

FACULDADE IPEMED DE CIÊNCIAS MÉDICAS

CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO *LATO SENSU* EM CARDIOLOGIA

JOSÉ AFONSO TORRES DA SILVA JUNIOR

**INIBIDORES DE PCSK9: NOVAS PERSPECTIVAS NO TRATAMENTO DA
DISLIPIDEMIA**

**BELO HORIZONTE
2019**

JOSÉ AFONSO TORRES DA SILVA JUNIOR

INIBIDORES DE PCSK9: Novas perspectivas no tratamento da dislipidemia

Artigo apresentado ao Curso de Pós-Graduação *Latu Sensu* em Cardiologia da Faculdade IPEMED de Ciências Médicas, como requisito parcial para obtenção do grau de Pós-Graduado em Cardiologia.

Orientador: Elias Rocha Gonçalves *Ph. D*

Co-orientador: Pro^º Marcilio Faraj

BELO HORIZONTE
2019

Vívian Braga Muniz - Bibliotecária - CRB/6: 2477

S581i Silva Junior, José Afonso Torres Da

Inibidores de pcsk9: novas perspectivas no tratamento da
dislipidemia / Orientador: Elias Rocha Gonçalves. --2019.

32 p.

Trabalho de conclusão de curso: Pós-Graduação Lato Sensu em
Cardiologia da Faculdade IPEMED de Ciências Médicas,

Belo Horizonte, 2019.

1. Dislipidemia. 2. LDL - Colesterol. 3. Inibidores da PCSK9.
4. Perfil Lipídico. . I. Título.

CDD: 616.3997

Trabalho de Conclusão do Curso de Pós-Graduação em Cardiologia, intitulado Inibidores de PCSK9: Novas perspectivas no Tratamento da Dislipidemia, de autoria de José Afonso Torres da Silva Junior, aprovada pela banca examinadora constituída pelos seguintes professores:

Nome

Titulação

Nome

Titulação

MSc. Marildes Luíza de Castro
Coordenador do Curso de Cardiologia

Data de aprovação: Belo Horizonte, de de 20....

Faculdade IPAMED de Ciências Médicas. Avenida do Contorno, Número 2073, Bairro Floresta, Belo Horizonte.

RESUMO

A dislipidemia é um distúrbio que altera os níveis séricos dos lipídeos, ele se transforma em um indicador de doença quando seus níveis de concentração no plasma estão acima dos valores de referência estabelecidos pela Sociedade Brasileira de Cardiologia. Considerada um grave problema de saúde pública, a dislipidemia é um dos principais fatores de risco associado a doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, responsável por altos índices de morbidade e mortalidade a nível mundial. Deste modo, o controle terapêutico da dislipidemia vem sendo ininterruptamente empreendido como uma medida objetiva para prevenir eventos cardiovasculares. A introdução dos inibidores da PCSK9 na última década vem sendo apontada como medida promissora para controle eficaz na redução dos níveis de LDL em pacientes de difícil controle das dislipidemias. O estudo teve como objetivo analisar as estratégias terapêuticas dos novos hipolipemiantes no tratamento de dislipidemias com enfoque nos inibidores da PCSK9. O estudo trata-se de uma revisão de literatura com abordagem qualitativa dos dados. Foi realizada uma busca em fontes constituídas por recursos eletrônicos nas bases de dados da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), no Google Acadêmico, na biblioteca eletrônica *Scientific Electronic Library On-Line* (SciELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), publicados no período de 2014 a 2019, utilizando os seguintes descritores: Dislipidemias, PCSK9, LDL – Colesterol. Das publicações encontradas 16 foram selecionadas para compor este artigo, os quais abordaram diretamente a temática em estudo com maior riqueza de detalhes. Dessa forma, diante dos estudos analisados pode-se destacar que os inibidores da PCSK9 é um avanço no arsenal terapêutico para tratamento das dislipidemias em pacientes de alto risco cardiovascular e conseqüentemente proporcionara uma melhor qualidade de vida aos indivíduos.

Palavras-Chave: Dislipidemias. LDL - Colesterol. Inibidores da PCSK9. Perfil Lipídico.

ABSTRACT

Dyslipidemia is a disorder that changes serum lipid levels, it becomes an indicator of disease when its plasma concentration levels are above the reference values established by the Brazilian Society of Cardiology. Considered a serious public health problem, dyslipidemia is one of the main risk factors associated with cardiovascular and cerebrovascular diseases, responsible for high rates of morbidity and mortality worldwide. Thus, the therapeutic control of dyslipidemia has been uninterruptedly undertaken as an objective measure to prevent cardiovascular events. The introduction of PCSK9 inhibitors in the last decade has been pointed out as a promising measure for effective control in the reduction of LDL levels in patients with difficult dyslipidemia control. The study aimed to analyze the therapeutic strategies of the new lipid-lowering agents in the treatment of dyslipidemias with a focus on PCSK9 inhibitors. The study is a review of literature with a qualitative approach to the data. A search was made for sources made up of electronic resources in the databases of the Virtual Health Library (VHL), Google Scholar, the Electronic Eletronic Libray On-Line electronic library (SciELO) and Latin American and Caribbean Literature in Sciences Health (LILACS), published in the period from 2014 to 2019, using the following descriptors: Dyslipidemias, PCSK9, LDL - Cholesterol. Of the publications found, 16 were selected to compose this article, which directly addressed the theme in study with greater detail. Thus, in view of the studies analyzed, it can be highlighted that PCSK9 inhibitors is an advance in the therapeutic arsenal for the treatment of dyslipidemias in patients at high cardiovascular risk and consequently provide a better quality of life for individuals.

Key-Words: Dyslipidemias. LDL - Cholesterol. Inhibitors of PCSK9. Lipid profile.

Sumário

1- Introdução	7
2- Justificativa	8
3- Objetivos	9
3.1 Objetivo geral.....	9
3.2 Objetivo específico	9
4- Conceitos Gerais e Revisão de Literatura	9
4.1 Dislipidemias	9
4.2 Tratamentos das dislipidemias	12
4.3 Inibidores de Pró-Proteína Convertase Subtilisina/Kexina do tipo 9 (PCSK9).....	16
5- Metodologia.....	19
6- Apresentação e análise de Resultados	21
7- Conclusões	25
8- Referencias	26
APÊNDICE A	29
APÊNDICE B.....	30
APÊNDICE C	33

1- Introdução

A dislipidemia é um distúrbio metabólico que altera os níveis séricos dos lipídeos, em consequência da alteração do perfil lipídico desencadeia vários fatores de riscos para ocorrência da aterosclerose, doenças cardiovasculares (DCV) e cerebrovasculares. Dentre os principais fatores de risco para as DCV encontra-se a dislipidemia que é um fator de risco que permite controle eficaz desde que inicie intervenções precoces (SILVA, 2015).

As DCV estão entre as patologias que mais matam mundialmente. Clinicamente indivíduos com muito alto risco cardiovascular tem dificuldade de atingir os níveis de LDL recomendados pela Diretriz Brasileira de Dislipidemias e prevenção da aterosclerose. A DCV aterosclerótica tem sido a principal causa dos eventos isquêmicos agudos, do acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico, bem como isquemia das artérias periféricas, tais patologias causam incapacidade física e/ou mental, alto índice de mortalidade, além de gerar alto custo para o Sistema Único de Saúde e para os indivíduos (BEHR, *et al* 2018).

Neste contexto, o tratamento não farmacológico para a dislipidemia deve ser iniciado com mudanças no estilo de vida de cada indivíduo e posteriormente quando necessário recorrer à introdução dos fármacos conforme necessidade de cada paciente com o objetivo de reduzir a concentração lipídica, em especial o LDL (SILVA, 2015).

Sendo assim, diversas estratégias terapêuticas foram desenvolvidas e estão disponíveis para o tratamento da dislipidemia com mecanismos de ação diferentes, entre eles estão às estatinas, os fibratos, a ezitimiba, as resinas e o ácido nicotínico. Entretanto existe um percentual de pacientes que não conseguem alcançar o perfil lipídico estabelecido pela Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose entre outros que apresentam intolerância aos fármacos disponíveis (QUEIROZ; TORRINHA, 2015). Diante desta necessidade fez-se continuar a busca por novas opções terapêuticas para redução do LDL com objetivo de alcançar melhores desfechos clínicos no tratamento das dislipidemias e prevenção de DAC e cerebrovasculares.

Neste cenário, surge então novas estratégias terapêuticas para tratamento das dislipidemias que são os inibidores de Pró-Proteína Convertase Subtilisina/Kexina do tipo 9 (PCSK9), uma classe de anticorpos mononucleais e tem se mostrado uma droga extremamente promissora e com potencial de revolucionar o tratamento das dislipidemias, sendo capaz de promover uma redução

de até 60% dos níveis de LDL (FERRARI, *et al* 2019). Assim, esta revisão bibliográfica de cunho qualitativo fará uma breve abordagem sobre a dislipidemia e a terapêutica já utilizada para controle e prevenção de eventos cardiovasculares e cerebrovasculares, e finalmente serão explanados sobre as novas perspectivas hipolipemiantes para tratamento das dislipidemias, os inibidores da PCSK9, e discorrer sobre os achados encontrados que retratam sua eficácia e efetividade no tratamento da dislipidemia e controle das DAC e cerebrovasculares.

2- Justificativa

Na atualidade, as dislipidemias são consideradas um grave problema de saúde pública no qual devemos nos preocupar, sendo um dos principais fatores de risco associado a doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, responsável por altos índices de morbidade e mortalidade a nível mundial, partindo do pressuposto que reduzindo os fatores de risco que levam as doenças cerebrovasculares e cardiovasculares conseqüentemente reduzirá a incidência dessas patologias e propiciara melhor qualidade de vida aos indivíduos (QUEIROZ; TORRINHA, 2015; CAVALEIRO, 2016).

Dessa forma, medidas não farmacológicas como alteração do estilo de vida, mudança de hábitos alimentares e prática de exercícios físicos devem ser adotadas para tratar as dislipidemias, entretanto essas condutas isoladas não são suficientes para redução eficaz dos níveis de lipídeos sendo necessário associar a terapêutica farmacológica na busca pelo controle da dislipidemia e prevenção de eventos cardiovasculares e cerebrovasculares (FALUD, *et al* 2017).

Assim, neste contexto, diante da necessidade de novas estratégias terapêuticas para combate a hipercolesterolemia e conseqüente prevenção de doenças cardiovasculares e cerebrovasculares surgiu essa nova classe de inibidores da PCSK9 como sendo um alvo atrativo para pacientes de difícil controle das dislipidemias (QUEIROZ; TORRINHA, 2015).

Pensar em delinear os estudos deste artigo, refletindo a possibilidade de desenvolver posteriormente uma pesquisa qualitativa, de revisão bibliográfica, permite traçar um caminho mais eficaz, portanto justifica-se pela sua relevância acadêmica quanto social na busca em agregar e difundir conhecimento sobre algumas terapêuticas hipocolesterolêmicas já utilizadas e a abordagem a terapêuticas emergentes e inovadoras como é o caso dos inibidores da pró-proteína converta-se Subtilisina/Kexina tipo 9 (PCSK9) que é o foco principal deste estudo.

3- Objetivos

3.1 Objetivo geral

Analisar as estratégias terapêuticas dos novos hipolipemiantes no tratamento de dislipidemias com enfoque nos inibidores da PCSK9.

3.2 Objetivo específico

- Avaliar os resultados encontrados nas pesquisas sobre os benefícios do uso de inibidores da PCSK9.
- Compilar as estratégias terapêuticas dos novos hipolipemiantes no tratamento de dislipidemias com enfoque nos inibidores da PCSK9.
- Realizar um estudo bibliográfico para embasamento do tema proposto.

4- Conceitos Gerais e Revisão de Literatura

4.1 Dislipidemias

Sabe-se que, o colesterol é um lipídeo essencial ao funcionamento normal do organismo humano, ele se transforma em um indicador de doença quando seus níveis de concentração no plasma estão acima dos valores de referência estabelecidos pela Sociedade Brasileira de Cardiologia. O colesterol assim como outros lipídeos do plasma está incorporado a varias lipoproteínas, quando acontecem às alterações das concentrações lipídeos/lipoproteínas plasmáticas acarreta o que denominamos de dislipidemia (CAVALEIRO, 2016).

Assim, a dislipidemia é definida pela Agencia Nacional de Vigilância Sanitária como distúrbio que altera os níveis séricos dos lipídeos. É considerada, assim como a hipertensão um dos fatores de risco determinantes para a ocorrência de doenças cerebrovasculares e doenças cardiovasculares, dentre elas, a aterosclerose, o infarto agudo do miocárdio (IAM), a doença isquêmica do coração e o acidente vascular encefálico (AVE). Devido ao tipo de alteração, pode-se classificar a dislipidemia como: hipercolesterolemia isolada, hipertrigliceridemia isolada, hiperlipidemia mista e HDL-C baixo (ANVISA, 2011).

Conforme a Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose as dislipidemias podem ser classificadas de acordo com a alteração da fração lipídica, veja:

Hipercolesterolemia isolada: é quando acontece a elevação isolada do LDL-c para níveis ≥ 160 mg/dl (FALUD *et al*, 2017).

Hipertrigliceridemia isolada: ocorre aumento isolado das triglicérides TG ≥ 150 mg/dl ou se a amostra for obtida sem jejum TG ≥ 175 mg/dl (FALUD *et al* 2017).

Hiperlipidemia mista: ocorre aumento do LDL-c (LDL-c ≥ 160 mg/dl) e dos TG (TG ≥ 150 mg/dl ou 175mg/dl, se a amostra for obtida sem jejum). Se TG ≥ 400 mg/dl, o calculo do LDL-c pela formula de Friedewald é inadequado, devendo-se considerar a dislipidemia mista quando o não HDL-c ≥ 190 mg/dl (FALUD *et al* 2017, p.13).

HDL-c baixo: é marcado pela redução do HDL-c <50 mg/dl em mulheres e < 40 mg/dl em homens de forma isolada ou associada à elevação do LDL-c ou de TG (FALUD *et al* 2017).

Percebe-se que, as dislipidemias são diferenciadas por níveis elevados de lipoproteínas classificadas em hiperlipidemias e por níveis plasmáticos de lipoproteínas baixos classificados em hipolipidemias. Existem diversas classificações propostas, no entanto, entre as mais importantes destaca-se quanto a sua origem etiológica podendo ser primária ou secundária tanto para a hiperlipidemia quanto para a hipolipidemia (SILVA, 2015; FALUD, *et al* 2017).

Neste caminhar, as dislipidemias de origem primária são aquelas nas quais o distúrbio lipídico é de procedência genética, associada a fatores externos na maioria dos casos como os fatores ambientais e genéticos (FALUD, *et al* 2017). As alterações neuroendócrinas e os distúrbios metabólicos são fatores desencadeadores desse tipo de dislipidemia (SILVA, 2015). A hipercolesterolemia familiar tem sido a primeira patologia genética do metabolismo lipídico caracterizado molecularmente sendo uma das mais comuns associadas à elevação do risco cardiovascular (CAVALEIRO, 2016).

Observa-se que, a dislipidemia de causa secundária é decorrente do estilo de vida impróprio e a doenças como: obesidade, sedentarismo, tabagismo, etilismo, diabetes mellitus tipo II, bulimia, hepatopatia crônica, insuficiência renal crônica, síndrome nefrótica, síndrome de cushing, hipotireoidismo, anorexia e ingesta excessiva de gorduras *trans* e aquelas secundarias ao uso de medicamentos tais como: diuréticos, beta bloqueador, anabolizante, anticoncepcional, inibidores de protease, estrógenos, ciclosporina, corticosteróides, isotretinoína, tibolona e progestágenos (FALUD, *et al* 2017).

Embora hoje pouco utilizada, mas reconhecida pela sua contribuição, a classificação fenotípica (Fredrickson) “é baseada nos padrões de lipoproteínas associados a concentrações elevadas de colesterol e/ou TG, não sendo considerado o HDL-c” (FALUD, *et al* 2017, p.13).

As dislipidemias de forte componente genético é definida por Falud *et al* (2017, p.13) como “a biologia molecular acrescentou um vasto campo de conhecimento no metabolismo lipídico. Atualmente, foi facilitada a compreensão da influência genética na interação entre lipoproteínas e receptores e na expressão de diversas enzimas”.

Logo, nesta nova atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose, ocorreram modificações nos valores de referência laboratorial e novos alvos terapêuticos foram determinados de acordo com o estado alimentar e o risco cardiovascular de cada paciente conforme descrito na tabela 1 (FALUD, *et al* 2017, p.15).

Tabela 1 – Valores referenciais e de alvo terapêutico, conforme avaliação de risco cardiovascular estimado pelo médico solicitante do perfil lipídico para adultos com mais de 20 anos.

Lípidios	Com jejum (mg/dl)	Sem jejum	Categoria referencial
Colesterol total	< 190	< 190	Desejável
HDL-c	> 40	> 40	Desejável
Triglicérides	< 150	< 175	Desejável
Categoria de risco			
LDL-c	< 130	< 130	Baixo
	< 100	< 100	Intermediário
	< 70	< 70	Alto
	< 50	< 50	Muito alto
Não HDL-c	< 160	< 160	Baixo
	< 130	< 130	Intermediário
	< 100	< 100	Alto
	< 80	< 80	Muito alto

Fonte: Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose.

Deste modo, considerada um grande fator de risco cardiovascular, o controle terapêutico da dislipidemia vem sendo ininterruptamente empreendido como uma medida objetiva para prevenir eventos cardiovasculares. A introdução dos inibidores da PCSK9 na última década vem sendo apontada como medida promissora para controle eficaz na redução dos níveis de LDL (GUIMARÃES; ROCHA, 2014).

4.2 Tratamentos das dislipidemias

A principal finalidade do tratamento para dislipidemia é a prevenção primária e secundária da doença da artéria coronária, da doença cerebrovascular e periférica, inicialmente deve-se realizar mudança no estilo de vida e não alcançando os objetivos introduzir drogas hipolipemiantes e prosseguir com dietoterapia, a decisão para início da terapêutica depende do risco cardiovascular do paciente e do tipo de dislipidemia presente (SILVA, 2015; FALUD, *et al* 2017).

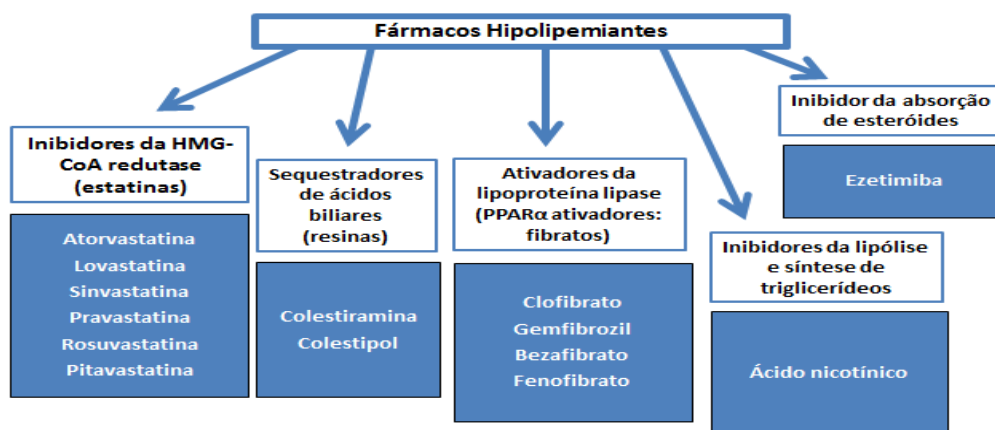
Com os ensinamentos apontados, afirma-se que, nos últimos anos houve um avanço considerável no mercado farmacêutico de novos medicamentos hipolipemiantes, portando o tratamento das dislipidemias envolve diversos fatores como mudanças no estilo de vida bem como a associação de fármacos. As intervenções não farmacológicas incluem a introdução de uma dieta saudável, a prática de exercício físico regular, abolir o uso de bebidas alcoólicas e cessar o tabagismo, todas essas mudanças em conjunto contribuem para uma redução significativa no perfil lipídico (FERRARI, *et al* 2019).

Percebe-se que, embora a mudança no estilo de vida tenha um impacto significativo e comprovadamente eficaz ainda são consideradas ações insuficientes para o controle adequado das dislipidemias sendo necessária a introdução de hipolipemiantes para a otimização do tratamento (MICHEL, *et al* 2018).

Aponta-se que, uma parte significativa dos pacientes com dislipidemia além da mudança de estilo de vida necessita da introdução de fármacos hipolipemiantes centrando-se, sobretudo nas estatinas, nos fibratos, na ezetimiba, nas resinas ou seqüestradoras de ácidos biliares e no ácido nicotínico, esses fármacos têm reduzido os níveis de LDL com impacto importante na prevenção da aterosclerose tanto primária quanto secundária em pacientes com alto risco cardiovascular, no entanto uma parcela importante desses pacientes não atinge níveis desejados de LDL mesmo em uso de terapia mono ou às vezes até tripla com máxima dose de estatinas associada ou não a ezetimiba, sendo necessária a busca de alternativas terapêuticas para reduzir os níveis de LDL e conseqüente risco cardiovascular de paciente com dislipidemia (FERRARI, *et al* 2019).

Dentre as opções farmacológicas disponíveis no mercado para tratamento da dislipidemia centram-se, sobretudo nos hipolipemiantes descritos a seguir, e em destaque os inibidores da pró-proteína converta-se Subtilisina/Kexina tipo 9 (PCSK9), afirmando-se como uma nova e promissora estratégia terapêutica (PASSOS, 2015).

Figura 1: Diversas opções farmacológicas disponíveis e os respectivos mecanismos de ação.



Fonte: Queiroz; Torrinha (2015, p.30).

As Estatinas são inibidores da HMG-CoA redutase, foi o primeiro grupo de hipolipemiantes a apresentar benefícios na terapêutica de dislipidemia, são compostos farmacológicos comprovadamente eficazes no seu efeito de prevenção e terapêutico nas doenças cerebrovasculares e cardiovasculares, é considerada a droga de primeira escolha para o tratamento da hipercolesterolemia, contudo, alguns pacientes mesmo em dose altas de estatinas mantêm os níveis de colesterol elevados sendo necessário associar outros fármacos na busca por reduzir o risco residual de eventos cardiovasculares, importante ressaltarem que a atorvastatina e rosuvastatina são inibidores de ação prolongada (CORRAL, 2014; SILVA, 2015; CAVALEIRO, 2016; BRASIL, 2019).

Os Fibratos são os fármacos ativadores da lipoproteína lipase, é a escolha para o tratamento hipertrigliceridemia grave, o ácido fibríco é o precursor dessa classe de medicamentos, no entanto, os medicamentos que compõem esse grupo possuem características e mecanismos de ação diferentes devendo ser avaliados individualmente (SILVA, 2015).

De acordo com estudos publicados por Brasil (2019) “os fibratos demonstraram benefícios na redução de eventos cardiovasculares maiores e coronarianos apesar de não

reduzirem a incidência de acidentes vasculares cerebrais, mortalidade total ou mortalidade cardiovascular”.

A terapêutica para dislipidemias com uso de estatinas ou fibratos, entre outras drogas hipolipemiantes, tem sido o tratamento de primeira escolha para essa patologia e tem demonstrado redução de eventos cardiovasculares em pacientes de alto, médio e baixo risco (SILVA, 2015).

Atualmente existe uma enorme variedade de estratégias terapêuticas para tratamento das dislipidemias, é notório e comprovado que o uso das estatinas em pacientes com dislipidemias diminui o colesterol LDL e reduz a ocorrência de eventos cardiovasculares, possuindo boa margem de segurança e boa tolerabilidade, tal terapêutica se torna ainda mais eficaz quando associada ao inibidor de absorção do colesterol (CAVALEIRO, 2016; SEGATO; GÖRTZ; CARVALHO, 2017).

As resinas ou sequestradoras de ácidos biliares compreendem os fármacos colestiramina e colestipol, são os hipolipemiantes mais antigos, atualmente fármacos de segunda escolha para tratamento da colesterolemia que evitam a absorção do colesterol no intestino proveniente da alimentação, atuam reduzindo a absorção de ácidos biliares, no Brasil somente a colestiramina está disponível no mercado (CAVALEIRO, 2016; FALUD, *et al* 2017).

O ácido nicotínico também conhecido como niacina e/ou vitamina B3 é um dos fármacos mais antigos utilizados para terapêutica da dislipidemia, são considerados inibidores da lipólise de triglicerídeos (QUEIROZ; TORRINHA, 2015).

A ezetimiba é um inibidor seletivo da absorção do colesterol proveniente da dieta ou de origem biliar, podendo ser usado em monoterapia ou associado a outras classes de medicamentos para dislipidemia, está indicada para terapêutica da hipercolesterolemia primária e hipercolesterolemia familiar heterozigótica (QUEIROZ; TORRINHA, 2015). “A ezetimiba isolada constitui opção terapêutica em pacientes que apresentam intolerância às estatinas” (FALUD, *et al* 2017, p. 26). Estudos realizados demonstraram diminuição de incidência de eventos ateroscleróticos maiores (CAVALEIRO, 2016; BRASIL, 2019).

A terapia para dislipidemia é baseada na estratificação de risco cardiovascular definida pela Diretriz Brasileira para Tratamento de Dislipidemia e Prevenção de Aterosclerose. A primeira

manifestação da doença aterosclerótica é o evento coronário agudo, a estimativa do risco resulta na somatória de cada um destes fatores e sua potencialização. Essa atualização recomenda que seja utilizada na avaliação inicial ou em pacientes já em uso de estatinas “a utilização do Escore de Risco Global (ERG), que estima o risco de infarto agudo do miocárdio, AVC, ou insuficiência cardíaca, fatais ou não fatais, ou insuficiência vascular periférica em 10 anos” (FALUD, *et al* 2017, p.15).

Estratificação de risco cardiovascular em pacientes sem tratamento hipolipemiante de acordo com a Diretriz Brasileira para Tratamento de Dislipidemia e Prevenção de Aterosclerose:

Risco muito alto: são os indivíduos com doença aterosclerótica significativa, como as doenças cerebrovasculares, doença da artéria coronária, doença vascular periférica com ou sem eventos clínicos, recomenda-se redução do percentual de LDL-c 50% sem uso de estatinas e um LDL <50mg/dl com estatinas e uma meta de não HDL <80mg/dl (FALUD, *et al* 2017; MICHEL, *et al* 2018).

Alto risco: foram considerados os pacientes portadores de aterosclerose, aneurisma de aorta abdominal, presença de diabetes mellitus tipo 1 e 2 e com LDL-c entre 70 e 189 mg/dl, doença renal crônica com taxa de filtração glomerular (TFG) 60ml/min., e em fase não dialítica e pacientes com níveis de LDL-c $\geq$ 190mg/dl, a redução do LDL semelhante aos pacientes de alto risco sem uso de estatinas e LDL <70mg/dl em uso de estatinas e não HDL <100mg/dl (FALUD, *et al* 2017).

Risco intermediário: são os pacientes com ERG entre 5 a 10% do sexo feminino e entre 5 a 20% do sexo masculino, recomenda-se uma redução dos níveis de LDL entre 30 a 50% sem uso de estatinas e LDL <100mg/dl em uso de estatinas e não HDL <130mg/dl com estatinas (FALUD, *et al* 2017; MICHEL, *et al* 2018).

Baixo risco: tanto para pacientes masculino quanto feminino com risco calculado pelo ERG em 10 anos <5%, deve ocorrer uma redução do percentual de >30% sem uso de estatinas e um LDL <130mg/dl e não HDL <160mg/dl com estatinas (FALUD, *et al* 2017).

Parafraseando Queiroz e Torrinha (2015) mesmo com potencial e eficácia comprovada e sua utilização terapêutica ao longo dos anos como no caso das estatinas, que ainda é a primeira

classe de medicamentos de escolhas nos casos de dislipidemias. Entretanto os atuais hipolipemiantes apresentam limitações quanto a sua utilização sendo que cerca de 80% dos pacientes de alto risco cardiovascular não consegue atingir os níveis de LDL preconizados pela Sociedade Brasileira de Cardiologia.

Existe também um elevado grupo de indivíduos portadores de hipercolesterolemia familiar (HF) que apresentam dificuldade em reduzir os níveis lipêmicos com os atuais hipolipemiantes, ou são intolerantes ou não respondem a estatinas, em consequência acontecem lesões obstrutivas precoces com elevado risco de mortalidade por doença cardiovascular, pacientes com difícil controle lipídico necessitam de alternativas mais viáveis e eficazes (CAVALEIRO; 2016; FERREIRA, *et al* 2017).

Neste contexto e diante da necessidade de alternativas terapêuticas que complemente as atuais estratégias farmacológicas, surge o novo grupo terapêutico de inibidores da enzima PCSK9 que tem como propósito possibilitar uma melhor conduta para o tratamento de pacientes portadores de dislipidemia hereditária ou com alteração adquirida devido a hábito de vida inadequado como sedentarismo ou má alimentação (QUEIROZ; TORRINHA, 2015).

4.3 Inibidores de Pró-Proteína Convertase Subtilisina/Kexina do tipo 9 (PCSK9)

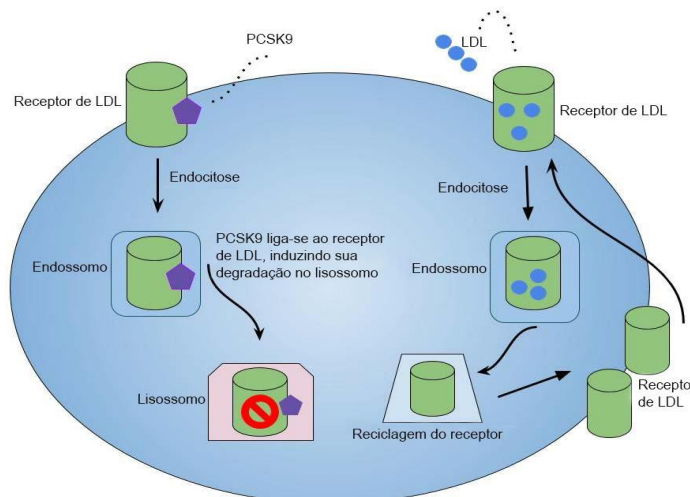
Os últimos anos houve avanços nas pesquisas científicas com a descoberta de novos agentes hipolipemiantes, esse novo agente terapêutico tem-se mostrado um fármaco revolucionário no tratamento das dislipidemias, nessa nova categoria o que se tornou destaque foi inibidores da pró-proteína Convertase Subtilisina/Kexina tipo 9 (PCSK9) que é uma classe de anticorpos mononucleares bastante promissora para o alcance de melhores desfechos no tratamento das dislipidemias e redução do risco cardiovascular (SILVA, 2015; FERRARI, *et al* 2019).

A síntese da PCSK9 ocorre principalmente no fígado e intestino delgado, mas também em outros tecidos do organismo e posteriormente é secretada na circulação para ligar-se ao receptor de LDL, ao nível da superfície dos hepatócitos (SILVA, 2015; QUEIROZ; TORRINHA, 2015; FERRARI, *et al* 2019).

Segundo Ferrari, *et al* (2019, p.453) afirma que:

“a PCSK9 é uma proteína que promove a degradação de receptores hepáticos de LDL, levando a hipercolesterolemia”, a inibição da PCSK9 acarreta redução média de até 60% dos níveis de LDL, com melhora clínica significativa do paciente e conseqüente redução do risco cardiovascular. O mecanismo de inibição dessa proteína, a PCSK9 “consiste em anticorpos mononucleares aumentam a disponibilidade de receptores de LDL, quando a PCSK9 é inibida ocorre uma maior captação de LDL por seus receptores presentes nos hepatócitos, com redução de níveis séricos e plasmáticos de LDL”.

Figura 2 – Mecanismos do envolvimento da pró-proteína Convertase Subtilisina/Kexina tipo 9 no metabolismo de LDL



Fonte: Ferrari, *et al* (2019, p. 456).

A Hipercolesterolemia é considerada um dos maiores fatores de risco para a formação de placa aterosclerótica juntamente com a hipertensão e o diabetes mellitus aumentando a progressão da aterosclerose, responsável pelas doenças cerebrovasculares e cardiovasculares. Atualmente duas estratégias terapêuticas foram aprovadas com anticorpos mononucleares atuando como inibidores da PCSK9 para indivíduos portadores de doença cardíaca aterosclerótica, hipercolesterolemia familiar heterozigótica e homozigótica, ou indivíduos que são intolerantes ao uso de estatinas associado ou não a outras classes terapêuticas (QUEIROZ; TORRINHA, 2015).

Os inibidores da PCSK9, alirocumabe e evolucumabe, tem emergido como classe de medicamentos promissora no tratamento das dislipidemias com efetiva redução nos níveis de LDL em torno de 60%, fato que de acordo com estudos genéticos mostraram que a perda de alelos que inibem a função da PCSK9 reduziu as taxas de infarto agudo do miocárdio (IAM) (SEGATO; GÖRTZ; CARVALHO, 2017).

Ferrari, *et al* (2019, p.455) afirma que:

“Dois PCSK9i foram aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e estão disponíveis comercialmente – o Praluent® (alirocumabe) e o Rapatha™ (evolucumabe). Suas indicações aprovadas no Brasil, dosagens e magnitude de redução de LDL alcançada estão resumidas na tabela 2”.

Tabela 2 – Indicações para o uso de inibidores da pró-proteína Convertase Subtilisina/Kexina tipo 9(PCSK9i) no Brasil, segundo a Diretriz Brasileira de Dislipidemias.

Pacientes em alto risco para evento cardiovascular	
Em tratamento com estatinas na maior dose tolerada Terapia com estatina ou estatina + ezetimiba Intolerantes à estatina ou que não alcançaram as doses recomendadas de LDL ou não - HDL	
↓	
Evolocumabe (Repatha™)	Alirocumabe (Praluent®)
140mg por injeção subcutânea a cada duas semanas ou 420 mg uma vez por mês Ambas as doses reduzem LDL em aproximadamente 60%.	75mg ou 150mg por injeção subcutânea a cada duas semanas As doses 75mg e 150mg estão associadas com reduções médias no LDL de 45% e 60%, respectivamente.

Fonte: Ferrari, *et al* 2019, p. 455 *apud* Falud *et al* (2017).

O uso da evolucumabe tem apresentado redução significativa dos níveis de LDL, segundo Queiroz e Torrinha (2015, p. 56) “foi o primeiro anticorpo monoclonal inibidor da PCSK9 a receber autorização de introdução no mercado Europeu e o segundo no caso do mercado norte americano”, seu uso pode estar associado às estatinas em dose máxima tolerada, em exclusividade ou com outras drogas que reduza os níveis de lipídeos e mudança no estilo de vida.

Sabe-se que, seu uso está contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade à fórmula e outras precauções especiais são: pacientes com insuficiência renal e insuficiência hepática, pois ainda não tem estudos abordando o uso nestes pacientes. “Possíveis efeitos em longo prazo resultantes da ação do evolucumabe ao nível da morbidade e mortalidade cardiovasculares não foram ainda determinados” (QUEIROZ, TORRINHA; 2015, p. 59).

O alirocumabe também está indicado para o tratamento em pacientes hipercolesterolemia heterozigótica familiar ou doença aterosclerótica cardiovascular que não atinge os níveis recomendados de LDL mesmo em uso estatinas em dose máxima associada ou não a outros hipolipemiantes. Principais efeitos adversos relacionados ao seu uso são reações de hipersensibilidade como urticária, rash cutâneo e vasculite hipersensível (QUEIROZ; TORRINHA, 2015)

Assim, o alirocumabe foi “o primeiro anticorpo monoclonal inibidor da PCSK9 aprovado para introdução no mercado norte americano pela FDA em julho de 2015, tendo igualmente sido aprovado o seu uso na UE pela EMA em setembro de 2015” (QUEIROZ; TORRINHA, 2015, p.77).

5- Metodologia

O estudo trata-se de uma revisão narrativa de literatura de publicações em periódicos com abordagem qualitativa dos dados, realizada por meio de uma busca em fontes constituídas por recursos eletrônicos nas bases de dados da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), no Google Acadêmico, na biblioteca eletrônica *Scientific Eletronic Libray On-Line* (SciELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), publicados no período de 2014 a 2019.

Para a busca dos artigos foram utilizados os seguintes descritores: Dislipidemias, PCSK9, LDL – Colesterol. Salienta-se que os descritores supracitados encontram-se nos descritores em Ciências da Saúde (DeCS). A coleta de dados aconteceu no transcorrer dos meses de março a maio de 2019, concomitante com a elaboração deste trabalho de revisão bibliográfica.

Após a identificação dos artigos nas bases de dados mencionadas, foi realizada uma análise das publicações encontradas que atenderam aos objetivos do estudo proposto, estiver sido publicados em idioma português, textos completos de forma gratuita, publicados no entre 2014 e 2019 serão incluído no roteiro para registro.

Inicialmente foi realizada uma leitura de todos os títulos e resumos das publicações encontradas na pesquisa e selecionados os trabalhos pertinentes ao tema proposto para posterior leitura completa e apreciação das publicações.

Das publicações encontradas pertinentes ao tema em estudo, 16 trabalhos atenderam aos critérios de seleção previamente estabelecidos no qual foi elaborado um quadro dispondo as seguintes informações acerca das publicações analisadas: título da obra, objetivos, ano de publicação, revista e modalidade. Com o intuito de agregar maior amplitude às comparações permitindo ao leitor uma melhor apresentação e compreensão dos resultados.

Tabela 3: Título da obra, objetivos, ano de publicação, revista e modalidade

Título da Obra	Objetivo	Ano	Revista	Modalidade
Inibidores de PCSK9: importância clínica, mecanismos moleculares e segurança na prática clínica.	Esta revisão aborda uma breve história dos PCSK9i, os principais ensaios envolvendo esses medicamentos, desfechos	2019	Arquivo Brasileiro de Cardiologia	Artigo de revisão

	cardiovasculares, e aspectos relacionados a sua eficácia e segurança.			
Protocolo Clínico e Diretrizes terapêuticas dislipidemia: prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite.	Protocolo	2019	Ministério da Saúde - Conite	Relatório de Recomendação
Indicações do Uso de Inibidores da PCSK9 em Pacientes com Alto Risco e Muito Alto Risco Cardiovascular.	Ponto de vista	2018	Arquivo Brasileiro de Cardiologia	Artigo
Tratamento atual da hipercolesterolemia e novas perspectivas.	Atualizar o conhecimento para o tratamento das dislipidemias baseado nas melhores evidências e as novas opções terapêuticas para reduzir o risco de eventos cardiovasculares em pacientes com dislipidemia refratária à otimização do tratamento atual.	2018	Acta Médica-Ligas Acadêmicas	Artigo
Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção de Aterosclerose – 2017.	Atualização	2017	Arquivo Brasileiro de Cardiologia	Diretrizes
Atividade terapêutica do anticorpo monoclonal evolucumabe contra proteínas PCSK9 na modulação do colesterol LDL: revisão sistemática.	Compilar e discutir os resultados obtidos pela literatura atual que se debruça sobre o anticorpo monoclonal evolucumabe para diminuição do PCSK9.	2017	Revista de Atenção a Saúde	Artigo de revisão
Novas metas de colesterol da Diretriz de Dislipidemia da SBC.	Editorial	2017	International Journal of Cardiovascular Sciences	Editorial
FOURIER – O inibidor do PCSK9 evolucumabe reduz a incidência de eventos cardiovasculares em pacientes de alto risco.	O estudo FOURIER foi desenhado para testar a hipótese de que a administração de evolucumabe a pacientes com doença cardiovascular estabelecida (infarto ou AVC prévio ou doença arterial periférica sintomática) em terapia com estatinas, poderia reduzir a incidência de eventos cardiovasculares maiores. Além disso, o estudo avaliou a segurança e tolerância da medicação e o impacto de reduções dramáticas do LDL-c sobre a evolução dos pacientes.	2017	Congresso do American College of Cardiology	Ensaio Clínico
Estudo Fourier: Evolucumabe e desfechos clínicos em pacientes com doença cardiovascular	A busca por novas terapêuticas a fim de reduzir ainda mais os níveis de colesterol LDL propiciou o estudo de FOURIER, que teve como objetivo avaliar a evolucumabe.	2017	Revista Médica da UFPR	Journal Club
A eficácia do tratamento com aliocumabe na redução do LDL - colesterol em	Identificar na literatura nacional e internacional trabalhos que demonstrem o aliocumabe no	2017	14º Congresso Brasileiro de	Resumo de Artigo

pacientes hipercolesterolemia familiar.	tratamento da hipercolesterolemia familiar e sua eficácia na redução do LDL – colesterol em HF.		Clínica Médica	
PCSK9: novo alvo terapêutico no combate a aterosclerose?	Fazer revisão geral do tema, explorando os fundamentos bioquímicos e moleculares da PCSK9, o seu papel na regulação do metabolismo dos receptores LDL, a influência das potenciais mutações com ganho ou perda da sua função, os fatores que influenciam os seus teores plasmáticos, o efeito desta enzima na aterosclerose e as várias terapêuticas na inibição da mesma.	2016	Repositório Científico da Universidad e Coimbra	Monografia
Inibidores da PCSK9: Nova estratégia para o tratamento da Hipercolesterolemia.	Abordar a epidemiologia da hipercolesterolemia, a fisiologia da doença e as principais características dos fármacos mais utilizados.	2015	Repositório Institucional da Universidade de Fernando Pessoa	Dissertação
Nova abordagem terapêutica para dislipidemia: PCSK9	Avaliar a evolução das estratégias terapêuticas no tratamento das dislipidemias, enfatizando os inibidores da PCSK9.	2015	Biblioteca digital UFMG	Monografia
De volta ao Básico: PCSK9 como um novo alvo para o receptor LDL.	Ponto de vista	2014	Arquivo Brasileiro de Cardiologia	Artigo
ODYSSEY COMBO-II: o aliocumabe (inibidor da PCSK9) é superior ao ezetimiba na redução do LDL.	O ODYSSEY COMBO-II foi um ensaio clínico randomizado, duplo cego e doble-dummy que incluiu 720 pacientes (média de idade de aproximadamente 62 anos) com risco elevado de doença cardiovascular que, mesmo recebendo dose máxima tolerada de estatina, apresentavam níveis elevados de colesterol.	2014	EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY ESC 2014 Barcelona-Espanha	Ensaio Clínico Randomizado
ODYSSEY LONG TERM: aliocumabe versus placebo em pacientes com alto risco cardiovascular.	Trata-se de um ensaio clínico randomizado duplo-cego que avaliou a segurança e a eficácia do uso de aliocumabe em pacientes com hipercolesterolemia e alto risco cardiovascular, incluindo portadores de hipercolesterolemia familiar heterozigótica (18%).	2014	EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY ESC 2014 Barcelona-Espanha	Ensaio Clínico Randomizado

6- Apresentação e análise de Resultados

Descoberta em 2003, a pró-proteína Convertase Subtilisina/Kexina tipo 9 (PCSK9), é resultado de intensas pesquisas e considerada novos alvos terapêuticos para tratar as dislipidemias, com intuito de reduzir os níveis plasmáticos de LDL-c conforme as recomendações da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SILVA, 2015).

De acordo com Brasil (2019) tanto o evolucumabe quanto o alirocumabe são medicamentos novos pertencentes à classe dos inibidores da PCSK9 utilizados com opção terapêutica para dislipidemia, ambos foram registrados na ANVISA no mês de abril e agosto de 2016 respectivamente.

Neste contexto científico, diversos estudos clínicos já realizados com diferentes anticorpos monoclonais contra PCSK9 circulante, tanto usado de forma isolada ou concomitante com o uso de estatinas apresentaram uma redução intensa dos níveis de LDL atingindo até 60% como poderemos ver no compilado dos estudos a seguir.

O *Journal club* publicado na Revista de Medicina da UFPR por Segato, Görtz e Carvalho (2017) abordou o Estudo FOURIER realizado com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do uso de evolucumabe concomitante com o uso de estatinas de moderada/alta intensidade associada ou não ao ezetimiba em pacientes com idade entre 40-85 anos com evidência clínica de doença cardiovascular aterosclerótica como acidente vascular encefálico isquêmico (AVEi), infarto agudo do miocárdio (IAM) e doença arterial obstrutiva periférica (DAOP) e com alto risco cardiovascular. No grupo que usou a evolucumabe após 4 semana de tratamento houve uma redução dos níveis de LDL em aproximadamente 60%, quanto aos efeitos cardiovasculares secundários houve uma redução de 20% se comparado ao grupo que recebeu placebo, ambos apresentando efeito benéfico cumulativo ao longo do tempo, entretanto vale ressaltar que o uso da medicação não houve redução da mortalidade por causas cardiovasculares .

De acordo com Giraldez (2017) o ensaio clínico de FOURRIER concluiu que a administração do inibidor do PCSK9 evolucumabe em pacientes com doença cardiovascular que estão sob terapêuticas hipolipemiantes promoveu uma queda significativa da incidência de eventos sem efeitos adversos.

Guimarães e Rocha (2014) apresentaram um artigo abordando que um estudo semelhante à pesquisa de FOURRIE foi à de ODSSEY LONG TERM que também teve como objetivo analisar o uso de alirocumabe em pacientes dislipidêmicos e com alto risco cardiovascular. Tal estudo foi considerado com seguimento mais longo entre os inibidores de PCSK9 descrito na literatura encontrada, o qual se tratou de um ensaio clínico randomizado, duplo cego, que teve como foco avaliar a eficácia e segurança do uso do alirocumabe em pacientes portadores de hipercolesterolemia e hipercolesterolemia familiar heterozigótica com risco elevado para doenças

cardíacas. Os resultados encontrados neste estudo foram similares ao da pesquisa de FOURRIE, no qual houve uma redução de 61,9% dos níveis circulantes de LDL nos pacientes em uso do aliocumabe.

Para Bacelar (2014) o estudo de ODSSEY COMBO II evidenciou que o uso do anticorpo monoclonal inibidor de PCSK9, o aliocumabe, obteve resultados superiores quando comparado ao uso do ezetimiba na redução do colesterol LDL em pacientes com risco elevado para doenças cardiovascular, apresentando perfil de segurança aceitável, mesmo com estudo limitante devido a curta duração e tamanho da amostra reduzido.

De acordo com Santos *et al* (2017) em seus estudos bibliográficos descreveu sobre a eficácia do tratamento com aliocumabe em pacientes com hipercolesterolemia familiar apontando resultados promissores na redução dos níveis de LDL, bem como seus efeitos benéficos na redução da não-alta lipoproteína, apolipoproteína B e lipoproteína.

Parafraseando Michel *et al* (2018) esta classe de medicamentos, os inibidores da PCSK9, são usados em pacientes de muito alto risco cardiovascular que não conseguiram atingir a meta terapêutica estabelecida pelo risco cardiovascular com uso de estatinas potentes em altas doses associada ou não a ezetimiba.

Corroborando com os demais autores Queiroz e Torrinha (2015) descrevem que o uso dos inibidores de PCSK9 em pacientes com ou sem tratamento concomitante com as estatinas apresentaram redução significativa dos níveis séricos de LDL-c, com valores em torno de 65% com boa tolerabilidade e segurança.

Diante do exposto nas pesquisas e conforme a atualização da Diretriz de Dislipidemia da Sociedade Brasileira de Cardiologia recomenda-se uma redução agressiva nos níveis de LDL em pacientes de alto risco cardiovascular. Os níveis de LDL elevados implicam no aumento do risco de eventos de Doença da Artéria Coronariana, portanto quanto maior o risco cardiovascular menor deveria ser os níveis de LDL-c. Neste contexto foram realizados diversos ensaios clínicos randomizados com drogas hipolipemiantes como as estatinas, ezetimiba e inibidores de PCSK9 mostraram resultados satisfatórios na redução de eventos por Doença da Artéria Coronariana (MAGALHÃES, 2017).

Neste contexto, Cavaleiro (2016) aborda o uso da terapêutica farmacológica do evolucumabe e o aliocumabe concomitante ao tratamento não farmacológico como as dietas e

associadas ao uso de estatinas em dose bem toleradas têm apresentado eficácia comprovada na redução dos níveis séricos de LDL demonstrado através de vários estudos realizados. A maioria das reações adversas apresentadas e documentadas pelo uso dos inibidores da PCSK9 foi leve (SILVA, 2015). “As reações adversas passam por nasofaringe, reação no local da injeção, gripe, infecção do trato urinário, diarreia, bronquite, sinusite, etc. Alguns problemas cognitivos e reações de imunogenicidade foram questões preocupantes associadas à segurança destes fármacos” (CAVALEIRO, 2016, p. 28).

De acordo com Falud *et al* (2017) a Diretriz Brasileira de Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose aconselha o uso do alirocumabe e evolucumabe somente em pacientes portador de dislipidemia e com elevado risco cardiovascular, já em tratamento com dose elevada de estatinas bem tolerada pelo paciente associada ou não ao uso de ezitimiba que ainda não tenha alcançado os níveis de LDL-c estabelecidos pela Sociedade Brasileira de Cardiologia. No geral o uso de inibidores da PCSK9 é bem tolerado e seguro.

Segundo Brasil (2019), tanto a evolucumabe quanto a alirocumabe são fármacos novos no mercado, de modo que o seu nível de segurança a médio e longo prazo ainda não estão inteiramente estabelecidos.

Behr *et al* (2018) e Ferrari *et al* (2019) abordam que o aspecto financeiro para aquisição dos inibidores da PCSK9 deve ser considerados devido ao valor elevado da medicação e baixo poder de compra da população. No Brasil ambos os inibidores da PCSK9, o alirocumabe e evolucumabe, totalmente humanos foram aprovados para comercialização em 2016, portando ainda não existem estudos avaliando a relação de custo-efetividade dos inibidores da PCSK9 e a decisão terapêutica sobre o uso dos inibidores da PCSK9 em pacientes com dislipidemia envolve julgamento clínico e concordância entre médico e paciente.

Para Corral (2014) e Ferreira *et al* (2017) é notório que essa nova classe de hipolipemiantes quando acessível a população portadora de dislipidemia, principalmente nos casos de hipercolesterolemia familiar possibilitará um novo leque de condutas terapêuticas que elevará a um novo patamar a qualidade de vida dos indivíduos acometidos por doenças crônicas não transmissíveis, de origem hereditária ou devido a estilo de vida inadequado.

7- Conclusões

Considerando a revisão de literatura acima abordando a temática sobre os inibidores da PCSK9 como novos alvos terapêuticos para o tratamento das dislipidemias, sendo essa patologia considerada na atualidade um grave problema de saúde pública a nível mundial, consistindo em um dos fatores de risco desencadeadores das doenças cardiovasculares e cerebrovasculares e responsáveis por altos índices de morbidade e mortalidade gerando um elevado custo para os serviços de saúde e baixa qualidade de vida aos indivíduos portadores desta moléstia.

Dessa forma, diante dos estudos analisados pode-se destacar que os inibidores da PCSK9 é um avanço no arsenal terapêutico para tratamento das dislipidemias em pacientes de alto risco cardiovascular quando usados concomitantes com as estatinas associada ou não a ezetimiba, em pacientes intolerantes as estatinas e aqueles que podem pagar pela terapia, a evolucumabe e alirocumabe atuam reduzindo o LDL e na prevenção de eventos cardiovasculares e cerebrovasculares, e a decisão de quais pacientes irão usar ficará a critério da avaliação médica.

No que tange a respeito do uso do evolucumabe e do alirocumabe, são drogas novas no mercado registrado no Brasil em 2016, com potencial de redução significativa de níveis de LDL, entretanto seus efeitos a médio e longo prazo ainda não são completamente estabelecidos, onde o seu uso deve ser avaliado com cautela.

Entretanto alguns autores apontaram fatores entraves para a acessibilidade dos portadores de dislipidemias ao tratamento com os novos hipolipemiantes, evolucumabe e alirocumabe, que são o elevado custo do medicamento, entretanto essa decisão quanto ao uso dos novos fármacos além do julgamento clínico do médico depende do consentimento do paciente quanto a sua aquisição.

Contudo, este estudo bibliográfico permitiu reciclar teorias relacionadas ao tratamento das dislipidemias como agregar conhecimento sobre a nova classe de hipolipemiantes, os inibidores da PCSK9, que de acordo com estudos realizados é uma classe de medicamentos revolucionaria para redução dos níveis de LDL e conseqüentemente uma melhor qualidade de vida aos indivíduos.

8- Referencias

- ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Dislipidemia*. Revista Saúde e Economia. Ano III, Ed.6, 2011. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33884/412160/Saude_e_Economia_Dislipidemia_Edicao_n_6_de_outubro_2011.pdf/a26c1302-a177-4801-8220-1234a4b91260>. Acesso em: 27 Abr. 2019.
- BACELAR. A. *ODYSSEY COMBO-II: o aliocumabe (inibidor da PCSK9) é superior ao ezetimibe na redução do LDL*. EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY- ESC 2014, Barcelona-Espanha, Artigos Científicos Online. Disponível em: <http://congresso.cardiol.br/esc14/artigos.asp?Id_noticia=230>. Acesso em: 09 Abr. 2019.
- BEHR, P. E. B.; MORIGUCHI, E. H.; CASTRO, I.; BODANESE, L. C.; DUTRA, O. P.; LEÃES, P. E.; PIMENTEL-FILHO, P. *Indicações do Uso de Inibidores da PCSK9 em Pacientes com Alto Risco e Muito Alto Risco Cardiovascular*. Arquivo Brasileiro de Cardiologia, São Paulo, v.111, n. 1, p.104-108, 2018. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abc/v111n1/pt_0066-782X-abc-111-01-0104.pdf>. Acesso em: 28 Mar. 2019.
- BRASIL. Ministério da Saúde. *Protocolo Clínico e Diretrizes terapêuticas dislipidemia: prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite*. Relatório de recomendação. Brasília: CONITEC. 2019. 40p. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_PCDT_Dislipidemia_CP04_2019.pdf>. Acesso em: 08 Abr. 2019.
- CAVALEIRO, F. L. F. *PCSK9: novo alvo terapêutico no combate à aterosclerose?* 2016. 37f. Monografia de Mestrado. Repositório Científico da UC, Universidade de Coimbra, faculdade de Farmácia, Coimbra. 2016. Disponível em: <<https://estudogeral.sib.uc.pt/handle/10316/43002>>. Acesso em: 04 Abr. 2019.
- CORRAL, P. *De volta ao Básico: PCSK9 como um novo alvo para o receptor LDL*. Arquivo Brasileiro de Cardiologia, São Paulo, v. 102, n.1, p.e5-e8, 2014. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abc/v102n1/0066-782X-abc-102-01-0110.pdf>>. Acesso em: 22 Mar. 2019.
- FALUD, A. A. et al. *Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção de Aterosclerose – 2017*. Arquivo Brasileiro de Cardiologia, São Paulo, v. 109, n. 2, Supl.1, p.1-92, 2017. Disponível em: <http://publicacoes.cardiol.br/2014/diretrizes/2017/02_DIRETRIZ_DE_DISLIPIDEMIAS.pdf>. Acesso em: 22 Mar. 2019.
- FERRARI, F.; STEIN, R.; MOTTA, M. T.; MORIGUCHI, E. H. *Inibidores de PCSK9: importância clínica, mecanismos moleculares e segurança na prática clínica*. Arquivo Brasileiro

de Cardiologia, São Paulo, v. 112, n.4, p.453-460, 2019. Disponível em: <<http://publicacoes.cardiol.br/portal/abc/portugues/2019/v11204/pdf/11204018.pdf>>. Acesso em: 13 Abr. 2019.

FERREIRA, M. H. Q. et.al. *Atividade terapêutica do anticorpo monoclonal evolocumab contra proteínas PCSK9 na modulação do colesterol LDL: revisão sistemática*. Revista de Atenção a Saúde, São Caetano do Sul, v. 15, n. 52, p. 72-77, 2017. Disponível em: <http://seer.uscs.edu.br/index.php/revista_ciencias_saude/article/view/4439/pdf>. Acesso em: 04 Abr. 2019.

GIRALDEZ, R. *FOURIER – O inibidor do PCSK9 evolocumabe reduz a incidência de eventos cardiovasculares em pacientes de alto risco*. Congresso do American College of Cardiology, 66th Annual Scientific Session & Expo, SBC online no ACC.17. Washington/DC-USA. Disponível em: <http://congresso.cardiol.br/acc17/artigos.asp?Id_noticia=338>. Acesso em: 09 Abr. 2019.

GUIMARÃES, P.; ROCHA, V. Z. *ODYSSEY LONG TERM: alicorumab versus placebo em pacientes com alto risco cardiovascular*. EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY- ESC 2014, Barcelona-Espanha, Artigos Científicos Online. Disponível em: <http://congresso.cardiol.br/esc14/artigos.asp?Id_noticia=234>. Acesso em: 09 Abr. 2019.

MAGALHÃES, M. E. C. *Novas metas de colesterol da Diretriz de Dislipidemia da SBC*. International Journal of Cardiovascular Sciences, Rio de Janeiro, v.30, n.6, p.466-468, 2017. Disponível em: <<http://www.onlineijcs.org/sumario/30/pdf/v30n6a01.pdf>>. Acesso em: 28 Mar. 2019.

MICHEL, J. M. et al. *Tratamento atual da hipercolesterolemia e novas perspectivas*. Revista ACTA MEDICA-LIGAS ACADEMICAS, Rio Grande do Sul, v. 39, n. 1, p. 65-72, 2018. Disponível em: <<http://ebooks.pucrs.br/edipucrs/acessolivre/periodicos/actamedica/assets/edicoes/2018-1/arquivos/pdf/6.pdf>>. Acesso em: 05 Abr. 2019.

QUEIROZ, J. M.; TORRINHA, L. F. *Inibidores da PCSK9: Nova estratégia para o tratamento da Hipercolesterolemia*. 2015. 134 f. Dissertação de Mestrado. Repositório Institucional da Universidade Fernando Pessoa, Faculdade de Ciências da Saúde, Porto. 2015. Disponível em: <https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/5293/1/PPG_15437.pdf>. Acesso em: 22 Mar. 2019.

SANTOS, G. A. C.; SANTANA, C. H.; MICLOS, P. V.; NUNES-FILHO, A. C. B. *A eficácia do tratamento com alirocumab na redução do LDL - colesterol em pacientes hipercolesterolemia familiar*. 14º Congresso Brasileiro de Clínica Médica. 4º Congresso Internacional de Medicina de Urgência e Emergência. MINASCENTRO – Belo Horizonte, 2017. Disponível em: <<https://clinicamedica.iweventos.com.br/evento/2017/trabalhosaprovados/naintegra/1243>>. 28 Mar. 2019.

SEGATO, P. H. P.; GÖRTZ, L. W.; CARVALHO, M. *Estudo Fourier: Evolocumab e desfechos clínicos em pacientes com doença cardiovascular*. Paraná, Revista Médica da UFPR, v. 4, n.2, p. 93-96, 2017. Disponível em: <<https://revistas.ufpr.br/revmedicaufpr/article/view/55145/pdf>>. Acesso em: 04 Abr. 2019.

SILVA, P. P. *Nova abordagem terapêutica para dislipidemia: PCSK9*. 2015. 62f. Monografia de Especialização. Biblioteca Digital UFMG. Instituto Ciências Biológicas. Especialização em Farmacologia, Belo Horizonte. 2015. Disponível em: <<http://www.bibliotecadigital.ufmg.br/dspace/handle/1843/BUOS-AAAPX6>>. Acesso em: 23 Mar. 2019.

APÊNDICE A

TERMO DE COMPROMISSO
PROFESSOR ORIENTADOR / ACADÊMICO
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO – TCC

Tendo em vista a realização do Trabalho de Conclusão de Curso – TCC, intitulado, INIBIDORES DE PCSK9: Novas perspectivas no tratamento da dislipidemia, do Curso de Pós-Graduação em Cardiologia da Faculdade IPAMED de Ciências Médicas, eu, Elias Rocha Gonçalves, **Professor Orientador**, comprometo-me com a orientar e acompanhar esse trabalho.

Eu, José Afonso Torres da Silva Junior, **Pós-graduando** do Curso de Pós-Graduação em Cardiologia da Faculdade IPAMED de Ciências Médicas, declaro aceitar a metodologia das orientações e recomendações do Professor Orientador, bem como declaro ter conhecimento das normas referentes ao desenvolvimento do TCC.

_____, _____ de _____ de _____

Professor Orientador

Pós-Graduando

APÊNDICE B



FICHA DE AVALIAÇÃO DO TCC – Membros da Banca

Aluno:

Título:

Orientador (a):

Membro 1 da Banca Examinadora:

Membro 2 da Banca Examinadora:

CRITÉRIOS DE AVALIAÇÃO

Tabela 1 – Aspectos formais

Analisar a apresentação e a organização dos elementos pré e pós-textuais, formatação do trabalho, citações e referências		Membro 1	Membro 2	Orientador
Expressão escrita	Consiste na capacidade de construção de um texto acadêmico: coerência, coesão, encadeamento de ideias, verificação de erros ortográficos, concordância verbal, nominal, tempo dos verbos, entre outros.	8	9	
Formatação e normatização	Devem ser observadas as normatizações da ABNT e do Manual para Elaboração de Trabalhos Acadêmicos, tais como fonte, espaçamento, citações, apresentações gráficas, entre outros.	9	9	

Tabela 2 – Conteúdo teórico

Avaliar a relevância do tema e a qualidade do conteúdo		Membro 1	Membro 2	Orientador
Introdução	Apresentação e contextualização do assunto a ser abordado, em palavras objetivas, podendo incluir a conceituação dos principais termos adotados e bases epistemológicas. Deve citar o objetivo do trabalho, e, esclarecer que se trata de uma monografia do tipo revisão da literatura.	9	9	
Justificativa	A relevância do tema para o campo acadêmico e para a atividade profissional.	9	9	
Objetivos	Definição clara daquilo que se pretende alcançar ao término do trabalho.			
Referencial teórico	Explicitação dos principais conceitos e/ou bases teóricas que sustentaram o estudo.	9	9	

Metodologia	Deve explicitar as bases de dados utilizadas para busca, as palavras-chave empregadas, o período da literatura delimitado na busca (ex.: últimos três anos, ou, de 2008 a 2010), o nº de trabalhos encontrados, bem como o fator de impacto ou a avaliação Qualis dos periódicos consultados. Além disso, devem ser informados os critérios de seleção dos trabalhos para inclusão e exclusão na lista de referências, como por exemplo, "foram incluídos apenas os artigos de grau de evidência A", ou "foram incluídos apenas os artigos publicados nos últimos três anos", ou ainda "foram selecionados apenas os trabalhos que trazem resultados de pesquisas".	9	9	
Análise dos dados	Análise dos dados e interpretação dos achados a partir do referencial teórico.	9	9	
Considerações finais	Fechamento do trabalho por meio de parágrafos conclusivos escritos com as palavras do autor da monografia, não mais havendo novas citações de autores da bibliografia.	9	9	

Tabela 3 - Apresentação do TCC

Verificar a capacidade de expressão oral do candidato e domínio do trabalho		Membro 1	Membro 2	Orientador
Objetividade e clareza	Verificar se o pós-graduando conseguiu apresentar de forma clara e objetiva, os aspectos mais relevantes de sua pesquisa.	9	9	
Domínio do conteúdo	Identificar se o pós-graduando domina o assunto que está sendo apresentando, no que tange ao conhecimento teórico-prático, dentro do nível de pós-graduação.	9	9	
Recursos didáticos utilizados	Adequação de recursos utilizados na apresentação, levando em consideração a temática apresentada, o conteúdo dos slides e os dados fornecidos no trabalho escrito.	9	9	

Nota final: 9,0



FICHA DE AVALIAÇÃO DO TCC – Membros da Banca

Aluno: João Carlos Torres da Silva Junior
 Título: Inibidores do PCSK9
 Orientador (a): Cleusa Rocha Gonçalves
 Membro 1 da Banca Examinadora: Mônica Eugênia de Souza
 Membro 2 da Banca Examinadora: Cleusa Monica Moura

CRITÉRIOS DE AVALIAÇÃO

Tabela 1 – Aspectos formais

Analisar a apresentação e a organização dos elementos pré e pós-textuais, formatação do trabalho, citações e referências		Membro 1	Membro 2	Orientador
Expressão escrita	Consiste na capacidade de construção de um texto acadêmico: coerência, coesão, encadeamento de ideias, verificação de erros ortográficos, concordância verbal, nominal, tempo dos verbos, entre outros.	8	9	
Formatação e normatização	Devem ser observadas as normatizações da ABNT e do Manual para Elaboração de Trabalhos Acadêmicos, tais como fonte, espaçamento, citações, apresentações gráficas, entre outros.	9	9	

Tabela 2 – Conteúdo teórico

Avaliar a relevância do tema e a qualidade do conteúdo		Membro 1	Membro 2	Orientador
Introdução	Apresentação e contextualização do assunto a ser abordado, em palavras objetivas, podendo incluir a conceituação dos principais termos adotados e bases epistemológicas. Deve citar o objetivo do trabalho, e, esclarecer que se trata de uma monografia do tipo revisão da literatura.	9	9	
Justificativa	A relevância do tema para o campo acadêmico e para a atividade profissional.	9	9	
Objetivos	Definição clara daquilo que se pretende alcançar ao término do trabalho.			
Referencial teórico	Explicitação dos principais conceitos e/ou bases teóricas que sustentaram o estudo.	9	9	

APÊNDICE C



ATA DA BANCA EXAMINADORA

Aos 15 dias do mês de junho de 2019, às 9:00 horas, em sessão pública na sala 01 da Faculdade IPEMED de Ciências Médicas, na presença da Banca Examinadora presidida pelo (a) Professor (a) Monia Eugênia de Souza e composta pelos examinadores: Celsa Maria Menezes / Monia Eugênia de Souza, o (a) aluno (a) João Antonio Torres da Silva Junior apresentou o Trabalho de Conclusão de Curso intitulado: Intubação da Garganta P5K9 como requisito curricular indispensável para a integralização do Curso de Pós-Graduação em Condutologia. Após reunião em sessão reservada, a Banca Examinadora deliberou e decidiu pela aprovação do referido trabalho, divulgando o resultado formalmente ao aluno e demais presentes e eu, na qualidade de Presidente da Banca, lavrei a presente ata que será assinada por mim, pelos demais examinadores e pelo aluno.

Nota: 9,0 (nove)

Orientador

[Assinatura]
Examinador 01

[Assinatura]
Examinador 02