-Dose Rosuvastatin versus High-Dose Rosuvastatin in the Secondary Prevention of Cardiovascular Diseases in China: A Markov Model Analysis. Drug Des Devel Ther. 2020;14:157-165. 5. Kim KJ, Kim SH, Yoon YW, et al. Effect of fixed-dose combinations of ezetimibe plus rosuvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: MRS-ROZE (Multicenter Randomized Study of Rosuvastatin and ezetimibe). Cardiovasc Ther. 2016;34(5):371-82. 6. Plenance[®] EZE. São Paulo. Libbs Farmacêutica Ltda. Bula do medicamento. 7. Revista Kairos. São Paulo: Kairos. 32(380). jul. 2020. 8. Weisser B, Predel HG, Gillessen A, et al. Single Pill Regimen Leads to Better Adherence and Clinical Outcome in Daily Practice in Patients Suffering from Hypertension and/or Dyslipidemia: Results of a Meta-Analysis. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2020;27(2):157-164. 9. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020;41(Suppl). 10. Rhee MY, Kim KJ, Kim SH, et al. Ezetimibe and Rosuvastatin Combination Treatment Can Reduce the Dose of Rosuvastatin Without Compromising its Lipid-lowering Efficacy. Clin Ther. 2019;41(12):2571-2592. 11. Kim W, Yoon YE, Shin SH, et al. Efficacy and Safety of Ezetimibe and Rosuvastatin Combination Therapy Versus Those of Rosuvastatin Monotherapy in Patients With Primary Hypercholesterolemia. Clin Ther. 2018;40 (6):993-1013.**

CONTRAINDICAÇÃO: DOENÇA HEPÁTICA ATIVA.
INTERAÇÕES COM MEDICAMENTOS, ALIMENTOS E ÁLCOOL: CICLOSPORINA.

Apresentação exclusiva^{6,7}

ROSUVASTATINA



EZETIMIBA

