



Gerenciamento atual e futuro de hiperlipidemia e aterosclerose: de estatinas a terapia combinada

Transcrição de um touchPANEL DISCUSSION

*Financiado por uma solicitação de educação médica independente da Merck and Co., Inc.
Esta atividade é oferecida pela touchIME.*

OS MEMBROS DO PAINEL:



PROF. ALBERICO CATAPANO

*Universidade de Milão
Milão, Itália*



DR JACQUES GENEST

*Centro de Saúde da Universidade McGill
Montreal, Canadá*



PROF. KAUSIK RAY

*Imperial College London
Londres, Reino Unido*

INTRODUÇÃO:

Assista a renomados especialistas clínicos em aterosclerose discutir o impacto de uma variedade de regimes de redução do colesterol na hiperlipidemia e o risco de aterosclerose com nossa touchPANEL DISCUSSION.

O Prof. Alberico Catapano preside uma discussão com o Dr. Jacques Genest e o Prof. Kausik Ray sobre dados recentes e questões relacionadas ao uso de monoterapia com estatinas e terapia combinada no tratamento da hiperlipidemia e aterosclerose.

Esta atividade é destinada a cardiologistas, endocrinologistas e profissionais de saúde em todo o mundo.

Esta touchPANEL DISCUSSION foi gravada em outubro de 2020.

OBJETIVOS DE APRENDIZAGEM

Após acessar a atividade touchPANEL DISCUSSION, você deve ser capaz de:

- Lembrar-se do padrão atual de atendimento para terapia de redução do colesterol e as limitações potenciais da monoterapia com estatinas
- Discutir as considerações clínicas que orientam a escolha da terapia de segunda linha ou adjuvante quando a monoterapia com estatinas for ineficaz ou não tolerada
- Resumir os dados mais recentes sobre o efeito da terapia hipolipídica dupla na hiperlipidemia e o risco de aterosclerose

TÓPICOS DISCUTIDOS

O painel de especialistas discutirá:

- Qual é o impacto das estatinas na lipídemia e quais são suas limitações?
- Quando a monoterapia com estatina deixa de ser suficiente?
- Quais são as vantagens da terapia combinada e quando ela deve ser considerada?

Financiado por uma solicitação de educação médica independente da Merck and Co., Inc.
Esta atividade é oferecida pela touchIME.

Data do lançamento original: Dezembro de 2020

MANEJO ATUAL E FUTURO DA HIPERLIPIDEMIA E ATEROSCLEROSE: DAS ESTATINAS À TERAPIA DE COMBINAÇÃO

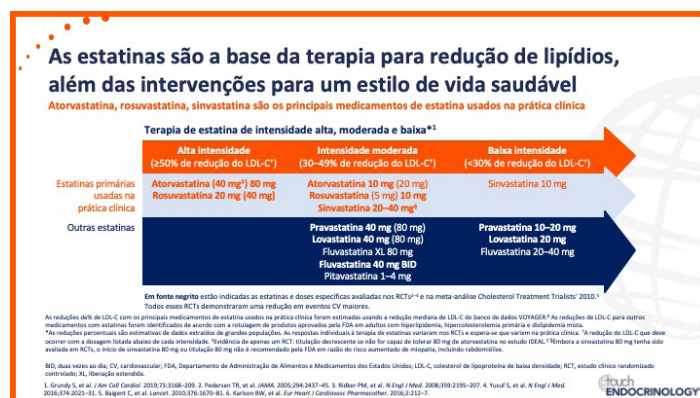
Alberico Catapano: Olá a todos, meu nome é Alberico Catapano e sou Professor de Farmacologia na Universidade de Milão, Itália.

Hoje tenho o prazer de recebê-los nesta discussão sobre o manejo atual e futuro da hiperlipidemia e aterosclerose, das estatinas à terapia combinada. Estou aqui com dois colegas e amigos ilustres que são o Dr. Jacques Genest, Professor de Medicina e Presidente de Medicina do McGill/Novartis na Universidade McGill e Diretor do Centro para Medicina Inovadora do Centro de Saúde da Universidade McGill de Montreal, no Canadá; e o Professor Kausik Ray, Professor de Saúde Pública, Diretor Adjunto da Unidade de Ensaios Clínicos Imperial e Diretor de Ensaios Clínicos Comerciais do Departamento de Cuidados Primários e Saúde Pública do Imperial College em Londres.

Com esses dois colegas hoje vamos passar por esse programa que tem três questões principais: qual é o impacto das estatinas na lipidemia e quais são suas limitações? A segunda é: quando a monoterapia com estatinas não é mais suficiente para atingir os objetivos? E: quais são as vantagens da terapia combinada e quando deve ser considerada?

QUAL É O IMPACTO DAS ESTATINAS NA LIPIDEMIA E QUAIS SÃO SUAS LIMITAÇÕES?

Alberico Catapano: Vamos abordar a primeira questão: qual é o impacto das estatinas na lipidemia e quais são suas limitações? Somente para recapitular rapidamente como as estatinas são classificadas atualmente, vocês já ouviram inúmeras vezes esse conceito de estatinas de alta intensidade, intensidade moderada e intensidade baixa, e essa intensidade está relacionada à capacidade de baixar o colesterol LDL, passando de acima de 50%, como uma alta dose de atorvastatina e rosuvastatina, bem como moderando a intensidade como atorvastatina 10 miligramas até 20, rosuvastatina, sinvastatina 20-40 miligramas e sinvastatina de baixa intensidade 10 miligramas. Outras estatinas são recapituladas nessas linhas também entre a intensidade moderada e baixa, como podem ver aqui.



Agora as perguntas para o painel. A primeira é: todas as estatinas são iguais ou têm um efeito variável em lipoproteínas diferentes? Gostaria que o Dr. Genest respondesse a essa pergunta primeiro.

Jacques Genest: Muito obrigado, Dr. Catapano. Como mencionou antes, as estatinas diferem em potência e, como regra geral, sua potência está relacionada ao seu efeito não apenas no colesterol LDL, mas também em todas as lipoproteínas portadoras de colesterol, que incluem as lipoproteínas ricas em triglicerídeos. Seu efeito no HDL é bastante neutro, e paramos de nos preocupar com o HDL em nosso cálculo de risco. Portanto, na minha opinião, quanto mais potente a estatina, melhor efeito sobre todas as concentrações de colesterol de lipoproteína.

Alberico Catapano: Professor Ray, gostaria de acrescentar algo ao comentário do Jacques?

Kausik Ray: Obrigado, Professor Catapano. Concordo plenamente. A única coisa que eu acrescentaria é que, com relação às lipoproteínas aterogênicas, aquela sobre as quais as estatinas realmente não têm nenhum efeito - e se houver, provavelmente haverá um aumento não clinicamente relevante, mas pequeno - é a lipoproteína. Vemos reduções no LDL, vemos reduções no não-HDL, vemos reduções na apo B e reduções mais modestas nos triglicerídeos de uma forma dependente da dose, e pouca ou nenhuma mudança na lipoproteína.

Alberico Catapano: Junto com essa pergunta, a segunda: qual é o impacto das estatinas no risco de doença cardiovascular aterosclerótica? Em outras palavras, elas diferem e, se diferem, por quê? Professor Ray, por favor.

Kausik Ray: Obrigado, Professor Catapano. Acho que a primeira coisa a dizer é que agora nos beneficiamos do CTC (Cholesterol Treatment Trialists) que essencialmente foi capaz de padronizar a avaliação dos ensaios clínicos benéficos por alteração de unidade no colesterol LDL. Portanto, embora algumas estatinas sejam mais ou menos potentes do que outras, se padronizarmos o que é possível para uma redução de 1 mmol/L ou 39 mg/dL, teremos exatamente o

mesmo benefício, cerca de 22%. A segunda coisa é que o benefício é maior a partir do Ano 2. No Ano 1, temos cerca de 10 ou 11% de benefício, mas a partir do Ano 2 em diante, é maior, é o equivalente a 22% por 1 mmol/L.

Alberico Catapano: Professor Genest, gostaria de acrescentar a essas considerações?

Jacques Genest: Concordo plenamente com o que o Professor Ray acrescentou, exceto que temos a tendência de esquecer que já tomamos estatinas há 33 anos e, em minha opinião, nenhuma outra intervenção foi tão potente farmacologicamente como a terapia com estatinas na redução do risco cardiovascular. Talvez o único outro seja parar de fumar. Portanto, desde seu início em 1987, as estatinas tiveram um impacto importante na prevenção primária e secundária de doenças cardiovasculares.

Alberico Catapano: Sim, esta é uma observação importante, porque recentemente estive revisando os dados da carga global de doenças sobre o colesterol, e nos países onde as estatinas são amplamente utilizadas podemos ver uma diminuição do colesterol LDL nessas nações. Os Estados Unidos são um deles, por exemplo.

Agora, uma terceira pergunta para esta parte da discussão está relacionada à sua experiência clínica, e isso é muito importante porque se refere aos efeitos colaterais comuns que limitam o uso de estatinas: quais são os que mais interferem na sua experiência clínica? Professor Ray, por favor.

Kausik Ray: Obrigado. Acho que hoje as coisas mais comuns que eu veria seriam pessoas reclamando de sintomas relacionados aos músculos e essas seriam dores musculares, geralmente reproduzíveis depois de parar e iniciar, se fossem atribuíveis às estatinas. E muitas vezes em muitos desses indivíduos sem anormalidades mensuráveis nas enzimas musculares, por exemplo, esse é de longe o motivo mais comum que as pessoas reclamam das estatinas.

Alberico Catapano: Professor Genest?

Jacques Genest: Obrigado. O que observamos em três décadas de uso é que a lipotoxicidade é bastante rara e incomum, portanto, o principal efeito de inibição da tolerância às estatinas são os sintomas relacionados aos músculos. E em ensaios clínicos, estes foram muito, muito baixos porque selecionamos os pacientes fora do estudo, mas em dados de registro é provavelmente tão alto quanto 15, talvez 20%. E, infelizmente, para a mialgia, não temos biomarcadores, como creatina quinase elevada, para nos guiar, então precisamos confiar nos sintomas dos pacientes. E definimos intolerância às estatinas como efeitos colaterais musculares

intoleráveis em pelo menos duas estatinas diferentes, sendo uma delas a dose mais baixa.

Alberico Catapano: A última pergunta para esta parte da discussão é: em quais circunstâncias o tratamento com estatina pode falhar ou fornecer resultados abaixo do ideal? Professor Ray, por favor.

Kausik Ray: Obrigado, Professor Catapano. Existem vários cenários em que o tratamento com estatinas pode falhar. O primeiro é provavelmente a não adesão do paciente, portanto, se um paciente não tomar os medicamentos regularmente conforme prescrito, são moléculas pequenas que devem ser tomadas diariamente e, portanto, podemos obter uma resposta abaixo do ideal. O segundo seria quando um paciente não consegue tolerar doses eficazes, talvez esteja tomando apenas estatinas de baixa intensidade porque é a dose mais alta que pode tolerar. E outras razões são a incapacidade de obter redução suficiente no colesterol LDL inicialmente em termos percentuais e depois de metas, porque ou o nível de risco da pessoa é tão alto que precisamos de uma meta muito baixa ou ocasionalmente as pessoas precisam, porque começam tão longe do objetivo, mais de uma terapia, podemos precisar de terapia combinada. Esses seriam os principais motivos.

Alberico Catapano: Professor Genest?

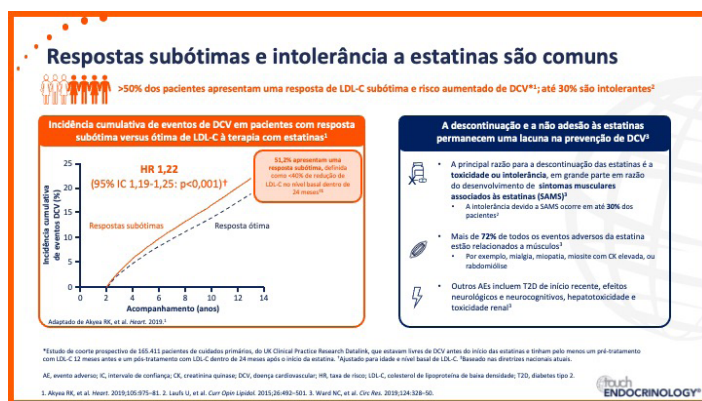
Jacques Genest: Bem, na verdade existem dois motivos principais. Um é a falta de eficácia, em outras palavras, o colesterol do paciente é tão alto que mesmo a terapia com estatina tolerada ao máximo não permite que o paciente atinja o limite da meta de tratamento. E o segundo, é claro, são os efeitos colaterais musculares intoleráveis que limitam o uso de uma dose mais alta de estatina.

QUANDO A MONOTERAPIA COM ESTATINAS DEIXA DE SER SUFICIENTE?

Alberico Catapano: Portanto, a segunda pergunta importante é: quando a monoterapia com estatinas deixa de ser suficiente? E apenas um slide para definir o cenário, respostas abaixo do ideal e intolerância às estatinas são bastante comuns, como também ouvimos.

O painel esquerdo deste slide mostra a incidência cumulativa de eventos CVD em pacientes com respostas abaixo do ideal em comparação com ótimas respostas. Como podem ver aqui, esta linha representa a terapia subótima em comparação com a ótima, e é bastante claro que há um benefício; a taxa de risco é de 1,22, portanto, 22% melhor para aqueles que têm uma resposta de LDL ideal.

A descontinuação e a não adesão à terapia continuam a ser uma lacuna na prevenção de



doenças cardiovasculares porque vários dados indicam que se não aderiu à terapia, os resultados, tanto cardiovasculares, quanto de mortalidade total, são piores. É muito importante ter isso em mente na nossa discussão.

E aqui estão as perguntas para o painel. Deixe-me começar com a primeira: quais são as diretrizes na sua região sobre quais pacientes tratar e quais são os níveis de lipídios que devem ser alcançados com a monoterapia com estatina? Gostaria de começar com o professor Ray, por favor.

Kausik Ray: Obrigado, as estatinas são o tratamento de primeira linha em meu país e na maioria das regiões do mundo e o objetivo é tentar identificar os grupos com maior risco de doença cardiovascular aterosclerótica. Existem quatro grupos: aqueles que estabeleceram doença cardiovascular; aquelas pessoas com diabetes que terão um risco elevado ao longo da vida; e há pessoas com dislipidemia genética que nascem com colesterol LDL elevado e alta exposição ao longo da vida. E se não se enquadrar nesses três grupos, usamos na prevenção primária o “risco global”, no qual contamos diferentes fatores de risco e usamos uma equação que é validada – idealmente na população de pacientes em que está sendo aplicada – e para estimar risco em 10 anos e, em seguida, oferecer às pessoas a terapia hipolipemiante. Em geral, a maioria das diretrizes preconiza uma certa redução percentual, embora haja alguma imprecisão sobre a possível adição de segundo e terceiro medicamentos. Portanto, por exemplo, no meu país, no momento, não defendemos rotineiramente um objetivo específico, mas teremos recomendações específicas de LDL para a introdução de inibidores de PCSK9. E esperamos que sejam atualizados muito em breve, isso leva em consideração a ezetimiba também no meio.

Alberico Catapano: Professor Genest, o senhor gostaria de elaborar mais sobre isso?

Jacques Genest: Concordo totalmente com o Professor Ray. As diretrizes em todo o mundo são notavelmente bem harmonizadas na Europa, na América, no Canadá ou em outro lugar. Todos nós

temos a mesma estratégia de terapia indicada com estatina de acordo com o risco cardiovascular. E embora possamos divergir quanto ao algoritmo de risco ou mecanismo de risco utilizado, o princípio é o mesmo: indivíduos de alto risco se beneficiam mais com a terapia com estatinas. A principal questão levantada pelos americanos tem sido se devemos ter um nível-alvo ou um limite, que acho que discutiremos mais adiante.

Alberico Catapano: Vamos agora passar para a segunda pergunta do painel que é: os senhores consideram outros fatores além dos níveis de LDL, como apo B ou triglicerídeos, para definir alvos terapêuticos? Professor Genest, por favor.

Jacques Genest: Devemos ter em mente que todos os ensaios clínicos tiveram como alvo o colesterol LDL com estatinas, mas agora passamos a reconhecer que o colesterol não-HDL, também refletido pelo apo B total, é provavelmente o melhor marcador de doença cardiovascular aterosclerótica. Da mesma forma, triglicerídeos elevados são provavelmente um marcador de problemas de saúde cardiovascular e um motivo para intensificar a terapia. Embora o colesterol LDL continue sendo o alvo principal, acredito que o colesterol não-HDL ou apo B provavelmente serão os melhores biomarcadores de se atingir.

Alberico Catapano: Portanto, passando ao Professor Ray, gostaria de abordar um ponto ligeiramente diferente nesta questão, isto é, as diretrizes europeias realmente visam a apo B e o colesterol não-HDL e as circunstâncias específicas como um objetivo secundário. O senhor gostaria de comentar sobre isso além do que foi dito?

Kausik Ray: Claro, em geral, a maior parte do nosso colesterol é transportado em partículas LDL. Agora, onde LDL, não-HDL e apo B divergem é quando temos estados de resistência à insulina, como diabetes e obesidade, e aqui frequentemente temos lipoproteínas adicionais contendo apo B, que são ricas em triglicerídeos. Nós reconhecemos isso pela presença de um triglicerídeo elevado. Essas partículas também contêm colesterol, então, se usarmos apenas LDL nessas pessoas, estaremos subestimando o risco se usarmos LDL para um objetivo, por exemplo. É por isso que, para indivíduos com diabetes, obesidade e triglicerídeos altos, as recomendações da ESC também têm um alvo não-HDL e apo B nesses indivíduos. Pode-se argumentar no futuro por que não ir simplesmente para o não-HDL e a apo B? E isso seria um bom motivo, porque poderíamos retirar a etapa “para qual paciente devo optar pelo LDL e para qual paciente devo ir para os alvos adicionais?”

Alberico Catapano: Muito obrigado. Vamos agora passar para a terceira pergunta, que é: quais fatores ajudam a determinar se a terapia com estatinas

foi ou não bem-sucedida e se surge a necessidade de uma terapia de segunda linha? Professor Ray, o senhor gostaria de responder primeiro?

Kausik Ray: Obrigado. Sempre começamos com uma avaliação de risco porque se temos um paciente de baixo risco então a meta de LDL, ou a minha meta para esse paciente será menos conservadora, digamos assim. E quando temos um paciente de risco muito mais alto, temos a tendência de buscar metas de colesterol LDL muito mais baixas. Portanto, temos a tendência de começar pensando em uma redução percentual, principalmente nas pessoas com risco alto ou muito alto, e o objetivo é tentar fazer com que otimizemos principalmente a dose de estatinas. Tendo feito isso, temos a tendência de igualar a meta ou limite de LDL para esse nível de risco, e se o paciente, apesar de uma redução percentual significativa ou suficiente, estiver acima dessa meta ou limite, nesse ponto precisamos pensar em adicionar terapia de modificação de lipídeos com estatina, porque, de outra forma, o paciente tem um alto risco residual que poderíamos reduzir facilmente com tratamento complementar.

Alberico Catapano: Professor Genest, gostaria de acrescentar alguns fatos sobre esse ponto?

Jacques Genest: Concordo totalmente com o Professor Ray. Nosso objetivo inicial é atingir um colesterol LDL de acordo com as diretrizes atuais. Se o paciente tem um risco lipídico residual, conforme demonstrado por um alto colesterol não-HDL, uma alta apolipoproteína B ou um alto nível de triglicérides, são os motivos que acreditamos intensificar a terapia com estatinas.

Alberico Catapano: agora a última pergunta que é muito boa: o senhor poderia descrever um caso memorável de paciente em que a monoterapia com estatina não funcionou e as etapas que adotou para resolver isso? Professor Genest, pode começar.

Jacques Genest: Minha clínica lida com muita intolerância às estatinas e minha abordagem é tirar isso do paciente e, em seguida, prescrever rosuvastatina 5 miligramas três vezes por semana, geralmente com ezetimiba. Se isso falhar, eu mudo para um inibidor de PCSK9. Mas há muitos pacientes em minha clínica, tanto com doença cardiovascular aterosclerótica e, no meu caso, hipercolesterolemia familiar, nos quais a terapia com estatinas tem sido totalmente insuficiente, seja por intolerância ou por não atingir o limiar desejado adequado, no qual a intensificação de terapia com outro agente era necessária.

Alberico Catapano: Professor Ray, o senhor gostaria de adicionar a isso?

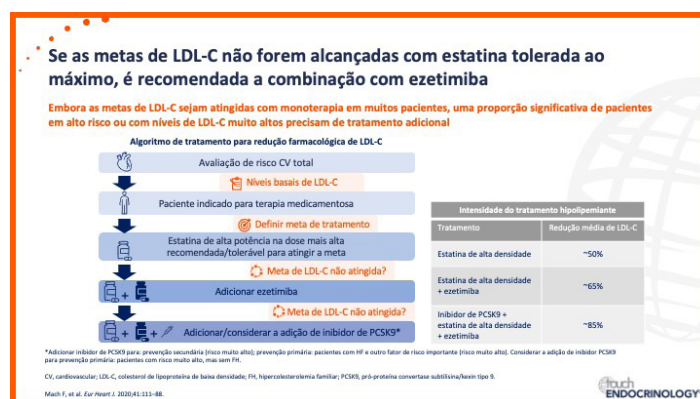
Kausik Ray: Claro, um dos meus casos que me deu muito prazer em ter sucesso foi com um paciente

na casa dos vinte anos com hipercolesterolemia familiar. Ele foi diagnosticado em outro país europeu, provavelmente não estava em conformidade com sua medicação, inicialmente não apreciou a importância do cumprimento da dosagem diária e provavelmente começou com níveis de colesterol LDL acima de 300 ou mais. E quando ele veio para minha clínica, mudei a intensidade da estatina. Ele estava apenas tomando sinvastatina, mudou-se para uma das estatinas mais potentes, a rosuvastatina, e isso claramente não seria suficiente. Então, com a adição de ezetimiba, porque não se qualificou para um inibidor de PCSK9 porque estava abaixo do limite para monoterapia FH, eu adicionei colesevelam. E os três juntos trouxeram seu LDL para cerca de 68 e ele comentou: "Nunca em toda a minha vida tive colesteróis LDL como este antes." Então, fiquei muito satisfeito com isso.

Alberico Catapano: Muito obrigado. E provavelmente um enorme benefício para o paciente também.

QUAIS SÃO AS VANTAGENS DA TERAPIA COMBINADA E QUANDO ELA DEVE SER CONSIDERADA?

Alberico Catapano: Vamos passar agora para a terceira parte que se relaciona a esta questão: quais são as vantagens da terapia combinada e quando ela deve ser considerada? Este slide mostra apenas o que normalmente é dito nas diretrizes, por exemplo, o que consta nas diretrizes europeias. Se as metas de LDL não forem alcançadas com estatina tolerada ao máximo, recomenda-se a combinação com ezetimiba. Então, a questão é começar com a estatina, a dose máxima possível que o paciente consegue tolerar e depois ver o que acontece. Aqui, apenas para refrescar a memória, as estatinas de alta intensidade, em média, proporcionam uma redução um pouco acima de 50%. Quando combinamos isso com a ezetimiba, pode-se obter até 65% em média, alguns respondem mais, outros menos. E além disso, se adicionarmos inibidores de PCSK9 com terapia tripla, pode-se chegar a 85%.



Dito isso, vamos agora às perguntas para o painel. Quais são as diretrizes em sua região para iniciar e selecionar a terapia combinada quando a monoterapia com estatina não funcionou? Professor Ray, por favor.

Kausik Ray: Obrigado. Há uma desconexão em nossas diretrizes no momento. Nossas diretrizes falam sobre como alcançar uma redução de pelo menos 40% no não-HDL, ou seja, o equivalente a 50% de redução no colesterol LDL para as pessoas com maior risco. Se não obtivermos uma redução suficiente em não-HDL, então devemos considerar a terapia complementar, mas essas diretrizes atualmente não têm um objetivo. Temos para a iniciação de inibidores de PCSK9 essencialmente dois grupos: FH de prevenção primária em que o LDL está acima de 5, e pessoas com doença cardiovascular de muitíssimo risco com LDL acima de 3,5, e são pessoas com eventos recorrentes de progressão 2 ou qualquer doença vascular, que é um LDL acima de 4.

Alberico Catapano: Professor Genest, gostaria de comentar sobre a região do mundo em que vive?

Jacques Genest: Sim, nosso sistema de saúde é muito semelhante ao da Europa e, portanto, nossas agências de saúde e o Ministério da Saúde recomendam o uso da ezetimiba como terapia de segunda linha antes de passar para os inibidores de PCSK9. Consideramos a terapia com estatina tolerada ao máximo como a dose que o paciente irá tolerar, e essa dose pode ser zero. E em uma análise retrospectiva de mais de mil pacientes com hipercolesterolemia familiar, observamos que a adição de ezetimiba diminuiu o colesterol LDL em 26%, o que é maior do que esperávamos em uma população normal. Portanto, naquele grupo de pacientes com LDL determinado geneticamente, descobrimos que a combinação de estatina e ezetimiba é especialmente útil.

Alberico Catapano: Vamos agora passar para a próxima pergunta: existem evidências recentes que mostram o benefício clínico com a ezetimiba combinada com uma estatina? Eu pediria ao Professor Genest para comentar primeiro.

Jacques Genest: Até o momento, a evidência clínica que temos vem do ensaio IMPROVE-IT, que testou a hipótese de que a ezetimiba adicionada à sinvastatina reduziu o risco cardiovascular. Sim, mas o nível de redução do colesterol não era o que vemos na prática clínica. Portanto, a meu ver, o uso de ezetimiba com pelo menos 20% de redução certamente traz benefícios clínicos além dos mostrados no ensaio IMPROVE-IT.

Alberico Catapano: Professor Ray, gostaria de esclarecer melhor o que foi comentado pelo Professor Genest?

Kausik Ray: Claro, eu acho que algumas pessoas olham para o ensaio IMPROVE-IT e dizem que há um benefício muito mais modesto, e o que elas esquecem é que o benefício relativo depende da redução absoluta no LDL. Portanto, se começarmos com um colesterol LDL relativamente baixo, a redução percentual adicional de 20-25% no LDL resultará em uma pequena alteração absoluta no LDL. O benefício foi exatamente o que teríamos previsto para o nível inicial de LDL e para a eficácia do medicamento. A segunda coisa que eu diria é que agora tem também o ensaio clínico "tratar o AVC visando a prevenção secundária do AVC", no qual a ezetimiba foi adicionada, e vimos em uma população de pacientes mais velhos no Japão, a ezetimiba como monoterapia reduzindo os principais eventos cardiovasculares. Portanto, a maneira de pensar sobre isso, eu acho, é que quando se considera a redução do risco, a redução de risco é absolutamente agnóstica em relação a como você reduz o colesterol LDL. O que conta é quanto e por quanto tempo mantemos essa redução.

Alberico Catapano: Há alguma evidência recente que mostre que, ao combinar um inibidor de PCSK9 com uma estatina, há um benefício cardiovascular adicional? Professor Ray, poderia começar primeiro.

Kausik Ray: Sim, agora temos dois ensaios de resultados cardiovasculares com dois agentes diferentes em duas populações diferentes, ambos considerados de alto risco porque estabeleceram doença cardiovascular. E o que vimos, basicamente, é uma redução adicional nos eventos clínicos que é proporcional à redução absoluta e à duração da terapia.

Alberico Catapano: Professor Genest, você gostaria de elaborar mais sobre isso?

Jacques Genest: Concordo plenamente. Temos os estudos de resultados FOURIER e ODYSSEY, que mostraram que, além da terapia médica padrão, e os pacientes foram muito bem tratados, houve uma redução de risco relativo de 15-20% nos resultados primários. Portanto, há evidências boas e sólidas para a inibição de PCSK9 em indivíduos de alto risco.

Alberico Catapano: Permitam-me acrescentar apenas uma consideração além disso, ou seja, ambos os ensaios não duraram 5 anos. Portanto, temos que descontar na redução do risco relativo o efeito do primeiro ano que mostra um benefício menor, uma faixa de 10% mencionada anteriormente. E é por isso que algumas pessoas se confundiram com o benefício proveniente dessas experiências. Mas se os colocarmos de acordo com o tempo dos testes, eles vão exatamente onde esperávamos que estivessem em termos de redução do risco relativo.

Vamos agora passar para a quarta pergunta desta sessão, que vai primeiro para o Professor Genest: o senhor pode resumir os principais efeitos colaterais das terapias combinadas?

Jacques Genest: Já falamos sobre intolerância às estatinas. Pessoalmente, como clínico, fiquei muito impressionado com a segurança extraordinária da ezetimiba. Tenho muito poucos pacientes que dizem que não podem tolerá-la, mas os sintomas não têm sido muito consistentes: sintomas gastrointestinais, mialgia, talvez mais relacionados à percepção do paciente do dano do que dano em si. O PCSK9 é um agente extremamente bem tolerado e não podemos encontrar muitos efeitos colaterais neles. Portanto, a principal limitação da terapia combinada se deve à terapia com estatinas.

Alberico Catapano: Professor Ray, o senhor gostaria de acrescentar com base na sua experiência clínica, bem como na literatura?

Kausik Ray: Concordo plenamente com a afirmação que o Professor Genest acaba de fazer sobre a ezetimiba, incrivelmente bem tolerada, realmente não se vê nada. Sobre o que eu alertaria meus pacientes? Eles podem ver uma mudança no hábito intestinal, e muito poucos realmente têm esse sintoma, se pensarmos no mecanismo de ação da droga. Os inibidores de PCSK9 são drogas muito específicas; a coisa mais comum que podemos pensar em cerca de 1% é um pequeno excesso de reações no local da injeção, o que pode significar que alguém diga “Ai, a injeção doeu” ou há um pouquinho de vermelhidão. Mas no mundo real, realmente não vemos isso como uma reclamação, porque são pessoas com enormes necessidades não atendidas e realmente não descrevem nenhuma delas.

Alberico Catapano: Mais uma vez, permita-me acrescentar um pouco a esta discussão que não se relaciona com os efeitos colaterais em si, mas com o fato de que as pessoas estão preocupadas que os efeitos colaterais possam aparecer quando se diminui muito o LDL; precisamos tranquilizar essas pessoas. Porque agora temos capacidade sem precedentes de reduzir o LDL, podemos ir tão baixo quanto 40, 30, 20 e todos os testes têm mostrado consistentemente, desde o IMPROVE-IT ao ODYSSEY e o FOURIER que se ficarmos até 7 anos no IMPROVE-IT com um LDL abaixo de 30 mg/dL, a incidência de efeitos colaterais não muda. Isso não quer dizer que não haja efeitos colaterais, mas quer dizer que não há nenhum efeito colateral específico à medida que se diminui o LDL. Portanto, a segurança do medicamento permanece a mesma, independentemente do LDL que alcançou. Os senhores concordam com isso?

Kausik Ray: Com certeza.

Jacques Genest: Concordo plenamente.

Alberico Catapano: Obrigado. Vamos agora para a última pergunta: com base na experiência clínica, quais são as vantagens de cada tipo de terapia combinada de acordo com o perfil do paciente? Em outras palavras, o que os senhores escolheriam de acordo com o paciente? E Jacques, Professor Genest, poderia começar primeiro?

Jacques Genest: Deixe-me considerar o extremo da hipercolesterolemia familiar. A prevalência mundial é de cerca de 1 em 311, então é muito mais frequente do que as pessoas imaginam; os pacientes se beneficiam da estatina de alta intensidade associada à ezetimiba. Eu diria que 95% dos meus próprios pacientes estão fazendo essa terapia combinada e muitos deles também têm que fazer o PCSK9 por causa da gravidade da mutação. Portanto, nesses pacientes, acho que eles tendem a tolerar muito bem esses medicamentos porque entendem a gravidade da sua doença.

Em pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida, altas doses de estatina de alta intensidade são minha primeira escolha, a ezetimiba seria a segunda e, se pudermos passar pela aprovação regulatória, então o PCSK9. A questão mais difícil, a meu ver, é no cenário de prevenção primária de um paciente que não está no que acreditamos que deveria ser a meta ou limite, e lá iniciamos uma discussão com o paciente sobre os riscos e benefícios do medicamento, e realmente levamos em consideração os valores e preferências dos pacientes. Não há uma resposta direta para essa pergunta, mas o elefante na sala, eu acho, é o paciente de prevenção primária que ainda não atingiu a meta.

Alberico Catapano: Professor Ray, o senhor concorda?

Kausik Ray: Com certeza. Acho que são pontos realmente importantes. Acho que outro problema que encontramos é que diferentes tratamentos podem não estar disponíveis em certas regiões do mundo, e também o custo desses tratamentos e quais são as diretrizes locais de reembolso. Claro, uma das vantagens da terapia combinada, e talvez não tenhamos falado muito sobre isso, mas para medicamentos orais diários, há alguns pacientes que não obterão redução suficiente no LDL somente com estatina, e acho que cada vez mais estamos vendo o surgimento de combinações de dose fixa em que a carga de comprimidos é reduzida de dois para um e isso pode ser conveniente. Agora, obviamente, se estiver usando um monoclonal em conjunto com uma estatina, você não pode combiná-los. Um é um comprimido diário e o outro é uma injeção a cada 2 semanas. Portanto, podem ser considerações adicionais.

Alberico Catapano: Alberico Catapano: Muito obrigado. Vamos agora passar às considerações finais que farei muito brevemente. Vou pegar o

número das nossas diretrizes ESC/EAS apenas para reiterar este conceito aqui.



Temos falado principalmente sobre pessoas de alto e muito alto risco e como podem ver aqui, esta é a área em que têm metas mais exigentes. Para as pessoas de alto risco, a meta é 70 mg/dL, ou seja, 1,8 mmol/L; ou, para o risco muito alto, a meta é ainda menor, 55 mg/dL ou menos, ou seja, 1,4 mmol/L. No entanto, também temos uma segunda meta que é pelo menos uma redução de 50%. Isso sempre esteve em nossas diretrizes desde 2016, e parte disso, os 50%, está em muitas diretrizes mais antigas, portanto, há um ponto concorrente nessas circunstâncias. E isso quer dizer que pelo menos 50% das pessoas que tomam estatinas, estatinas de alta intensidade, a dose mais alta tolerável, não atingirão a meta por esta definição. Portanto, certamente existe espaço para uma terapia combinada.

Acabamos de provar e discutir o quão segura é essa terapia; a adição de ezetimiba e também de inibidores de PCSK9 não muda realmente o perfil de segurança do tratamento. Todos concordamos que existem alguns efeitos colaterais, eventos adversos que estão ligados às estatinas, alguns deles provavelmente relacionados à percepção dos pacientes, não muito objetivos, e não podem ser medidos pelo médico, mas assim é a vida. Mas agora temos a possibilidade e as armas para conseguir levar muitos dos pacientes que estamos tratando a essas metas e, para o benefício deles, reduzir drasticamente o risco cardiovascular. Muito obrigado pela atenção. Muito obrigado a todos que nos seguem. Espero que tenham gostado da discussão, como eu gostei, e um agradecimento especial ao professor Genest e ao professor Ray, que nos esclareceram sobre essa importante questão da terapia para redução de lipídios e terapia combinada. Mais uma vez, muito obrigado.

Jacques Genest: Obrigado.

Kausik Ray: Obrigado.

Produtos não aprovados ou usos não aprovados de produtos aprovados podem ser discutidos pelo corpo docente; essas situações podem refletir a condição de aprovação em uma ou mais jurisdições.

O corpo docente apresentador foi aconselhado pela touchIME a garantir que revelem quaisquer referências feitas a uso não rotulado ou não aprovado.

A touchIME não endossa quaisquer produtos não aprovados ou usos não aprovados seja em menção feita ou implícita desses produtos ou usos em atividades da touchIME. A touchIME não se responsabiliza por erros ou omissões.

Este conteúdo é voltado exclusivamente para profissionais de saúde.

Data do lançamento: 2 de dezembro de 2020