

CASO CLÍNICO

INFARTO RECENTE

Dr. Marcelo Heitor Vieira Assad

CRM/RJ 52-63.217-1 | RQE 22.672 | RQE 22.673

Mestre em Cardiologia pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ)

Fellow do American College of Cardiology

Coordenador do Serviço de Lípidos e Diabetes do Instituto Nacional de Cardiologia



CASO CLÍNICO

INFARTO RECENTE

CARACTERIZAÇÃO DE PACIENTES DE ALTO RISCO CARDIOVASCULAR PÓS-INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO

CASO CLÍNICO

F. A. J., 58 anos de idade, sexo masculino, natural do Espírito Santo, advogado, compareceu à consulta médica pela primeira vez após alta hospitalar. Esse paciente foi submetido a uma angioplastia percutânea na artéria descendente anterior (ADA) por causa de um infarto agudo do miocárdio (IAM) sem supra-desnívelamento do segmento ST (IAMSSST).

HISTÓRIA PESSOAL PREGRESSA

IAMSSST e angioplastia coronária em ADA havia dois meses. Dislipidemia desde os 26 anos. Hipertensão arterial sistêmica (HAS) desde os 42 anos. Nunca fumou.

EXAME FÍSICO

Bom estado geral, corado, eupneico, afebril, sem turgência jugular patológica.

Características: altura: 1,76 m; peso: 98 kg; circunferência abdominal: 108 cm.

Pulsos: carotídeos amplos e sem sopros.

Cardiológico: ritmo cardíaco regular em dois tempos, com presença de B4; SS++/6 em foco mitral e bulhas normofonéticas.

Pressão arterial (PA): 120 x 80 mmHg; frequência cardíaca (FC): 68 bpm.

Pulmonar: murmúrio vesicular presente, sem ruídos adventícios. Saturação: 98% em ar ambiente.

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

Extremidades: pulsos periféricos palpáveis, sem edemas e temperatura normal.

Eletrocardiograma: ritmo sinusal; FC: 68 bpm; PR: 0,18. Alterações secundárias da repolarização ventricular em parede anterior.

Outros: trouxe um ecocardiograma realizado durante a internação com os principais achados:

- **Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (VE):** 72%; função sistólica global do VE preservada; hipocinesia em parede anterior; alteração do relaxamento do VE; insuficiência mitral leve.

Últimos exames laboratoriais realizados havia três meses (um mês antes do IAMSSST):

Hemograma: sem alterações;

Glicemia de jejum: 92 mg/dL;

Hemoglobina glicada: 5,2%;

Creatinina: 0,9 mg/dL;

Ureia: 38 mg/dL;

Ácido úrico: 5,8 mg/dL;

Colesterol total: 226 mg/dL;

HDL: 39 mg/dL;

LDL: 175 mg/dL;

TG: 145 mg/dL;

T4 livre: 1,8 ng/dL;

TSH: 2,4 mUI/L;

Lipoproteína (a) [Lp(a)]: 110 mg/dL;

PCR-t: 2,5 mg/dL.

Observação: fazia uso irregular de sinvastatina 20 mg/dia, motivo de a medicação ter sido trocada por rosuvastatina 10 mg/dia.

Na consulta atual, verificou-se fazer uso de telmisartana 80 mg/dia, metoprolol 100 mg/dia, ácido acetilsalicílico 100 mg/dia, ticagrelor 180 mg/dia e rosuvastatina 10 mg/dia (medicações pós-alta hospitalar).

Conduta: a dose de rosuvastatina foi aumentada de 10 para 40 mg/dia, tendo sido associada com ezetimiba 10 mg/dia; foram solicitados novos exames de sangue após 60 dias. Enquanto isso, o paciente foi encaminhado para nutrição e reabilitação cardíaca.

Justificativa: paciente de risco cardiovascular muito alto, com nível de colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) bem acima do alvo terapêutico e em uso de uma estatina que, na dose prescrita, apresenta moderada potência. Seu uso isolado, mesmo em doses mais elevadas, provavelmente não alcançaria a meta de redução de LDL-C recomendada¹ (menor do que 50 mg/dL), razão pela qual se optou pela associação com ezetimiba. Também foi orientado sobre a necessidade de terapias não farmacológicas, como prática de atividade física regular e dieta alimentar equilibrada.

Retornou dois meses depois com os exames solicitados:

EXAMES DE SANGUE

Hemograma: sem alterações;
Glicemia de jejum: 94 mg/dL;
Hemoglobina glicada: 5,5%;
Creatinina: 0,9 mg/dL;
Ureia: 36 mg/dL;
Ácido úrico: 5,2 mg/dL;
Colesterol total: 173 mg/dL;
HDL: 30 mg/dL;
LDL: 128 mg/dL;
TG: 143 mg/dL;
T4 livre: 1,6 ng/dL;
TSH: 2,8 mUI/L;
PCR-T: 1,4 mg/dL.

Observação: perdeu 4 kg e diminuiu em 5 cm a circunferência abdominal.

Conduta: administrou-se evolocumabe 140 mg, a cada duas semanas, e foram solicitados novos exames de sangue e retorno após 60 dias.

Justificativa: paciente de risco cardiovascular muito alto, mantendo seu nível de LDL-C bem acima da meta terapêutica e já em uso de uma estatina de alta potência, na dose máxima, associada com ezetimiba. Por esse motivo, optou-se por associar evolocumabe com o objetivo de potencializar a redução do LDL-C. Essa terapêutica tem se demonstrado eficaz em vários estudos clínicos. De fato, tanto os estudos com evolocumabe quanto os realizados com alirocumabe demonstraram redução do LDL-C em torno de 60%, além do alcançado pela terapia prévia máxima tolerada.² As orientações não farmacológicas, como atividade física regular e dieta alimentar equilibrada, demonstraram bons resultados e foram reforçadas.

EXAMES DE SANGUE

Hemograma: sem alterações;
Glicemia de jejum: 91 mg/dL;
Hemoglobina glicada: 5,3%;
Creatinina: 0,9 mg/dL;
Ureia: 36 mg/dL;
Ácido úrico: 5,1 mg/dL;
Colesterol total: 114 mg/dL;
HDL: 38 mg/dL;
LDL: 52 mg/dL;
TG: 123 mg/dL;
T4 livre: 1,5 ng/dL;
TSH: 3,0 mUI/L;
Lipoproteína (a): 88 mg/dL;
PCR-t: 0,7 mg/dL.

Conduta: foi mantida.

Justificativa: paciente de risco cardiovascular muito alto, tendo alcançado o nível de LDL-C recomendado com o uso de uma estatina de alta potência associada com ezetimiba e evolocumabe. De

fato, o resultado alcançado seria bastante satisfatório se o LDL-C basal e a meta preconizada forem levados em consideração (discussão a seguir).

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCVs), cujas placas ateroscleróticas consistem nos seus principais componentes, são responsáveis por mais de 4 milhões de mortes na Europa a cada ano. Sua prevalência é maior em mulheres (2,2 milhões) do que em homens (1,8 milhão), embora mortes em decorrência de acidente vascular cerebral (AVC) antes dos 65 anos sejam mais comuns em homens (490 mil deles, enquanto a quantidade de óbitos delas é de 193 mil). As referidas doenças são responsáveis por quase metade das mortes em pessoas com idade inferior a 70 anos em todo o mundo. No Brasil, foram responsáveis por quase 30% das mortes em 2013.¹⁻³

O colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) plasmático é uma medida da massa de colesterol transportada pelas partículas de LDL-C, de longe consideradas as lipoproteínas mais numerosas que contêm apolipoproteína B (ApoB). Fornecem uma estimativa da concentração de LDL-C circulante. Numerosos estudos epidemiológicos e de randomização mendelianos, aliados a ensaios randomizados controlados, demonstraram consistentemente uma relação linear entre as alterações absolutas no LDL-C plasmático e o risco de doença aterosclerótica¹. A notável consistência entre esses estudos, além das evidências biológicas e experimentais, fornece indicações convincentes de que o LDL-C está diretamente associado ao risco de DCV aterosclerótica, além de evidenciar que a redução do LDL-C diminui a incidência desses eventos proporcionalmente.¹

Ademais, estudos de randomização mendeliana demonstraram que a exposição de longo prazo a níveis mais baixos de LDL-C está associada a um risco muito menor de eventos vasculares cerebrais em comparação com exposição a níveis mais altos.¹

Esses dados fornecem forte fundamentação ao conceito de que as partículas de LDL-C têm um efeito causal e cumulativo no risco de DCV aterosclerótica. Portanto, o efeito do LDL-C parece ser determinado tanto pela magnitude absoluta quanto pela duração total da exposição ao LDL-C.¹

É importante salientar que os pacientes acometidos por um evento macrovascular apresentam mais risco de um novo evento nos próximos dois anos, independentemente da região acometida, sendo fundamental o controle precoce, rigoroso e intenso dos fatores de risco, sobretudo do LDL-C.

DISCUSSÃO DO CASO

Este é um caso frequente na prática clínica em que o paciente apresenta fatores de risco para DCV, como hipertensão arterial e dislipidemia, já com comprometimento vascular (infarto do miocárdio).

Mesmo antes do quadro de infarto do miocárdio, a presença de hipercolesterolemia, hipertensão arterial, proteína C reativa titulada (PCR-t) e lipoproteína (a) elevadas já classificava o paciente como tendo alto risco CV. Nesses casos, tanto a Diretriz Brasileira de Dislipidemia⁴ quanto a Diretriz Europeia¹ preconizam a necessidade de redução do nível de LDL-C > 50% do basal e, se em uso de estatina, LDL-C < 70 mg/dL e fração não HDL-C < 100 mg/dL.

Outro aspecto relevante é que, após o evento coronariano e a alteração do patamar do paciente para risco CV muito alto, a opção terapêutica inicialmente prescrita não contemplaria a necessidade redutora de LDL-C de que o paciente precisa, mas

que agora passa a ser uma meta de redução de LDL-C < 50 mg/dL e de não HDL-C para < 80 mg/dL⁴ – segundo a Diretriz Brasileira de Dislipidemia – e < 55 mg/dL, segundo a Diretriz Europeia,¹ que recomenda meta de redução de LDL-C ainda mais agressiva se ocorrer novo evento macrovascular em até dois anos após o primeiro.¹

É fundamental frisar que estudos de caso-controle (ECC) observacionais e genéticos atestam a importância do colesterol plasmático elevado como um dos principais fatores de risco modificáveis para DCV, principalmente para doença arterial coronariana (DAC), mas também para AVC isquêmico.⁴

Por sua vez, estudos de intervenção demonstram inequívoca diminuição da taxa de eventos CVs proporcionada pela redução do colesterol plasmático, particularmente dos níveis de LDL-C. Ensaios clínicos com estatinas demonstram que quanto maior a redução absoluta de LDL-C, maior a redução do risco relativo de eventos CVs. Até o momento, não se identificou um limiar abaixo do qual o tratamento hipolipemiante deixa de promover benefício CV.⁴

A atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemia manteve a recomendação de se alcançar metas de LDL-C (meta primária) e de não HDL-C (meta secundária) de acordo com o risco CV, embora reconheça que estas sejam derivadas de subanálises de estudos randomizados e controlados. Em sua maioria, tais ensaios não testaram diretamente os benefícios de se alcançar diferentes metas de LDL-C, mas avaliaram o resultado da prescrição de doses fixas de medicamentos hipolipemiantes, quase sempre estatinas, a pacientes com determinadas características. Dessa forma, além do alcance de metas, o uso preferencial de medicamentos nas doses utilizadas nos grandes ensaios clínicos demonstrou benefícios. Os regimes terapêuticos podem ser classificados de acordo com a intensidade que têm para reduzir percentualmente o LDL-C.⁴

Para o subgrupo de indivíduos com risco CV muito alto, a meta de LDL-C deve ser inferior a 50 mg/dL. Essa recomendação baseia-se no estudo IMPROVE-IT (*Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*), no qual a associação entre ezetimiba e sinvastatina promoveu redução adicional de LDL-C, diminuindo a chance de eventos CVs em relação à sinvastatina isolada em pacientes após síndrome coronária aguda, particularmente aqueles com diabetes. Sempre que possível e tolerado, deve-se dar preferência ao uso de estatina de alta intensidade ou à associação entre ezetimiba e estatina (sinvastatina 40 mg ou outra estatina com potência pelo menos equivalente), ou seja, tratamentos que promovam, em média, redução de LDL-C de, pelo menos, 50%. Por outro lado, é importante frisar que a recente publicação norte-americana reolocou a meta de LDL-C inferior a 70 mg/dL ou redução do LDL-C em 50% do basal para pacientes em prevenção secundária com manifestações clínicas de DCV aterosclerótica.^{4,5}

DEFINIÇÕES DOS CRITÉRIOS

RISCO MUITO ALTO

Indivíduos que apresentam doença aterosclerótica significativa (coronária, cerebrovascular, vascular periférica, com ou sem eventos clínicos, ou obstrução igual ou superior a 50% em qualquer território arterial).⁴

ALTO RISCO

São considerados de alto risco indivíduos em prevenção primária:⁴

- portadores de aterosclerose na forma subclínica documentada por metodologia diagnóstica:

- ultrassonografia de carótidas com presença de placa (PC);
- índice tornozelo-braquial (ITB) inferior a 0,9;
- escore de cálcio arterial coronariano (CAC) maior do que 100;
- ou presença de placas ateroscleróticas na angiotomografia (angio-CT) de coronárias;
- aneurisma de aorta abdominal;
- doença renal crônica (DRC) definida por taxa de filtração glomerular (TFG) inferior a 60 mL/min e em fase não dialítica;
- aqueles com concentrações de LDL-C iguais ou superiores a 190 mg/dL;
- presença de diabetes melito tipo 1 ou 2 e com LDL-C entre 70 e 189 mg/dL e presença de estratificadores de risco (ER) ou doença aterosclerótica subclínica (DASC).⁴

INIBIDORES DA PRÓ-PROTEÍNA CONVERTASE SUTILISINA/KEXIN TIPO 9 (PCSK9)

Sabe-se que a funcionalidade e o número de receptores de lipoproteína de baixa densidade (LDLR) expressos na superfície dos hepatócitos constituem fatores determinantes dos níveis plasmáticos de LDL. A LDL circulante se liga aos LDLR na superfície do hepatócito, libera seu conteúdo para os endossomos 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 esse ciclo, aproximadamente 150 vezes, até ser degradado. A PCSK9 é uma enzima que desempenha um papel importante no metabolismo lipídico, modulando a densidade de LDLR.⁴

A inibição da PCSK9 previne a ligação do LDLR à PCSK9 e a subsequente degradação lisossomal do LDLR, aumentando a densidade de receptor na superfície do hepatócito e a depuração das partículas circulantes de LDL.⁴ 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 – alirocumabe a cada duas semanas, na dose de 75 mg ou 150 mg, enquanto evolocumabe com injeção de 140 mg, a cada duas semanas, ou 420 mg, uma vez ao mês. Essa classe farmacológica reduz de forma bastante intensa as concentrações de LDL-C em comparação a placebo (redução média de 60%).⁴

Um 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 apolipoproteína B (ApoB), 12,6% nos triglicerídeos (TG), 25,5% na lipoproteína (a) [Lp(a)] e aumento de HDL-C e da ApoA1 de 7% e 4,2%, respectivamente. O estudo FOURIER (*Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk trial*) avaliou mais de 27 mil pacientes de risco muito alto (IAM prévio, AVC ou doença arterial periférica [DAP] sintomática) sob tratamento hipolipemiante de alta ou moderada intensidade, com estatinas e/ou ezetimiba, que foram aleatoriamente selecionados 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 mortalidades CVs, IAM, AVC, angina instável requerendo hospitalização ou revascularização coronária, além do objetivo secundário chave de avaliar mortes CVs, IAM ou AVC.⁴

Os pacientes foram seguidos por dois anos e dois meses (mediana), tendo havido 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, evolocumabe reduziu o desfecho primário em 15% (1.344 pacientes – 9,8% versus 1.563 pacientes – 11,3%; *hazard ratio* [HR]: 0,85; intervalo de confiança de 95% [IC95%]: 0,79-0,92; $p < 0,001$)

e o desfecho secundário chave em 20% (816 – 5,9% versus 1.013 – 7,4%; HR: 0,80; IC95%: 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 de injeção, que foram mais frequentes com evolocumabe (2,1% versus 1,6%).⁴

Subanálises posteriores ao estudo FOURIER demonstraram achados interessantes para uma gama de pacientes com características diversas, como DAP,⁶ portadores de IAM,⁷ Lp(a) elevada,⁸ benefícios independentes de LDL-C basal e da potência da estatina⁹ utilizada e, por último, que a taxa daqueles respondedores a evolocumabe se manteve em patamares muito elevados.⁶⁻⁹

Na análise mais recente da FOURIER (pesquisa de desfechos CVs adicionais com inibição de PCSK9 em indivíduos com risco CV elevado), os pesquisadores descobriram que evolocumabe reduziu, de maneira significativa, os níveis de lipoproteína (a) e que pacientes que começaram com Lp(a) mais elevada apresentaram os maiores benefícios absolutos. Houve redução de 23% no risco de IAM, AVC ou morte CV (redução de 2,49% e do número necessário para tratar [NNT] de 40).⁸

TRATAMENTO DA HIPERCOLESTEROLEMIA

ESTATINAS

A redução de LDL-C pelas estatinas permanece a terapia mais validada por estudos clínicos para diminuir a incidência de eventos CVs.⁴

A ação das estatinas pode potencialmente influenciar todo o conjunto das lipoproteínas circulantes que interagem com receptores de lipoproteína de baixa densidade (LDLR), como lipoproteína de baixa densidade (LDL), lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) e remanescentes de quilomícrons. Em uma 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 doenças do aparelho circulatório – DAC (-20%). Estudos mostram diminuição também dos eventos isquêmicos coronários agudos, e da necessidade de revascularização do miocárdio e do AVC.⁴

Com base nessas evidências, o uso de estatinas é indicado em terapias de prevenções primária e secundária como primeira opção. A redução de LDL-C varia entre as estatinas e essa diferença está fundamentalmente relacionada à dose inicial, embora estudos mostrem diferenças na capacidade delas de reduzir o LDL-C. Em estudos clínicos randomizados, todas foram capazes de reduzir eventos e mortes CVs. O objetivo deve ser atingir as metas terapêuticas recomendadas, com ajuste de doses e eventual associação de fármacos. Em geral, as estatinas reduzem os triglicerídeos (TG) quanto maior a capacidade delas de reduzir o LDL-C. Em 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 de HDL-C ou TG não influenciou a redução de eventos CVs.⁴

EZETIMIBA

A ezetimiba inibe a absorção de colesterol na borda em escova do intestino delgado, atuando seletivamente nos receptores de Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1) 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 consequente redução do nível plasmático de LDL-C de 10% a 25%.^{1,4,5} Em comparação com placebo, a ezetimiba associada à estatina reduziu eventos CVs 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 CVs após síndrome coronária aguda com o uso da associação de estatina com ezetimiba. A ezetimiba isolada constitui opção terapêutica em pacientes que apresentam intolerância às estatinas. Já a ezetimiba associada a doses toleradas de estatina é uma alternativa a pacientes que apresentam efeitos adversos com doses elevadas de estatina.⁴

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 nem de vitaminas lipossolúveis.⁴

RESULTADOS

Analisando o caso em questão (hipercolesterolemia grave com histórico de IAM), é importante citar os resultados de uma subanálise do estudo FOURIER,⁷ que analisou especificamente pacientes com esse quadro clínico.

Nessa subanálise, 22.351 pacientes com IAM prévio foram caracterizados de acordo com o tempo do IAM mais recente, número de IAMs prévios e a presença de doença multiarterial. Em pacientes que fizeram uso de evolocumabe, ocorreu redução relativa de 20%, 18% e 21% do desfecho primário (morte CV, IAM, AVC, internação por angina instável ou revascularização miocárdica) em pacientes com IAM mais recente (< 2 anos), múltiplos IAMs prévios e doença multiarterial, respectivamente. As reduções absolutas foram de 3,4%, 3,7% e 3,6% em pacientes com IAM mais recente, múltiplos IAMs prévios e doença multiarterial, respectivamente.⁷

CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com os estudos apontados anteriormente e com o caso clínico descrito no início desta sessão, foi possível notar que pacientes com IAM recente (dentro de 12 meses) tendem a apresentar mais risco de eventos CVs. Por outro lado, são os que mais se beneficiam do uso de evolocumabe, que demonstram mais reduções de riscos relativos e absolutos comparados com aqueles com IAM mais tardio. Essas descobertas corroboram as recomendações das diretrizes para reduzir o LDL-C de maneira precoce e intensa em pacientes com IAM recente.

Referências bibliográficas: 1. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 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. 2. Rosenson RS, Hegele RA, Koenig W. Cholesterol-lowering agents – PCSK9 inhibitors today and tomorrow. *Circ Res.* 2019 Feb;124(3):364-85. 3. Schlatter RP, Hirakata VN, Polanczyk CA. Estimating the direct costs of ischemic heart disease: evidence from a teaching hospital in BRAZIL, a retrospective cohort study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017 Jul 4;17(1):180. 4. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arg Bras Cardiol.* 2017 Jul;109(2 suppl. 1):1-76. 5. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Jun 25;73(24):e285-e350. 6. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, 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 Jan 23;137(4):338-50. 7. Sabatine MS, De Ferrari GM, Giugliano RP, et al. Clinical benefit of evolocumab by severity and extent of coronary artery disease: analysis from FOURIER. *Circulation.* 2018 Aug 21;138(8):756-66. 8. O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP, et al. Lipoprotein(a), PCSK9 inhibition, and cardiovascular risk. *Circulation.* 2019 Mar 19;139(12):1483-92. 9. Koren MJ, Sabatine MS, Giugliano RP, et al. Long-term efficacy and safety of evolocumab in patients with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Oct 29;74(17):2132-46.

Redução máxima de até

↓ 75%

do LDL-c¹

↓ 20%

de redução de morte
CV, IAM ou AVC²



Caneta SureClick®

Uma dose de 140 mg a cada

2 semanas³

Pode ser mantido por até 7 dias em temperatura
ambiente de até 30°C³

Legenda: IAM = Infarto Agudo do Miocárdio; AVC = Acidente Vascular Cerebral; LDL-c = Lipoproteína de baixa densidade; CV = Cardiovascular.

Referências bibliográficas: **1.** Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, *et al.* Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate-or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. *JAMA.* 2014 May 14;311(18):1870-82. **2.** Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, *et al.* Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017 May 4;376(18):1713-1722. **3.** Bula Repatha® (evolocumab) aprovada pela ANVISA em 14/01/2019.

REPATHA® (evolocumabe). INDICAÇÕES: Indicado para adultos com hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica e não familiar) ou dislipidemia mista, como adjuvante à dieta: em combinação à estatina ou à estatina + outras terapias hipolipemiantes em pacientes incapazes de atingir os níveis da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) com o máximo de dose de estatina tolerada, ou isoladamente ou em combinação a outras terapias hipolipemiantes em pacientes que são intolerantes à estatina, ou para aqueles cuja estatina é contraindicada. Indicado em adultos e adolescentes ≥ 12 anos com hipercolesterolemia familiar homozigótica (HFHo) em combinação a outras terapias hipolipemiantes. Indicado para adultos com doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida (infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral ou doença arterial periférica) para reduzir o risco cardiovascular pela redução dos níveis de LDL-C, como adjuvante à correção de outros fatores de risco: em combinação com a dose máxima de estatina, com ou sem outras terapias hipolipemiantes, ou isoladamente ou em combinação a outras terapias hipolipemiantes em pacientes que são intolerantes à estatina, ou para os quais a estatina é contraindicada.

CONTRAINDICAÇÕES: hipersensibilidade aos componentes da composição. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:** Quando usar REPATHA em combinação às estatinas ou outras terapias hipolipemiantes, consultar a bula. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. O risco de amamentar recém-nascidos não pode ser excluído. Não foram observadas diferenças globais na segurança ou eficácia entre pacientes ≥ 65 anos de idade e os pacientes mais jovens. REPATHA deve ser usado com cautela em pacientes com insuficiência hepática grave. Reações de hipersensibilidade foram relatadas em pacientes tratados com REPATHA, incluindo alguns que levaram a descontinuação da terapia. A proteção da agulha da caneta preenchida é feita

de um derivado do látex, que pode causar reações alérgicas. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** Não são necessários ajustes nas doses de estatina

quando usadas em combinação ao REPATHA. **POSOLOGIA:** Hipercolesterolemia Primária (Familiar heterozigótica e não familiar) e Dislipidemia Mista em adultos: A dose recomendada é de 140 mg a cada 2 semanas ou de 420 mg 1x/mês; ambas as doses são clinicamente equivalentes. HFHo em adultos e adolescentes ≥ 12 anos: A dose recomendada é de 420 mg 1x/mês. Doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida em adultos: A dose recomendada de REPATHA é de 140 mg a cada duas semanas ou 420 mg uma vez ao mês; as duas doses são clinicamente equivalentes. Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal leve a moderado, insuficiência hepática leve e pacientes idosos. A segurança e eficácia de REPATHA em crianças < 18 anos não foram estabelecidas na indicação para hipercolesterolemia primária familiar heterozigótica e não familiar e dislipidemia mista. A segurança e eficácia de REPATHA em crianças < 12 anos não foi estabelecida para HFHo. Uso subcutâneo administrado no abdômen, coxa ou na parte superior do braço. Não deve ser administrado por via intravenosa ou via intramuscular. A dose de 140 mg deve ser aplicada utilizando uma caneta preenchida. A dose de 420 mg 1x/mês deve ser administrada utilizando-se 3 canetas preenchidas SureClick consecutivamente dentro de 30 minutos. Antes da administração, a solução deve ser verificada. **REAÇÕES ADVERSAS:** O perfil de segurança na população com HFHo foi consistente com o demonstrado na hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica e não familiar) e na dislipidemia mista. As reações mais frequentes no local da injeção foram hematomas, eritema, hemorragia, dor no local e inchaço. Não foram observadas diferenças globais na segurança ou eficácia entre os pacientes adultos e adolescentes com hipercolesterolemia familiar homozigótica. MS 1.0244.0007. **Venda sob prescrição médica.** AO PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. **Distribuição exclusiva à classe médica.** (MB-REP 03-1).

bemperto
do seu coração

Estaremos aqui, sempre
BemPerto® de você!

Acesse o nosso site:
www.programabemperto.com.br

0800 264 2273

Nosso horário de atendimento é de segunda a sexta-feira,
das 8h às 20h (horário de Brasília), exceto em feriados nacionais.

AMGEN®

0800 264 0800
SAC
sacbrasil@amgen.com

SERVÍCIO DE INFORMAÇÕES
CIENTÍFICAS
SIC
0800 742 0800
sicbrasil@amgen.com

Repatha®
(evolocumabe)