

**Data: 21/11/2013**

**NTRR 230/2013**

<b>Medicamento</b>	<b>X</b>
<b>Material</b>	
<b>Procedimento</b>	
<b>Cobertura</b>	

**Solicitante:**

**Maria Augusta Balbinot**

**Juíza do JESP de São João Del Rei**

**Número do processo: 0122454-59.2013.8.13.0625**

**TEMA: Ezetimiba e sinvastatina (Vytorin®) para tratamento de dislipidemia**

## **Sumário**

1. Resumo executivo .....	2
1.1 Recomendação.....	2
2. Análise da solicitação.....	3
2.1 Pergunta clínica estruturada.....	3
2.2 Contexto .....	3
2.3 Descrição da tecnologia a ser avaliada .....	4
2.4 Disponibilidade no SUS .....	4
2.5 Preço do medicamento:.....	5
3. Resultados da Revisão da literatura.....	5
4. Conclusão .....	7
5. Referências .....	7

# 1. RESUMO EXECUTIVO

## **Solicitação**

paciente ingressou com ação em desfavor do Município de São João del-Rei e do Estado de Minas Gerais pleiteando o fornecimento do medicamento VYTORIM (Ezetimibe + Sinvastatina 10/40 mg).

Alega ser cardiopata, com história de dislipidemia, angina estável com prévia cirurgia de revascularização miocárdica (CID I 20) e necessitar do medicamento, continuamente, para seu tratamento, sob pena de estenose das pontes e piora dos níveis de colesterol do requerente.

Do relatório médico que instruiu a inicial, consta:

"Declaro, a pedido e para os devidos fins, que acompanho o paciente M.M. A. O mesmo tem história de dislipidemia, Angina estável e Cirurgia de revascularização miocárdica prévia. Não atingiu meta de LDL com dose máxima de sinvastatina e foi adicionado o ezetimibe ao tratamento com boa resposta (não existe medicamento genérico no mercado). Deve manter uso contínuo sob risco de estenose das pontes se piora dos níveis de colesterol. CID I 20.

À disposição.

Dr. Thiago Uchoa de Resende - CRM MG 39666"

(Formulário de Uniclín - Especialidades Médicas, datado de 08/10/2013)

No receituário médico estão prescritos: a) CARVEDILOL 6,25mg, b) EZETIMIBE + SINVASTATINA 10/40mg, c) AAS 100 mg, d) PANTOPRAZOL 20 mg, e) ENALAPRIL 5 mg.

Solicito sua análise e informações técnicas no prazo de 48 horas para decidir pedido de liminar.

## **1.1 RECOMENDAÇÃO**

- Há um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dislipidemia para a prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite do Ministério da Saúde (**PORTARIA Nº 200, DE 25 DE FEVEREIRO DE 2013**). Este protocolo não incorporou o EZETIMIBA: *“Na busca de publicações sobre ezetimiba no tratamento da dislipidemia, foram encontradas 9 metanálises que avaliaram o uso deste medicamento em pacientes dislipidêmicos (57-65). Nenhuma delas avaliou desfechos clínicos por não terem encontrado ECR que tenham avaliado tais desfechos. Pesquisando por ECR, também não foram encontrados estudos que tenham avaliado*

*desfechos de mortalidade total ou mortalidade cardiovascular. Desta forma, inexistindo qualquer evidência de benefício clínico, a ezetimiba não é preconizada neste Protocolo.*

- A recomendação é a indicação das outras estatinas disponíveis no SUS, além da sinvastatina já utilizada, assim como a implementação de dieta, exercícios físicos e cessação do tabagismo e álcool. São componentes importantes para o objetivo do controle do nível do colesterol..

## **2. ANÁLISE DA SOLICITAÇÃO**

### **2.1 PERGUNTA CLÍNICA ESTRUTURADA.**

População: Paciente com dislipidemia de difícil controle

Intervenção: Ezetimiba+ sinvastatina (VYTORIN®)

Comparação: outras estatinas

Desfecho: melhora do perfil lipídico, melhora do risco cardiovascular, ganho em sobrevida.

### **2.2 CONTEXTO**

Estima-se em milhões as pessoas em uso de drogas para baixar o colesterol e os especialistas consideram que outros tantos milhões deveriam estar em uso desses medicamentos. Os protocolos e guias clínicos identificam a fração LDL colesterol como o “mau” colesterol, associado à doença coronariana e o objetivo para a terapia é diminuir essa fração do colesterol. As drogas que promovem a redução da produção de colesterol no fígado e conseqüentemente na corrente sanguínea são chamadas estatinas. Esta classe de drogas inclui a sinvastatina, atorvastatina, lovastatina, rosuvastatina, pravastatina e fluvastatina. Outra classe de drogas, o ezetimiba (Zetia®, Ezetrol®) atua no trato digestivo e seu mecanismo de atuação é bloquear a absorção de colesterol proveniente da alimentação. O ezetimiba pode complementar a estatina atuando nas duas fontes de colesterol.

As estatinas aumentam o “bom” colesterol – HDL. E diminuem o LDL e triglicérides.

Uma série de ensaios clínicos demonstrou que as estatinas reduzem significativamente o risco ataque cardíaco e morte em pacientes com doença

coronariana e que podem reduzir eventos cardíacos em pacientes com altos níveis de colesterol. As estatinas são a primeira linha de tratamento para os pacientes com alterações lipídicas, mas muitas vezes os objetivos na redução do colesterol não são alcançados, por resposta inadequada à terapia, baixa adesão ao tratamento ou a efeitos adversos decorrentes da necessidade de altas doses de estatinas.

Ezetimiba pode ser oferecido isoladamente na tentativa de baixar o colesterol em pacientes intolerantes à estatina ou para aqueles em que os resultados com o uso de estatinas não foram apropriados. Pode também ser usado em associação à estatina naqueles pacientes em que os níveis de colesterol permanecem elevados apesar do tratamento com estatinas isoladas.

## **2.3 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA A SER AVALIADA**

**Nome químico do medicamento: Ezetimiba+ sinvastatina**

**1.Nome comercial: VYTORIN ®**

**Fabricante: MERCK SHARP E DOHME FARMACEUTICA LTDA**

Apresentação: 10 MG de ezetimiba e 20 mg de sinvastatina . COM CT BL AL PLAS INC X 30

## **2.4 DISPONIBILIDADE NO SUS**

Não

**Existe diretriz de utilização no SUS?**

Já foi estudado e não incorporado pelo Ministério da Saúde, em 2010<sup>a</sup>, e não foi incorporado devido à falta de informações sobre desfechos clínicos relevantes.

Há um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dislipidemia para a prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite do Ministério da Saúde de 2013. Este protocolo não incorporou o EZETIMIBA.

---

<sup>a</sup> [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/deliberacoes\\_da\\_CITEC\\_Nao\\_incorporados.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/deliberacoes_da_CITEC_Nao_incorporados.pdf)

## 2.5 PREÇO DO MEDICAMENTO<sup>b</sup>:

Vytorin® 10 mg, caixa com 30 comp – R\$ 88,75

## 3. RESULTADOS DA REVISÃO DA LITERATURA

- 1) O medicamento com princípio ativo EZETIMIBA 10mg é eficaz no tratamento da DISLIPIDEMIA?

Uma revisão sistemática sobre o tema mostrou que ezetimiba, associado à estatina, em avaliação de curto período (geralmente três meses) contribuiu para baixar os níveis de LDL em comparação com estatina isolado. Ezetimiba isolado é menos efetivo que estatina isolada.<sup>c</sup>

A ezetimiba tem efeito sobre a diminuição do LDL, mas a repercussão disso sobre o risco cardiovascular é desconhecida. Além disso, faltam informações sobre seu efeito em longo prazo. Além de não terem sido avaliados efeitos clínicos, como diminuição de infarto ou óbito, o medicamento apresenta inúmeros efeitos adversos musculoesqueléticos, gastrointestinais e hipersensibilidade.

- 2) O medicamento com princípio ativo Vytorin® é aprovado pela ANVISA?  
O medicamento Vytorin® é aprovado pela ANVISA como antilipêmico.

- 3) Existem outros medicamentos, previstos no RENAME 2013, aptos ao tratamento da moléstia do autor (DISLIPIDEMIA de difícil controle)?

Existem outras classes terapêuticas para o tratamento da dislipidemia, como as já mencionadas estatinas e os fibratos. O médico não esclareceu por quais motivos não é adequada a substituição do

---

<sup>b</sup> Preço fábrica dos medicamentos, obtido no portal da ANVISA, atualizado em 22/10/2013, disponível em [http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/452b2500418d0d5a85c89dde61db78cc/LISTA+CONFORMIDADE\\_2013-10-21.pdf?MOD=AJPERES](http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/452b2500418d0d5a85c89dde61db78cc/LISTA+CONFORMIDADE_2013-10-21.pdf?MOD=AJPERES), acesso em 19/11/2013

<sup>c</sup> AraR, Tumurl, PandorA, DuenasA, WilliamsR, WilkinsonA, ET AL. Ezetimibe for the treatment of hypercholesterolaemia: a systematic review and economic evaluation. Health Technology Assessment 2008;12(21) :1-232

medicamento Vytorin (Ezetimiba+ sinastatina 10 mg) por outros fármacos para o tratamento da dislipidemia, quais sejam: Atorvastatina 10mg, Bezafibrato 200mg, Ciprofibrato 100mg, Fenofibrato 200mg, Genfibrozila 900mg e Pravastatina 400mg.

- 4) No caso de resposta positiva ao quesito anterior, os medicamentos citados acima (Atorvastatina 10mg, Bezafibrato 200mg, Ciprofibrato 100mg, Fenofibrato 200mg, Genfibrozila 900mg e Pravastatina 400mg) podem ser considerados eficazes no tratamento da patologia do autor?

A atorvastatina está presente no Anexo II da Relação Nacional de Medicamentos do Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica. Portanto, pode ser disponibilizada pelo SUS. A atorvastatina pode substituir a Sinvastatina, que também é disponibilizada pelo SUS e faz parte do Anexo I da Relação Nacional de Medicamentos do Componente Básico da Assistência Farmacêutica.

É correto reservar a atorvastatina, como segunda escolha, aos pacientes que **não apresentam** boa resposta à sinvastatina.

A associação com fibratos (bezafibrato, ciprofibrato, fenofibrato), segundo o médico assistente, causou algum tipo de intolerância e, possivelmente, deverá ser evitada.

Um aspecto fundamental no tratamento da dislipidemia inclui medidas não farmacológicas direcionadas não somente à redução dos níveis de lipídios séricos, mas também a outros fatores de risco cardiovascular. A conduta não medicamentosa deve ser recomendada a todos os pacientes com dislipidemia, incluindo, no mínimo, terapia nutricional, exercícios físicos e cessação do tabagismo e álcool.<sup>d</sup>

---

<sup>d</sup> Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. Lancet 2010 Feb 27;375(9716):735-42.

#### 4. CONCLUSÃO:

- Para baixar o LDL, o ezetimiba não é superior à estatina como medicação isolada. Em associação com a estatina resulta em maior redução de LDL que a estatina isolada. Esses resultados referem-se apenas à mudança do colesterol no exame de sangue, não se sabe o efeito dessa redução em termos de benefício cardiovascular. Ademais, o medicamento foi avaliado durante curto período de uso, e já, nessas avaliações, apresentou riscos de efeitos adversos importantes.
- O principal objetivo terapêutico da indicação de qualquer medicamento para tratamento de dislipidemia é a prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite. No entanto, a repercussão sobre o risco cardiovascular é desconhecida.
- Há um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dislipidemia para a prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite do Ministério da Saúde (**PORTARIA Nº 200, DE 25 DE FEVEREIRO DE 2013**). Este protocolo não incorporou o EZETIMIBA: *“Na busca de publicações sobre ezetimiba no tratamento da dislipidemia, foram encontradas 9 metanálises que avaliaram o uso deste medicamento em pacientes dislipidêmicos (57-65). Nenhuma delas avaliou desfechos clínicos por não terem encontrado ECR que tenham avaliado tais desfechos. Pesquisando por ECR, também não foram encontrados estudos que tenham avaliado desfechos de mortalidade total ou mortalidade cardiovascular. Desta forma, inexistindo qualquer evidência de benefício clínico, a ezetimiba não é preconizada neste Protocolo.”*
- A recomendação é a indicação das outras estatinas disponíveis no SUS, além da sinvastatina já utilizada, assim como a implementação de dieta, exercícios físicos e cessação do tabagismo e álcool. São componentes importantes para o objetivo do controle dos triglicérides.

#### 5. REFERÊNCIAS

1. <sup>a</sup>AraR, Tumurl, PandorA, DuenasA, WilliamsR, WilkinsonA, ET AL. Ezetimibe for the treatment of hypercholesterolaemia: a systematic review and economic evaluation. Health Technology Assessment 2008;12(21) :1-232

2. Preço fábrica dos medicamentos, obtido no portal da ANVISA, atualizado em 22/10/2013, disponível em [http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/452b2500418d0d5a85c89dde61db78cc/LISTA+CONFORMIDADE\\_2013-10-21.pdf?MOD=AJPERES](http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/452b2500418d0d5a85c89dde61db78cc/LISTA+CONFORMIDADE_2013-10-21.pdf?MOD=AJPERES), acesso em 21/11/2013
3. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. Lancet 2010 Feb 27;375(9716):735-42.
4. <sup>a</sup>Ministério da saúde. CITEC. Acesso em: 21/11/2013. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/deliberacoes\\_da\\_CITEC\\_Nao\\_incorporados.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/deliberacoes_da_CITEC_Nao_incorporados.pdf)