

# ANÁLISE CRÍTICA DOS ESTUDOS QUE MUDARAM A PRÁTICA CLÍNICA RECENTE: DISLIPIDEMIAS

## CRITICAL ANALYSIS OF THE STUDIES THAT HAVE CHANGED RECENT CLINICAL PRACTICE: DYSLIPIDEMIA.

Maria Cristina de Oliveira Izar<sup>1</sup>  
Francisco Antonio Helfenstein Fonseca<sup>1</sup>

1. Disciplina de Cardiologia da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina. São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência:  
Maria Cristina de Oliveira Izar  
Rua Loefgren, 1350. Vila Clementino.  
São Paulo, SP, Brasil. CEP: 04040-001  
mcoizar@terra.com.br

Recebido em 04/06/2019,  
Aceito em 09/07/2019

### RESUMO

Os eventos isquêmicos continuam a ocorrer em pacientes com fatores de risco mal controlados, como os que têm concentrações elevadas de LDL-colesterol ou de triglicérides, nos que têm diabetes e doença aterosclerótica multivascular, a despeito do tratamento com estatinas. Além dos eventos iniciais, esses pacientes têm risco substancial de eventos recorrentes, possivelmente fatais. A avaliação dos eventos recorrentes traz a perspectiva da carga total de eventos ateroscleróticos a que esses pacientes estão expostos e não apenas dos primeiros eventos. Dois estudos com novas terapêuticas hipolipemiantes abordaram a redução de eventos cardiovasculares e também de eventos totais, de um primeiro evento e de eventos subsequentes. O evolocumabe, um inibidor da pró-proteína convertase subtilisina/quexina tipo 9 e o icosapenta etil, formulação altamente purificada de ácido graxo ômega 3 demonstraram reduções dos eventos cardiovasculares primários e secundários chave, bem como dos eventos totais, dos primeiros eventos e dos eventos subsequentes em pacientes de alto risco e risco muito alto que usam estatinas, mas com um risco elevado de novos eventos cardiovasculares. Pelos benefícios demonstrados, essas estratégias terapêuticas poderão ser incorporadas à prática clínica, desde que avaliadas num contexto de risco e benefício, e com um custo-efetividade aceitável.

**Descritores:** Risco; Dislipidemia; Ácidos Graxos Ômega 3.

### ABSTRACT

*Ischemic events continue to occur in patients with poorly controlled risk factors, such as those with high concentrations of LDL-cholesterol or triglycerides and those with diabetes and multivascular atherosclerotic disease, in spite of treatment with statins. These patients are at risk not only for the first, but also for recurrent ischemic events, which can be fatal. The evaluation of recurrent events brings a perspective of the total burden of atherosclerotic events to which the patient is exposed and not only of the first one. Two studies using new lipid-lowering therapies addressed the reduction of cardiovascular events and also of total events, of a first event, and of subsequent events. Evolocumab, a proprotein convertase subtilisin kexin type 9 inhibitor, and icosapent ethyl, a highly purified formulation of omega-3 fatty acid, demonstrated reductions in key primary and secondary cardiovascular events, as well as in total events, first events and subsequent events in high and very high risk patients taking statins, but with a high risk of new cardiovascular events. Based on the benefits observed, these therapeutic strategies can be incorporated into clinical practice, provided they are evaluated within a risk benefit context, with an acceptable cost-effectiveness ratio.*

**Keywords:** Risk; Dyslipidemia; Fatty Acids, Omega -3.

### INTRODUÇÃO

Apesar do grande avanço com o uso de estatinas na prevenção primária e secundária das doenças cardiovasculares, os eventos isquêmicos continuam a ocorrer em pacientes com fatores de risco mal controlados, como os portadores de

concentrações elevadas de LDL-colesterol ou de triglicérides, naqueles com diabetes, doença aterosclerótica multivascular, entre outras situações.<sup>1-4</sup> Além dos eventos iniciais, esses pacientes apresentam risco substancial de eventos recorrentes, potencialmente fatais. A avaliação dos eventos recorrentes

traz a perspectiva da carga total de eventos ateroscleróticos a que esses pacientes estão expostos e, não apenas dos primeiros eventos.<sup>5-6</sup> Sob o prisma do médico, do paciente, e do sistema de saúde, não são só os primeiros eventos que contam, mas também os eventos subsequentes.

Iremos abordar dois estudos recentes que mostraram reduções de eventos cardiovasculares, dos primeiros eventos e também de eventos subsequentes com diferentes intervenções hipolipemiantes associadas ao clássico tratamento com as estatinas. As considerações a respeito dos achados desses estudos poderão fazer parte de novas recomendações e ser incorporadas à prática clínica.

## ESTUDO FOURIER

O estudo FOURIER (*Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk*) foi um estudo para avaliar desfechos cardiovasculares testando a eficácia e segurança de evolocumabe, um anticorpo monoclonal totalmente humano, que age inibindo a pró-proteína convertase subtilisina/quexina tipo 9 (PCSK9), a qual participa do catabolismo do receptor de LDL (LDLR), ligando-se a ele e favorecendo sua degradação. Ao inibir a PCSK9, o evolocumabe impede a ligação do LDLR à PCSK9 e permite que o LDLR seja reciclado e capte colesterol da circulação para os tecidos, principalmente o hepático. Assim, esse fármaco promove reduções de LDL-colesterol (LDL-c) em monoterapia, associado a estatinas com ou sem adição de ezetimiba da ordem de 50-60%.<sup>8,9</sup>

O estudo FOURIER<sup>8</sup> foi um estudo clínico randomizado, duplo-cego, placebo controlado, envolvendo 27.564 pacientes com doença aterosclerótica cardiovascular e concentrações de LDL-c  $\geq 70$  mg/dL, que estavam em uso de estatinas. Os pacientes foram randomizados para receber injeções de evolocumabe (140 mg a cada duas semanas ou 420 mg mensalmente) ou injeções de placebo, por via subcutânea. O desfecho primário de eficácia foi composto por morte cardiovascular, infarto do miocárdio, Acidente Vascular Cerebral (AVC), hospitalização por angina instável ou revascularização coronária. O desfecho secundário chave foi composto por morte cardiovascular, infarto do miocárdio ou AVC. A duração do estudo (mediana) foi de 2,2 anos.

Após 48 semanas de tratamento, a redução percentual do LDL-c com evolocumabe, comparada ao placebo, foi de 59%, caindo de LDL-c basal de 92 mg/dL para 30 mg/dL ( $P < 0,001$ ). Comparado ao placebo, o evolocumabe reduziu o risco do desfecho primário (1344 pacientes [9,8%] vs. 1563 pacientes [11,3%]; RR, 0,85; Intervalo de confiança (IC) 95% de 0,79 a 0,92;  $P < 0,001$ ) e o secundário chave (816 [5,9%] vs. 1013 [7,4%]; RR, 0,80; IC 95% de 0,73 a 0,88;  $P < 0,001$ ). Os resultados foram consistentes entre os subgrupos analisados, mesmo naqueles com LDL-c basal no quartil inferior (mediana, 74 mg/dL). Não houve diferenças no perfil de eventos adversos entre os grupos, mesmo com relação a novos casos de diabetes ou eventos neurocognitivos. Reações no local da injeção foram mais comuns com o evolocumabe (2,1% vs. 1,6%).

Na linha de raciocínio dos eventos recorrentes, questionou-se se o inibidor de PCSK9 evolocumabe poderia reduzir o número de eventos cardiovasculares em pacientes com doença aterosclerótica estável recebendo terapia com estatinas?

Assim, o objetivo desta análise<sup>10</sup> foi o de avaliar o efeito do evolocumabe nos eventos cardiovasculares totais, dada a

sua importância para pacientes, médicos e para o sistema de saúde. Uma análise secundária do estudo FOURIER avaliou como desfecho primário o tempo para o primeiro evento de morte cardiovascular, infarto do miocárdio, AVC, hospitalização por angina instável ou revascularização coronária. O desfecho secundário chave foi composto pelo tempo para o primeiro evento de morte cardiovascular, infarto do miocárdio ou AVC. Em análise pré-especificada, os eventos cardiovasculares totais foram avaliados entre os braços terapêuticos.

Houve 2907 primeiros eventos e 4906 eventos totais durante o estudo. O evolocumabe reduziu o total de eventos em 18% (RR, 0,82; IC 95%, 0,75-0,90;  $P < ,001$ ) incluindo tanto os primeiros eventos (hazard ratio, 0,85; IC 95%, 0,79-0,92;  $P < 0,001$ ) como os eventos subsequentes (RR, 0,74; IC 95%, 0,65-0,85). Houve 2192 primeiros eventos totais no grupo recebendo evolocumabe e 2714 eventos totais no grupo placebo. Para cada 1000 pacientes tratados por três anos, o evolocumabe preveniu 22 primeiros eventos e 52 eventos totais. As reduções nos eventos totais ocorreram por redução na ocorrência do total de infartos do miocárdio (RR, 0,74; IC 95%, 0,65-0,84;  $P < 0,001$ ), AVCs (RR, 0,77; IC 95%, 0,64-0,93;  $P = 0,007$ ), e revascularizações coronárias (RR, 0,78; IC 95%, 0,71-0,87;  $P < 0,001$ ).

A adição do inibidor de PCSK9 evolocumabe à terapia com estatinas melhorou os desfechos clínicos, com reduções significantes no total de eventos cardiovasculares, por redução na ocorrência do total de infartos do miocárdio, AVCs e revascularizações coronárias. Mais do dobro do número de eventos foram prevenidos com o evolocumabe vs. placebo em comparação à análise que levou em conta apenas os primeiros eventos. Esses achados apontam para o benefício do uso contínuo de terapias hipolipemiantes agressivas na prevenção da recorrência dos eventos cardiovasculares.

A diretriz americana de 2018<sup>11</sup> situa o paciente com eventos recorrentes como de muito alto risco e propõe que se após o uso de estatina de alta intensidade e ezetimiba o LDL-c estiver acima de 70 mg/dL, deva-se pensar na associação de um inibidor de PCSK9, visando redução adicional do LDL-c e dos eventos cardiovasculares.

## ESTUDO REDUCE-IT

O REDUCE-IT (*Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial*) foi outro estudo que fez uma análise dos eventos cardiovasculares iniciais e recorrentes com o uso do eicosapenta etil, um ácido graxo ômega-3, altamente purificado, que consiste numa modificação do EPA (ácido eicosapentaenoico).

No estudo original,<sup>12</sup> o pressuposto para o estudo era que pacientes com concentrações elevadas de triglicérides apresentavam risco aumentado de eventos isquêmicos. O icosapenta etil, formulação altamente purificada do ácido eicosapentaenoico, reduz triglicérides, porém não tinha sido avaliado para eventos isquêmicos. Trata-se de estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, que selecionou pacientes com doença cardiovascular estabelecida ou com diabetes e múltiplos fatores de risco cardiovasculares, recebendo estatinas e que apresentassem concentrações de triglicérides em jejum entre 135 e 499 mg/dL e de LDL-c de 41 a 100 mg/dL. Os pacientes elegíveis foram randomizados para receber 2 g de icosapenta etil duas vezes ao dia (dose total diária de 4 g)

ou placebo. O desfecho primário foi composto por morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal, AVC não fatal, revascularização coronária ou angina instável. O desfecho secundário chave foi composto por morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal ou AVC não fatal. Foram incluídos no estudo 8179 pacientes (70,7% pertenciam ao grupo em prevenção secundária para eventos cardiovasculares) que foram seguidos por 4,9 anos (mediana). O desfecho primário ocorreu em 17,2% dos pacientes recebendo eicosapenta etil, comparado a 22% no grupo placebo (*hazard ratio*, 0,75; IC 95%, 0,68 a 0,83;  $P < 0,001$ ); as taxas do evento secundário chave foram de 11,2% e 14,8% (*hazard ratio*, 0,74; IC 95%, 0,65 a 0,83;  $P < 0,001$ ). Os eventos isquêmicos adicionais também foram menores nos pacientes recebendo icosapenta etil do que no grupo placebo, incluindo taxas de morte cardiovascular (4,3% vs. 5,2%; *hazard ratio*, 0,80; IC 95%, 0,66 a 0,98;  $P = 0,03$ ). No entanto, maior porcentagem de pacientes no grupo icosapenta etil foi hospitalizada por fibrilação atrial ou *flutter* atrial (3,1% vs. 2,1%,  $P = 0,004$ ). Sangramentos graves ocorreram em 2,7% no grupo icosapenta etil e em 2,1% no grupo placebo ( $P = 0,06$ ). O estudo concluiu que em pacientes com triglicérides elevados, a despeito do uso de estatinas, o risco de eventos isquêmicos, incluindo morte cardiovascular, foi significativamente reduzido entre aqueles que receberam icosapenta etil 2 g duas vezes ao dia em comparação com os que receberam placebo.

Da mesma forma que na análise do FOURIER, o REDUCE-IT avaliou os primeiros eventos e os eventos subsequentes.<sup>13</sup> Os pacientes do REDUCE-IT também estavam sob risco aumentado de eventos isquêmicos subsequentes. O objetivo desse estudo foi uma análise pré-especificada para determinar se o icosapenta etil reduziria também o total de eventos isquêmicos. Nessa análise pré-especificada, foram avaliadas as diferenças nos eventos totais usando regressão binomial negativa, além de outros métodos estatísticos. Dos 8.179 pacientes, seguidos por 4,9 anos (mediana), 1.606 (55,2%)

apresentaram primeiros eventos primários e 1303 (44,8%) apresentaram eventos primários subsequentes (incluindo 762 segundos eventos e, 541 terceiros ou mais eventos). O icosapenta etil reduziu os eventos primários totais (61 vs. 89 por 1000 pacientes-ano para o icosapenta etil vs. placebo, respectivamente; RR 0,70, IC 95% 0,62-0,78,  $P < 0,0001$ ). O icosapenta etil também reduziu cada componente do desfecho primário, bem como o total dos desfechos secundários chave (32 vs. 44 por 1000 pacientes-ano para o icosapenta etil vs. placebo, respectivamente, RR 0,72, IC 95% 0,63-0,82,  $P < 0,0001$ ). O estudo concluiu que em pacientes tratados com estatinas e com concentrações elevadas de triglicérides e doença cardiovascular ou diabetes, o icosapenta etil reduziu substancialmente a carga dos primeiros eventos, dos eventos subsequentes e do total de eventos isquêmicos.

As recomendações de diretrizes para a redução de eventos cardiovasculares e de eventos subsequentes em pacientes com triglicérides elevados e doença cardiovascular ou diabetes, ainda não contemplam a indicação do icosapenta etil para prevenção de eventos cardiovasculares. Essa nova formulação também não está disponível em nosso meio. No entanto, resultados que demonstram 25% de redução no desfecho primário e reduções ainda maiores nos eventos subsequentes, poderão ser incorporadas a diretrizes visando a redução da carga dos primeiros eventos, dos eventos subsequentes e do total de eventos isquêmicos.

Um resumo das principais características desses dois estudos que podem mudar a prática clínica é apresentada na Tabela 1.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

Tabela 1. Características dos estudos FOURIER e REDUCE-IT que norteiam mudanças na prática clínica.

Características	FOURIER	REDUCE-IT
Fármaco	Evolocumabe	Icosapenta etil
Classe	Anticorpo monoclonal humano anti-PCSK9	Ácido graxo ômega 3 altamente purificado
Dose utilizada	140 mg a cada duas semanas ou 420 mg/mês	2g 2 x ao dia
Administração	Injeção subcutânea	Uso oral
Número de pacientes	27.564	8.179
Doença cardiovascular prévia	DAC, AVC, DAP	DCV ou Diabetes + Fatores de risco cardiovascular
Critério lipídico	LDL-c > 70 mg/dL	LDL-c entre 41 e 100 mg/dL e TG entre 135 e 499 mg/dL
Uso de estatina	Moderada a alta intensidade +/- ezetimiba	Suficiente para manter LDL-c entre 41 e 100 mg/dL
Desfecho primário	Morte CV, IAM, AVCs não fatais, AI, RM	Morte CV, IAM, AVCs não fatais, AI, RM
Redução do desfecho primário	15%	25%
NNT	66	21
Desfecho secundário chave	Morte CV, IAM, AVCs não fatais	Morte CV, IAM, AVCs não fatais
Redução do desfecho secundário chave	20%	26%
NNT	66	28
Redução de mortalidade	Não	20%
Redução do total de eventos primários	18%	30%
Redução dos eventos subsequentes	26%	30%

AI- Angina Instável; AVC - Acidente Vascular Cerebral; CV- Cardiovascular; DAC - Doença Arterial Coronária; DAP- Doença Arterial Periférica; DCV- Doença Cardiovascular; IAM- Infarto Agudo do Miocárdio; NNT- Número Necessário de Tratamentos para Reduzir um Evento; RM - Revascularização Miocárdica.

**CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES:** Cada autor contribuiu individual e significativamente para o desenvolvimento do manuscrito. MCI e FAF realizaram a pesquisa bibliográfica, contribuíram com o conceito intelectual do estudo, redigiram e revisaram o manuscrito, contribuindo igualmente na redação do manuscrito.

## REFERÊNCIAS

- Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas JL, et al. for the REACH Registry Investigators. International prevalence, recognition and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2006;295(2):180–9.
- Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, D'Agostino R Sr, Ohman EM, Röther J, et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2007;297(11):1197–206.
- Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, Hirsch AT, Goto S, Mahoney EM, et al. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA*. 2010;304(12):1350–7.
- Cavender MA, Steg PG, Smith SC Jr, Eagle K, Ohman EM, Goto S, et al. Impact of diabetes mellitus on hospitalization for heart failure, cardiovascular events, and death: outcomes at 4 years from the reduction of atherothrombosis for continued health (REACH) registry. *Circulation*. 2015;132(10):923–31.
- Bakal JA, Roe MT, Ohman EM, Goodman SG, Fox KA, Zheng Y, et al. Applying novel methods to assess clinical outcomes: insights from the TRILOGY ACS trial. *Eur Heart J*. 2015;36(6):385–92a.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350(15):1495–504.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiwiott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713–22.
- Blom DJ, Hala T, Bolognese M, Lillestol MJ, Toth PD, Burgess L, et al. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med* 2014;370(19):1809–19.
- Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, Fialkow J, Neutel JM, Ramstad D, et al. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLA-CE-2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2014; 311(18):1870–82.
- Murphy SA, Pedersen TR, Gaciong ZA, Ceska R, Ezhov MV, Connolly DL, et al. Effect of the PCSK9 Inhibitor Evolocumab on Total Cardiovascular Events in Patients With Cardiovascular Disease: A Prespecified Analysis From the FOURIER Trial. *JAMA Cardiol*. 2019;4(7):613–619.
- Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;139(25):e1082–e1143.
- Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380(1):11–22.
- Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al; Effects of icosapent ethyl on total ischemic events: from REDUCE-IT. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(22):2791–2802.