

Inibidores de PCSK-9: abordagens terapêuticas hipolipemiantes inovadoras em pacientes com síndrome metabólica

PCSK-9 inhibitors: innovative lipid-lowering therapeutic approaches for patients with metabolic syndrome

Inhibidores de PCSK-9: enfoques terapéuticos innovadores para reducir los lípidos en pacientes con síndrome metabólico

DOI:10.34119/bjhrv7n2-240

Originals received: 03/01/2024

Acceptance for publication: 03/22/2024

Isabella Oliveira Rios

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Iguazu (UNIG) – campus V

Endereço: BR-356, KM 02, Cidade Nova, Itaperuna - RJ, CEP: 28300-000

E-mail: isabellaorios14@gmail.com

Polyana Grain Paes Rodrigues

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Iguazu (UNIG) – campus V

Endereço: BR-356, KM 02, Cidade Nova, Itaperuna - RJ, CEP: 28300-000

E-mail: polyanarrss060@gmail.com

Ana Beatriz Marques Ferreira da Silva

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Iguazu (UNIG) – campus V

Endereço: BR-356, KM 02, Cidade Nova, Itaperuna - RJ, CEP: 28300-000

E-mail: anabeatriz230200@gmail.com

Juçara Gonçalves Lima Bedim

Doutora em Educação pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Instituição: Universidade Iguazu (UNIG) – campus V

Endereço: BR-356, KM 02, Cidade Nova, Itaperuna - RJ, CEP: 28300-000

E-mail: jugolibedim@yahoo.com.br

Auner Pereira Carneiro

Pós-Doutro em Cognição e Linguagem.pela Universidade Estadual do Norte Fluminense
Darcy Ribeiro (UENF)

Instituição: Universidade Iguazu (UNIG) – campus V

Endereço: BR-356, KM 02, Cidade Nova, Itaperuna - RJ, CEP: 28300-000

E-mail: aunerix@yahoo.com.br

RESUMO

A patologia arterial coronariana exerce uma função primordial no desenvolvimento de doenças cardíacas isquêmicas, que englobam a angina e o infarto do miocárdio. Essas afecções lideram a prevalência e a letalidade globalmente, a dislipidemia um dos principais fatores de risco

correlacionados com tais enfermidades. Neste contexto, a compreensão da fisiopatologia da arteriosclerose e o manejo das dislipidemias tornam-se imprescindíveis na prevenção e no tratamento da patologia arterial coronariana. Diante disso, o presente estudo objetivou ressaltar a relevância da utilização dos inibidores da enzima Pcsk9 na reversão do quadro dislipidêmico e na melhoria progressiva da patologia arterial coronariana. Observou-se a importância destes agentes farmacológicos em pacientes com elevado risco cardiovascular que não obtiveram resultados satisfatórios com o uso das principais classes terapêuticas indicadas para o controle do perfil lipídico. Quanto à metodologia empregada neste estudo, optou-se por realizar uma revisão da literatura, com o propósito de fornecer uma análise detalhada dos inibidores de PCSK9 - uma classe de proteases que contribuem para a redução dos receptores hepáticos de LDL, configura-se como uma abordagem terapêutica inovadora e promissora. Esse processo foi estruturado em diferentes etapas, a primeira fase dedicada à revisão bibliográfica, a fim de contextualizar amplamente o panorama do problema em questão.

Palavras-chave: inibidores da PCSK9, inibidores da PCSK9 e tratamento terapêutico, inibidores da PCSK9 e estatinas, dislipidemia e o risco da doença arterial coronariana, aterosclerose e doença arterial coronariana.

ABSTRACT

Coronary artery pathology plays a key role in the development of ischemic heart disease, which includes angina and myocardial infarction. These conditions lead the prevalence and lethality globally, with dyslipidemia being one of the main risk factors correlated with such diseases. In this context, understanding the pathophysiology of arteriosclerosis and the management of dyslipidemia are essential in the prevention and treatment of coronary artery pathology. Therefore, the present study aimed to highlight the relevance of the use of Pcsk9 enzyme inhibitors in the reversal of dyslipidemic disease and in the progressive improvement of coronary artery pathology. The importance of these pharmacological agents was observed in patients with high cardiovascular risk who did not obtain satisfactory results with the use of the main therapeutic classes indicated for the control of the lipid profile. Regarding the methodology used in this study, it was decided to carry out a review of the literature, with the purpose of providing a detailed analysis of PCSK9 inhibitors - a class of proteases that contribute to the reduction of hepatic LDL receptors, is an innovative and promising therapeutic approach. This process was structured in different stages, the first phase dedicated to literature review, in order to broadly contextualize the panorama of the problem in question.

Keywords: PCSK9 inhibitors, PCSK9 inhibitors and therapeutic treatment, PCSK9 inhibitors and statins, dyslipidemia and the risk of coronary artery disease, atherosclerosis and coronary artery disease.

RESUMEN

La patología de las arterias coronarias juega un papel clave en el desarrollo de la cardiopatía isquémica, que incluye angina e infarto de miocardio. Estas afecciones lideran la prevalencia y la letalidad a nivel mundial, siendo la dislipidemia uno de los principales factores de riesgo correlacionados con dichas enfermedades. En este contexto, la comprensión de la fisiopatología de la arteriosclerosis y el manejo de la dislipidemia son esenciales en la prevención y tratamiento de la patología de las arterias coronarias. Por lo tanto, el presente estudio tuvo como objetivo destacar la relevancia del uso de inibidores de la enzima Pcsk9 en la reversión de la enfermedad dislipidémica y en la mejora progresiva de la patología de las arterias coronarias. La importancia de estos agentes farmacológicos se observó en pacientes con alto riesgo cardiovascular que no obtuvieron resultados satisfactorios con el uso de las principales clases

terapéuticas indicadas para el control del perfil lipídico. En cuanto a la metodología utilizada en este estudio, se decidió realizar una revisión de la literatura, con el propósito de proporcionar un análisis detallado de los inhibidores de PCSK9 - una clase de proteasas que contribuyen a la reducción de los receptores hepáticos de LDL, es un enfoque terapéutico innovador y prometedor. Este proceso se estructuró en diferentes etapas, la primera fase dedicada a la revisión de la literatura, con el fin de contextualizar ampliamente el panorama del problema en cuestión.

Palabras clave: inhibidores de PCSK9, inhibidores de PCSK9 y tratamiento terapéutico, inhibidores de PCSK9 y estatinas, dislipidemia y riesgo de arteriopatía coronaria, aterosclerosis y arteriopatía coronaria.

1 INTRODUÇÃO

A doença Arterial Coronariana (DAC), em concordância com GULARTE, (2023), são as principais causas de morte ao redor do mundo. Dentre os diversos tipos de doenças cardiovasculares, a Doença Arterial Coronariana tem papel importante no desenvolvimento para isquemia no cardiomiócito, que se tornou a principal causa de morte do século. No Brasil é uma das principais causas de morte, afeta principalmente pessoas entre 30 e 69 anos, que representam a maioria das mortes por doenças cardiovasculares.

Em 2019, mais de 170 mil mortes foram atribuídas à doença arterial coronariana, corresponde a quase metade de todas as mortes cardiovasculares. A doença tem sido a principal causa de morte no Brasil nas últimas décadas, afeta tanto homens quanto mulheres. Sua prevalência e mortalidade variam conforme a população e o contexto de saúde estudado.

De acordo com as estimativas do Global Burden of Disease Study (GBD), houve 171.246 mortes atribuídas a DAC no Brasil em 2019, corresponde a 12% (11%-13%) do total de mortes no país e a 43% de todas as mortes por DCV. A taxa de mortalidade bruta atribuída a DAC foi 79 (II 95%, 72-83) por 100 mil habitantes em 2019. As taxas aumentaram com o envelhecimento: 11 (II 95%, 11-12), 149 (II 95%, 142-156) e 751 (II 95%, 651-807) por 100 mil indivíduos de 15-49 anos, 50-69 anos e a partir dos 70 anos, respectivamente. Em todos os grupos etários, a taxa de mortalidade foi mais alta nos homens do que nas mulheres. Em 2019, a taxa de mortalidade por DAC e padronizada por idade foi 75 (II 95%, 68-79) por 100 mil habitantes na população total, 58 (II 95%, 51-63) por 100 mil mulheres e 96 (II 95%, 88-101) por 100 mil homens. (OLIVEIRA; Gláucia, 2022)

A principal causa da doença arterial coronariana é a aterosclerose, uma condição crônica que pode progredir de forma assintomática para complicações graves, como infarto agudo do miocárdio e insuficiência cardíaca. Com isso em vista, a fim de reduzir as doenças

cardiovasculares e ateroscleróticas, instituições como o Colégio Americano de Cardiologia (ACC), a Associação Americana do Coração (AHA) e a Sociedade Brasileira De Cardiologia (SBC) têm divulgado e promovido estilos de vida mais saudáveis.

A relação entre os níveis de LDL e a incidência da doença arterial coronariana é bem estabelecida. Níveis elevados de LDL estão associados a um maior risco cardiovascular, aumenta as chances de morte prematura e incapacidade física ou mental.

Em conformidade com GULARTE, (2023), no ano de 2018 foi aprovado o primeiro inibidor da pró-proteína convertase subtilisina quexina tipo 9 (PCSK9) pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que marca o surgimento de uma nova classe medicamentosa no Brasil. Essa classe tornou-se significativa para o controle da hipercolesterolemia familiar e do alto risco cardiovascular, que contribui para a redução máxima dos níveis circulantes de LDL, de forma a atenuar a propagação da aterosclerose e, mais especificamente, com melhora do prognóstico de pacientes com doença arterial coronariana (através da redução da ocorrência de uma obstrução arterial, episódios de angina e trombose nos vasos coronários).

Em relação ao tratamento da doença arterial coronariana envolve mudanças no estilo de vida, como dieta saudável e exercícios físicos, além do uso de medicamentos redutores de lipídios, como as estatinas, que são a primeira opção terapêutica.

Desde 2018, os inibidores de PCSK9 têm despertado interesse como uma nova classe de medicamentos para reduzir os níveis de LDL. Eles mostraram-se promissores em reduzir significativamente o risco cardiovascular em pacientes de alto risco, irá proporcionar uma alternativa terapêutica importante.

2 REVISÃO DE LITERATURA

A doença arterial coronariana é uma das principais causas de mortalidade. As doenças cardiovasculares ocupam a posição principal entre as causas de morte no Brasil com um impacto particularmente significativo na faixa etária de 30 a 69 anos, que representa 65% do total de óbitos. Desta forma, foi analisado que no ano de 2019, houve 171.246 mortes atribuídas à doença arterial coronariana no Brasil, referente a 43% de todas as mortes por doença cardiovascular.

A DAC foi a principal causa de morte no Brasil na última década, para homens e mulheres. Devido ao seu amplo espectro de apresentação clínica, a prevalência, a incidência e a mortalidade da DAC relatadas variam muito, dependendo da população e do contexto da atenção à saúde estudados. (OLIVEIRA, 2023)

Conforme Oliveira (2023), a causa mais comum é a doença aterosclerótica das coronárias, uma condição crônica de apresentação variável, que progride desde uma longa fase assintomática até angina estável, com progressão da angina instável e depois, a um infarto agudo do miocárdio. Em que a doença arterial coronariana uma da causa mais comum de insuficiência cardíaca, com fração de ejeção ventricular esquerda reduziu ou preservada, arritmias ventriculares e parada cardíaca súbita.

Dessa forma, temos evidências crescentes que mostram a forte relação entre os níveis de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e a incidência da doença arterial coronariana. Desta forma, ocorre uma captação inadequada de LDL pelo fígado resultará em níveis aumentados de LDL e conseqüente incidência da doença arterial coronariana.

O risco cardiovascular pode ser significativamente diminuído por reduções substanciais nos níveis de LDL. Quanto maior o risco, mais baixo é o nível de LDL que se estabelece como alvo. Nenhuma outra classe de agentes hipolemiantes havia estabelecido tal relação desde a descoberta das estatinas,15 uma vez que os inibidores de PCSK9 (PCSK9i) conseguem promover uma redução adicional de até 60% nos níveis de LDL em comparação às estatinas (FERRARI, 2019).

Níveis elevados de lipoproteína de baixa densidade no sangue estão associados à mortalidade cardiovascular, seja por seu papel etiológico ou pela ligação com o avanço da doença coronariana. Esses eventos têm um impacto significativo, que resulta em morte prematura, incapacidade física e/ou mental, além de custos tanto para o indivíduo quanto para a sociedade. É importante ressaltar que os principais fatores de risco para doenças coronarianas são: hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, hipercolesterolemia e obesidade.

A síndrome metabólica engloba condições como hipertensão arterial, obesidade abdominal, resistência à insulina e dislipidemia, que aumentam o risco cardiovascular, que compõe um problema de saúde pública. As evidências científicas exprimem, a forte relação entre os níveis de lipoproteína de baixa densidade e a incidência de doença arterial coronariana. Tão logo o fígado não capta adequadamente a lipoproteína de baixa densidade, ocorre um aumento nos níveis dessa lipoproteína, que eleva o risco de doença arterial coronariana prematura.

Tratamento desta patologia envolve muitos fatores e, nesse contexto, a mudança do estilo de vida se faz primordial, tais como exercício físico, cessar o tabagismo e dieta saudável, a qual impacta diretamente no perfil lipídico desses pacientes. Porém, uma parcela considerável de pacientes, de alto risco, necessita de drogas hipolipemiantes.

O objetivo da terapia hipolipemiante é reduzir o LDL-C que compõem o produto final do metabolismo das lipoproteínas, devem ser eliminadas por uma via endossomal pelos

receptores de lipoproteínas hepáticas, como o receptor de LDL e a proteína 1 relacionada ao receptor de LDL. Essas drogas hipolipemiantes, são as estatinas, a primeira recomendação.

Avanços consideráveis têm sido alcançados por meio de estudos randomizados, como FOURIER, SPIRE e ODYSSEY, que analisaram os inibidores de PCSK9, reguladores do receptor hepático do LDL-C. Esses achados fornecem uma alternativa terapêutica inovadora para melhorar o controle da síndrome metabólica e dos níveis elevados de lipoproteína de baixa densidade.

A partir dos estudos recentes, o novo hipolipemiante que mais se destaca é os Inibidores da pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9, a PCSK9. Uma proteína que promove a degradação de receptores hepáticos de LDL, leva a hipercolesterolemia. Os inibidores dessa proteína consistem em anticorpos monoclonais que aumentam a disponibilidade dos receptores de LDL. Conforme Júnior (2023), é encontrada em muitos tecidos, expressa principalmente no fígado e como alvo o receptor de LDL-R, leva os receptores à degradação mediada por lisossomos, com diminuição de sua reciclagem e a taxa de remoção do LDL-C circulante e causam um aumento na concentração de LDL-C no sangue.

Por conseguinte, a Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose recomenda o uso de inibidores de PCSK9, como evolocumabe e alirocumabe, somente em pacientes com alto risco cardiovascular já em tratamento otimizado com a maior dose tolerada de estatinas e não alcançaram as metas recomendadas ou aqueles que apresentam intolerância as estatinas.

Devido ao alto custo desses inibidores, é crucial identificar as características clínicas dos pacientes de alto risco cardiovascular que mais se beneficiarão com essa nova classe medicamentosa. Isso contribuirá para a melhora da qualidade de vida e reduzir significativamente os riscos cardiovasculares desses pacientes, visto que é uma terapia que se mostrou atrativa e segura.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Sobre a metodologia aplicada no estudo foi lançado mão de uma revisão de literatura, a fim de tecer uma descrição sobre os inibidores de PCSK9 – um tipo de protease que leva à diminuição dos receptores hepáticos de LDL que se consolida como um inovador e propício método terapêutico, que foi dividido em etapas, a primeira foi composta pelo estudo bibliográfico para contextualizar o estado da arte do problema de modo geral.

Para tanto, procedeu-se a criterioso levantamento bibliográfico na literatura científica, a partir da compilação de trabalhos publicados em revistas científicas, livros especializados e

em bases de dados das redes como PubMed, SciELO, Google Scholar e Biblioteca Virtual da Saúde (BVS). Com a utilização dos seguintes filtros “Inibidores PCSK-9”, “Doenças cardiovasculares” e “Síndrome Metabólica” a fim de qualificar os periódicos selecionados.

A partir desta pesquisa, foram obtidos um total de 16 periódicos, dentro dos resultados finais após utilizados os filtros, com posterior catalogação em planilha excel. Doravante, estes trabalhos foram estudados de forma aprofundada para melhor compreensão dos mesmos e correlação com os temas supracitados. Ao final da análise, dentre o quantitativo total, foram selecionados 8 estudos para desenvoltura do artigo.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

A descoberta dos efeitos gerados pelos inibidores da PCSK9 perante os níveis de LDL, fez com que se tornasse de grande interesse para as pesquisas científicas, de forma a potencializar o seu quantitativo e qualificação. “A clara associação entre fatores de risco CVs e a redução significativa no LDL obtida com seu uso tem direcionado o desenvolvimento de novos algoritmos para o tratamento de dislipidemias e doenças CVs” (FERRARI *et al.*, 2019).

Níveis elevados de lipoproteína de baixa densidade no sangue estão associados à mortalidade cardiovascular, seja por seu papel etiológico ou pela ligação com o avanço da doença arterial coronariana. Esses eventos têm um impacto significativo, resultando em morte prematura, incapacidade física e/ou mental, além de custos tanto para o indivíduo quanto para a sociedade. (RIOS *et al.*, 2023)

O tratamento para a doença cardiovascular aterosclerótica (DASCV) está discriminado em duas vertentes, denominadas de terapia hipoglicemiante/terapia farmacológica e mudanças no estilo de vida. (ALMEIDA JUNIOR *et al.*, 2023)

De acordo com Almeida Júnior (2023), estudos randomizados realizados por ODYSSEY LONG TERM, ODYSSEY OUTCOMES, FOURIER e EBBINGHAUS com comparações entre os medicamentos alirocumabe ou evolocumabe e placebos, mostram que estes geram uma redução de mais de 50% do LDL-C, além da diminuição considerável no desfecho primário gerado pelas patologias, como por exemplo óbito por DAC, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral.

Entende-se que o manejo das dislipidemias ancora nas mudanças no estilo de vida como pedra angular para prevenção cardiovascular, principalmente na prevenção primordial. Todavia alguns casos que não conseguem atingir o resultado previsto apenas com esse método ou possuem resistência as estatinas, usam a terapia baseada em ezetimiba e/ou ácido bempedoico. (GUERRA *et al.*, 2023)

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Se faz essencial reconhecer as características clínicas dos pacientes de alto risco cardiovascular que terão maior vantagem com as medicações inibidoras, dada a sua elevada despesa. Essa abordagem tem por vista promover melhorias na qualidade de vida e redução de forma significativa dos riscos cardiovasculares para esses indivíduos.

A redução do risco de doença cardiovascular possui associação com a terapêutica redutora do perfil lipídico, visto que tem como consequência a diminuição dos níveis de partículas aterogênicas presentes no sangue. Perante esta análise a desenvoltura dos PCSK9i pode fornecer opções futuras.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA JUNIOR, A. B. .; PONTES, B. B. .; GIOIA, L. N. .; RANGEL , V. . FISIOPATOLOGIA E TRATAMENTOS ATUALMENTE DISPONÍVEIS PARA DISLIPIDEMIA. Epitaya E-books, [S. l.], v. 1, n. 41, p. 32-56, 2023. DOI: 10.47879/ed.ep.2023809p32. Disponível em: <https://portal.epitaya.com.br/index.php/ebooks/article/view/793>. Acesso em: 5 mar. 2024.
- DE OLIVEIRA, Lucas Lentini Herling et al. Dislipidemia: Uma Revisão Narrativa sobre Farmacoterapia. **Farmacêutica** , v. 17, n. 3, pág. 289, 2024.
- FERRARI, F. et al.. PCSK9 Inhibitors: Clinical Relevance, Molecular Mechanisms, and Safety in Clinical Practice. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 112, n. 4, p. 453–460, abr. 2019.
- GUERRA, T. de R. B.; SOARES, A. de C. L.; SALVIANO, B. M.; PALERMO, M. V. A.; SCOFANO, B. dos S.; GUIMARÃES NETTO, M. F.; NUNES, B. E. M.; TAVARES, A. P. Abordagens terapêuticas nas dislipidemias - com ênfase na ldl-c (aterogênica). *Brazilian Journal of Health Review*, [S. l.], v. 6, n. 2, p. 8063–8077, 2023. DOI: 10.34119/bjhrv6n2-288. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/59153>. Acesso em: 6 mar. 2024.
- GULARTE, Daniel Ferraz Pozzer et al. Inibidores da PCSK9 e seus Efeitos Terapêuticos na Doença Arterial Coronariana. **ACTA MSM-Periódico da EMSM**, v. 10, n. 1, p. 176-187, 2023.
- OLIVEIRA, G. M. M. de; BRANT, L. C. C.; POLANCZYK, C. A.; MALTA, D. C.; BIOLO, A.; NASCIMENTO, B. R.; SOUZA, M. de F. M. de; LORENZO, A. R. D.; FAGUNDES JÚNIOR, A. A. de P.; SCHAAN, B. D.; SILVA, C. G. de S. e; CASTILHO, F. M. de; CESENA, F. H. Y.; SOARES, G. P.; XAVIER JUNIOR, G. F.; BARRETO-FILHO, J. A. S.; PASSAGLIA, L. G.; PINTO-FILHO, M. M.; MACHLINE-CARRION, M. J.; BITTENCOURT, M. S.; PONTES NETO, O. M.; VILLELA, P. B.; TEIXEIRA, R. A.; STEIN, R.; SAMPAIO, R. O.; GAZIANO, T. A.; PEREL, P.; ROTH, G. A.; RIBEIRO, A. L. P. **Cardiovascular Statistics – Brazil 2023. SciELO Preprints**, 2023. DOI: 10.1590/SciELOPreprints.7707. Disponível em: <https://preprints.scielo.org/index.php/scielo/preprint/view/7707>. Acesso em: 5 mar. 2024.
- OLIVEIRA, Gláucia Maria Moraes de et al. Estatística Cardiovascular–Brasil 2021. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 118, p. 115-373, 2022.
- RIOS, Isabella Oliveira et al.. INIBIDORES DE PCSK-9: UMA ANÁLISE DAS TERAPIAS HIPOLIPEMIANTE EM PACIENTES COM SÍNDROME METABÓLICA.. In: Anais da Expciência Universitária do Noroeste Fluminense. Anais...Bom Jesus do Itabapoana (RJ) FAMESC, 2023. Disponível em: <https://www.even3.com.br/anais/viiiexpociencia/706115-INIBIDORES-DE-PCSK-9--UMA-ANALISE-DAS-TERAPIAS-HIPOLIPEMIANTE-EM-PACIENTES-COM-SINDROME-METABOLICA>. Acesso em: 05/03/2024