

Relato de Caso:

INCLISIRANA NO MANEJO DE PACIENTES COM HISTÓRICO DE SCA E IAM



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



PROF. SERGIO TIMERMAN, MD, PHD
CRM-SP 44.351

Medicina Interna – Cardiologia
Cuidados Críticos e Medicina de Emergência



SYBRAVA[®]

inclisirana

Novos tempos para o coração^{1,2}

Relato de Caso: Inclisirana no Manejo de Pacientes com Histórico de SCA e IAM



Prof. Sergio Timerman, MD, PhD

CRM-SP 44.351

Medicina Interna – Cardiologia – Cuidados Críticos e Medicina de Emergência

Introdução

Síndrome coronariana aguda em paciente com evento cardiovascular prévio sem atingir a meta estabelecida para os níveis de LDL-C com estatina de alta intensidade, ezetimiba e dupla antiagregação plaquetária.

A aterosclerose, principal substrato das doenças cardiovasculares (DCVs), resulta da resposta da parede arterial a múltiplos fatores agressores, tais como proliferação celular, deposição de lipídeos e inflamação.³ A grande maioria dos infartos agudos do miocárdio (IAMs) é causada pela aterosclerose coronariana, frequentemente associada à trombose. Durante o desenvolvimento das placas ateroscleróticas, especialmente aquelas ricas em lipídeos, pode ocorrer a ruptura súbita da placa.⁴ Isso expõe substâncias que promovem a ativação plaquetária, e, eventualmente, a formação de trombo, o que resulta na obstrução do fluxo sanguíneo. Se essa obstrução persistir, ocorre necrose miocárdica.⁵

Estudos iniciais sobre IAM fatais mostraram que a maioria das síndromes coronarianas agudas (SCAs), cerca de 90% delas, resulta de oclusão vascular por trombo originada de uma lesão preexistente.⁶ Posteriormente, o conceito de placa vulnerável foi desenvolvido para explicar a fisiopatologia da angina instável (AI) e do IAM.⁷

* Naïve: pacientes que ainda não receberam tratamento



Ao longo de mais de duas décadas, evidências robustas, obtidas de ensaios clínicos que envolveram mais de 170.000 participantes, têm reforçado os benefícios inequívocos proporcionados pelas estatinas, que são inibidores da enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A redutase, na diminuição das taxas de eventos cardiovasculares.^{3,8} Além disso, estudos mostram que níveis mais baixos de colesterol ligado à lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) estão associados à significativa redução do risco cardiovascular, o que levou as principais diretrizes nacionais⁹ e internacionais¹⁰ a adotar metas de valores-alvo mais baixos para essa lipoproteína, especialmente em populações de alto risco.^{9,10}

Apesar dessas evidências, um estudo recente, que avaliou mais de 600.000 norte-americanos diagnosticados com doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA), revelou que apenas 22,5% desses pacientes estavam utilizando estatinas de alta efetividade.¹¹ Além disso, análises internacionais multicêntricas indicam que apenas 32,1% dos pacientes considerados de muito alto risco cardiovascular alcançaram níveis de LDL-C inferiores a 70 mg/dL, mesmo com metas consideradas liberalmente, em comparação às diretrizes atuais.¹²

É importante notar também a variabilidade na resposta terapêutica ao uso das estatinas, inclusive aquelas de alta efetividade. Estudos específicos destacam que uma proporção significativa de pacientes que utilizam doses máximas toleradas (DMTs) de atorvastatina 80 mg e rosuvastatina 40 mg não atingem a redução proposta de 50% nos níveis iniciais de LDL-C.¹³

Diante desse panorama, fica evidente a necessidade premente de desenvolver novas estratégias terapêuticas que garantam a diminuição adicional eficaz e segura dos níveis de LDL-C de pacientes de muito alto risco cardiovascular, mesmo quando tratados com terapias hipolipemiantes em doses máximas toleradas e ainda não conseguem alcançar as metas lipídicas estabelecidas.¹⁴

A síndrome coronariana aguda (SCA), que engloba a angina instável (AI) e o infarto agudo do miocárdio (IAM), representa um desafio significativo na medicina cardiovascular contemporânea. Apesar dos avanços tecnológicos e farmacológicos, os pacientes enfrentam um alto risco de eventos coronarianos recorrentes em curto prazo, especialmente quando comparados aos que sofrem de doença arterial coronariana (DAC) estável.¹⁵

A administração de medicamentos para redução dos níveis de LDL-C tem demonstrado ser eficaz na mitigação do risco cardiovascular, especialmente em grupos com risco alto e muito alto, como pacientes com diabetes com DAC crônica ou com SCA. Contudo, persiste um debate sobre a escolha entre estatinas e inibidores da proterteína convertase subtilina/cexina do tipo 9 (iPCSK9) para esses pacientes.⁹

A Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose - 2017, elaborada pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), enfatiza a importância do uso de estatinas na SCA e destaca não apenas a melhora na adesão ao tratamento mas também os benefícios comprovados do início precoce desses medicamentos nessa população, com alvo terapêutico de LDL-C inferior a 50 mg/dL.⁹

As doenças cardiovasculares continuam a ser uma das principais causas de morte globalmente, e o IAM destaca-se como uma das condições mais letais.¹⁵ No Brasil, dados do Ministério da Saúde (MS) indicam que mais de 300 mil pessoas (OU entre 300 a 400 mil pessoas) sofrem infartos anualmente.¹⁶ A mortalidade associada ao IAM é significativa, e 40% a 65% dos casos evoluem a óbito na primeira hora e cerca de 80% nas primeiras 24 horas após o início dos sintomas.¹⁷

A avaliação médica precoce é crucial, uma vez que muitos óbitos ocorrem fora do ambiente hospitalar, frequentemente sem assistência adequada. O manejo do IAM enfrenta desafios consideráveis, inclusive diagnósticos equivocados e tratamentos inadequados que resultam em atrasos no cuidado. Estima-se que, de cada 5 a 7 casos, ocorra um óbito,¹⁶ e que, mesmo nos sobreviventes, o IAM pode levar a incapacidades funcionais significativas.^{17,18}



CASO CLÍNICO

Em 2009, um paciente do sexo masculino, com 50 anos de idade, inicialmente saudável e ativo fisicamente, com histórico familiar significativo de doença arterial coronariana precoce (pai e tio sofreram infartos fulminantes antes dos 60 anos de idade, além de irmão com manifestação de infarto precoce, com avaliação laboratorial negativa para dislipidemia familiar), apresentou-se com os seguintes antecedentes pessoais: não relatou hipertensão arterial sistêmica (HAS), *diabetes mellitus* (DM), dislipidemia (DLP), tabagismo nem outras comorbidades relevantes.

O paciente relatou dor precordial progressiva nas últimas 2 semanas, inicialmente desencadeada por grandes esforços e, nos últimos 2 dias, ocorreu ao caminhar apenas 30 metros. Procurou atendimento médico com dor em repouso havia 30 minutos e foi internado com diagnóstico de síndrome coronariana aguda.



EXAMES REALIZADOS DURANTE A INTERNAÇÃO EM 2009:

1. Eletrocardiograma (ECG) (22/08): apresentou ritmo sinusal (RS), com alterações difusas de repolarização ventricular e padrão de ST/T irregular na parede anterior.

2. Laboratoriais (22/08)

- **Colesterol total (CoIT):** 230 mg/dL
- **HDL:** 57 mg/dL
- **LDL-C:** 153 mg/dL
- **Triglicerídeos (TG):** 99 mg/dL
- **Creatinocinase fração MB (CK-MB):** 6,05 ng/mL
- **Troponina (Tn):** 2,45 ng/mL
- **Ureia (U):** 23 mg/dL
- **Creatinina (Cr):** 0,89 mg/dL

3. ECG subsequente: mostrou alterações na repolarização ventricular, com irregularidades na parede anterior.



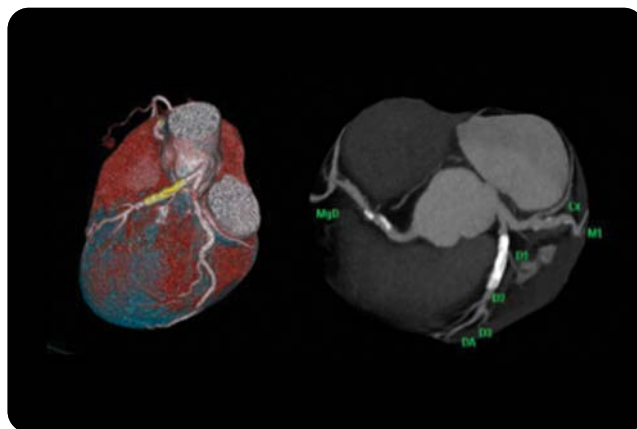
EM 24 DE AGOSTO DE 2009, REALIZOU-SE EXAME DE CINEANGIOCORONARIOGRAFIA, COM OS SEGUINTE ACHADOS (VIDE ANEXO):

- **Artéria coronária direita (ACD):** dominante, apresentando irregularidades
- **Artéria descendente anterior (ADA):** estenose de 80% no terço proximal
- **Primeiro ramo diagonal (Dg1):** estenose de 90% no óstio, de importância leve
- **Segundo ramo diagonal (Dg2):** irregularidades significativas, de importância significativa
- **Artéria circunflexa (Cx):** com presença de irregularidades
- **Colaterais da ACD para ADA em grau II**

Durante o procedimento, foi realizada angioplastia na artéria descendente anterior (ADA) e em ramo diagonal (Dg), com implantação de *stents* farmacológicos.

Desde então, o paciente permanece estável e assintomático e segue tratamento com rosuvastatina 20 mg, ezetimiba 10 mg, ácido acetilsalicílico (AAS) 100 mg e clopidogrel 75 mg.

Em 2018, durante exames de rotina, foi identificada uma lesão à avaliação de angiotomografia computadorizada (angioTC) de controle.



Fonte: acervo do autor.



EM 22 DE FEVEREIRO DE 2018, FOI REALIZADA ANGIOTOMOGRAFIA DAS ARTÉRIAS CORONÁRIAS, CUJA ANÁLISE REVELOU O SEGUINTE:

O índice de cálcio não foi calculado, devido à presença de *stent* coronariano, o que inviabiliza o valor prognóstico desse índice.

A seguir, os achados detalhados da angiotomografia:

- Padrão de dominância direita.
- Tronco da coronária esquerda (TCE) com calibre preservado.
- Artéria descendente anterior (ADA) com *stent* pérvio, sem evidências de reestenose no segmento proximal. No segmento médio, antes da origem do segundo ramo diagonal, observa-se uma placa predominantemente não calcificada e excêntrica, resultante em estenose de discreta a moderada. O segmento distal não apresenta obstruções, contornando o ápice cardíaco.
- Ramos diagonais (D1, D2 e D3) de pequena expressão, sem obstruções significativas.
- Artéria circunflexa (Cx) com irregularidades parietais, áreas de aumento da espessura mural e calibre preservado.
- Primeiro ramo marginal (M1) de grande expressão e ramificado, com placa não calcificada discreta na origem e com outras placas calcificadas também discretas no segmento proximal, sem estenose significativa.
- Artéria coronária direita (ACD) com duas placas predominantemente não calcificadas e excêntricas e presença de remodelamento positivo. Uma placa localiza-se no segmento proximal e outra na transição entre os segmentos proximal e médio e ambas determinam estenose moderada. A placa mais distal, próxima à emergência do ramo agudo marginal, mostra remodelamento positivo mais exuberante. O segmento distal não apresenta obstruções.
- Ramo marginal direito (MgD) de grande expressão, com irregularidades parietais e calibre preservado.
- Ramo descendente posterior (DP) de moderada expressão, com placa calcificada na porção média.
- Ramo ventricular posterior (VP) de pequena expressão, sem obstruções.

Comentários adicionais indicam a presença de *stent* pérvio na ADA, sem evidências de reestenose. Na ACD, foram observadas estenoses moderadas com sinais de remodelamento positivo. A estenose de discreta a moderada também foi identificada na ADA, distal ao *stent*.

CLASSIFICAÇÃO DOS GRAUS DE ESTENOSE UTILIZADA:

- Estenose discreta: redução do diâmetro luminal inferior a 50%.
- Estenose moderada: redução do diâmetro luminal igual ou superior a 50% e inferior a 70%.
- Estenose acentuada: redução do diâmetro luminal igual ou superior a 70%.



28/02/2018

ECOCARDIOGRAMA DE ESFORÇO – ECODOPPLERCARDIOGRAMA SOB ESTRESSE FÍSICO

Realizado para estratificar isquemia após a angioTC:

• **Peso (kg):** 75

• **Altura (cm):** 178

• **ASC (m²):** 1,93

MEDIDAS E CÁLCULOS

ESTRUTURA	PARÂMETRO	VALOR	REFERÊNCIA
Aorta (Ao)	Seios de Valsalva	30 mm	28-40 mm
	Ascendente	27 mm	22-38 mm
Ventrículo direito (VD)	Diâmetro diastólico	31 mm	25-41 mm
Átrio esquerdo (AE)	Diâmetro anteroposterior	39 mm	30-40 mm
Ventrículo esquerdo (VE)	Septo interventricular	9 mm	6-10 mm
	Parede lateral inferior	7 mm	6-10 mm
	Diâmetro diastólico	52 mm	42-58 mm
	Diâmetro sistólico	34 mm	25-40 mm
	Índice de massa	75 g/m ²	49-115 g/m ²
	Espessura relativa de parede (ERP)	0,27	0,22-0,42
	Fração de ejeção (FEVE) [método de Simpson]	61%	>54%



DESCRIÇÃO

Exame pré-teste

- **Cavidades cardíacas:** átrios com dimensões normais. Ventrículo esquerdo com espessura miocárdica, diâmetro diastólico e função sistólica global normais. Observa-se **hipocinesia discreta dos segmentos basal e médio da parede inferolateral**. Função diastólica normal. Ventrículo direito com espessura miocárdica, diâmetro diastólico e função sistólica global normais (análise subjetiva).

Exame após esforço em esteira ergométrica

- **Protocolo:** teste de esforço realizado em esteira conforme protocolo de Bruce. O registro eletrocardiográfico foi obtido em 12 derivações modificadas. A fase de esforço foi interrompida por intenso cansaço, com frequência cardíaca de 160 bpm, 99% da máxima preconizada para a idade.
- **Sintomas e intercorrências:** não houve intercorrências nem referência a sintomas.
- **Eletrocardiograma:** durante e após o teste não houve alterações significativas em relação ao traçado antes do teste.
- **Análise segmentar do ventrículo esquerdo:** não foram observadas novas alterações da motilidade segmentar em relação ao exame pré-teste.

CONCLUSÃO: exame de ecocardiograma sob estresse físico em esteira negativo para isquemia miocárdica.

Desde novembro de 2023, o paciente mantém-se em cuidado contínuo, à base de dieta equilibrada, prática de exercícios físicos regulares e otimização do tratamento clínico, o que inclui o uso de rosuvastatina na dose máxima tolerada de 40 mg para redução do LDL-C, além de outras medicações, sem manifestar alterações significativas.

Nesse período, em final de novembro de 2023, o paciente apresentou um episódio de síndrome coronariana aguda, especificamente um infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST, o que resultou em internação hospitalar.

Durante esse evento, realizou-se novo exame de cineangiocoronariografia, durante o qual foram implantados *stents* farmacológicos na artéria coronária direita.

Os exames bioquímicos realizados na ocasião mostraram os seguintes resultados:

- **Colesterol total (CoIT):** 155 mg/dL;
- **LDL-C:** 85 mg/dL;
- **HDL:** 43 mg/dL; e
- **Triglicérides (TG):** 152 mg/dL.

Durante a internação, considerou-se o emprego de anticorpos monoclonais anti-PCSK-9 para reforçar a diminuição do LDL-C, mas o paciente demonstrou relutância, devido à necessidade de aplicações quinzenais do medicamento. Em novembro de 2023, com o lançamento da inclisirana no Brasil, essa nova opção terapêutica foi oferecida ao paciente, que a aceitou.

Assim, em novembro de 2023 foi iniciado o tratamento com **SYBRAVA® (inclisirana)** e mantido o regime posológico à base de rosuvastatina, ezetimiba em altas doses e terapia antiplaquetária dupla.

Até 21 de fevereiro de 2024, o paciente permaneceu estável e assintomático e seguia rigorosamente um programa baseado em dieta equilibrada e prática de exercícios físicos.

Nessa data foi feita a dose de carregamento do **SYBRAVA® (inclisirana)**.

Provas isquêmicas foram realizadas 30 dias após o carregamento (final de março/2024), que incluíram exames de cintilografia miocárdica e ecocardiograma bidimensional, não evidenciaram nova isquemia.

Os exames de sangue, datados de 25 de abril de 2024, revelaram os seguintes resultados: **LDL-C**: 10 mg/dL; **HDL**: 64 mg/dL; **não HDL**: 24 mg/dL; **colesterol total**: 88 mg/dL; **proteína C reativa (PCR)**: <0,03 mg/L.

Esses resultados indicam a significativa melhora nos parâmetros lipídicos, o que evidencia uma resposta positiva ao tratamento com **SYBRAVA® (inclisirana)**, como pode ser visto na **tabela 1**.

Nota-se que, após a inclusão de **SYBRAVA® (inclisirana)** adicionado ao esquema terapêutico à base de estatinas de alta efetividade, administradas em doses maximamente toleradas e associadas à ezetimiba, finalmente se atingiu a meta preconizada para os níveis de LDL-C para pacientes de muito alto risco, como exemplificado aqui.

Tabela 1. Comparação dos resultados do perfil lipídico

	No primeiro evento, em 2009	Antes do tratamento com SYBRAVA® (inclisirana), em Nov/2023	Depois do tratamento com SYBRAVA® (inclisirana), em Abril/2024
CoIT	230 mg/dL	155 mg/dL	88 mg/dL
LDL-C	153 mg/dL	85 mg/dL	10 mg/dL
HDL	57 mg/dL	43 mg/dL	64 mg/dL

CoIT: colesterol total; LDL-C: colesterol lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade.
Fonte: Dados do autor

Durante a consulta de reavaliação clínica, o paciente compareceu ao consultório acompanhado pela família. Ficaram impressionados ao constatar que, pela primeira vez desde o início do acompanhamento, os níveis de LDL-C atingiram patamares menores que 50 mg/dL, o que gerou certa preocupação entre eles, se os valores alcançados não estariam muito baixos, já que chegaram a 10 mg/dL. No consultório, ficou evidente a sensação de que o desafio das metas mais baixas de LDL-C havia sido superado.

Expliquei que os benefícios cardiovasculares da redução do LDL-C são mantidos mesmo em níveis tão baixos. **No último exame do paciente, em maio de 2024, o valor de LDL-C foi de 36 mg/dL.**

Eles deixaram o consultório satisfeitos, com orientações para continuar o tratamento a intervalos semestrais, enfatizando-se a importância de manter a terapia hipolipemiante de base e acompanhamento médico, para monitorar os níveis lipídicos.



DISCUSSÃO

Embora as diretrizes recomendem o início da terapia com estatinas de alta intensidade em pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA) durante a hospitalização, é comum não alcançar os níveis-alvo de LDL-C com essa estratégia terapêutica.¹² Aproximadamente apenas 32,1% dos pacientes considerados de muito alto risco cardiovascular alcançaram níveis de LDL-C inferiores a 70 mg/dL.¹²

O risco de eventos cardiovasculares recorrentes é particularmente alto logo após o evento inicial.^{10,11,19} A introdução precoce do tratamento hospitalar com estatinas de alta intensidade tem mostrado reduzir a ocorrência de novos eventos imediatos.^{20,21} Além dos efeitos benéficos adicionais das estatinas, que desempenham papel crucial nessa fase aguda, acredita-se que parte do benefício seja mediado pela diminuição das concentrações de LDL-C.¹⁰

Devido ao fato de que o início de ação das estatinas pode ser observado somente após várias semanas de terapia, muitos indivíduos com risco cardiovascular muito elevado não conseguem atingir as metas de LDL-C estipuladas apenas com essa terapia intensiva.^{22,23} Portanto, a rápida e potente redução dos níveis de LDL-C pode representar um benefício terapêutico significativo para esses pacientes.²⁰

Ao avaliarmos a eficácia, é importante observar que muitos estudos cardiovasculares de longo prazo empregam análises de sobrevivência que consideram apenas o primeiro evento durante o ensaio, o que pode não capturar todos os benefícios clínicos da terapia, especialmente em eventos compostos. Estudos como o PROVE IT-TIMI²¹ e o IMPROVE-IT²⁰ demonstraram que a redução dos níveis de LDL-C obtida com o emprego de estatinas de alta intensidade e com o de ezetimiba, respectivamente, diminuiu tanto o primeiro episódio cardiovascular quanto o número total de eventos, em comparação à administração de estatinas de intensidade moderada.^{20,21}



A inclisirana, princípio ativo de SYBRAVA® (inclisirana), um pequeno RNA de interferência (siRNA), quando administrada por via subcutânea (SC), inibe a síntese hepática da PCSK9, o que resulta na redução das concentrações de LDL-C circulante.²⁴



Estudos como ORION-9,²⁵ ORION-10²⁶ e ORION-11²⁷ destacam a eficácia do SYBRAVA® (inclisirana), ao evidenciarem a diminuição média de 52,3% nos níveis de LDL-C após 18 meses em pacientes com doença aterosclerótica e concentrações elevadas de LDL-C apesar da terapia hipolipemiante de base.²⁸

Com esquema posológico conveniente e perfil de segurança documentado, SYBRAVA® (inclisirana) emerge como uma opção atrativa para indivíduos de muito alto risco cardiovascular que não alcançam as metas propostas de LDL-C com outras estratégias terapêuticas.²⁵⁻²⁸

Este relato de caso é especialmente relevante para minha prática diária, pois representa uma evolução significativa no tratamento de portadores de doença cardiovascular em prevenção secundária.

A oportunidade de proporcionar benefícios adicionais e inéditos aos pacientes é gratificante e renova meu compromisso após mais de 40 anos de profissão.



Conclusão

A baixa adesão às estatinas representa um desafio significativo na busca por metas terapêuticas de LDL-C em pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA).²⁵⁻²⁸

A inclisirana, um pequeno RNA de interferência (siRNA) de ação prolongada, foi aprovada como agente coadjuvante à dieta e à terapia com estatina na dose maximamente tolerada para adultos com DCVA ou hipercolesterolemia familiar heterozigótica (HFHe) que necessitam de redução adicional dos níveis de LDL-C.²⁵⁻²⁸

As primeiras evidências desde o lançamento da inclisirana indicam que o emprego do fármaco propicia melhor adesão dos pacientes ao tratamento, em comparação ao uso de anticorpos monoclonais anti-PCSK9, e assim oferece uma nova opção terapêutica para esses indivíduos.²⁹

Referências bibliográficas: 1. Macchi C, Sirtori CR, Corsini A, Santos Rd, Watts GF, Ruscica M. A new dawn for managing dyslipidemias: the era of rna-based therapies. *Pharmacol Res.* 2019;150:104413. 2. Agnello F, Ingala S, Laterra G, Scalia L, Barbanti M. Novel and emerging LDL-C lowering strategies: a new era of dyslipidemia management. *J Clin Med.* 2024;13(5):1251. 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. Nicolau, JC, Feitosa-Filho GS, Petriz JL, Furtado RHM, Prêcoma DB, Lemke W, et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Angina Instável e Infarto Agudo do Miocárdio sem Supradesnível do Segmento ST – 2021. *Arq Bras Cardiol.* 2021;117(1):181-264. 5. Alexandre MAG, Silveira GRB, Stadtlober CP, Confortin SE, Kakitani DH, Koch RF, et al. Análise do perfil do paciente com infarto agudo do miocárdio trombolisado no pré-hospitalar no norte do Paraná. *Braz J Surg Clin Res.* 2024 ;46(4) :54-68. 6. Rentrop KP. Thrombi in acute coronary syndromes : revisited and revised. *Circulation.* 2000 Apr 4;101(13):1619-26. 7. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Apr 18;47(8 Suppl):C13-8. 8. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration. 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;376:1670-81. 9. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afione A Neto, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol.* 2017;109(2 Supl 1):1-76. 10. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-88. 11. Nelson AJ, Haynes K, Shambhu S, Eapen Z, Cziráky MJ, Nanna MG, et al. High-intensity statin use among patients with atherosclerosis in the U.S. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(18):1802-13. 12. Danchin N, Almahmeed W, Al-Rasadi K, Azuri J, Berrah A, Cuneo CA, et al. ICLPS Investigators. Achievement of low-density lipoprotein cholesterol goals in 18 countries outside Western Europe: The International Cholesterol management Practice Study (ICLPS). *Eur J Prev Cardiol.* 2018;25(10):1087-94. 13. Karlson BW, Wiklund O, Palmer MK, Nicholls SJ, Lundman P, Barter PJ. Variability of low-density lipoprotein cholesterol response with different doses of atorvastatin, rosuvastatin, and simvastatin: results from VOYAGER. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2016;2(4):212-17. 14. Schulz I. Tratamento das dislipidemias: como e quando indicar a combinação de medicamentos hipolipemiantes. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006;50(2):344-59. 15. Martin SS, Aday AW, Almarzooq ZI, Anderson CAM, Arora P, Avery CL, et al. Heart disease and stroke statistics: a report of US and global data from the American Heart Association. *Circulation.* 2024;149(8). 16. Ministério da Saúde. Infarto agudo do miocárdio. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/i/infarto#:~:text=O%20infarto%20agudo%20do%20mioc%C3%A9rdio,7%20casos%20C%20ocorra%20um%20C%3B3bito>. Acesso em: 26 jun. 2024. 17. IV Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(6):e179-264. 18. Wang M, Vaez M, Dorner TE, Rahman S, Helgesson M, Ivert T, Mittendorfer-Rutz E. Risk factors for subsequent work disability in patients with acute myocardial infarction. *Eur J Public Health.* 2019 Jun 1;29(3):531-540. 19. Frampton JE. Inclisiran: A review in hypercholesterolemia. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2023;23(2):219-30. 20. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al.; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2015 Jun 18;372(25):2387-97. 21. Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, Cairns R, Tonkin AM, Sacks FM, et al.; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Oct 18;46(8):1405-10. 22. 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 Jun 18;139(25):e1082-e1143. 23. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020 Jan 1;41(1):111-88. 24. SYBRAVA® (inclisiran) [Bula]. São Paulo: Novartis Biociências S.A. 25. 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. 26. 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. 27. Ray KK, Kallend D, Leiter LA, Raal FJ, Koenig W, Jaros MJ, Schwartz GG, Landmesser U, Garcia Conde L, Wright RS; ORION-11 Investigators. Effect of inclisiran on lipids in primary prevention: the ORION-11 trial. *Eur Heart J.* 2022 Dec 21;43(48):5047-5057. 28. 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. 29. Niu C, Parlapalli A, Neenan J, Ma X, Osei-Wusu A, Park J, et al. Abstract 12945: six-month adherence among early inclisiran initiators vs. anti-PCSK9 mAbs users: a retrospective analysis of US claims databases Nov 2023, *Circulation.* 2023;148:A12945.

Material elaborado e produzido pela Europa Press Comunicação Brasil Ltda., para distribuição exclusiva no Brasil.

COPYRIGHT 2024
© EUROPA PRESS
Produção editorial:
Europa Press
17933_NOV_BRA_v6_SRH

 **43** años
Seriedad es nuestro mejor producto
Seriedad es nuestro mejor producto

 **MULTICANAL**
Productos y servicios para Latinoamérica
Productos e serviços para a América Latina

Desenho: Europa Press
Jornalista responsável:
Pedro S. Erramospe
Empresa responsável:
Europa Press Comunicação

SYBRAVA®

inclisirana

Novos tempos para o coração^{1,2}



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:** 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
Aplylam 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