

CASO CLÍNICO

Experiência inicial com
o uso de SYBRAVA®
em paciente de muito alto risco
cardiovascular e com intolerância
às estatinas



PROF. DR. LUCIANO F. DRAGER
CRM-SP 95.187 | RQE 89.106/89.107



Acesse o arquivo digital.
Use a câmera do
smartphone ou tablet.

Informações baseadas na experiência do médico
Prof. Dr. Luciano F. Drager – CRM-SP 95.187 | RQE 89.106/89.107

 **SYBRAVA®**
inclisirana

Caso clínico: Experiência inicial com o uso de SYBRAVA® em paciente de muito alto risco cardiovascular e com intolerância às estatinas



Prof. Dr. Luciano F. Drager | CRM-SP 95.187 | RQE 89.106/89.107

Diretor da Unidade de Hipertensão da Disciplina de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP)

Professor Associado do Departamento de Clínica Médica da FMUSP

Médico Assistente da Unidade de Hipertensão do Instituto do Coração (InCor) do HCFMUSP



CASO CLÍNICO

Trata-se de paciente de 58 anos de idade, sexo masculino, administrador.

Com histórico de hipertensão arterial (HA) e hipotireoidismo, o paciente encontrava-se em tratamento regular de ambas as condições. Foi admitido no Pronto-Socorro do Instituto do Coração (InCor) com quadro de dor precordial típica. Realizou exame de eletrocardiograma (ECG), que mostrou um supradesnivelamento do segmento ST em parede anterosseptal. Recebeu dose de ataque de antiplaquetários e foi encaminhado rapidamente para a angioplastia primária.

Submeteu-se a angioplastia da artéria descendente anterior com implante de *stent* farmacológico com sucesso após cerca de 1 hora e 30 minutos do início dos sintomas (chegou ao pronto-socorro com aproximadamente 1 hora do início dos sintomas). Evoluiu de modo estável. Exame de ecocardiograma pós-infarto agudo do miocárdio (IAM) mostrou função ventricular preservada, sem alterações segmentares. Durante a internação, constataram-se níveis de LDL-C de 150 mg/dL (não tinha ciência do diagnóstico de dislipidemia).

A doença cardiovascular é a principal causa de mortalidade no mundo,¹ e a dislipidemia constitui um importante fator de risco para o desenvolvimento e a progressão do processo de aterosclerose.² Dentre as partículas de lipoproteínas, é amplamente difundido o papel destacado do colesterol ligado às lipoproteínas de baixa densidade (LDL-C) na aterosclerose, sendo amplamente preconizados tratamentos efetivos, especialmente em pacientes de alto e muito alto risco.³ Em termos terapêuticos, as evidências cumulativas de mais de duas décadas de ensaios clínicos que envolveram mais de 170.000 participantes confirmaram de maneira inequívoca os efeitos benéficos das estatinas [inibidores da 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase] na redução das taxas de eventos cardiovasculares.^{3,4} Posteriormente, efeitos adicionais e com boa tolerabilidade obtidos com a ezetimiba (inibidor da absorção do colesterol que é glicuronidado no fígado após rápida absorção nos enterócitos, onde, juntamente com seus metabólitos, exerce ações hipolipidêmicas por meio de enzimas transportadoras específicas) permitiram aumentar o arsenal terapêutico no tratamento das dislipidemias.⁵

No entanto, a busca pela diminuição substancial dos níveis de LDL-C, especialmente em pacientes de muito alto risco, é cercada de desafios, tais como: inércia terapêutica, devido à não utilização de estatinas potentes; falha em atingir metas mais intensivas de concentrações de LDL-C, mesmo com o emprego de doses máximas de estatinas e de ezetimiba; e intolerância às estatinas em uma parcela não desprezível dos pacientes.⁶ Nesse contexto, fica evidente a necessidade de novos avanços terapêuticos para o combate efetivo às dislipidemias.

Neste caso, descrevemos um desses cenários desafiadores que o(a) cardiologista enfrenta na rotina do consultório, ao discutirmos sobre a relevância de uma nova forma de tratamento das dislipidemias para evitar o risco cardiovascular residual.

O paciente recebeu alta hospitalar com orientações dietéticas feitas pela nutricionista e com a prescrição das seguintes medicações:

- Ácido acetilsalicílico 100 mg;
- Ticagrelor 90 mg 2x/dia;

- Valsartana 160 mg 1x/dia;
- Metoprolol 150 mg;
- Levotiroxina 50 µg;
- Rosuvastatina 20 mg;
- Ezetimiba 10 mg.

No primeiro retorno ambulatorial pós-alta, cerca de 2 meses depois, ele estava assintomático. PA: 118 x 78 mmHg. FC: 64 bpm. Referiu uso regular das medicações. Trouxe os seguintes resultados de exames:

Glicemia: 91 mg/dL
HbA1c: 5,3%
CT: 150 mg/dL
LDL-C: 78 mg/dL
HDL-c: 47 mg/dL
TG: 145 mg/dL
Ureia: 44 mg/dL
Cr: 1,07 mg/dL
TGO: 27 UI/L
TGP: 29 UI/L

CPK: 311 UI/L (valor de referência para homens: de 38 a 174 UI/L)
TSH: 2,5 µUI/mL
T4L: 1,12 ng/dL

CPK: creatinofosfoquinase; Cr: creatinina; CT: colesterol total; HbA1c: hemoglobina glicada; HDL-c: colesterol ligado à lipoproteína de alta densidade; LDL-C: colesterol ligado à lipoproteína de baixa densidade; TG: triglicérides; TGO: transaminase glutâmico-oxalacética; TGP: transaminase glutamicopirúvica; TSH: hormônio tireoestimulante; T4L: tiroxina livre.

Como o paciente estava assintomático e tinha recebido uma vacina para gripe 3 dias antes da coleta dos exames, optou-se por aumentar a dose da rosuvastatina para 40 mg e repetir os exames. As demais medicações foram mantidas. O paciente foi orientado a ficar pelo menos 72 horas sem fazer exercícios físicos intensos antes da próxima coleta.

Três meses depois, o paciente retornou à consulta com relato de discreta mialgia. Trouxe novos exames laboratoriais, que apresentam os seguintes resultados:

CT: 130 mg/dL
LDL-C: 58 mg/dL
HDL-c: 40 mg/dL
TGO: 30 UI/L
TGP: 33 UI/L

CPK: 709 UI/L (valor normal para homens: de 38 a 174 UI/L)

CPK: creatinofosfoquinase; CT: colesterol total; HDL-c: colesterol ligado à lipoproteína de alta densidade; LDL-C: colesterol ligado à lipoproteína de baixa densidade; TGO: transaminase glutâmico-oxalacética; TGP: transaminase glutamicopirúvica.

Mesmo com melhora do quadro hiperlipídico, as concentrações de CPK continuavam a elevar-se (chegaram a 1.144 UI/L), em paralelo à piora da mialgia.

Diante do quadro, optou-se pela suspensão do emprego da estatina e mantendo-se dieta e uso regular da ezetimiba 10 mg para o tratamento da dislipidemia. Novos exames mostraram piora dos níveis de LDL-C (100 mg/dL), mas com melhora das mialgias e das concentrações de CPK (150 UI/L). O paciente referiu estar em acompanhamento nutricional rigoroso e sentiu-se frustrado com esse cenário.

O paciente foi informado sobre a recém-chegada de uma nova opção terapêutica para a dislipidemia – a SYBRAVA®. Ele aceitou iniciar o tratamento após ser devidamente orientado. Depois da administração da dose inicial de 284 mg, por meio de injeção subcutânea (SC), uma dose de reforço foi ministrada após 3 meses, seguida pela orientação de subministrar doses adicionais a cada 6 meses. As **figuras 1 e 2** mostram a evolução temporal dos valores de CPK e LDL-C, respectivamente.

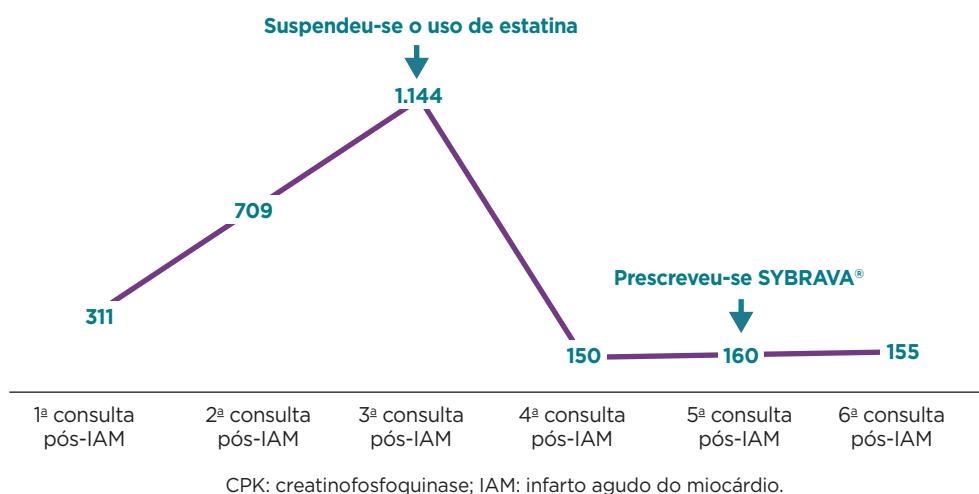


Figura 1. Avaliação temporal das concentrações de CPK após o episódio de IAM. Valores expressos em UI/L

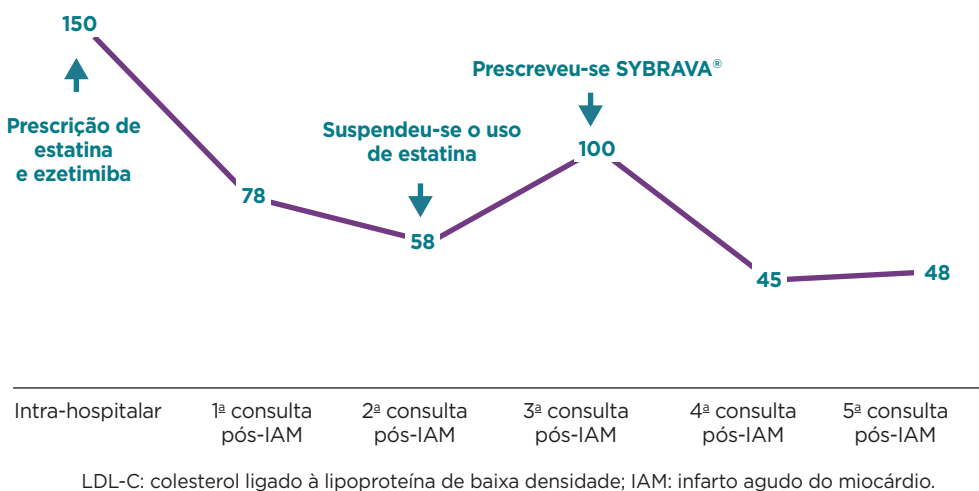


Figura 2. Avaliação temporal das concentrações de LDL-C após o episódio de IAM. Valores expressos em mg/dL

Discussão



O quadro clínico apresentado mostra um paciente com muito alto risco cardiovascular que desconhecia o diagnóstico de dislipidemia e evoluiu com IAM com supradesnivelamento do segmento ST. Apesar da boa evolução com o implante de *stent* farmacológico, o paciente apresentou clara intolerância à estatina, o que impediu a otimização do tratamento pós-IAM. Em uma realidade até recente, pacientes como o do caso apresentado poderiam ficar com risco residual elevado.⁷ A posterior entrada da inclisirana, que se mostrou bem tolerada e eficaz, possibilitou finalmente alcançar a meta preconizada de LDL-C para pacientes intolerantes a estatinas.

É importante destacar que essa conduta tem o respaldo de importantes estudos pivotais na área, que mostraram reduções aproximadas acima de 50% das concentrações de LDL-C com o uso da medicação.⁸⁻¹⁰ A inclisirana (princípio ativo de SYBRAVA®) é o primeiro princípio ativo pertencente à classe farmacológica denominada pequeno RNA de interferência (siRNA, de *short-interfering* RNA) que, ao ser administrada por via subcutânea, inibe a síntese hepática da proproteína convertase subtilisina/cexina do tipo 9 (PCSK9), diminuindo assim os níveis de LDL-C de forma muito eficiente.⁸⁻¹⁰ Embora focados em pacientes que estavam em uso de terapia otimizada (inclusive estatinas), os ensaios recrutaram também indivíduos com intolerância à estatina.⁸⁻¹⁰

Outro ponto a ser destacado é o conforto¹¹ e a comodidade posológica do SYBRAVA® por meio da aplicação de 2 injeções anuais no período de manutenção, após a segunda dose.^{8,10} Pelo fato de a dislipidemia ser uma condição assintomática (até o paciente começar a ter manifestações clínicas da doença aterosclerótica), a adesão terapêutica é fundamental para mudar esse cenário preocupante de alto risco, e atualmente trata-se de um grande desafio.^{9,10}

Referências bibliográficas: 1. Global Health Metrics. Cardiovascular diseases – Level 2 cause. 2021 [acesso em 6 nov 2024]. Disponível em: <https://www.healthdata.org/researchanalysis/diseases-injuries-risks/factsheets/2021-cardiovascular-diseases-level-2-disease>. 2. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factor, 1990-2019: update from the GBD 2019 study. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(25):2982-3021. 3. Sampson UK, Fazio S, Linton MF. Residual cardiovascular risk despite optimal LDL cholesterol reduction with statins: the evidence, etiology, and therapeutic challenges. *Curr Atheroscler Rep*. 2012;14(1):1-10. 4. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670-81. 5. Araujo RG, Casella Filho A, Chagas AC. Ezetimibe: pharmacokinetics and therapeutics. *Arq Bras Cardiol*. 2005;85 Suppl 5:20-4. 6. Soffer D, Stoekenbroek R, Plakogiannis R. Small interfering ribonucleic acid for cholesterol lowering – Inclisiran: inclisiran for cholesterol lowering. *J Clin Lipidol*. 2022;16(5):574-82. 7. Banach M, Stulc T, Dent R, Toth PP. Statin non-adherence and residual cardiovascular risk: there is need for substantial improvement. *Int J Cardiol*. 2016;184-96. 8. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, Turner T, Koenig W, Wright RS, et al; ORION-9 Investigators. Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1520-30. 9. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, et al; ORION-10 and ORION-11 Investigators. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1507-19. 10. Wright RS, Ray KK, Raal FJ, Kallend DG, Jaros M, Koenig W, et al; ORION Phase III Investigators. Pooled patient-level analysis of inclisiran trials in patients with familial hypercholesterolemia or atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(9):1182-93. 11. Dec A, Niemiec A, Wojciechowska E, Maligowska M, Buidak L, Boldys A, et al. Inclisiran – A revolutionary addition to a cholesterol-lowering therapy. *Int J Mol Sci*. 2023;24(7):6858.



SYBRAVA®

Inclisirana.

Contraindicações: Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes. **Interações:** Não é substrato, inibidor ou indutor das enzimas do CYP450 nem dos transportadores de fármacos comuns. Não se espera que tenha interações clinicamente significativas com outros medicamentos. As avaliações de interações medicamentosas demonstraram ausência de interações clinicamente relevantes com atorvastatina, rosuvastatina ou outras estatinas.

Importante: Antes de prescrever, consulte as informações de prescrição completas. **Contraindicações:** Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes. **Interações:** Não é substrato, inibidor ou indutor das enzimas do CYP450 nem dos transportadores de fármacos comuns. Não se espera que tenha interações clinicamente significativas com outros medicamentos. As avaliações de interações medicamentosas demonstraram ausência de interações clinicamente relevantes com atorvastatina, rosuvastatina ou outras estatinas. **Forma farmacêutica e apresentações:** Cada seringa preenchida contém 1,5 ml de solução com 284 mg de inclisirana (equivalente a 300 mg de inclisirana sódico). **Indicações:** Sybrava® é indicado para o tratamento de adultos com hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica e não familiar) ou dislipidemia mista, como complemento à dieta: em combinação com uma estatina ou uma estatina com outras terapêuticas hipolipemiantes em doentes que não atingem os valores recomendados de LDL com a dose máxima tolerada de estatina; ou isoladamente ou em combinação com outras terapêuticas hipolipemiantes em doentes intolerantes a estatinas, ou nos quais as estatinas estejam contraindicadas. **Posologia:** *Dose recomendada:* 284 mg administrados como uma única injeção subcutânea: no início do tratamento, novamente após 3 meses e depois a cada 6 meses. *Dose esquecida:* Se uma dose planejada for esquecida por menos de 3 meses, Sybrava® deve ser administrado, e a administração deve ser continuar de acordo com o esquema posológico original do paciente. Se uma dose planejada for esquecida por mais de 3 meses, deve ser iniciado um novo ciclo de tratamento - Sybrava® deve ser administrado inicialmente, novamente após 3 meses, seguido de uma vez a cada 6 meses. **Populações especiais:** *Insuficiência renal:* Não é necessário ajuste posológico em pacientes com insuficiência renal (leve, moderada ou grave) ou pacientes com doença renal terminal. Não se deve realizar hemodiálise por no mínimo 72 horas após a administração de Sybrava®. *Insuficiência hepática:* Não é necessário ajuste posológico em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada. Pacientes com insuficiência hepática grave não foram estudados. *Pacientes pediátricos* (abaixo de 18 anos): A segurança e a eficácia de Sybrava® não foram estabelecidas. *Pacientes geriátricos* (com 65 anos de idade ou mais): Não é necessário ajuste da dose. **Método de administração:** Destinado à administração por um profissional de saúde. Para injeção subcutânea no abdome. Sybrava® deve ser inspecionado visualmente quanto à presença de partículas antes da administração. Cada seringa preenchida é de uso único. **Contraindicações:** Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes. **Advertências e precauções:** **Gravidez, amamentação e homens e mulheres potencialmente férteis** **Gravidez:** Não há dados disponíveis em humanos. Os estudos de reprodução em animais não revelaram risco de aumento das anomalias fetais. **Lactação:** Não se sabe se é transferido para o leite humano. Não existem dados sobre os efeitos em lactentes ou na produção de leite. Presente no leite de ratas após injeção subcutânea. No entanto, não há evidência de absorção sistêmica em neonatos lactentes de ratos. Os benefícios da amamentação para a saúde e o desenvolvimento devem ser levados em consideração, juntamente com a necessidade clínica do uso de Sybrava® pela mãe e potenciais efeitos adversos de Sybrava® no lactente. **Infertilidade:** Nenhum dado em humanos. Nenhum efeito sobre a fertilidade animal. **Reações adversas:** Comuns (≥ 1 a $< 10\%$): Eventos adversos no local da injeção (inclui reação no local da injeção, dor no local da injeção, eritema no local da injeção e erupção cutânea no local da injeção). **Interações:** Não é substrato, inibidor ou indutor das enzimas do CYP450 nem dos transportadores de fármacos comuns. Não se espera que tenha interações clinicamente significativas com outros medicamentos. As avaliações de interações medicamentosas demonstraram ausência de interações clinicamente relevantes com atorvastatina, rosuvastatina ou outras estatinas.

VIA SUBCUTÂNEA. USO ADULTO. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. MS – 1.0068.1184. *Informações completas para prescrição disponíveis à classe médica mediante solicitação.*

A PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

BSS 23.04.20 .N/A. Esta minibula foi atualizada em 19/06/2023.

Licenciado por
Alnylam Pharmaceuticals Inc.



Novartis Biociências S.A.
Setor Farma - Av. Prof. Vicente Rao, 90
São Paulo, SP - CEP 04636-000
www.novartis.com.br
www.portal.novartis.com.br

SIC - Serviço de Informação ao Cliente
0800 888 3003
sic.novartis@novartis.com