

Programa de Educação Continuada

Tratamento da **dislipidemia** em paciente **diabético**: benefícios dos níveis **muito baixos** de **LDL-C** com os inibidores de **PCSK9**

Realização:



DEPARTAMENTO DE
ATEROSCLEROSE
SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA

Apoio:

AMGEN[®]

Cardiovascular



DEPARTAMENTO DE
ATEROSCLEROSE
SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA

Um dos objetivos do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia é contribuir na atualização científica em relação aos casos práticos que os médicos vivenciam diariamente, desenvolvendo materiais e serviços.

Neste sentido o Programa de Educação Continuada **Lípide News**, convida para assistir a vídeo aula da Profa. Dra. Maria Cristina de Oliveira Izar sobre ***Tratamento da dislipidemia em paciente diabético: benefícios dos níveis muito baixos de LDL-C com os inibidores de PCSK9***, tema deste fascículo, que está disponível na página do Lípide News no site do Departamento de Aterosclerose da SBC no link abaixo.



Acesse pelo Qrcode ou pelo *link*:

<http://departamentos.cardiol.br/sbc-da/2015/publicacoes/lipide-news.asp>

Diretoria

Diretoria do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia

Presidente – **Dra. Maria Cristina de O. Izar**

Vice-presidente - **Dr. José Francisco K. Saraiva**

Diretor Científico – **Dra. Viviane Zorzanelli R. Giraldez**

Diretor Financeiro - **Dr. Marcelo Heitor V. Assad**

Diretora Administrativa - **Dra. Adriana Bertolami**

Tratamento da **dislipidemia** em paciente **diabético**: benefícios dos níveis **muito baixos** de **LDL-C** com os inibidores de **PCSK9**



**Profa. Dra. Maria Cristina
de Oliveira Izar**
CREMESP 37527

Livre Docente em Cardiologia - Universidade Federal de São Paulo.

Presidente do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia 2018/2019.

Diretora Científica da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo 2018/2019.

Departamento de Medicina - Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - São Paulo - SP - Brasil.

Estima-se que cerca de 415 milhões de indivíduos no mundo todo sejam afetados por diabetes *mellitus*, e sua prevalência vem aumentando, com o número estimado em 642 milhões de casos de diabetes globalmente em 2040.¹ O diabetes não apenas aumenta o risco de doença cardiovascular aterosclerótica,² mas pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica e diabetes concomitante também apresentam piores desfechos.³ Como esperado, a doença cardiovascular é a maior causa de morbidade e mortalidade em pacientes com Diabetes *Mellitus* tipo 2.⁴

Assim, os indivíduos com diabetes necessitam manuseio adequado e intensivo de todos os fatores de risco cardiovasculares. A redução do LDL-colesterol (LDL-C) com estatinas de moderada a alta intensidade é recomendada a pacientes com diabetes que apresentem ou não doença cardiovascular aterosclerótica (DASCV).^{5,6} Apesar de se reduzir em pelo menos 50% o LDL-C com estatinas potentes e em altas doses, pacientes com diabetes permanecem com elevado risco residual de recorrência de eventos cardiovasculares. No entanto, existem preocupações com o risco de novos casos de diabetes induzidos pelo uso de estatinas, por efeitos diretos desses fármacos ou por afetar o transporte de colesterol transmembrana.⁷⁻¹⁰

O uso de inibidores de PCSK9 tem demonstrado reduzir a níveis muito baixos o LDL-colesterol e os

eventos cardiovasculares fatais e não-fatais naqueles indivíduos em prevenção secundária da DASCV.^{11,12} Esses resultados foram observados em indivíduos com doença coronária, cerebrovascular, doença arterial periférica,^{11,12} infarto do miocárdio recente e sob uso de estatinas de moderada ou alta intensidade.^{13,14} Dados de indivíduos com diabetes mostram o não incremento de novos casos de diabetes e piora na glicemia nesse subgrupo de pacientes,¹⁵ com evidências de segurança, especialmente em relação a modificações no controle glicêmico e ao desenvolvimento de novos casos.¹⁵

O estudo FOURIER foi um estudo randomizado com evolocumabe em 27.564 pacientes com DASCV em uso de estatinas e seguidos por um período (mediana) de 2,2 anos.¹¹ O desfecho primário composto incluía morte cardiovascular, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico, hospitalização por angina instável ou revascularização coronária. O desfecho secundário chave incluía morte cardiovascular, infarto ou AVC isquêmico.

A glicemia de jejum e a hemoglobina glicada (HbA1c) foram mensuradas sequencialmente durante o estudo. Novos casos de diabetes foram adjudicados por um comitê central. Em análise pré-especificada, os pacientes foram estratificados segundo a presença ou ausência de diabetes no período basal.¹⁵

No momento da inclusão no estudo, 40% (11.031) dos pacientes apresentava diabetes. O tratamento com evolocumabe reduziu de maneira semelhante os níveis de LDL-C em pacientes com ou sem diabetes ($p < 0,0001$ em ambos os grupos) (Figura 1) comparado à terapia padrão, e isto se acompanhou da redução do desfecho primário cardiovascular nos grupos com e sem diabetes (HR=0,83, IC de 95% 0,75-0,93, no diabetes; HR=0,87; IC de 95% 0,79-0,96, sem diabetes) (Figura 2). O mesmo foi observado para o desfecho secundário chave (HR=0,82, IC de 95% 0,72-0,93, no diabetes; HR=0,78; IC de 95% 0,69-0,89, sem diabetes). Não houve aumento de novos casos de diabetes com o evolocumabe em

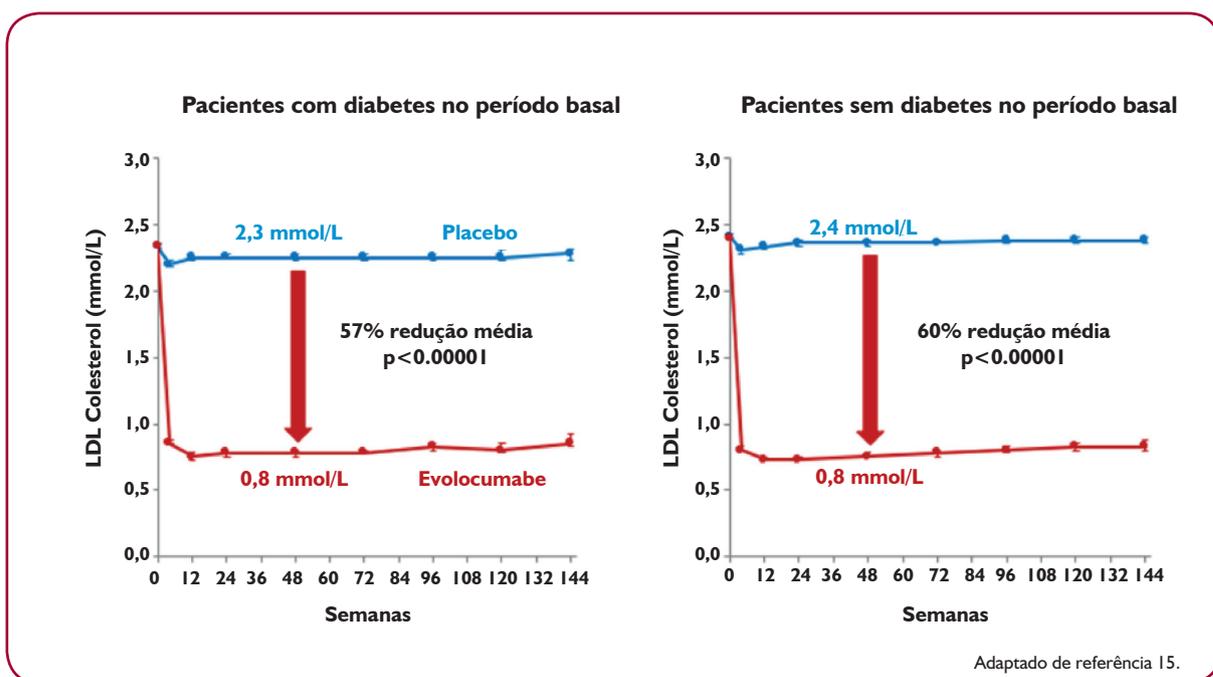


Figura 1. Redução do LDL-C com evolocumabe em pacientes com e sem diabetes.

pacientes com ou sem diabetes no período basal (HR 1,05, IC de 95% 0,94-1,17) (Figura 3), incluindo aqueles com pré-diabetes (HR 1,00, IC de 95% 0,89-1,13). Os níveis de HbA1c e da glicemia de jejum (Figura 4) foram semelhantes entre os braços terapêuticos durante o estudo em pacientes com diabetes, nos pré-diabéticos e naqueles com glicemia normal. A proporção de eventos adversos nos pacientes com ou sem diabetes foi semelhante nos dois

braços terapêuticos. Essa análise do estudo FOURIER demonstrou redução significativa do LDL-C e dos desfechos cardiovasculares com evolocumabe em pacientes com ou sem diabetes no período basal. O tratamento com evolocumabe não aumentou o risco de novos casos de diabetes, nem piorou a glicemia de jejum ou a HbA1c, sugerindo eficácia e segurança na DASCV em pacientes com ou sem diabetes.¹⁵

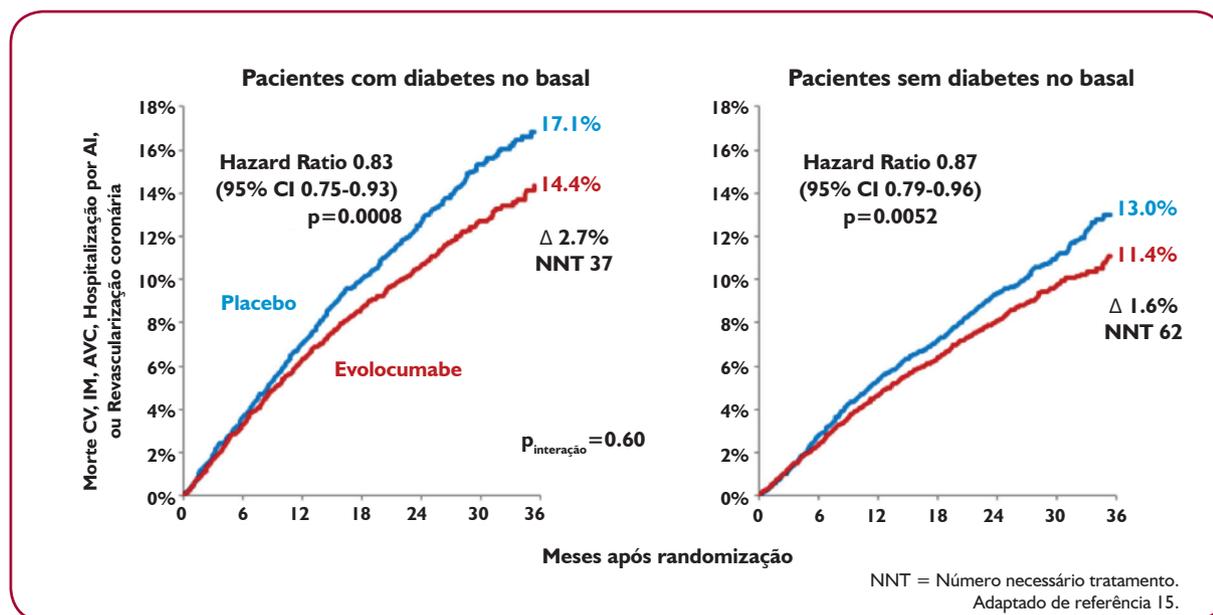


Figura 2. Efeitos do evolocumabe no objetivo primário em pacientes com e sem diabetes.

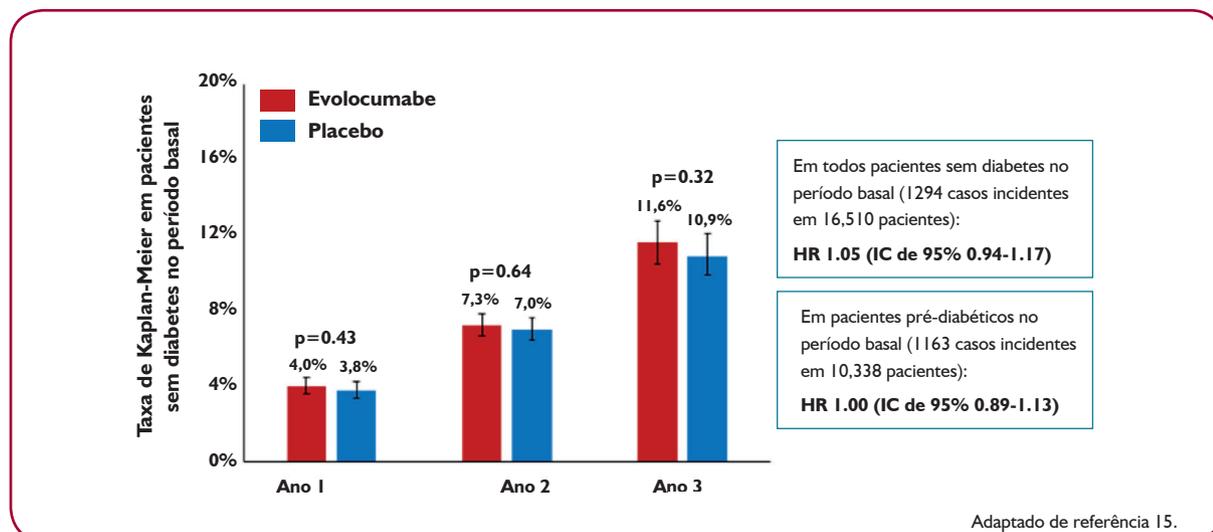


Figura 3. Incidência de novos casos de diabetes ao longo do tratamento.

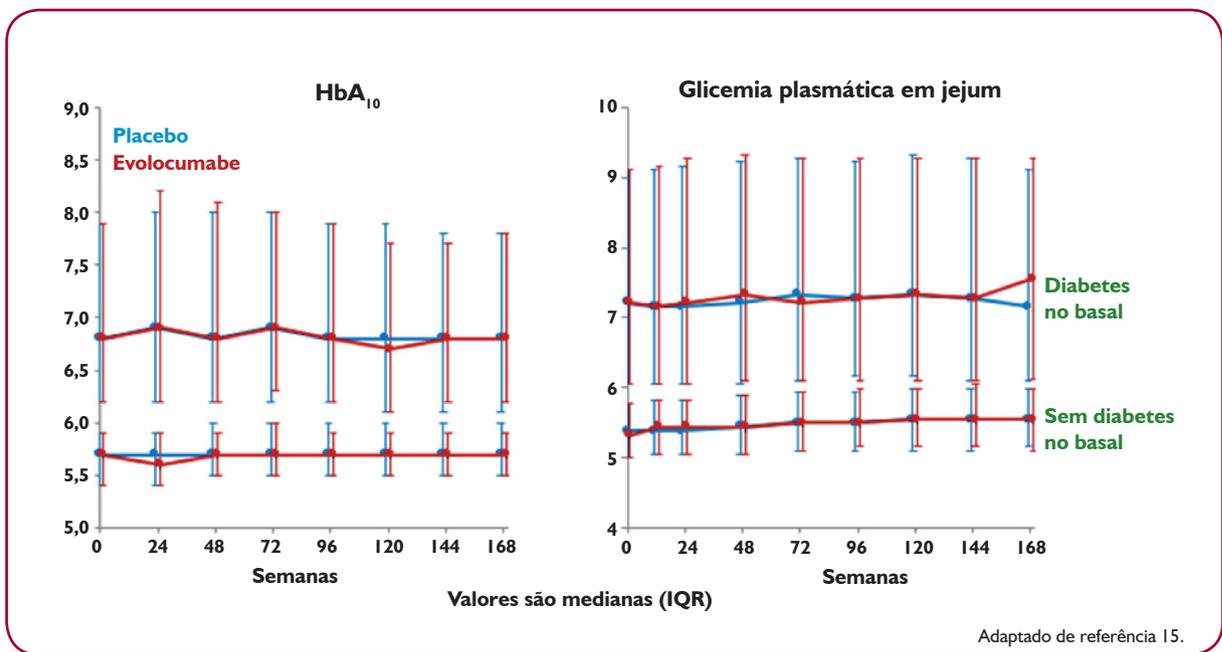


Figura 4. Evolução dos níveis de hemoglobina glicada e glicemia de jejum ao longo do tratamento.

IMPLICAÇÕES DOS RESULTADOS DO FOURIER EM DIABÉTICOS

Recentes diretrizes brasileiras e americanas recomendam a identificação de pessoas com diabetes e doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida como de muito alto risco cardiovascular, requerendo tratamento agressivo para o alcance de níveis muito baixos de LDL-C.¹⁶⁻¹⁸ Com a mesma redução do risco relativo, maior redução do risco absoluto e sem impacto no controle glicêmico, a inibição da PCSK9 torna-se uma terapêutica bastante atrativa, capaz de reduzir a níveis muito baixos o LDL-C e o risco de DASCV.

REFERÊNCIAS

1. IDF Diabetes Atlas 7th Edition (2015). Disponível em: <https://www.idf.org/elibrary/epidemiologyresearch/diabetes-atlas/13-diabetes-atlas-seventhedition.html>. Acessado em: 10 de março de 2019.
2. Kannel WB. Lipids, diabetes, and coronary heart disease: insights from the Framingham Study. *Am Heart J.* 1985;110(5):1100-1107.
3. Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, et al. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA.* 2007;298(7):765-775.
4. Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. *Lancet.* 2017;389(10085):2239-2251.
5. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014;129(25 Suppl 2):S1-45.

6. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*. 2016;253:281-344.
7. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*. 2010;375(9716):735-742.
8. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA*. 2011;305(24):2556-2564.
9. Besseling J, Kastelein JJ, Defesche JC, et al. Association between familial hypercholesterolemia and prevalence of type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2015;313(10):1029-1036.
10. Swerdlow DI, Preiss D, Kuchenbaecker KB, et al. HMG-coenzyme A reductase inhibition, type 2 diabetes, and bodyweight: evidence from genetic analysis and randomised trials. *Lancet*. 2015;385(9965):351-361.
11. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713-22.
12. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech A, et al. Rationale and design of the Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk trial. *Am Heart J*. 2016;173:94-101.
13. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379(22):2097-2107.
14. Szarek M, White HD, Schwartz GG, et al; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab Reduces Total Nonfatal Cardiovascular and Fatal Events in the ODYSSEY OUTCOMES Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018. S0735-1097(18)38961-7.
15. Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(12):941-950.
16. 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.
17. Bertoluci MC, Moreira RO, Faludi A, et al. Brazilian guidelines on prevention of cardiovascular disease in patients with diabetes: a position statement from the Brazilian Diabetes Society (SBD), the Brazilian Cardiology Society (SBC) and the Brazilian Endocrinology and Metabolism Society (SBEM). *Diabetol Metab Syndr*. 2017;9:53.
18. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018. pii: S0735-1097(18)39033-39038.

REPATHA® PROPORCIONA REDUÇÕES INTENSAS E PREVISÍVEIS DO LDL-C COM SIMPLES ADMINISTRAÇÃO¹

Caneta SureClick®



UMA DOSE DE 140 MG
A CADA 2 SEMANAS
pode ser mantido 7 dias em temperatura ambiente de até 30°C²

No mais longo estudo (média de exposição 44 meses) já realizado com um inibidor da PCSK9 até hoje, Repatha® demonstrou reduções sustentáveis nos níveis de LDL-C. Não houve diferença na frequência anual de eventos adversos quando comparado ao grupo placebo.³

LDL-C = colesterol lipoproteína de baixa densidade / PCSK9 = pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9

Referências bibliográficas: 1. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, et al; for the LAPLACE-2 Investigators. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311(18):1870-1882. 2. Bula Repatha® (evolocumabe) aprovada pela Anvisa em 22/12/2016. 3. Koren MJ, Sabatine MS, Giuliano RP, et al. Long-term Low-Density Lipoprotein Cholesterol-Lowering Efficacy, Persistence, and Safety of Evolocumab in Treatment of Hypercholesterolemia: Results Up to 4 Years From the Open-Label OSLER-1 Extension Study. *JAMA Cardiol*. 2017. doi:10.1001/jamacardio.2017.0747. [Epub ahead of print].

REPATHA® (evolocumabe). **INDICAÇÕES:** Indicado para adultos com hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica e não familiar) ou dislipidemia mista, como adjuvante à dieta: em combinação à estatina ou à estatina + outras terapias hipolipemiantes em pacientes incapazes de atingir os níveis da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) com o máximo de dose de estatina tolerada, ou isoladamente ou em combinação a outras terapias hipolipemiantes em pacientes que são intolerantes à estatina, ou para aqueles cuja estatina é contraindicada. Indicado em adultos e adolescentes ≥ 12 anos com hipercolesterolemia familiar homozigótica (HFHo) em combinação a outras terapias hipolipemiantes. Indicado para adultos com doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida (infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral ou doença arterial periférica) para reduzir o risco cardiovascular pela redução dos níveis de LDL-C, como adjuvante à correção de outros fatores de risco: em combinação com a dose máxima de estatina, com ou sem outras terapias hipolipemiantes, ou isoladamente ou em combinação a outras terapias hipolipemiantes em pacientes que são intolerantes à estatina, ou para os quais a estatina é contraindicada. **CONTRAINDICAÇÕES:** hipersensibilidade aos componentes da composição. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:** Quando usar REPATHA em combinação às estatinas ou outras terapias hipolipemiantes, consultar a bula. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. O risco de amamentar recém-nascidos não pode ser excluído. Não foram observadas diferenças globais na segurança ou eficácia entre pacientes ≥ 65 anos de idade e os pacientes mais jovens. REPATHA deve ser usado com cautela em pacientes com insuficiência hepática grave. Reações de hipersensibilidade foram relatadas em pacientes tratados com REPATHA, incluindo alguns que levaram a descontinuação da terapia. A proteção da agulha da caneta preenchida é feita de um derivado do látex, que pode causar reações alérgicas. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** Não são necessários ajustes nas doses de estatina quando usadas em combinação ao REPATHA. **POSOLÓGIA:** Hipercolesterolemia Primária (Familiar heterozigótica e não familiar) e Dislipidemia Mista em adultos: A dose recomendada é de 140 mg a cada 2 semanas ou de 420 mg 1x/mês; ambas as doses são clinicamente equivalentes. HFHo em adultos e adolescentes ≥ 12 anos: A dose recomendada é de 420 mg 1x/mês. Doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida em adultos: A dose recomendada de REPATHA é de 140 mg a cada duas semanas ou 420 mg uma vez ao mês; as duas doses são clinicamente equivalentes. Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal leve a moderado, insuficiência hepática leve e pacientes idosos. A segurança e eficácia de REPATHA em crianças < 18 anos não foram estabelecidas na indicação para hipercolesterolemia primária familiar heterozigótica e não familiar e dislipidemia mista. A segurança e eficácia de REPATHA em crianças < 12 anos não foi estabelecida para HFHo. Uso subcutâneo administrado no abdômen, coxa ou na parte superior do braço. Não deve ser administrado por via intravenosa ou via intramuscular. A dose de 140 mg deve ser aplicada utilizando uma caneta preenchida. A dose de 420 mg 1x/mês deve ser administrada utilizando-se 3 canetas preenchidas SureClick consecutivamente dentro de 30 minutos. Antes da administração, a solução deve ser verificada. **REAÇÕES ADVERSAS:** O perfil de segurança na população com HFHo foi consistente com o demonstrado na hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica e não familiar) e na dislipidemia mista. As reações mais frequentes no local da injeção foram hematomas, eritema, hemorragia, dor no local e inchaço. Não foram observadas diferenças globais na segurança ou eficácia entre os pacientes adultos e adolescentes com hipercolesterolemia familiar homozigótica. MS 1.0244.0007. **Venda sob prescrição** médica. AO PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. **Distribuição exclusiva à classe médica.** (MB-REP 03-1)

CONTRAINDICAÇÕES: HIPERSENSIBILIDADE AOS COMPONENTES DA COMPOSIÇÃO. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** NÃO SÃO NECESSÁRIOS AJUSTES NAS DOSES DE ESTATINA QUANDO USADAS EM COMBINAÇÃO AO REPATHA.

 **Repatha®**
(evolocumabe)

 **bemperto**
do seu coração

0800 264 2273
www.programabemperto.com.br
Horário de atendimento de segunda a sexta
das 9h às 21h horário de Brasília (exceto feriados)


AMGEN®
Cardiovascular

PR-REP-BRA-000044

MATERIAL APROVADO EM ABRIL 2019

Material promocional aprovado de acordo com as regulamentações locais, destinado apenas aos profissionais da saúde habilitados a prescrever e/ou dispensar medicamentos. A Amgen recomenda o uso de seus medicamentos, de acordo com a aprovação regulatória local. Todas as referências citadas neste material estão disponíveis mediante solicitação dos profissionais da saúde ao SIC (Serviço de Informações Científicas), através do número gratuito 0800 742 0800 e/ou e-mail sicbrasil@amgen.com