

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

# Isenção de responsabilidade

- *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.*

# Painel de especialistas



**Prof. Alberico Catapano**

Professor de Farmacologia, Universidade de Milão; Diretor, Laboratório para o Estudo de Lipoproteínas e Aterosclerose, e Centro para o Estudo da Aterosclerose da Sociedade Italiana de Aterosclerose, Hospital Bassini, Milão, Itália



**Dr. Jacques Genest**

Professor de Medicina e Catedrático em Medicina na McGill / Novartis Chair, Universidade McGill; Diretor, Centro de Medicina Inovadora, Centro de Saúde da Universidade McGill, Montreal, QC, Canadá



**Prof. Kausik Ray**

Professor de Saúde Pública e Diretor Adjunto da Unidade de Estudos Clínicos; Diretor de Estudos Comerciais, Departamento de Cuidados Básicos e Saúde Pública, Imperial College London, Londres, Reino Unido

# Agenda

## **Qual é o impacto das estatinas na lipídemia e quais são suas limitações?**

*Apresentação:* Alberico Catapano

*Painel de discussão:* Jacques Genest e Kausik Ray, moderação por Alberico Catapano

## **Quando a monoterapia com estatina deixa de ser suficiente?**

*Apresentação:* Alberico Catapano

*Painel de discussão:* Jacques Genest e Kausik Ray, moderação por Alberico Catapano

## **Quais são as vantagens da terapia combinada e quando ela deve ser considerada?**

*Apresentação:* Alberico Catapano

*Painel de discussão:* Jacques Genest e Kausik Ray, moderação por Alberico Catapano

# As estatinas são a base da terapia para redução de lipídios, além das intervenções para um estilo de vida saudável

Atorvastatina, rosuvastatina, sinvastatina são os principais medicamentos de estatina usados na prática clínica

## Terapia de estatina de intensidade alta, moderada e baixa\*1

	Alta intensidade (≥50% de redução do LDL-C <sup>†</sup> )	Intensidade moderada (30–49% de redução do LDL-C <sup>†</sup> )	Baixa intensidade (<30% de redução do LDL-C <sup>†</sup> )
Estatinas primárias usadas na prática clínica	<b>Atorvastatina (40 mg<sup>‡</sup>) 80 mg</b> <b>Rosuvastatina 20 mg (40 mg)</b>	<b>Atorvastatina 10 mg (20 mg)</b> <b>Rosuvastatina (5 mg) 10 mg</b> <b>Sinvastatina 20–40 mg<sup>§</sup></b>	Sinvastatina 10 mg
Outras estatinas		<b>Pravastatina 40 mg (80 mg)</b> <b>Lovastatina 40 mg (80 mg)</b> Fluvastatina XL 80 mg <b>Fluvastatina 40 mg BID</b> Pitavastatina 1–4 mg	<b>Pravastatina 10–20 mg</b> <b>Lovastatina 20 mg</b> Fluvastatina 20–40 mg

Em fonte **negrito** estão indicadas as estatinas e doses específicas avaliadas nos RCTs<sup>2–4</sup> e na meta-análise Cholesterol Treatment Trialists' 2010.<sup>5</sup> Todos esses RCTs demonstraram uma redução em eventos CV maiores.

As reduções de % de LDL-C com os principais medicamentos de estatina usados na prática clínica foram estimadas usando a redução mediana de LDL-C do banco de dados VOYAGER.<sup>6</sup> As reduções de LDL-C para outros medicamentos com estatinas foram identificados de acordo com a rotulagem de produtos aprovados pela FDA em adultos com hiperlipidemia, hipercolesterolemia primária e dislipidemia mista.

\*As reduções percentuais são estimativas de dados extraídos de grandes populações. As respostas individuais à terapia de estatinas variaram nos RCTs e espera-se que variem na prática clínica. <sup>†</sup>A redução do LDL-C que deve ocorrer com a dosagem listada abaixo de cada intensidade. <sup>‡</sup>Evidência de apenas um RCT: titulação decrescente se não for capaz de tolerar 80 mg de atorvastatina no estudo IDEAL.<sup>2</sup> <sup>§</sup>Embora a sinvastatina 80 mg tenha sido avaliada em RCTs, o início de sinvastatina 80 mg ou titulação 80 mg não é recomendado pela FDA em razão do risco aumentado de miopatia, incluindo rhabdomiólise.

BID, duas vezes ao dia; CV, cardiovascular; FDA, Departamento de Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos; LDL-C, colesterol de lipoproteína de baixa densidade; RCT, estudo clínico randomizado controlado; XL, liberação estendida.

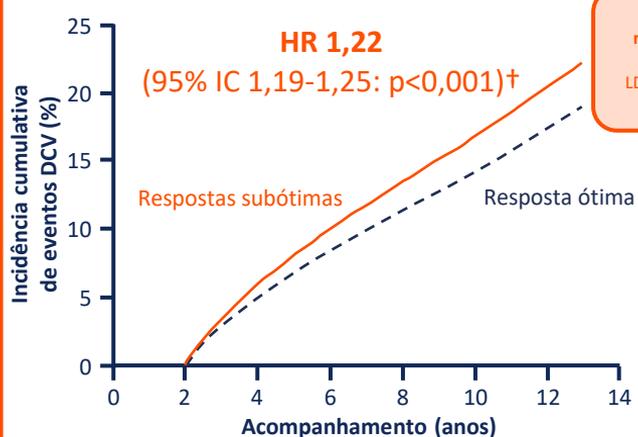
1. Grundy S, et al. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:3168–209. 2. Pedersen TR, et al. *JAMA.* 2005;294:2437–45. 3. Ridker PM, et al. *N Engl J Med.* 2008;359:2195–207. 4. Yusuf S, et al. *N Engl J Med.* 2016;374:2021–31. 5. Baigent C, et al. *Lancet.* 2010;376:1670–81. 6. Karlon BW, et al. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2016;2:212–7.

# Respostas subótimas e intolerância a estatinas são comuns



>50% dos pacientes apresentam uma resposta de LDL-C subótima e risco aumentado de DCV\*<sup>1</sup>; até 30% são intolerantes<sup>2</sup>

## Incidência cumulativa de eventos de DCV em pacientes com resposta subótima versus ótima de LDL-C à terapia com estatinas<sup>1</sup>



Adaptado de Akyea RK, et al. *Heart*. 2019.<sup>1</sup>

## A descontinuação e a não adesão às estatinas permanecem uma lacuna na prevenção de DCV<sup>3</sup>



- A principal razão para a descontinuação das estatinas é a **toxicidade ou intolerância**, em grande parte em razão do desenvolvimento de **sintomas musculares associados às estatinas (SAMS)**<sup>3</sup>
  - A intolerância devido a SAMS ocorre em até **30%** dos pacientes<sup>2</sup>



- Mais de **72%** de todos os eventos adversos da estatina estão relacionados a músculos<sup>3</sup>
  - Por exemplo, mialgia, miopatia, miosite com CK elevada, ou rabdomiólise



- Outros AEs incluem T2D de início recente, efeitos neurológicos e neurocognitivos, hepatotoxicidade e toxicidade renal<sup>3</sup>

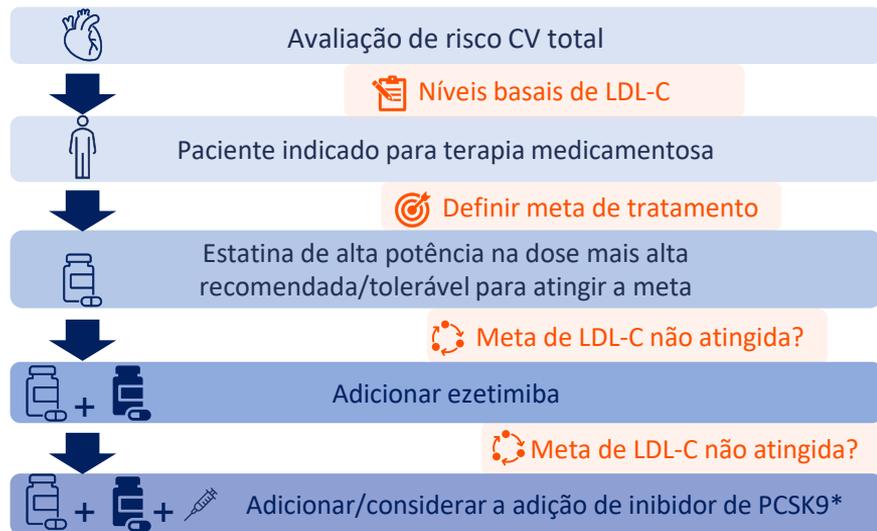
\*Estudo de coorte prospectivo de 165.411 pacientes de cuidados primários, do UK Clinical Practice Research Datalink, que estavam livres de DCV antes do início das estatinas e tinham pelo menos um pré-tratamento com LDL-C 12 meses antes e um pós-tratamento com LDL-C dentro de 24 meses após o início da estatina. <sup>+</sup>Ajustado para idade e nível basal de LDL-C. <sup>2</sup>Baseado nas diretrizes nacionais atuais.

AE, evento adverso; IC, intervalo de confiança; CK, creatinina quinase; DCV, doença cardiovascular; HR, taxa de risco; LDL-C, colesterol de lipoproteína de baixa densidade; T2D, diabetes tipo 2.

# Se as metas de LDL-C não forem alcançadas com estatina tolerada ao máximo, é recomendada a combinação com ezetimiba

Embora as metas de LDL-C sejam atingidas com monoterapia em muitos pacientes, uma proporção significativa de pacientes em alto risco ou com níveis de LDL-C muito altos precisam de tratamento adicional

## Algoritmo de tratamento para redução farmacológica de LDL-C



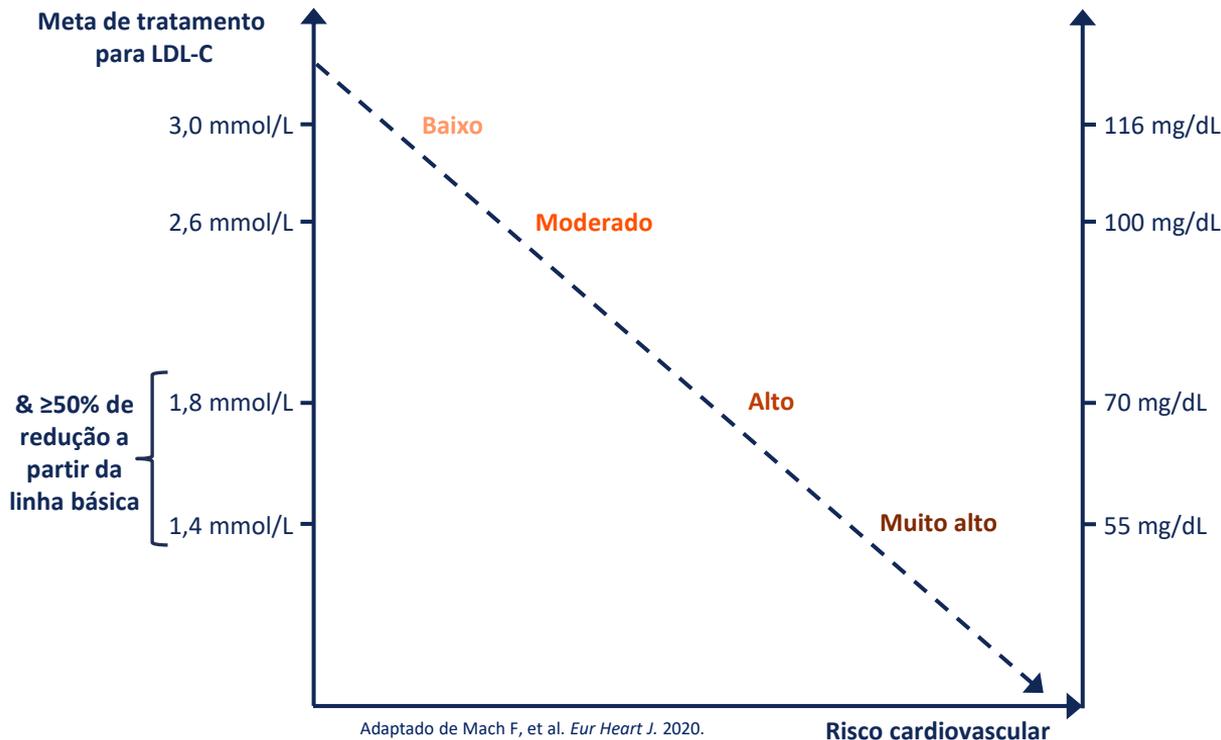
## Intensidade do tratamento hipolipemiante

Tratamento	Redução média de LDL-C
Estatina de alta densidade	~50%
Estatina de alta densidade + ezetimiba	~65%
Inibidor de PCSK9 + estatina de alta densidade + ezetimiba	~85%

\*Adicionar inibidor de PCSK9 para: prevenção secundária (risco muito alto); prevenção primária: pacientes com HF e outro fator de risco importante (risco muito alto). Considerar a adição de inibidor PCSK9 para prevenção primária: pacientes com risco muito alto, mas sem FH.

CV, cardiovascular; LDL-C, colesterol de lipoproteína de baixa densidade; FH, hipercolesterolemia familiar; PCSK9, pró-proteína convertase subtilisina/kexin tipo 9.

# Metas de tratamento para LDL-C em todas as categorias de risco total de DCV



<b>Baixo</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>SCORE &lt;1%</li></ul>
<b>Moderado</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>SCORE ≥1% e &lt;5%</li><li>Pacientes jovens (T1D &lt;35 anos; T2D &lt;50 anos); duração do diabetes &lt;10 anos, sem outros fatores de risco</li></ul>
<b>Alto</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>SCORE ≥5% e &lt;10%</li><li>Fatores de risco únicos acentuadamente elevados, por exemplo, TC &gt;8 mmol/L (310 mg/dL); LDL-C &gt;4.9 mmol/L (190 mg/dL); BP ≥180/110 mmHg</li><li>FH, sem outros fatores de risco importantes</li><li>CKD moderada (eGFR 30–59 mL/min)</li><li>Diabetes; nenhum dano ao órgão-alvo; duração ≥10 anos ou outro fator de risco</li></ul>
<b>Muito alto</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>ASCVD (clínico/imagem)</li><li>SCORE ≥10%</li><li>FH com ASCVD ou outro fator de risco importante</li><li>CKD grave (eGFR &lt;30 mL/min)</li><li>T1D/T2D e lesão de órgão-alvo: ≥3 fatores de risco principais; ou início precoce de T1D com duração &gt;20 anos</li></ul>

ASCVD, doença cardiovascular aterosclerótica; BP, pressão arterial; CKD, doença renal crônica; CV, cardiovascular; DCV, doença cardiovascular; eGFR, taxa de filtração glomerular estimada; FH, hipercolesterolemia familiar; LDL-C, colesterol de lipoproteína de baixa densidade; SCORE, estimativa sistemática de risco coronariano; T1D, diabetes tipo 1; T2D, diabetes tipo 2; TC, colesterol total.