

## Programa de Educação Continuada

# Caracterização do paciente de muito alto e alto risco cardiovascular

Realização:



DEPARTAMENTO DE  
**ATEROSCLEROSE**  
SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA

Apoio:

**AMGEN**<sup>®</sup>

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 do **Dr. Marcelo Assad** sobre **Caracterização do paciente de muito alto e alto risco cardiovascular**, 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**

# Caracterização do paciente de muito alto e alto risco cardiovascular



## Dr. Marcelo Assad

CRM - 63217-1

Mestre em Cardiologia pela UERJ, Coordenador do Serviço de Lípides e Diabetes do Instituto Nacional de Cardiologia, Fellow of the American College of Cardiology, Especialista em Cardiologia pela SBC e em Terapia Intensiva pela AMIB, Diretor do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia.

## CASO CLÍNICO

JAF, 62 anos

Sexo: Feminino

Natural do Rio de Janeiro

Profissão: Professora aposentada

Veio à consulta médica pela primeira vez indicada pelo sobrinho médico com a queixa de ter “dificuldade para controlar seu colesterol” e cansaço nas pernas.

## HPP

Revascularização miocárdica aos 53 anos.

Endarterectomia carotídea esquerda aos 57 anos.

Angioplastia coronária aos 61 anos (Descendente anterior logo após a anastomose da ATIE).

Dislipidemia desde os 30 anos.

HAS desde os 48 anos.

Diabetes recém-diagnosticada.

Ex-tabagista, fumou por 25 anos, interrompeu aos 45 anos.

## Exame físico

Bom estado geral, corada, eupneica, afebril, sem turgência jugular patológica.

Altura: 1,65 m - Peso: 58 Kg - C. Abdominal: 78 cm.

Pulsos carotídeos amplos e sem sopros.

Cardiológico: RCR em 3T com B4 de VE, SS+ +/-6 FM, bulhas normofonéticas.

PA: 130 X 80 mmHg - FC 68 Bpm.

Pulmonar: MV audíveis sem ruídos adventícios. Sat.: 97 % em ar ambiente.

Abdômen: indolor, sem visceromegalias e aorta com amplitude habitual.

Extremidades: diminuição de pulso poplíteo e pedioso esquerdo, sem edemas e temperatura normal.

ITB = 0,85

Em uso de: losartana 100 mg/dia, metoprolol 50 mg/dia, AAS 100 mg/dia, rosuvastatina 10 mg/dia e metformina 1000 mg/dia. Eletrocardiograma: ritmo sinusal - FC 68 Bpm - PR 0.18 - alterações secundárias da RV.

Outros: trouxe um ecocardiograma realizado há 6 meses com os principais achados: FEVE = 66%, função sistólica global de VE preservada, sem alteração segmentar, alteração do relaxamento VE e insuficiência mitral leve.

Exames de sangue: últimos exames laboratoriais realizados há 2 meses.

- Hemograma: Sem alterações
- Glicemia de jejum: 122 mg/dL
- Hemoglobina glicada: 7,2 %
- Creatinina: 1,0 mg/dL
- Ureia: 32 mg/dL
- Ácido úrico: 6,0 mg/dL
- Colesterol total: 230 mg/dL
- HDL: 37 mg/dL
- LDL: 174 mg/dL
- TG: 135 mg/dL
- Sódio: 136 mEq/L
- Potássio: 4,2 mEq/L
- T4 livre: 1,7 ng/dL
- TSH: 2,6 mUI/L
- Lipoproteína (a): 140 mg/dL
- PCR-t: 2,2 mg/dL

Conduta: rosuvastatina 10 – 40 mg/dia associada à ezetimiba 10 mg/dia e empaglifozina 25 mg/dia. Solicitados novos exames de sangue para 90 dias e a realização de Doppler arterial de membros inferiores. Paciente encaminhada ao serviço de reabilitação cardíaca.

Retornou 4 meses após com os exames solicitados.

Doppler arterial de MMII: oclusão da artéria tibial posterior; lesão importante em tibial anterior; fluxo distal monofásico.

Exames de sangue: últimos exames laboratoriais realizados há 2 meses.

- Hemograma: sem alterações
- Glicemia de jejum: 104 mg/dL
- Hemoglobina glicada: 6,5 %
- Creatinina: 1,1 mg/dL
- Ureia: 38 mg/dL
- Ácido úrico: 5,6 mg/dL
- Colesterol total: 176 mg/dL
- HDL: 32 mg/dL
- LDL: 128 mg/dL
- TG: 133 mg/dL
- Sódio: 135 mEq/L
- Potássio: 4,5 mEq/L
- T4 livre: 1,6 ng/dL
- TSH: 2,9 mUI/L
- Lipoproteína (a): 135 mg/dL
- PCR-T: 1,8 mg/dL

Conduta: evolocumabe 140 mg a cada duas semanas, cilostazol 100 mg/dia e encaminhamento ao cirurgião vascular. Novos exames de sangue e retorno em 60 dias.

Nova consulta

C. vascular: conduta conservadora, cilostazol mantido, com aumento para 200 mg/dia.

Exames de sangue: últimos exames laboratoriais realizados há 2 meses.

- Hemograma: sem alterações
  - Glicemia de jejum: 101 mg/dL
  - Hemoglobina glicada: 6,3 %
  - Creatinina: 1,0 mg/dL
  - Ureia: 36 mg/dL
  - Ácido úrico: 5,3 mg/dL
  - Colesterol total: 104 mg/dL
  - HDL: 36 mg/dL
  - LDL: 52 mg/dL
  - TG: 123 mg/dL
  - Sódio: 134 mEq/L
  - Potássio: 4,6 mEq/L
  - T4 livre: 1,5 ng/dL
  - TSH: 3,0 mUI/L
  - Lipoproteína (a): 86 mg/dL
  - PCR-t: 0,9 mg/dL
- Conduta: mantida.

## DISCUSSÃO

Estamos diante de um caso frequente na prática clínica, a paciente apresenta vários fatores de risco, entre os quais a hipercolesterolemia importante se impõe, conseqüentemente, desenvolveu comprometimento vascular difuso e grave, com diferentes abordagens em seu histórico.

A despeito da presença de hipercolesterolemia, diabetes e hipertensão arterial e da PCR-t e lipoproteína (a) elevadas e, principalmente, do seu histórico de comprometimento vascular grave e precoce (coronariano e carotídeo), de manifestações clínicas periféricas, não era abordada farmacologicamente como uma paciente de muito alto risco, além de não alcançar as metas preconizadas pela atualização da diretriz Brasileira de Dislipidemia para níveis inferiores a 50 mg/dL e nem utilizar drogas que pudessem reduzir o LDL-C basal em 50 % e o LDL-C para níveis inferiores a 70 mg/dL como preconiza a diretriz americana (AHA/ACC 2018 *Guideline*).<sup>1,2</sup>

É fundamental frisar que estudos caso-controle, observacionais e genéticos, atestam a importância do colesterol plasmático elevado como um dos principais fatores de risco modificáveis para DCV, principalmente para DAC, mas também para AVC isquêmico. Estudos de intervenção, por sua vez, demonstram inequívoca diminuição da taxa de desfechos cardiovasculares proporcionada pela redução do colesterol plasmático, particularmente dos níveis de LDL-C. Grandes ensaios clínicos com estatinas demonstram que, quanto maior a redução absoluta do LDL-C, maior a redução do risco relativo de eventos cardiovasculares. Até o momento, não se identifica um limiar abaixo do qual o tratamento hipolipemiante deixa de promover benefício cardiovascular. A atualização brasileira manteve a recomendação de se alcançar metas de LDL-C (meta primária) e de não HDL-C (meta secundária) de acordo com o risco cardiovascular, embora reconheça que tais metas sejam derivadas de subanálises de estudos randomizados e controlados. Estes ensaios, em sua maioria, não testaram diretamente o benefício de se alcançar diferentes metas de LDL-C, mas avaliaram o resultado da prescrição de doses fixas de medicamentos hipolipemiantes, quase sempre estatinas, para pacientes com determinadas características. Desta forma, além do alcance de metas, avaliaram o uso preferencial de medicamentos nas doses utilizadas nos grandes ensaios clínicos e que demonstraram benefício clínico. Os regimes terapêuticos podem ser classificados de acordo com sua intensidade em reduzir o percentual do LDL-C.<sup>1-5</sup>

Para o subgrupo de indivíduos com risco cardiovascular muito alto, a meta de LDL-C deve ser < 50 mg/dL. Esta recomendação

baseia-se no estudo IMPROVE-IT (*IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*), no qual a associação entre ezetimiba e sinvastatina promoveu a redução adicional do LDL-C e diminuiu a chance de eventos cardiovasculares em relação à sinvastatina isolada em pacientes após síndrome coronária aguda, particularmente aqueles com diabetes.<sup>1</sup> Sempre que possível e tolerado, deve-se dar preferência para o uso de estatina de alta intensidade ou da associação entre ezetimiba e estatina (sinvastatina 40 mg ou outra estatina com potência pelo menos equivalente), ou seja, para os tratamentos que promovem, em média, redução do LDL-C de pelo menos 50%, por outro lado, é importante frisar que uma publicação americana recolocou a meta do LDL-C para inferior a 70 mg/dl ou redução de 50 % do LDL-C basal para os pacientes em prevenção secundária com manifestações clínicas de doença cardiovascular aterosclerótica.<sup>6</sup>

### Definições dos critérios para:

#### Risco muito alto

Indivíduos que apresentem doença aterosclerótica significativa (coronária, cerebrovascular, vascular periférica, com ou sem eventos clínicos), ou obstrução  $\geq 50\%$  em qualquer território arterial.<sup>1</sup>

#### Alto risco

Indivíduos em prevenção primária com:

- aterosclerose na forma subclínica documentada por metodologia diagnóstica (ultrassonografia de carótidas com presença de placa); Índice Tornozelo-Braquial (ITB) < 0,9; escore de Cálcio Arterial Coronariano (CAC) > 100 ou a presença de placas ateroscleróticas na angiotomografia (angio-CT) de coronárias;
- aneurisma de aorta abdominal;
- doença renal crônica definida por Taxa de Filtração Glomerular (TFG) < 60 mL/min e em fase não dialítica;
- concentrações de LDL-C  $\geq 190$  mg/dL;
- diabetes melito tipos 1 ou 2, LDL-C entre 70 e 189 mg/dL e presença de estratificadores de risco (ER) ou doença aterosclerótica subclínica (DASC).<sup>1</sup>

Definem-se ER e DASC na diabetes como:

**ER:** idade  $\geq 48$  anos no homem e  $\geq 54$  anos na mulher; tempo de diagnóstico da diabetes > 10 anos; história familiar de parente de primeiro grau com DCV prematura (< 55 anos para homem e < 65 anos para mulher); tabagismo (pelo menos um cigarro no último mês); hipertensão arterial sistêmica; síndrome metabólica, de acordo

com a *International Diabetes Federation*; presença de albuminúria > 30 mg/g de creatinina e/ou retinopatia; TFG < 60 mL/min.

**DASC:** ultrassonografia de carótidas com presença de placa > 1,5 mm; ITB < 0,9; escore de CAC > 10; presença de placas ateroscleróticas na angio-CT de coronárias.

• LDL-C entre 70 e 189 mg/dL, homens com risco calculado pelo ERG > 20% e mulheres > 10%.<sup>1</sup> (Tabelas 1, 2 e 3)

## TRATAMENTO DA HIPERCOLESTEROLEMIA

### Estatinas

A redução do LDL-C pelas estatinas permanece a terapia mais validada por estudos clínicos para diminuir a incidência de eventos cardiovasculares.

A ação das estatinas pode potencialmente influenciar todo conjunto das lipoproteínas circulantes que interagem com o LDLR, como a LDL, a VLDL e os remanescentes de quilomícrons. Em metanálise com 170 mil pacientes e 26 estudos clínicos, para cada 40 mg/dL de redução do LDL-C com estatinas, ocorreu diminuição da mortalidade por todas as causas em 10%, refletindo, em grande parte, a redução no número de mortes por DAC (-20%). Os estudos mostram redução também dos eventos isquêmicos coronários agudos, da necessidade de revascularização do miocárdio e do AVC. Com base nestas evidências, o uso de estatina está indicado em terapias de prevenção primária e secundária como primeira opção. A redução do LDL-C varia entre as estatinas, e esta diferença está fundamentalmente relacionada à dose inicial. Embora estudos mostrem diferenças na potência das estatinas quanto à sua capacidade de levar à redução do LDL-C, todas foram capazes, em estudos clínicos randomizados, de reduzir eventos e mortes cardiovasculares. O objetivo deve ser atingir as metas terapêuticas recomendadas, com o ajuste de doses e a eventual associação de fármacos. As estatinas reduzem os TG, em geral, tanto mais quanto maior sua capacidade de reduzir o LDL-C. Com relação ao HDL-C, as estatinas podem elevar suas taxas, mas, em geral, com pequeno aumento percentual. No entanto, nos estudos de prevenção primária ou secundária com estatinas, a variação do HDL-C ou TG não influenciou na redução de eventos cardiovasculares.<sup>1-4,7,8</sup>

### Ezetimiba

A ezetimiba inibe a absorção de colesterol na borda em escova do intestino delgado, atuando seletivamente nos receptores NPC1-L1 e inibindo o transporte intestinal de colesterol. A inibição da absorção de colesterol (em grande parte do colesterol biliar) leva à diminuição dos níveis de colesterol hepático e ao estímulo à síntese de LDLR, com a consequente redução do nível plasmático

de LDL-C de 10 a 25%. Em comparação com placebo, a ezetimiba associada à estatina reduziu eventos cardiovasculares em pacientes com estenose aórtica degenerativa e doença renal crônica. Em comparação com monoterapia com sinvastatina, o estudo IMPROVE-IT mostrou redução significativa de eventos cardiovasculares após síndrome coronária aguda com uso da associação estatina e ezetimiba. A ezetimiba isolada constitui opção terapêutica para pacientes que apresentam intolerância às estatinas. A ezetimiba associada a doses toleradas de estatina é uma alternativa para pacientes que apresentam efeitos adversos com doses elevadas de estatina.

A ezetimiba é empregada na dose única de 10 mg ao dia. Pode ser administrada a qualquer hora do dia, com ou sem alimentação, não interferindo na absorção de gorduras e vitaminas lipossolúveis.<sup>1-4,6-8</sup> (Tabela 4)

### Inibidores da PCSK-9

Sabe-se que a funcionalidade e o número de LDLR expressos na superfície dos hepatócitos constitui fator determinante dos níveis plasmáticos de LDL. A LDL circulante se liga aos LDLR na superfície do hepatócito, libera seu conteúdo para o endossoma e, posteriormente, o receptor é reciclado de volta à superfície do hepatócito para captar mais partículas de LDL do plasma. Em condições normais, o LDLR refaz este ciclo aproximadamente 150 vezes, até que seja degradado. A PCSK9 é uma enzima que desempenha um papel importante no metabolismo lipídico, modulando a densidade de LDLR.<sup>1,2,4</sup>

Tabela 3.

Risco	Sem estatinas	Com estatinas	
	Redução (%)	Meta de LDL	Meta de não HDL
Muito alto	> 50	< 50	< 80
Alto	> 50	< 70	< 100
Intermediário	30-50	< 100	< 130
Baixo	> 30	< 130	< 160

adaptado de referência 2.

Tabela 4.

Baixa <30%	Moderada 30% A <50%	Alta ≥50%
Lovastatina 20 mg Sinvastatina 10 mg Pravastatina 10-20 mg Fluvastatina 20-40 mg Pitavastatina 1 mg	Lovastatina 40 mg Sinvastatina 20-40 mg Pravastatina 40-80 mg Fluvastatina 80 mg Pitavastatina 2-4 mg Atorvastatina 10-20 mg Rosuvastatina 5-10 mg	Atorvastatina 40-80 mg Rosuvastatina 20-40 mg Sinvastatina 40 mg /ezetimiba 10 mg

adaptado de referência 2.

Tabela 1.

Recomendação	Grau de Recomendação	Nível de Evidência
Indivíduos de muito alto risco cardiovascular, o LDL-C deve ser reduzido para < 50 mg/dL e o não HDL-C < 80 mg/dL	I	B
Indivíduos de alto risco cardiovascular, o LDL-C deve ser reduzido para < 70 mg/dL e o não HDL-C < 100 mg/dL	I	A
Para indivíduos de alto e muito alto risco cardiovascular, sempre que possível e tolerado, deve-se dar preferência para o uso de estatina de alta intensidade ou ezetimiba associada à estatina (sinvastatina 40 mg ou outra estatina com potência pelo menos equivalente)	I	A

adaptado de referência 1.

Tabela 2.

Categoria	Crítérios de inclusão	Meta LDL (mg/dl)
Muito alto risco	Doença aterosclerótica (mesmo se assintomática) Obstrução arterial ≥ 50%	<50
Alto risco	ERG ≥ 20% (homem) ou 10% (mulher) + LDL 70-189 mg/dl	<70
	Aterosclerose subclínica	
	Aneurisma de aorta abdominal	
	DRC (TFGe < 50ml/min)	
	LDL ≥ 190 mg/dl	
	Diabetes 1 ou 2 + fatores de risco ou Aterosclerose subclínica	

adaptado de referência 1.

A inibição da PCSK9 previne a ligação do LDLR à PCSK9 e a subsequente degradação lisossomal do LDLR, aumentando a densidade do receptor na superfície do hepatócito e a depuração das partículas circulantes de LDL. Dois inibidores da PCSK9 totalmente humanos foram aprovados no Brasil para comercialização em 2016, o alirocumabe e o evolocumabe. Ambos são aplicados por meio de injeção subcutânea – o alirocumabe na dose de 75 mg ou 150 mg a cada 2 semanas e o evolocumabe na dose de 140 mg a cada 2 semanas ou de 420 mg uma vez ao mês. Esta classe farmacológica reduz de forma bastante intensa as concentrações de LDL-C em comparação ao placebo (redução média de 60%).<sup>9</sup>

Estudo realizado com evolocumabe demonstrou benefícios significativos também em outras lipoproteínas pró-aterogênicas, com redução de 52% na fração não HDL-C, 47,3% na ApoB, 12,6% nos TG, 25,5% na LP (a) e aumento do HDL-C e da ApoA1 de 7,0 e 4,2%, respectivamente.<sup>9</sup> O estudo FOURIER (*Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk trial*) avaliou mais de 27.500 pacientes de muito alto risco (com infarto agudo do miocárdio prévio - IAM, acidente vascular cerebral - AVC ou doença arterial periférica - DAP sintomática), sob tratamento hipolipemiante de alta ou moderada intensidade, com estatinas e/ou ezetimiba, aleatorizados para receber evolocumabe (em um regime de 140 mg a cada 15 dias ou 420 mg uma vez por mês) ou placebo (a cada 15 dias, ou uma vez por mês), com o objetivo primário de avaliar mortalidade cardiovascular, infarto agudo do miocárdio, AVC e angina instável requerendo hospitalização ou revascularização coronária e objetivo secundário chave de avaliar morte cardiovascular, infarto agudo do miocárdio ou AVC. Os pacientes foram seguidos por 2,2 anos (mediana), houve redução de 59% no LDL-C comparado ao placebo, partindo de um LDL-C de 92 mg/dL no período basal e alcançando 30 mg/dL aos 48 meses (p < 0,001). Em relação ao placebo, o evolocumabe reduziu o desfecho primário em 15% (1.344 pacientes – 9,8% vs. 1.563 pacientes – 11,3%; Hazard Ratio – HR 0,85; Intervalo de confiança – IC 95%: 0,79-0,92; p < 0,001) e o desfecho secundário chave em 20% (816 pacientes – 5,9% vs. 1.013 pacientes – 7,4%; HR 0,80; IC 95%: 0,73-0,88; p < 0,001). Os resultados foram consistentes entre os subgrupos, incluindo aqueles nos quartis inferiores dos valores basais de LDL-C (mediana, 74 mg/dL). Não houve diferenças entre os grupos quanto à ocorrência de eventos adversos (incluindo novos casos de diabetes e eventos neurocognitivos), com exceção de reações no local da injeção, mais frequentes com o evolocumabe (2,1% vs. 1,6%).<sup>9-11</sup> (Figuras 1, 2 e 3)

Subanálises posteriores do estudo FOURIER demonstraram achados interessantes para uma gama de pacientes com características como DAP, IAM, LP (a) elevada, benefícios independentes do LDL-C basal e da potência da estatina utilizada e, por último, que o percentual de pacientes respondedores ao evolocumabe se manteve em patamares muito elevados.<sup>12,13</sup>

Na análise sobre DAP, foi estudado o efeito do evolocumabe em 13,2 % da população total do estudo versus o percentual restante dos participantes. Reduções no risco absoluto no grupo com DAP foi maior tanto no endpoint primário, 3,5 % x 1,4 %, quanto no secundário, 3,5 % x 1,6 %, após 2,5 anos, o número necessário para se tratar e evitar um evento (NNT) era de 29 nos portadores de DAP e de 72 nos sem DAP. Outro dado interessante desta análise foi o fato de os pacientes que menos apresentaram eventos adversos periféricos terem sido os que alcançaram LDL < 10 mg/dl (p=0.026).<sup>9</sup>

Na análise sobre IAM, foram avaliados a presença de IAM até 2 anos antes do estudo, mais do que um evento de IAM e doença multiarterial. (Figura 4)<sup>12</sup>

Em relação ao tempo que ocorreu o evento de IAM, tanto o grupo com IAM recente quanto o grupo com IAM mais tardio

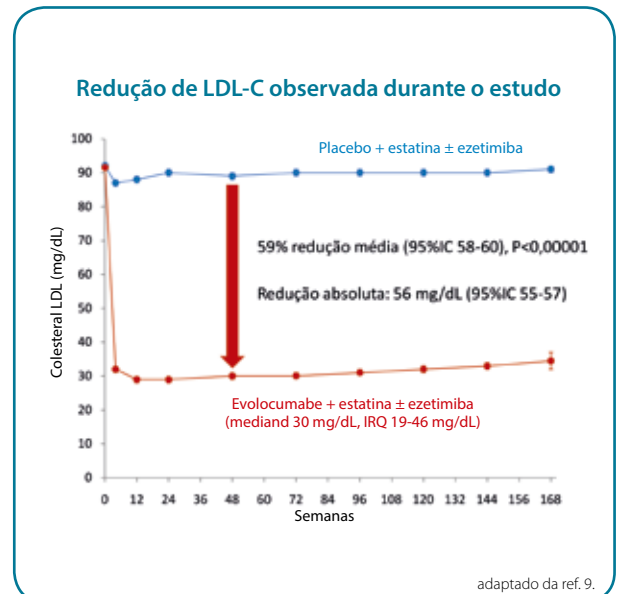


Figura 2.

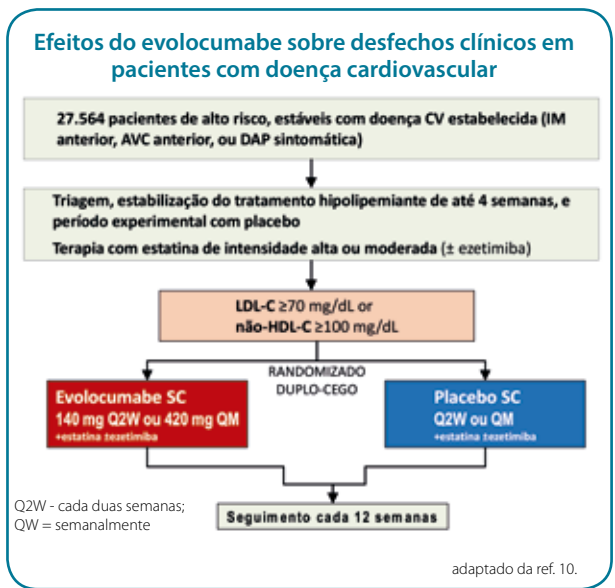


Figura 1.

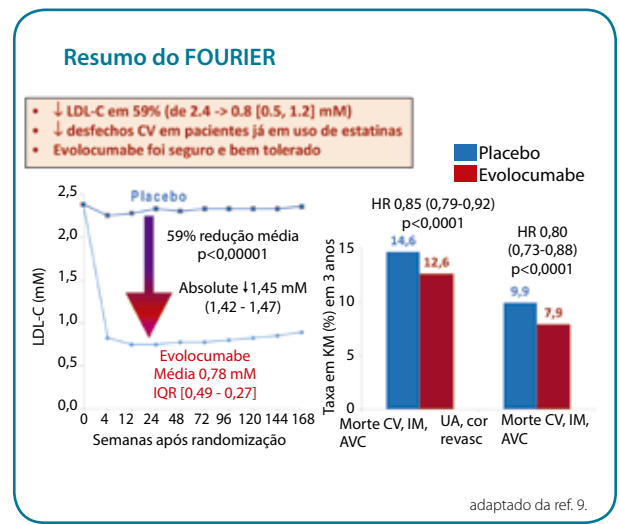


Figura 3.

se beneficiaram do uso do evolocumabe, mas a redução do risco absoluto foi maior no grupo recente (2,9 % x 1 %). Na análise comparativa entre um ou mais eventos de IAM, ambos os grupos se beneficiaram do tratamento com evolocumabe (RA 2,6 % x 1,7 %), já na análise da doença multiarterial, sua presença apresentou grande benefício ao tratamento (RA 3,4% x 1,3%).<sup>12</sup>

Na análise mais recente do estudo FOURIER (pesquisa de desfechos cardiovasculares adicionais com inibição PCSK9 em indivíduos com risco elevado), os pesquisadores descobriram que os inibidores PCSK9 reduziram os níveis de lipoproteína (a) e que

os pacientes que começam com os níveis de LP (a) mais elevados apresentaram um benefício absoluto maior.

O grupo evolocumabe reduziu significativamente os níveis de LP (a) e o risco de eventos cardiovasculares. Os pacientes com níveis mais elevados de LP (a) basal se beneficiaram mais do tratamento com evolocumabe, com uma diminuição de 24 % no risco de IAM, AVC ou morte cardiovascular (redução do RA 2,8 % e NNT 36). Já os pacientes com níveis mais baixos de LP (a) tiveram uma redução de 15 % no risco com o tratamento com evolocumabe. (redução do RA 1,3% e NNT 79).<sup>13</sup> (Figura 5)

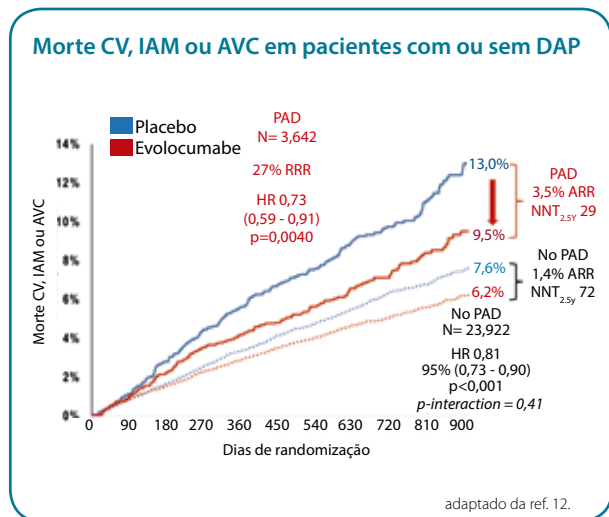


Figura 4.

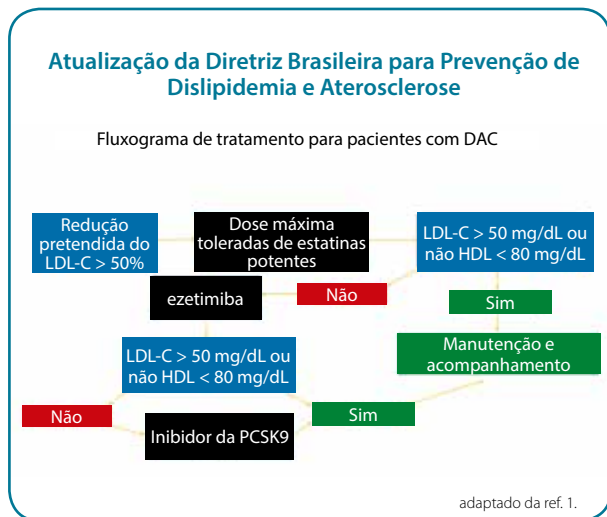


Figura 5.

## REFERÊNCIAS

1. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afiune Neto A, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. Arq Bras Cardiol. 2017;109(2Supl.1):1-76.
2. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Smith SC Jr, et al; 2013 ACC/AHA Cholesterol Guideline Panel. Treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: synopsis of the 2013 ACC/AHA cholesterol guideline. Ann Intern Med. 2014;160(5):339-43.
3. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. [V Brazilian Guidelines on Dyslipidemias and Prevention of Atherosclerosis]. Arq Bras Cardiol. 2013;101(4 Suppl 1):1-20.
4. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskiran MR, Wiklund O, et al; European Society of Cardiology (ESC); European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: the task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Atherosclerosis. 2011;217(1):3-46.
5. D'Agostino RB Sr, Vasani RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care the Framingham Heart Study. Circulation. 2008;117(6):743-53.
6. 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;372(25):2387-97.
7. 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(9753):1670-81.
8. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women – 2011 update. A guideline from the American Heart Association. Circulation. 2011;123(11):1243-62. Erratum in: Circulation. 2011;123(22):e624. Circulation. 2011;124(16):e427.
9. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech A, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2017;376(18):1713-22.
10. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech A, Honarpour N, Wang H, Liu T, 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.
11. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, et al; ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. N Engl J Med. 2015;372(16):1489-99.
12. Bonaca MR, Nault P, Giugliano RP, Keech AC, Pineda AL, et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease. Insights From the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). Circulation. 2018;137(4):338-50.
13. Michelle L, O'Donoghue, Fazio S, Giuliano RP, Stroes ESG, Kanevsky E, et al. "Lipoprotein(a), PCSK9 Inhibition and Cardiovascular Risk: Insights from the FOURIER Trial" 86th Annual Congress of the European Atherosclerosis Society. Circulation. 2018 Nov 30. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037184. [Epub ahead of print].

PR-REP-BRA-000107

Material aprovado em novembro de 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



Realização:

DEPARTAMENTO DE  
**ATEROSCLEROSE**  
SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA

Apoio:

**AMGEN**<sup>®</sup>

Cardiovascular