

PÂMELA PASSOS DA SILVA

## **NOVA ABORDAGEM TERAPÊUTICA PARA DISLIPIDEMIAS: PCSK9**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Programa de Pós Graduação em Farmacologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do grau de Especialista em Farmacologia.

**Orientador: Prof. Dra. Cláudia Natália Ferreira**

Belo Horizonte  
2015

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço aos professores que se empenharam em somar e multiplicar conhecimentos, em especial à professora e minha orientadora Cláudia Natália Ferreira por ser parte integrante desse trabalho.

Agradeço à minha família, em especial ao Paulo e ao Pedro pelo apoio e compreensão nesta etapa tão difícil e decisiva em nossa vida.

E acima de tudo agradeço à Deus por ter me proporcionado este momento, pois foi ele que me deu a vida e a oportunidade dessa nova conquista.

## RESUMO

As doenças cardiovasculares (DCV) se enquadram entre as doenças que mais matam no mundo. Nos países em desenvolvimento, dentre os quais o Brasil, a mortalidade por complicações cardiovasculares apresenta elevações relativamente rápidas e substanciais. De acordo com a Organização Mundial de Saúde, essa tendência de aumento da prevalência da doença cardiovascular no país tende a persistir, agravando ainda mais os quadros de morbidade e mortalidade. Na maioria das vezes as DCV ocorrem devido à formação da placa aterosclerótica. Dentre os principais fatores de risco para aterosclerose têm-se as dislipidemias que cursam com alterações nas concentrações séricas das lipoproteínas. Os fármacos hipolipemiantes são uma abordagem para tratamento das dislipidemias. Dos quais as estatinas e os fibratos são os fármacos de primeira escolha neste tratamento. No entanto, vários estudos epidemiológicos mostram que uma expressiva proporção de pacientes ainda não é adequadamente tratada com os fármacos atuais. Cria-se uma lacuna terapêutica, estimulando pesquisas farmacológicas para obtenção de novos fármacos hipolipemiantes. Um grande marco nessas pesquisas foi a associação da função da pró-proteína convertase subtilisina kexina tipo 9 (PCSK9) no metabolismo dos lipídeos. A partir dessa associação vários estudos de fase II e III avaliaram fármacos que inibem a ação dessa proteína resultando em melhora dos níveis lipídicos.

**Palavras-chave:** PCSK9, inibidores de PCSK9, dislipidemias, perfil lipídico.

## ABSTRACT

Cardiovascular diseases (CVD) are among many other diseases that strongly put to death people all over the world. In developing countries, including Brazil, the mortality caused by cardiovascular complication has shown quickly substantial elevations. According to WHO (World Health Organization), these increases tendency of prevalence of cardiovascular diseases in the country tend to remain, aggravating even more the figures of morbidity and mortality. The formation of atherosclerotic plaque is the most of time responsible for the occurrence of CVD. Among the main risk component to atherosclerosis there are dyslipidemias with changes in serum concentrations of lipoproteins. Dyslipidemias are generally treated with lipid-lowering drugs. Statins and Fibrates are the first choice drugs indicated for the treatment. However, several epidemiologic studies have shown that a great number of patients are not adequately treated with up-to-date medicine. Consequently, this practice may create therapeutic gaps, stimulating pharmacological research in order to obtain new lipid-lowering medication. One of the great apexes of these research was to associate this pro-protein subtilisin kexin type 9 (PCSK9) function into metabolism of lipid. From this association several phases II and III studies evaluated medications that inhibit this protein action resulting in increased the lipid levels.

**Keywords:** PCSK9, inhibitors of PCSK9, dyslipidemia, lipid profile.

## LISTA DE FIGURAS

<b>1</b> Metabolismo Lipídico	17
<b>2</b> Interiorização e metabolização de LDL no hepatócito	20
<b>3</b> Estruturas químicas das estatinas e a reação catalisada pela enzima HMG-CoA reductase	31
<b>4</b> Fórmula estrutural dos análogos do ácido fíbrico	33
<b>5</b> Degradação do receptor de LDL mediada pela PCSK9. O complexo LDLc, LDL-r e PCSK9 é internalizado pelos hepatócitos dentro de uma vesícula recoberta de clatrina e subsequentemente sofre degradação lisossomal	42
<b>6</b> PCSK-9 com a localização de mutações associadas com aumento (superior) ou redução dos níveis (baixo) de LDLc no plasma	44
<b>7</b> Alvos farmacológicos visando inibição da síntese ou função PCSK9, que estão em desenvolvimento	48

**LISTA DE QUADROS**

<b>1 - Classificação modificada de Fredrickson recomendada pela OMS</b>	<b>26</b>
<b>2 - Valores de referência do perfil lipídico em adultos maiores de 20 anos</b>	<b>27</b>
<b>3 - Recomendação Alimentar para tratamento de Dislipidemias</b>	<b>29</b>
<b>4 - Abordagens Terapêuticas em desenvolvimento para inibição da atividade de PCSK9</b>	<b>46</b>
<b>5 - Resultados de estudos clínicos de Fase 3</b>	<b>55</b>

**LISTA DE SIGLAS**

ABCA1	ATP- <i>binding cassette transporter</i> A1
Ac	Anticorpos
ACAT	Acetil-CoA-colesterol aciltransferase
AG	Ácidos graxos
ALA	Ácido alfa-linolênico
APO	Apolipoproteínas
ARIC	<i>Risk in Communities Study</i>
ASOs	Oligonucleotídeos <i>antisense</i>
AVC	Acidente vascular cerebral
$\alpha$ -HDL	Alfa lipoproteína de alta densidade
CETP	Proteína de transferência de ésteres de colesterol
CK	Creatinoquinase
CPK	Creatinofosfoquinase
CT	Colesterol Total
CV	Cardiovasculares
DAC	Doença arterial coronariana
DHC	Ácido docosa-hexaenóico
DGAT-2	Diacilglicerol acetiltransferase 2
EGF-A	Fator de crescimento epidérmico de repetição do domínio A
EPA	Ácido eicosapentaenoico
GF	Ganho de função
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HDLc	Colesterol presente na lipoproteína de alta densidade
HF	Hipercolesterolemia familiar
HF3	Terceiro gene defeituoso da hipercolesterolemia familiar
HMG	Hidroximetilglutaril
HMG-CoA	3-Hidroxi-3-Metilglutaril Coenzima A
IDL	Lipoproteína de densidade intermediária
LCAT	Lecitina colesterol acetil transferase
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LDLc	Colesterol presente na lipoproteína de baixa densidade

LDL-r	Receptor de lipoproteína de baixa densidade
LHTG	Lipase triglicéride hepática
Lp(a)	Lipoproteína (a)
LPL	Lipase lipoproteica
mAbs	Anticorpos monoclonais
MTP	Proteína de transferência de triglicerídeos microsomal
NF-kB	Família do fator de transcrição nuclear kappa-B
NPC1-L1	Proteína <i>Niemann-Pick C1-like 1</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAI-1	Inibidor do ativador de plaminogênio tipo 1
PCR	Proteína C reativa
PCSK-9	Pró-proteína convertase subtilisina kexina tipo 9
PF	Perda de função
pH	Potencial hidrogeniônico
PLTP	Proteína de transferência de fosfolípidios
PPAR- $\alpha$	Receptor ativado por proliferadores de peroxissoma alfa.
Pré- $\beta$ -HDL	Pré beta lipoproteína de alta densidade
QM	Quilomícrons
SB	Subcutânea
RNA	Ácido ribonucleico
RNAm	Ácido ribonucleico mensageiro
SREBP 2	<i>Sterol-regulatory element-binding protein 2</i>
TG	Triglicerídeos
VLDL	Lipoproteína de densidade muito baixa
$\omega$ -3	Ômega 3

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	10
<b>2 OBJETIVOS</b>	13
<b>2.1 Objetivo Geral</b>	13
<b>2.2 Objetivos Específicos</b>	13
<b>3 METODOLOGIA</b>	14
<b>4 REVISÃO DA LITERATURA</b>	15
<b>4.1 LIPÍDIOS E LIPOPROTEÍNAS</b>	15
<b>4.2 METABOLISMO DE LIPÍDIOS</b>	17
4.2.1 Via Intestinal	17
4.2.2 Via Hepática	18
<b>4.3 DISLIPIDEMIAS</b>	23
<b>4.4 TRATAMENTO DE DISLIPIDEMIAS</b>	27
4.4.1 Inibidores da HMG-CoA redutase	30
4.4.2 Fibratos	32
4.4.3 Inibidores da absorção do colesterol	35
4.4.4 Sequestradores de ácidos biliares	36
4.4.5 Ácido Nicotínico (Niacina)	37
4.4.6 Ácidos Graxos Ômega 3	38
<b>4.5 NOVOS ALVOS FARMACOLÓGICOS PARA TRATAMENTO DE DISLIPIDEMIAS</b>	39
<b>4.6 PRÓ-PROTEÍNA CONVERTASE SUBTILISINA KEXINA TIPO 9 - PCSK9</b>	40
4.6.1 Mecanismo de ação da PCSK9	42
4.6.2 Mutações no gene da PCSK9	43
4.6.3 Terapias Hipolipemiantes envolvendo PCSK9	44
<b>5 DISCUSSÃO</b>	49
<b>6 CONCLUSÕES</b>	56
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	58

## 1 INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares são descritas como desordens que acometem o coração e vasos sanguíneos. Incluem as cardiopatias coronárias, reumáticas e congênitas, acidentes cerebrovasculares, hipertensão, vasculopatia periférica e insuficiência cardíaca (SBC, 2013). Nos países em desenvolvimento, dentre os quais o Brasil, a mortalidade por complicações cardiovasculares apresenta elevações relativamente rápidas e substanciais. De acordo com a Organização Mundial de Saúde, essa tendência de aumento da prevalência da doença cardiovascular no país tende a persistir, agravando ainda mais os quadros de morbidade e mortalidade (OMS, 2004; SBC, 2007; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011). Na maioria das vezes as DCV ocorrem devido à formação da placa aterosclerótica. Dentre os principais fatores de risco para aterosclerose têm-se as dislipidemias que cursam com alterações nas concentrações séricas das lipoproteínas (SBC, 2013).

Certas características e hábitos pessoais estão relacionados com a probabilidade de desenvolver doença cardiovascular. Tais características e hábitos são denominados fatores de risco, que são ou não possíveis de intervenção. Os fatores de risco que podem ser modificáveis são: tabagismo, sedentarismo, dieta, hipertensão, hiperlipemia, intolerância a glicose e obesidade. Os fatores que não podem ser modificados são: idade, sexo, raça e hereditariedade (SBC, 2013).

No mundo, as doenças cardiovasculares, especialmente a doença arterial coronariana (DAC), representam a quinta causa de mortalidade. Estima-se que em 2020, as DCV serão responsáveis por um terço dos óbitos se não forem realizados trabalhos de prevenção (MAUÉS, 2007; SCHMIDT et al., 2011).

No Brasil, em 2011, 29,4% dos óbitos foram decorrentes de doenças cardiovasculares, segundo dados divulgados pelo Ministério da Saúde. Em todas as regiões do Brasil, a doença arterial coronariana é a principal causa de mortalidade e o colesterol elevado possui evidências para ser considerado o principal fator de risco (MENDIVIL et al., 2013; SBC, 2013). Assim, reduções de colesterol, principalmente nos níveis de colesterol presente na lipoproteína de baixa densidade (LDL), por meio

de mudanças no estilo de vida e/ou fármacos, ao longo da vida, têm grandes benefícios na redução de desfechos cardiovasculares (CV) (SBC, 2013).

Felizmente, dentre os principais fatores de risco para DCV, a dislipidemia é um fator modificável com intervenções precoces (FERREIRA et al., 2012). A primeira medida terapêutica para pacientes com hipercolesterolemias é a mudança do estilo de vida, com particular ênfase na dieta e na prática de exercícios físicos de forma regular; porém em certos pacientes apenas mudanças de hábitos não são suficientes para a redução da lipemia, sendo necessário o tratamento farmacológico. Atualmente, existem diversos fármacos hipolipemiantes disponíveis, mas que em alguns casos clínicos são ineficientes para as modificações benéficas do perfil lipídico (FERREIRA et al., 2012). Por isso, tornam-se necessárias pesquisas de novos fármacos que reduzam os níveis séricos de lipídios. Um novo foco na terapêutica da hipercolesterolemia tem sido a inibição da pró-proteína convertase subtilisina kexina tipo 9, que culmina na redução dos níveis plasmáticos do colesterol sanguíneo. Atualmente, estão sendo testados quatro possíveis inibidores da PCSK9, dentre eles destacam-se os anticorpos monoclonais e oligonucleotídeos *antisense* que são dirigidos para o gene da PCSK-9 já se encontram em estudos clínicos de fases II e III (FERREIRA et al., 2012; SBC, 2013; CORRAL, 2014).

A terapia farmacológica para a redução dos lipídeos plasmáticos é umas das abordagens para o tratamento das dislipidemias sendo utilizada em associação ao controle nutricional e a correção de outros fatores de risco cardiovasculares modificáveis. Magalhães et al. (2004) demonstram que as estatinas e os fibratos são considerados estratégias terapêuticas de grande evidência para o tratamento das dislipidemias. No entanto, os estudos epidemiológicos do grupo EUROASPIRE sobre fármacos hipolipemiantes em 15 países diferentes mostram que uma expressiva proporção de pacientes ainda não é adequadamente tratada com os fármacos atuais, tanto pela falta de adesão ao tratamento quanto ao tratamento de forma incorreta, dentre outros fatores. Cria-se uma lacuna terapêutica na qual diversos fatores desde a não adesão ao tratamento até condições ligadas às limitações na eficácia são responsáveis pelo percentual elevado de pacientes não adequadamente tratados. A ineficácia do tratamento pode ser relacionada com a intolerância aos hipolipemiantes disponíveis, pela interação com outros fármacos e

também pelos efeitos adversos dos hipolipemiantes, impedindo um grande número de pacientes se beneficiarem de tais tratamentos (MAGALHÃES et al., 2004).

Diante dessas informações e do crescimento da mortalidade por DCV, que culmina em um profundo impacto socioeconômico, o presente estudo tem como propósito evidenciar a necessidade e a importância de novos agentes mais eficazes e efetivos no combate às dislipidemias. A pesquisa farmacológica tem se intensificado na obtenção de novos fármacos hipolipemiantes a partir do conhecimento da função da pró-proteína convertase subtilisina kexina tipo 9 (PCSK9) no metabolismo dos lipídeos.

## **2 OBJETIVOS**

### **3.1 Objetivo Geral:**

Avaliar a evolução das estratégias terapêuticas no tratamento das dislipidemias, enfatizando os inibidores da PCSK9.

### **3.2 Objetivos Específicos:**

- Relatar a evolução dos hipolipemiantes no tratamento das dislipidemias.
- Avaliar o mecanismo de ação dos vários inibidores da PCSK9.
- Avaliar os resultados dos testes clínicos desses inibidores da PCSK9.

### 3 METODOLOGIA

Foi feita uma revisão de literatura narrativa acoplada de uma revisão sistemática para a construção deste artigo. Esta foi elaborada a partir da coleta de dados em diversos artigos científicos no Pub Med, Scielo, Web of science e Google Acadêmico. O critério de inclusão para uso dos dados na revisão sistemática foi a utilização dos artigos que evidenciaram a relação da PCSK9 no metabolismo lipídico, abordassem estudos sobre potenciais alvos na inibição da atividade da PCSK9, explicassem sobre o metabolismo lipídico, esclarecessem as relações de dislipidemias com aterosclerose e também com doenças cardiovasculares ou abordassem estratégias terapêuticas em uso ou em estudo para tratar dislipidemias. Artigos que não abordavam os tópicos pré-selecionados para o desenvolvimento dessa revisão foram excluídos. Foram analisados 62 artigos. Para a busca dos artigos, os seguintes descritores e suas combinações nas línguas portuguesa e inglesa foram utilizados: dislipidemia, PCSK9, mecanismo de ação dos hipolipemiantes, inibição da PCSK9, novas abordagens terapêuticas para dislipidemias, metabolismo lipídico, doenças cardiovasculares, *dyslipidemia*, *the lipid-lowering action mechanism*, *inhibition of PCSK9*, *new therapeutic approaches for dyslipidemia*, *lipid metabolism* e *cardiovascular diseases*.

A análise dos estudos selecionados, em relação ao delineamento de pesquisa, pautou-se nas novas abordagens terapêuticas de dislipidemias priorizando a inibição da PCSK9, sendo que tanto a análise quanto a síntese dos dados extraídos dos artigos foram realizadas de forma descritiva, possibilitando observar, contar, descrever e classificar os dados, com o intuito de reunir o conhecimento produzido sobre o tema explorado na revisão. Essa pesquisa, portanto, possui características de uma pesquisa básica bibliográfica e sistemática.

## 4 DESENVOLVIMENTO

### 4.1 – LIPÍDIOS E LIPOPROTEÍNAS

Os lipídios são moléculas apolares dessa forma insolúveis ou pouco solúveis no plasma, sendo essenciais na biossíntese de membranas celulares e na manutenção de sua integridade (COHEN & ARMSTRONG, 2009). Os lipídios apresentam ainda função primordial como fonte de energia, precursores de hormônios e moléculas de sinalização (COHEN & ARMSTRONG, 2009; MAHLEY & BERSOT, 2006). Devido seu caráter apolar, ésteres de colesterol e triglicerídeos (TG) são acondicionados no interior de lipoproteínas para serem transportados através do plasma sanguíneo, relativamente aquoso, portanto polar (COHEN & ARMSTRONG, 2009; SOUSA & NAVARRO, 2013).

As lipoproteínas são agregados macromoleculares que transportam TG e colesterol pelo plasma, segundo Cohen e Armstrong (2009). São compostas por uma parte lipídica (TG e colesterol esterificado) que constitui um núcleo hidrofóbico que é revestido por uma camada hidrofílica, composta de fosfolipídios, colesterol não esterificado e apolipoproteínas (APO). A constituição química das lipoproteínas é diferente, assim como características físico-químicas, tamanho, flutuação e mobilidade eletroforética. A partir da diferença de densidade as lipoproteínas são divididas em classes: quilomícrons (QM), lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL), lipoproteína de densidade intermediária (IDL), lipoproteína de baixa densidade (LDL) lipoproteína de alta densidade (HDL) e lipoproteína (A) [Lp(A)] (RIFAI & WARNICK, 2006; BACHORIK et al., 2008; COHEN & ARMSTRONG, 2009; SOUSA & NAVARRO, 2013).

Cada classe de lipoproteína possui APO em diferentes proporções que estabilizam sua estrutura. Além da função estrutural as APO desempenham funções biológicas no metabolismo lipoprotéico, através da ativação ou inibição de enzimas plasmáticas, transporte primário de lipídios no plasma e reconhecimento por receptores de superfície permitindo direcionar corretamente os lipídios para os órgãos-alvo e tecidos do organismo (MARTINEZ, 2003; RIFAI & WARNICK, 2006; COHEN & ARMSTRONG, 2009).

Os QM são estruturas grandes de baixa densidade e ricas em TG. A síntese de tais partículas ocorre no epitélio intestinal, sendo os responsáveis pelo transporte dos lipídios provenientes da dieta, da circulação entero-hepática e absorvidos no intestino. Em indivíduos com perfil lipídico normal os QM permanecem na circulação durante 3 a 6 horas após uma refeição contendo gordura (MAHLEY & BERSOT, 2006; SOUSA & NAVARRO, 2013). Os QM possuem, quando recém excretados, as apolipoproteínas APO B-48, APO A-I e APO A-IV, e na circulação sanguínea adquirem de outras lipoproteínas AS APO C-I, APO C-II, APO C-III e APO E (RIFAI & WARNICK, 2006; BACHORIK et al., 2008; SOUSA & NAVARRO, 2013).

As VLDL são lipoproteínas menores que os QM, ricas em TG endógeno de origem principalmente hepática correspondente a 50% de sua composição. Transportam ainda colesterol e fosfolípidos além de possuírem uma porção proteica, correspondente a 10% de sua massa, constituída por APO B-100, APO C-I, APO C-II, APO C-III e APO E (BACHORIK et al., 2008; SOUSA & NAVARRO, 2013).

As IDL são produto da hidrólise da VLDL pela ação da enzima lipase lipoproteica (LPL). Apresentam tempo de meia vida curto e um conteúdo menor de TG. Possuem como parte protéica as APO B e APO E (RIFAI & WARNICK, 2006; BACHORIK et al., 2008; SOUSA & NAVARRO, 2013).

As LDL são compostas por ésteres de colesterol, contêm APO B-100 e sua porção proteica corresponde a 25% de sua massa. São metabolizadas no fígado e em tecidos periféricos. Pesquisas identificaram sub-frações de LDL com diferenças no tamanho e na composição química, sendo que as LDL pequenas e densas estão presentes em maiores concentrações em pacientes com DCV (FAVERO & BYDLOWSKI, 2007; RIFAI & WARNICK, 2006; SOUSA & NAVARRO, 2013).

As HDL apresentam o menor tamanho e conseqüentemente a maior densidade. As partículas de HDL são formadas no fígado, no intestino e na circulação e seu principal conteúdo proteico é representado pelas APO AI e APO AII, sendo a primeira a principal determinante estrutural destas moléculas (RIFAI & WARNICK, 2006; COHEN & ARMSTRONG, 2009). O transporte reverso do colesterol é a

principal função das partículas de HDL, que desempenham papel essencial na homeostase do colesterol ao removerem o excesso de colesterol das células e o transportarem pelo plasma até o fígado para serem removidos, ou para órgãos esteroidogênicos, onde serão utilizados na síntese de alguns hormônios (LIMA & COUTO, 2006; COHEN & ARMSTRONG, 2009; SOUSA & NAVARRO, 2013).

## 4.2 – METABOLISMO DE LIPÍDIOS

Lipídios são macromoléculas caracterizadas por serem hidrofóbicas, isto é insolúveis em água, e solúveis em solventes orgânicos. São moléculas que apresentam origem exógena, provenientes da alimentação, ou endógena, sintetizadas pelas células hepáticas, o que altera a sua via metabólica como mostrado na **Figura 1** (MARTINEZ, 2004; COHEN & ARMSTRONG, 2009).

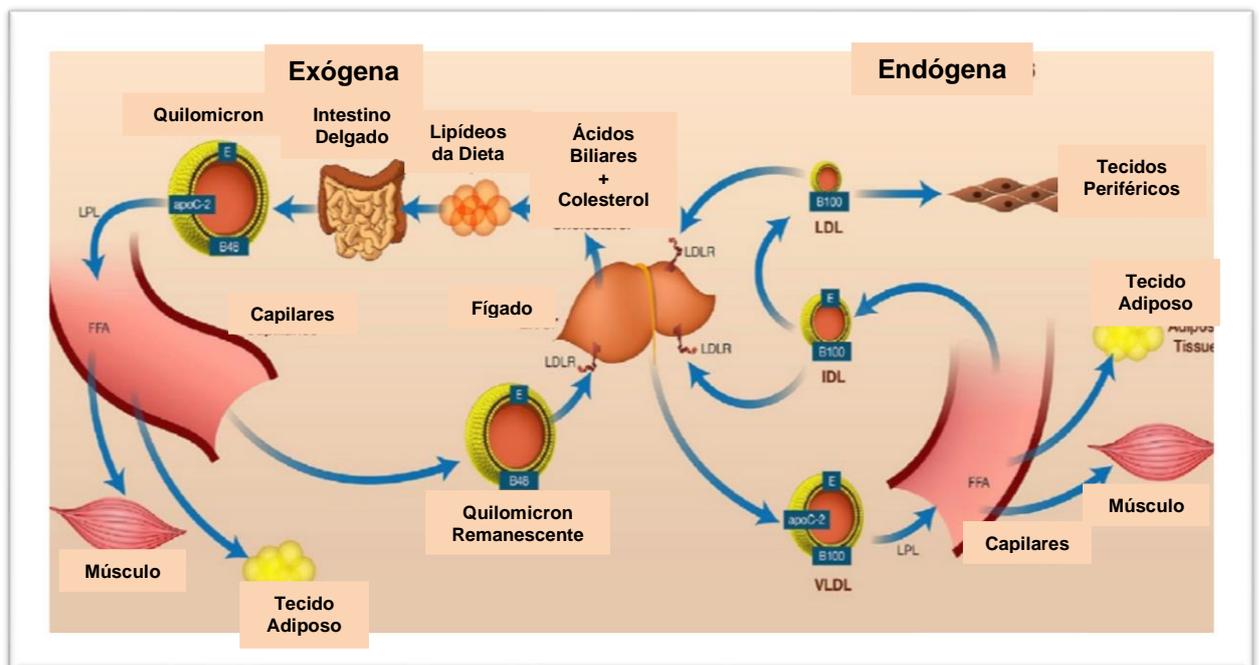


FIGURA 1: Metabolismo Lipídico  
Fonte: MARAIS et al., 2014.

### 4.2.1 Via Exógena

A alimentação humana é constituída por alimentos com teores e tipos variados de lipídios, dentre eles os TG apresentam-se em maior percentual (SBC, 2013; MARAIS et al., 2014). Depois de ingeridos os TG por ação de lípases pancreáticas são convertidos em ácidos graxos (AG) livres, monoglicerídeos e diglicerídeos. A

ingestão do alimento serve como estímulo para o esvaziamento da vesícula biliar, os sais biliares emulsificam os lipídios da dieta e da circulação entero-hepática formando as chamadas micelas (COHEN & ARMSTRONG, 2009; SBC, 2013; SOUSA & NAVARRO, 2013; MARAIS et al., 2014).

As micelas são agregados de lipídios macromoleculares que se formam devido a ação detergente das moléculas de ácidos biliares. Tais estruturas facilitam a movimentação e absorção dos lipídios pela borda em escova dos enterócitos. A absorção do colesterol ocorre por um canal proteico denominado, proteína Niemann – *Pick C1 – Like1* (NPC1-L1), localizado na membrana apical das células intestinais (SBC, 2013; SOUSA & NAVARRO, 2013; MARAIS et al., 2014).

Após absorção o conteúdo lipídico das micelas, principalmente os ácidos graxos são usados na síntese de QM, constituídos ainda pela APO B-48 e o componente aminoterminal da APO B100 (COHEN & ARMSTRONG, 2009; SBC, 2013). Em seguida, os QM sofrem exocitose nos vasos linfáticos sendo transportados pelo ducto torácico à circulação. Durante o tempo que permanecem na circulação sanguínea, os QM sofrem ação da lipase lipoprotéica, localizada na superfície dos capilares presentes nos tecidos adiposo e muscular. A LPL hidrolisa os TG, liberando AG, glicerol e colesterol não esterificado presente na superfície desta lipoproteína (COHEN & ARMSTRONG, 2009; MARAIS et al., 2014). Os AG liberados são captados por células musculares e adipócitos, sendo armazenados no tecido adiposo na forma de TG. Os QM remanescentes e parte dos AG serão capturados pelo fígado para síntese de VLDL (COHEN & ARMSTRONG, 2009; SBC, 2013; SOUSA & NAVARRO, 2013; MARAIS et al., 2014).

#### 4.2.2 Via Endógena

Os QM remanescentes nos hepatócitos sofrem ação de uma proteína intracelular chamada proteína de transferência de triglicerídeos microsossomal (MTP), transferindo os TG para a APO B-100. A MTP age ainda unindo as VLDL recém formadas com partículas maiores de TG. Os agregados formados podem ainda no fígado adquirir outras apolipoproteínas, como APO E, APO CI, APO CII, APO CIII, sendo então

secretados diretamente na corrente sanguínea (COHEN & ARMSTRONG, 2009; SBC, 2013; SOUSA & NAVARRO, 2013; MARAIS et al., 2014).

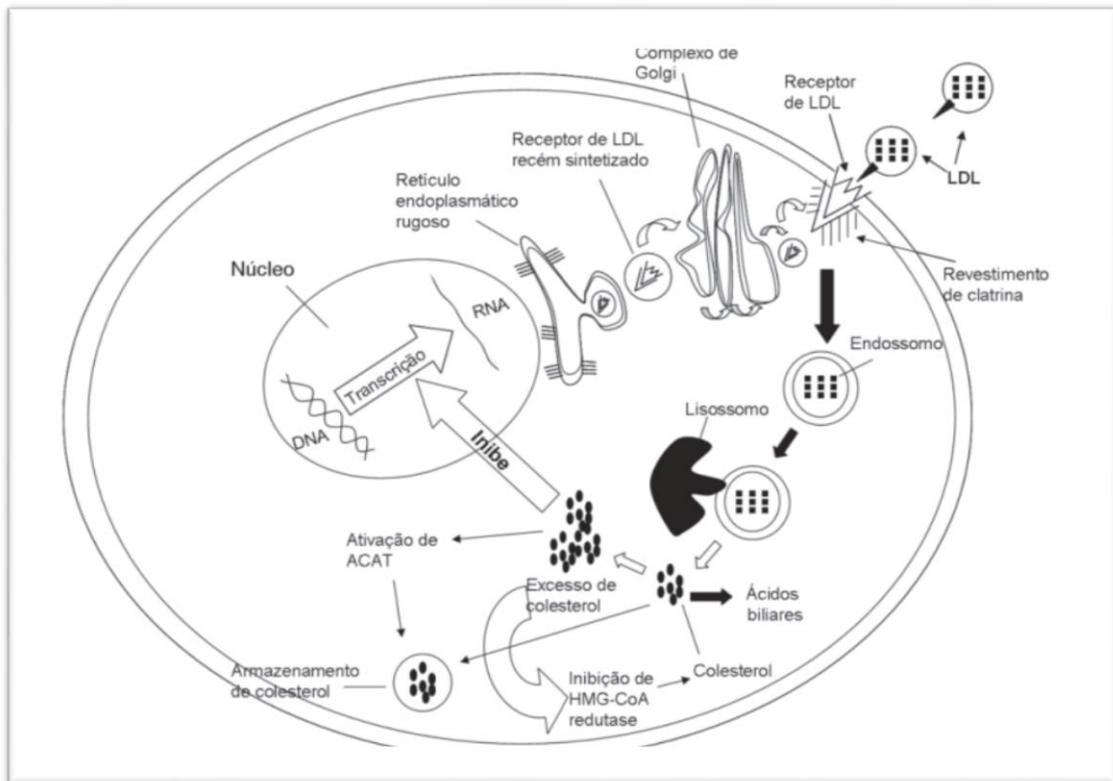
Na circulação as VLDL, assim como os QM, sofrem ação da LPL liberando AG, que são redistribuídos aos tecidos, podendo ser armazenados no tecido adiposo ou prontamente utilizados pelos músculos esqueléticos. As partículas de VLDL remanescentes originam as IDL contendo ésteres de colesterol e APO E. Do total de IDL sintetizadas 50% são depuradas pelo fígado por vias de receptores de LDL (LDL-r), enquanto a outra metade que permanece na circulação é convertida em LDL por ação da lipase triglicéride hepática (LHTG). A LHTG hidrolisam os TG do núcleo hidrofóbico das IDL, reduzindo o tamanho da partícula e permitindo a transferência da APO E para HDL. Assim as partículas de LDL terão como única apolipoproteína a APO B-100 (COHEN & ARMSTRONG, 2009; SBC, 2013; MARAIS et al., 2014).

As LDL permanecem um longo período na circulação, apresentando tempo de meia-vida de 2-4 dias, sendo as grandes responsáveis pelo transporte de colesterol do sangue até os tecidos periféricos. No interior das células o colesterol livre pode ser esterificado para depósito pela ação da enzima Acetil-CoA-colesterol Aciltransferase (ACAT) (RIFAI & WARNICK, 2006; COHEN & ARMSTRONG, 2009; SOUSA & NAVARRO, 2013). Quantidades significativas de LDL só podem ser depuradas do plasma por receptores de LDL, expressos na membrana de hepatócitos, macrófagos, linfócitos, células adrenocorticais, células gonadais e células musculares lisas. Por não conter APO E, as partículas LDL são ligantes relativamente fracos do LDL-r, o que eleva acentuadamente seu tempo de meia vida, justificando o fato de 65 a 75% do colesterol total plasmático ser de LDL (FAVERO & BYDLOWSKI, 2007; COHEN & ARMSTRONG, 2009; SOUSA & NAVARRO, 2013; MARAIS et al., 2014).

Os receptores de LDL nas células do fígado são os principais responsáveis pelo nível de colesterol no sangue e dependem da atividade da enzima hidroximetil glutaril (HMG) CoA redutase. Enzima primordial para produção intracelular do colesterol hepático, assim na falta de atividade da enzima os LDL-r capturam partículas LDL da corrente (SBC, 2013). Quando o nível intracelular do colesterol

reduz há aumento na expressão de LDL-r nos hepatócitos, ocorrendo assim maior captura das lipoproteínas LDL, IDL e VLDL circulantes. Enquanto tais partículas são hidrolisadas nas células hepáticas os receptores de LDL são reciclados e reconduzidos à superfície celular (FAVERO & BYDLOWSKI, 2007; COHEN & ARMSTRONG, 2009; SBC, 2013; SOUSA & NAVARRO, 2013; MARAIS et al., 2014).

A metabolização de LDL ocorre nos lisossomos dos hepatócitos com liberação de seu conteúdo de colesterol livre, o que irá regular os níveis de colesterol intracelular, como mostra a **Figura 2**. Esse controle ocorre por vias homeostáticas, a primeira é a inibição da enzima HMG-CoA redutase, cuja função é catalisar a etapa que limita a taxa da síntese do colesterol. A segunda via acontece pela ativação da ACAT pelo colesterol resultando num aumento da esterificação e do armazenamento do colesterol na célula. A terceira e última via ocorre pela intra-regulação de LDL-r, o que diminui ainda mais a captação de colesterol pelas células (FAVERO & BYDLOWSKI, 2007; COHEN & ARMSTRONG, 2009).



**Figura 2** - Interiorização e metabolização de LDL no hepatócito.  
 FONTE: FAVERO & BYDLOWSKI, 2007.

A pró-proteína convertase subtilisina kexina tipo 9, recentemente identificada e caracterizada, tem papel importante no metabolismo do colesterol, uma vez que é capaz de inibir a reciclagem de LDL-r. Essa protease, ao reduzir o número de receptores que retornam a superfície celular, gera o aumento dos níveis plasmáticos de LDL (HORTON et al., 2006; FERREIRA et al., 2012; URBAN et al., 2013; SBC, 2013; CORRAL, 2014; LAMBERT et al., 2014; LEREN, 2014; CHUAN-JUE et al., 2015; CUI et al., 2015).

A síntese de HDL ocorre no fígado, uma pequena porcentagem no intestino delgado e plasma, iniciando-se com a liberação de APO AI pobre em lipídios. Essa estrutura interage com a ABCA1 (*ATP-binding cassette transporter A1*), presente nas membranas dos hepatócitos e enterócitos, incorporando à APO AI, de baixo teor lipídico, pequena quantidade de fosfolipídios de membrana e colesterol não esterificado, formando-se a pré- $\beta$ -HDL que são partículas pequenas e em forma de disco (COHEN & ARMSTRONG, 2009). A ação do complexo ABCA1 é fundamental neste transporte reverso, uma vez que facilita a remoção pelas células do colesterol armazenado nas lipoproteínas de alta densidade (COHEN & ARMSTRONG, 2009; SBC, 2013).

As pré- $\beta$ -HDL são ineficazes na remoção do excesso de colesterol das membranas celulares, sendo necessário seu amadurecimento para partículas esféricas no plasma. Para essa maturação, é necessário que a lecitina colesterol acetil transferase (LCAT) se ligue as partículas em forma de disco, convertendo o colesterol em seu interior em ésteres de colesterol (COHEN & ARMSTRONG, 2009). Dessa forma, cria-se um cerne hidrofóbico transformando a pré- $\beta$ -HDL em uma partícula  $\alpha$ -HDL esférica. Posteriormente, a proteína de transferência de fosfolipídios (PLTP) age transferindo os fosfolipídios da superfície das partículas remanescentes (QM, IDL) contendo APO B para o revestimento superficial das HDL (COHEN & ARMSTRONG, 2009). A partir de tal transferência a PLTP também substitui as moléculas que são consumidas pela reação da LCAT, possibilitando que o núcleo hidrofóbico da HDL continue aumentando (COHEN & ARMSTRONG, 2009).

As HDL maduras apresentam como composição proteica principalmente APO AI e APO AII, têm tempo de meia-vida de 2-5 dias e atuam como reservatório de

apolipoproteínas intercambiáveis para o metabolismo das lipoproteínas que contêm APO B (COHEN & ARMSTRONG, 2009). No entanto, a HDL possui função primordial na homeostase do colesterol, uma vez que removem o excesso desse lipídio das células e o transportam até o fígado (COHEN & ARMSTRONG, 2009; SBC, 2013).

O colesterol recolhido pelas lipoproteínas de alta densidade é esterificado em seu interior através da enzima LCAT, que tem como cofator a APO AI. Este processo é de extrema importância para estabilização da HDL e transporte do colesterol em seu núcleo hidrofóbico (COHEN & ARMSTRONG, 2009). Após o efluxo celular de colesterol em excesso, as partículas de HDL permanecem na circulação e quando estão totalmente maduras, interagem com os receptores SR-B1, altamente expressos na membrana dos hepatócitos. Nas células não hepáticas, o receptor SR-B1 promove a saída do colesterol em excesso pela membrana para tais lipoproteínas, enquanto nas células do fígado este receptor permite a captação seletiva de lipídios contidos na HDL, com liberação da APO AI que inicia um novo ciclo do transporte reverso do colesterol ao originar novas partículas pré- $\beta$ -HDL (COHEN & ARMSTRONG, 2009).

Além de participar do transporte reverso, as HDL contribuem para a retirada dos lipídios oxidados das LDL, bem como da inibição da fixação de moléculas de adesão e de monócitos ao endotélio vascular e também da estimulação da liberação de óxido nítrico. Todos esses fatores protegem o leito vascular contra a aterogênese (COHEN & ARMSTRONG, 2009; SBC, 2013).

O efluxo de colesterol da HDL para o hepatócito é otimizado pela proteína de transferência de ésteres de colesterol (CETP) e pelas lípases hepáticas (COHEN & ARMSTRONG, 2009). A CETP promove a transferência de ésteres de colesterol da HDL madura para os cernes hidrofóbicos das lipoproteínas remanescentes em troca de uma molécula de TG, com a finalidade de transportar colesterol ao fígado (LIMA et al., 2006; COHEN & ARMSTRONG, 2009).

### 4.3 – DISLIPIDEMIAS

A dislipidemia é definida como distúrbio que altera os níveis séricos dos lipídios. Essa alteração do perfil lipídico é um dos fatores de risco para ocorrência de aterosclerose, doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, como infarto agudo do miocárdio, doença isquêmica do coração e acidente vascular cerebral (AVC) (ANVISA, 2011).

A dislipidemia é consequência de alterações metabólicas decorrentes de distúrbios em qualquer fase do metabolismo lipídico, culminando em alterações das concentrações séricas dos lipídios (SBC, 2013). A classificação deste distúrbio, por se apresentar na forma assintomática, baseia-se unicamente na dosagem sérica dos lipídios plasmáticos (CAMBRI et al., 2006; SBC, 2013). Sendo assim qualquer anormalidade no perfil lipídico é considerada uma dislipidemia, como por exemplo, concentrações anormais de colesterol total (CT), triglicérides (TG), colesterol presente na lipoproteína da alta densidade (HDLc), colesterol presente na lipoproteína de baixa densidade (LDLc) e lipoproteína (A) (PRADO & DANTAS, 2002). Os níveis anormais de lipídios favorecem o desenvolvimento da aterosclerose, principal causa das doenças cardiovasculares (CAMBRI et al., 2006; SBC, 2013).

A etiologia é a base para classificar as dislipidemias, que podem ser primárias ou secundárias. As dislipidemias primárias possuem origem genética, representando mais de 60% dos casos, sua ocorrência deve-se a uma ação conjunta de fatores ambientais e genéticos. As formas secundárias de dislipidemia representam a consequência de outras condições como doenças renais, metabólicas, endócrinas, hepatobiliares e autoimunes (MARTINEZ, 2003).

A dislipidemia primária apresenta origem genética associada a fatores externos, na maioria dos casos. Os fatores desencadeadores desse tipo de dislipidemia incluem alterações neuroendócrinas e distúrbios metabólicos (CAMBRI et al., 2006). O diagnóstico das dislipidemias primárias tem como dados importantes, além do perfil lipídico, a anamnese, quando confirma a presença de história familiar de dislipidemia ou doença aterosclerótica na família (MARTINEZ, 2003).

Segundo dados da Sociedade Brasileira De Cardiologia (2013), as dislipidemias primárias podem ser classificadas de acordo com o seu genótipo ou fenótipo, por meio de análises bioquímicas. A classificação genotípica divide as dislipidemias em monogênicas, causadas por mutação de um único gene, e poligênicas, causadas pela ocorrência de mutações em mais de um gene, que isoladamente não seriam de grande repercussão. Para a classificação fenotípica devem-se considerar os valores de CT, LDLc, TG e HDLc, nela existem quatro tipos principais bem definidos:

- Hipercolesterolemia Isolada: apresenta níveis séricos elevados apenas do LDL ( $\geq 160$  mg/dL).
- Hipertrigliceridemia Isolada: níveis plasmáticos elevados apenas de TG ( $\geq 150$  mg/dL), o que reflete em um aumento do número e/ou volume de lipoproteínas ricas em TG, como VLDL, IDL e QM.
- Hiperlipidemia Mista: elevação dos níveis sanguíneos de LDL ( $\geq 160$  mg/dL) e TG ( $\geq 150$  mg/dL).
- HDL baixo: redução dos níveis plasmáticos de HDL (homens  $< 40$  mg/dL e mulheres  $< 50$  mg/dL) isolada ou em associação ao aumento de LDL ou de TG.

O acúmulo de QM e/ou de VLDL no plasma resulta em hipertrigliceridemia e deve-se a diminuição da hidrólise dos TG destas lipoproteínas pela lipase lipoproteica ou do aumento da síntese de VLDL (COHEN & ARMSTRONG, 2009). Alterações genéticas das enzimas ou apolipoproteínas relacionadas com estas lipoproteínas podem resultar em ambas alterações metabólicas, aumento de síntese ou redução da hidrólise. Níveis plasmáticos elevados de lipoproteínas ricas em colesterol como a LDL resultam em hipercolesterolemia. Este acúmulo pode ocorrer por mutações monogênicas, em particular por defeito no gene do LDL-r ou no gene da APO B100 (MARTINEZ, 2004; CAMBRI et al., 2006; COHEN & ARMSTRONG, 2009).

Centenas de mutações do LDL-r já foram detectadas em portadores de hipercolesterolemia familiar (HF), algumas resultam na redução de sua expressão na membrana; outras, em deformações na sua estrutura e função (CAMBRI et al., 2006). Mutação no gene que codifica a APO B100 pode também causar

hipercolesterolemia por meio do bloqueio da interação da LDL ao receptor celular (CAMBRI et al., 2006). Mais comumente, a hipercolesterolemia resulta de mutações em múltiplos genes relacionados com o metabolismo lipídico, as hipercolesterolemias poligênicas. Nestes casos, a interação entre fatores genéticos e ambientais determina o fenótipo do perfil lipídico (MARTINEZ, 2004; CAMBRI et al., 2006; COHEN & ARMSTRONG, 2009).

As dislipidemias secundárias representam a consequência de outras condições, como diabetes mellitus, alcoolismo, síndrome nefrótica, insuficiência renal crônica, hipotireoidismo, hepatopatias e administração de fármacos. Cumpre também ressaltar a influência de outros fatores que podem estar relacionados ao estilo de vida e ao comportamento como, por exemplo, dieta enriquecida em gordura saturada e sedentarismo (MARTINEZ, 2004; CAMBRI et al., 2006).

A III Diretrizes Brasileiras de Dislipidemia afirma que a classificação recomendada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) é a classificação modificada de Fredrickson, classificação fenotípica que utiliza como critério diferencial a lipoproteína predominante aumentada associado a concentrações elevadas de colesterol e/ou triglicérides, não sendo considerado o HDL, como demonstrado no **Quadro 1** (SBC 2001; FAULHABER et al., 2009). Essa não é uma classificação etiológica de doença e não diferencia hiperlipidemias primárias de secundárias, porém tem sido útil para caracterização de anormalidades das lipoproteínas. Permite diferenciar quando a elevação de TG é procedente de fontes alimentares (TG contidos nos QM) ou de partículas ricas em TG de origem endógena (VLDL produzida pelo fígado - por exemplo, em indivíduos com alta ingestão de carboidratos) (FAULHABER et al., 2009). Porém, estabelecer o fenótipo das lipoproteínas plasmáticas, não substitui o diagnóstico da etiologia da dislipidemia. A classificação de Fredrickson tem por base a separação eletroforética e/ou por ultracentrifugação das frações lipoprotéicas (SBC, 2001).

**Quadro 1 - Classificação modificada de Fredrickson e recomendada pela OMS**

Tipo	Colesterol Total	LDL	Triglicerídeos	Anormalidade das lipoproteínas	Causas Primárias	Causas Secundárias
I	Elevado	Baixa ou Normal	Elevado	Excesso de Quilomícrons	Deficiência de LPL Deficiência de APO CII Hipercolesterolemia familiar	Lúpus Eritematoso Sistêmico
II a	Elevado ou Normal	Elevada	Normal	Excesso de LDL	Hipercolesterolemia familiar	Hipotireoidismo
II b	Elevado	Elevada	Elevado	Excesso de LDL e VLDL	Hiperlipemia familiar combinada	Síndrome Nefrótica Diabetes e Obesidade
III	Elevado	Baixa ou Normal	Elevado	Excesso de quilomícrons e IDL	Familiar tipo III hiperlipoproteinemia	Hipotireoidismo, Diabetes e Obesidade
IV	Elevado ou Normal	Normal	Elevado	Excesso de VLDL	Familiar combinada Hiperlipidemia familiar hipertrigliceridemia	Diabetes e Doença Renal Crônica
V	Elevado	Normal	Elevado	Excesso de quilomícrons e VLDL	Hipertrigliceridemia Familiar Deficiência de APO C	Álcool, Diurético e $\beta$ bloqueador

Fonte: SBC, 2013.

Na maioria dos pacientes, as dislipidemias ocorrem de forma silenciosa, sem sintomas aparentes. Assim, a base do diagnóstico torna-se o perfil lipídico, que segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia (2013), é composto pelas medições de CT, TG, HDLc e, quando possível, o colesterol não HDL. A avaliação dos níveis de lipídeos irão repercutir na decisão clínica, fornecendo subsídios para que o clínico atue adequadamente. Para confirmação de qualquer alteração no perfil lipídico do paciente deve-se adotar como referência os valores contidos no **Quadro 2** para qualquer tipo de lipídio (SBC, 2013).

**Quadro 2** - Valores de referência do perfil lipídico em adultos maiores de 20 anos.

LÍPIDES	VALORES (mg/dL)	CATEGORIA
CT	< 200	Desejável
	200 – 239	Limítrofe
	≥ 240	Alto
LDL	< 100	Ótimo
	100 – 129	Desejável
	130 – 159	Limítrofe
	160 – 189	Alto
	≥ 190	Muito Alto
HDL	> 60	Desejável
	< 40	Baixo
TG	< 150	Desejável
	150 – 200	Limítrofe
	200 – 499	Alto
	≥ 500	Muito alto
Colesterol não – HDL	< 130	Desejável
	130 – 159	Limítrofe
	160 – 189	Alto
	190	Muito alto

Fonte: SBC, 2013.

#### 4.4 – TRATAMENTO DE DISLIPIDEMIAS

A terapêutica de dislipidemias tem objetivo fundamental à prevenção primária e secundária da DAC e da doença aterosclerótica cerebrovascular e periférica. Inicialmente devem-se adotar mudanças individuais no estilo de vida, não sendo alcançado o objetivo de reduzir os níveis plasmáticos de lipídios deve-se considerar a introdução de drogas isoladas ou associadas com a manutenção da dietoterapia (SCHULZ, 2006; SBC, 1999; SBC, 2013).

O tratamento não farmacológico deve ser iniciado com mudanças individualizadas no estilo de vida, que compreendem hábitos alimentares saudáveis, perda de peso e manutenção do peso ideal, prática regular de exercício físico aeróbico, cessação do tabagismo e promoção do equilíbrio emocional (SBC, 1999). Todavia, a terapêutica não farmacológica depende da adesão desse novo estilo de vida, assim boas técnicas para incentivo na mudança de comportamento dietético são fundamentais e devem seguir as preferências alimentares do paciente, mantendo uma composição nutricional balanceada e um paladar agradável. Para eficácia desse tratamento deve ser considerada ainda a influência genética (SCHULZ, 2006; SBC, 2013).

O paciente deve ser orientado de como selecionar o alimento, sua quantidade e também sobre seu modo de preparo, propondo possíveis substituições para os alimentos. A V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose (2013) recomenda alimentos para redução da hipercolesterolemia, como mostrado no **Quadro 3**.

**Quadro 3** - Recomendação Alimentar para tratamento de Dislipidemias

	PREFERIR	CONSUMIR COM MODERAÇÃO	OCASIONALMENTE EM POUCA QUANTIDADE
Cereais	Pão integral	Pão refinado, arroz e massas, biscoitos, cereais açucarados	Pães doces, bolos, tortas, croissants
Vegetais	Vegetais crus e cozidos		Vegetais preparados na manteiga ou creme
Legumes	Todos, incluindo soja e proteína de soja		
Frutas	Frescas e congeladas	Frutas secas, geleias, compotas, sorvetes	
Doces e adoçantes	Adoçantes não calóricos	Mel, chocolates e doces	Bolos e sorvetes
Carnes e peixes	Peixe magro e oleoso, frango sem a pele	Cortes de carne bovina magra, carne de porco, frutos do mar	Salsicha, salame, toucinho, costela, vísceras
Alimentos lácteos e ovos	Leite e iogurte desnatados, clara de ovos	Leite semidesnatado, queijos brancos e derivados magros	Queijos amarelos e cremosos, gema de ovo, leite e iogurte integrais
Molhos para temperar e cozinhar	Vinagre, ketchup, mostarda, molhos sem gordura	Óleos vegetais, margarinas leves, molhos de salada, maionese	Manteiga, margarinas sólidas, gorduras de porco e trans, óleo de coco
Nozes e sementes		Todas	Coco
Preparo dos alimentos	Grelhados, cozidos e no vapor	Assados e refogados	Fritos

Fonte: SBC, 2013.

A combinação de dieta com baixo teor de gorduras saturadas associadas a exercícios físicos reduzem em 7-18% CT, 7-15% LDLc e 4-18% TG e resultam em um aumento de 5-14% de HDLc (VARADY, 2005). No entanto, em alguns pacientes as recomendações dietéticas não são suficientes para induzir uma diminuição eficaz nas concentrações de colesterol não HDL, assim não reduz o risco cardiovascular (SCHULZ, 2006).

Segundo a IV Diretriz Brasileira de Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose (2007) se após 3 ou 6 meses do início das mudanças no estilo de vida não forem alcançadas as metas terapêuticas (redução de CT, LDLc e TG e aumento de HDLc) deve-se instituir o tratamento farmacológico. Contudo, para obtenção de níveis adequados de lipídeos é importante ocorrer a associação dos fármacos ao tratamento não-farmacológico (MARTINEZ, 2003; SBC, 2007).

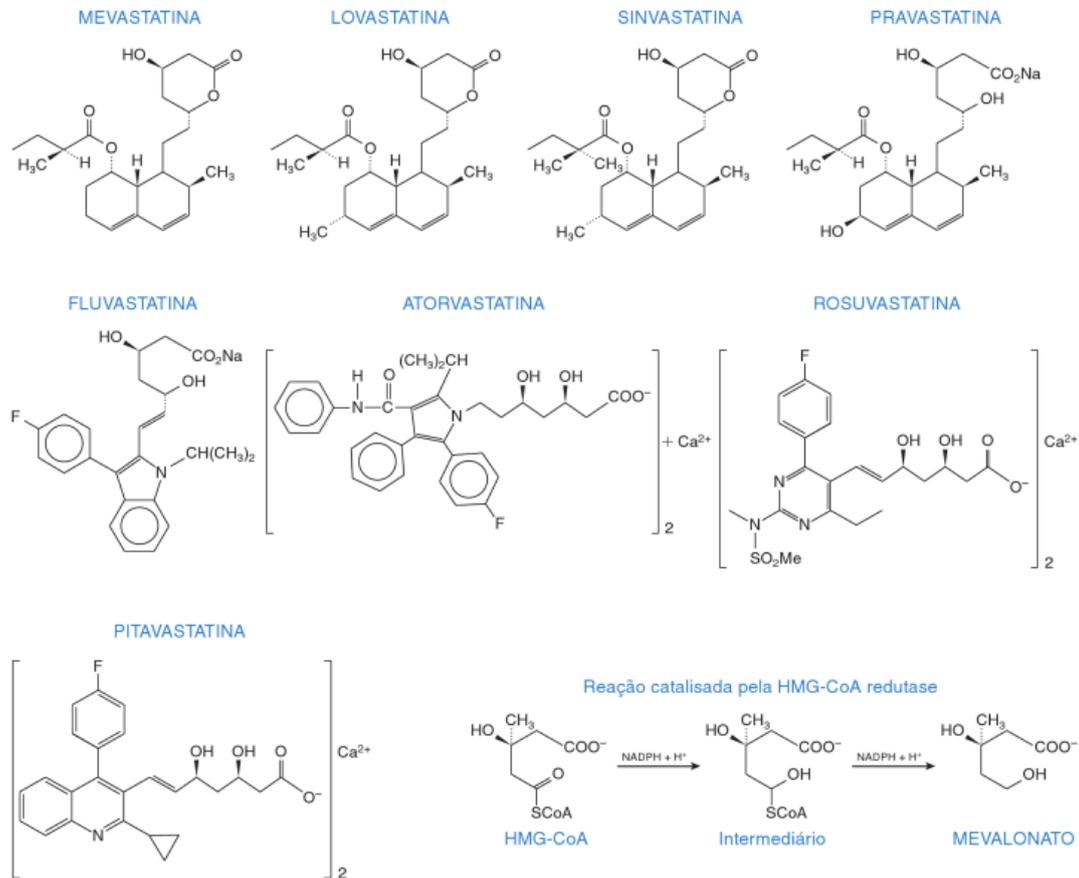
A terapia farmacológica para redução dos níveis plasmáticos de lipídios é uma abordagem para o tratamento das dislipidemias. Nos últimos vinte anos, avanços notáveis foram obtidos com o desenvolvimento de hipolipemiantes com potenciais crescentes para redução da hipercolesterolemia (SBC, 2013). Os mecanismos de ação desses fármacos são variados e incluem alterações da síntese lipoprotéica, do metabolismo intravascular das lipoproteínas e da sua depuração (MARTINEZ, 2003; MAHLEY & BERSOT, 2006; SCHULZ, 2006; RANG & DALE, 2011).

#### 4.4.1 – Inibidores da HMG-Coa redutase

A biossíntese hepática do colesterol tem como etapa limitante a conversão do 3 – hidróxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) em ácido mevolâmico pela enzima HMG-CoA redutase, como representado na **Figura 3**. O grupo das estatinas são inibidores específicos e reversíveis desta enzima, pois apresentam em sua estrutura uma porção semelhante ao ácido mevalônico. A redução da síntese hepática do colesterol supra-regula a síntese dos receptores de LDL, aumentando a remoção de partículas de LDL do plasma para as células do fígado. Assim, o principal efeito bioquímico das estatinas é a redução de LDLc no sangue (MARTINEZ, 2003; MAHLEY & BERSOT, 2006; SCHULZ, 2006; RANG & DALE, 2011; SBC, 2013). Também há redução de TG, devido ao aumento da expressão de LDL-r e, conseqüentemente, pela remoção de lipoproteínas ricas em triglicérides do plasma e aumento de HDLc devido um conjunto de efeitos que inclui estímulo à síntese de APO AI, ABCA1 e ABCG1 (ATP *binding cassette* G1) e inibição da síntese de CETP (MAHLEY & BERSOT, 2006; RANG & DALE, 2011; SBC, 2013).

Porém, nos estudos de prevenção primária ou secundária com estatinas, a variação do HDLc ou TG não influenciou a redução de eventos CV (MAHLEY & BERSOT,

2006; RANG & DALE, 2011; SBC, 2013). O mecanismo secundário das estatinas é reduzir a produção hepática de partículas contendo APO B em decorrência da síntese diminuída do colesterol (MAHLEY & BERSOT, 2006; SCHULZ, 2006).



**Figura 3** - Estrutura química das estatinas e a reação catalisada pela enzima HMG-CoA redutase  
 FONTE: MAHLEY & BERSOT, 2006.

O efeito predominante das estatinas é a redução plasmática de LDLc, porém elas atuam reduzindo a formação de mevalonato e de radicais isoprenil, atenuando a ativação de proteínas fundamentais à resposta inflamatória e à biodisponibilidade de óxido nítrico. Tudo isso melhora a função endotelial, reduz a inflamação vascular e agregação plaquetária, aumenta a neovascularização em tecido isquêmico e a fibrinólise, além de estabilizar a placa aterosclerótica (SCHULZ, 2006; RANG & DALE, 2011; SBC, 2013). Estudos clínicos comprovam que para cada 40 mg/dL de redução do LDLc com estatinas ocorre redução da mortalidade por todas as causas em 10%, refletindo em grande parte a redução no número de mortes por DAC (menos 20%). Com base nestas evidências, o uso de estatina é a primeira opção para terapias de prevenção primária à DAC (SCHULZ, 2006; SBC, 2013).

As estatinas são hoje consideradas os medicamentos de primeira escolha para o tratamento de hipercolesterolemia. Atualmente tem-se como representante do grupo lovastatina, sinvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina e rosuvastatina, as duas últimas são inibidores de ação prolongada (SBC, 1999; SCHULZ, 2006; MARTINEZ, 2003; RANG & DALE, 2011). A obtenção desses fármacos ocorre por métodos diversificados, por exemplo, a lovastatina, a sinvastatina e a pravastatina são metabólitos fúngicos ou derivados destes, enquanto a fluvastatina e a atorvastatina são totalmente sintéticas. A forma em que são administradas também é diferente, a lovastatina e a sinvastatina são ingeridas como lactonas inativas que necessitam de hidrólise hepática para obterem ação farmacológica, sendo consideradas pró-fármacos; já as outras estatinas são administradas na forma ativa (MARTINEZ, 2003).

A administração ocorre por via oral, distribuem-se seletivamente pelo fígado, e são excretadas principalmente pelas fezes (83%) e urina (10%). Sua ação resulta numa redução de aproximadamente 30% do CT, entre 20 - 40% de LDLc e de 20% de TG e VLDL, além de aumentar em até 10% HDLc (SBC, 1999; SCHULZ, 2006). As estatinas são bem toleradas, porém em cerca de 2% dos pacientes podem desencadear efeitos adversos como mialgia, desconforto gastrointestinal, elevação das concentrações plasmáticas de enzimas hepáticas (transaminases) e creatinocinase (CK), insônia e *rash* cutâneo. Efeitos adversos mais graves são raros, incluem miosite grave (rabdomiólise) e angioedema. Existe contra indicação para gestantes, lactantes e doentes hepáticos (SBC, 1999; RANG & DALE, 2011; SBC, 2013).

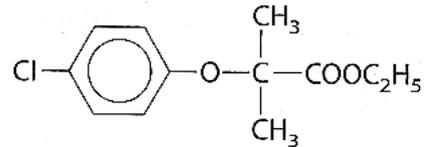
#### 4.4.2 – Fibratos

O ácido fibríco é o precursor dos fármacos desta classe, que incluem o clofibrato, o bezafibrato, o ciprofibrato, o etofibrato, a genfibrozila e o fenofibrato. O primeiro a ser amplamente utilizado foi clofibrato, nos Estados Unidos na década de 60. Porém, na década seguinte, devido aumento na mortalidade por colelitíase relacionada com o uso deste fármaco, houve uma redução em seu uso (MAHLEY & BERSOT, 2006; SCHULZ, 2006; CATAPANO et al., 2014). São os fármacos de escolha para o

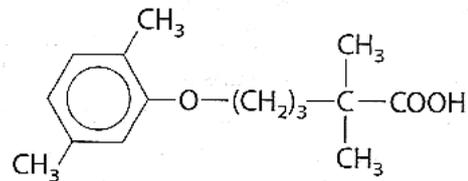
tratamento da hipertrigliceridemia grave (SCHULZ, 2006; SBC, 2007; CATAPANO et al., 2014). A fórmula estrutural dos análogos do ácido fíbrico pode ser visualizada na

**Figura 4.**

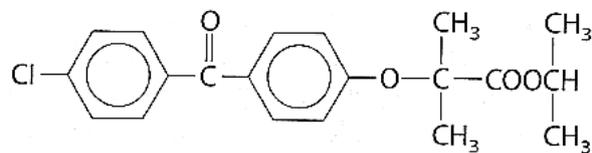
CLOFIBRATO



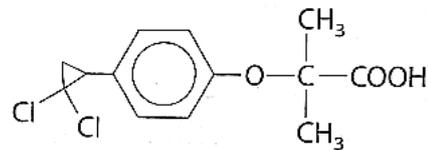
GENFIBROZILA



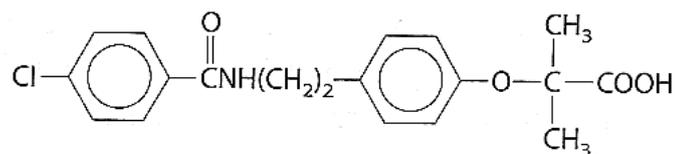
FENOFIBRATO



CIPROFIBRATO



BEZAFIBRATO



**Figura 4 -** Fórmula estrutural dos análogos do ácido fíbrico.  
 FONTE: MAHLEY & BERSOT, 2006.

O mecanismo de ação dos fibratos no metabolismo lipídico é explicado por sua estimulação dos receptores nucleares que estimulam os peroxissomas alfa, os conhecidos PPAR- $\alpha$ . Assim, ocorre um aumento da produção e da ação da lipase lipoprotéica e redução da APO CIII, mecanismos estes, que estimulam a lipólise dos TG das partículas VLDL e dos QM. Ainda atuam diminuindo a síntese das VLDL, pois reduzem a produção dos TG devido ao estímulo da beta oxidação dos ácidos graxos no fígado, pois a ativação dos PPAR- $\alpha$  pelo fibrato ativa uma série de genes ligados à hidrólise dos TG (lipase lipoprotéica e apolipoproteína CIII), degradação e síntese de AG e HDL (SBC, 2013). A metabolização dos ácidos graxos liberados dos TG é aumentada pela ação dos fibratos sobre a expressão da carnitina palmitoil transferase I na membrana interna da mitocôndria, além de atuarem no mecanismo enzimático necessário para  $\beta$ -oxidação dos AG (SBC, 1999; MARTINEZ, 2003; SCHULZ, 2006; KATSIKI et al., 2013).

Os fármacos deste grupo reduzem acentuadamente o VLDL circulante culminando em uma redução entre 25-50 % dos TG, redução modesta de 10% de LDLc e em aumento de aproximadamente 10-15 % de HDLc. Induzem ainda uma redução significativa dos níveis plasmáticos de lipoproteínas remanescentes, altamente aterogênicas, sendo neste quesito mais eficientes que as estatinas. Além dos efeitos sobre as lipoproteínas, essa classe de fármacos reduz a proteína C-reativa (PCR) e o fibrinogênio plasmático, aumenta a tolerância à glicose e inibe a inflamação da musculatura lisa vascular por inibição da expressão do fator de transcrição nuclear kB (NFkB), ações de grande interesse, embora não se saiba se elas são clinicamente importantes (SCHULZ, 2006; RANG et al., 2011; KATSIKI et al., 2013).

Os fibratos são administrados por via oral geralmente durante as refeições, sendo absorvidos rapidamente pelo intestino e excretados pela urina. Sua atividade se inicia após o quinto dia de tratamento (SBC, 1999; MARTINEZ, 2003; MAHLEY & BERSOT, 2006; KATSIKI et al., 2013; CATAPANO et al., 2014). São fármacos bem tolerados, porém podem provocar sintomas gastrointestinais (náuseas, vômitos, dores abdominais, diarreia) e também tonturas, cefaleia, insônia, colestase, prurido, urticária, dores musculares, astenia e miosite ((SBC, 1999; MARTINEZ, 2003). Podem induzir leucopenia e aumento de enzimas hepáticas e CPK (creatinofosfocinase) e creatina. Em geral, tais efeitos adversos aparecem nos

primeiros meses de uso e desaparecem mesmo sem a interrupção ou mudança de posologia. Existe contraindicação para pacientes com alteração na função renal e hepática, litíase biliar e em gestantes ou lactantes (MAHLEY & BERSOT, 2006; KATSIKI et al., 2013; CATAPANO et al., 2014).

Casos de rabdomiólise têm sido descritos com o uso da associação de estatinas com fibratos, particularmente entre sinvastatina e genfibrozila. Os pacientes que usam essa combinação devem ser alertados e acompanhados em intervalos de três meses com anamnese e determinação da CK, até a estabilização. Os fibratos podem potencializar os efeitos de dicumarínicos ao ativar o fator tecidual, do fibrinogênio e o inibidor do ativador do plasminogênio (PAI-1), requerendo monitorização da anticoagulação após introdução deste fármaco (SBC, 2013).

#### 4.4.3 – Inibidores da absorção do colesterol

A ezetimiba é um agente do grupo das azetidionas que inibe seletivamente a absorção do colesterol pelos enterócitos no intestino delgado, levando a um menor aporte de colesterol ao fígado, o que gera aumento na expressão dos receptores de LDL (SCHULZ, 2006; RANG et al., 2011; PHAN et al., 2012; SBC, 2013; CATAPANO et al., 2014).

A ação da ezetimiba e de seu metabólito ativo glicuronídeo ocorre no duodeno, onde inibe a absorção do colesterol pelo bloqueio da proteína transportadora NPC1L1 nas micro-vilosidades dos enterócitos, sem afetar a absorção de vitaminas lipossolúveis, triglicerídeos e ácidos biliares (SCHULZ, 2006; RANG et al., 2011; PHAN et al., 2012; SBC, 2013). A menor absorção do colesterol pelo intestino reduz o teor de colesterol fornecido ao fígado por intermédio dos QM, o que estimula a expressão de genes hepáticos que regulam a expressão do receptor de LDL e a biossíntese de colesterol. O aumento da expressão de LDL-r reduz o nível plasmático de LDLc de 10% a 25% (MAHLEY & BERSOT, 2006; RANG et al., 2011; PHAN et al., 2012; SBC, 2013).

A ezetimiba é administrada por via oral em dose única de 10 mg ao dia. Pode ser utilizada com ou sem alimentos, a qualquer hora do dia. Sua absorção ocorre no

intestino, local onde é metabolizada produzindo um metabólito ativo que penetra na recirculação entero-hepática (SBC, 2007; RANG& DALE, 2011). As concentrações máximas são encontradas 1-2 horas após a administração e seu tempo de meia-vida é de cerca de 22 horas, aproximadamente 70% da dose administrada é excretada nas fezes (MAHLEY & BERSOT, 2006; SBC, 2007; RANG& DALE, 2011; PHAN et al., 2012). É em geral bem tolerada, mas podem gerar diarreia, dor abdominal ou cefaleia, em casos raros houve relato de *rach* cutâneo e angioedema (SBC, 2007; RANG& DALE, 2011).

A interação medicamentosa significativa refere-se à inibição da absorção da ezetimiba quando administrada simultaneamente com os sequestradores de ácido biliares, que diminuem acentuam o efeito gerado pelo fármaco. Não deve ser administrada durante a gestação e lactação (MAHLEY & BERSOT, 2006; SBC, 2007; RANG& DALE, 2011; PHAN et al., 2012).

#### 4.4.4 – Sequestradores de ácidos biliares

Classe representada pela colestiramina, colestipol e colesevelam, porém, no Brasil, somente a colestiramina está disponível. São resinas de troca iônica, que possuem cargas altamente positivas e se ligam a ácidos biliares de carga negativa (MAHLEY & BERSOT, 2006; SBC, 2013). Aproximadamente 95% dos ácidos biliares são reabsorvidos para a recirculação enterohepática e apenas uma pequena quantidade é excretada nas fezes. Porém estas resinas sequestram ácidos biliares no intestino e impedem a sua reabsorção e circulação enterohepática (MAHLEY & BERSOT, 2006; SBC, 2013; ZEMA, 2012; CATAPANO et al., 2014). Tais moléculas trocam o íon cloreto por ácidos biliares negativamente carregados, impedindo absorção dos mesmos, e resultando na excreção dos mesmos e conseqüentemente uma depleção do reservatório de ácidos biliares e aumento na síntese hepática destes. Dessa forma, ocorre redução dos níveis de colesterol no fígado, estimulando a produção de receptores de LDL, o que aumenta a depuração de LDL e reduz os níveis séricos das lipoproteínas de baixa densidade (MAHLEY & BERSOT, 2006; SBC, 2013; ZEMA, 2012; CATAPANO et al., 2014).

Em geral, provocam pequeno aumento de TG (10-20 %) por aumentar a síntese de VLDL, pois seu uso faz com que a conversão hepática do colesterol plasmático em ácidos biliares aumente compensatoriamente. Assim, não são adequados para pacientes com hipertrigliceridemia. Podem aumentar cerca de 8% as HDLc, provavelmente devido maior ativação de LCAT. Constituem uma alternativa para pacientes intolerantes as estatinas; podem ser associados às estatinas para acentuar a redução de LDLc (SBC, 1999; ZEMA, 2012; SBC, 2013).

Tais fármacos são administrados por via oral em devendo prepará-los 30 minutos antes da administração, os principais efeitos colaterais das resinas são constipação (até 25%) e aumento dos TG em indivíduos com hipertrigliceridemia acentuada (> 400 mg/dL); podendo ocorrer ainda náuseas, dores abdominais, e raramente esteatorreia. A colestiramina pode ser usada em crianças, sendo a única liberada para mulheres no período reprodutivo sem método anticoncepcional efetivo, isto é, passíveis de gravidez (SCHULZ, 2006; RANG & DALE, 2011; ZEMA, 2012; SBC, 2013).

Esses fármacos por realizarem troca iônica podem se ligar a outros medicamentos utilizados concomitantemente, reduzindo assim a sua absorção. Alguns medicamentos que sofrem interferência com a administração simultânea de resinas são: tiazidas, furosemida, propranolol, levotiroxina, digoxina, varfarina e estatinas. Portanto deve ser estabelecido intervalo de uma hora antes ou três horas depois das resinas (MAHLEY & BERSOT, 2006; RANG & DALE, 2011; ZEMA, 2012).

#### 4.4.5 – Ácido nicotínico (Niacina)

O ácido nicotínico ou niacina é uma vitamina hidrossolúvel do complexo B, sendo ela a base mais antiga dos tratamentos de dislipidemias. Para essa finalidade são necessárias doses mais elevadas do que as necessárias para seus efeitos de vitamina. Ela modifica favoravelmente todas as principais frações lipídicas, sendo o único agente hipolipemiante que diminui a lipoproteína (a), e a droga mais eficaz na elevação dos níveis de HDLc (SANTOS, 2005; MAHLEY & BERSOT, 2006; SCHULZ, 2006; JONES et al., 2011; RANG et al., 2011; CATAPANO et al., 2014).

A ação hipolipemiante da niacina ocorre no tecido adiposo periférico, leucócitos e células de Langerhans por meio de sua ligação com um receptor específico ligado à proteína G, o GPR109A. A ativação da GPR109A diminui a liberação de AG livres na circulação, devido inibição das lipases hormônios sensitivos nos adipócitos. Ao mesmo tempo, a niacina reduz a síntese hepática de TG ao inibir a atividade da enzima diacilglicerol aciltransferase-2 (DGAT-2) nos microsossomos dos hepatócitos. O resultado destas ações são a menor disponibilidade de TG intra-hepático e, por consequência, o aumento no catabolismo de APO B e menor secreção de VLDL e LDL. Indiretamente, ocorrem redução de 26% da Lp(a), redução 5-25% de LDLc e de 20-50% TG, além de aumentar em até 30% do HDLc (SCHULZ, 2006; JONES et al., 2011; SBC, 2013; CATAPANO et al., 2014).

O tratamento deve ser iniciado com dose diária de 500 mg ao dia de niacina com aumento gradual, em geral para 750 mg e depois para 1000 mg, com intervalo de 4 semanas entre cada aumento de dose, como consta na IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose (2007). O efeito colateral mais comum é o enrubescimento cutâneo, podendo incluir ainda cefaleia, efeitos gastrointestinais, hepatotoxicidade, ativação de úlcera peptídica, hiperglicemia e redução da sensibilidade à insulina e aumento de ácido úrico (MAHLEY & BERSOT, 2006; SCHULZ, 2006; JONES et al., 2011; RANG & DALE, 2011; CATAPANO et al., 2014). O rubor facial é o efeito colateral mais frequente das formas de liberação rápida, podendo ser reduzido com o uso de aspirina uma hora antes da tomada ou pelo uso da forma de liberação intermediária (SANTOS, 2005).

#### 4.4.6 – Ácidos Graxos ômega 3

Os ácidos graxos ômega-3 ( $\omega$ -3) são uma alternativa para o tratamento de hipertrigliceridemia em pacientes resistentes aos fibratos, niacina ou estatinas. Eles são triglicerídeos poli-insaturados derivados do óleo de peixes e de certas plantas e nozes. Tanto o ácido docosa-hexaenoico (DHA) quanto o ácido eicosapentaenoico (EPA) estão presentes nos óleos de peixe, mas os óleos de origem vegetal contêm principalmente o ácido alfa-linolênico (ALA) (RANG & DALE, 2011; SBC, 2013; WEINTRAUB, 2013).

Quando ingeridos em altas doses (4 a 10g ao dia) eles reduzem os TG e aumentam discretamente o HDLc, podendo, entretanto, aumentar o LDLc, porém seu mecanismo de ação ainda é desconhecido. Possuem também outros efeitos potencialmente importantes como a inibição da função plaquetária, prolongamento do tempo de sangramento, efeitos anti-inflamatórios e redução do fibrinogênio plasmático (SBC, 2007; RANG & DALE, 2011; WEINTRAUB, 2013).

#### **4.5 NOVOS ALVOS FARMACOLÓGICOS PARA TRATAMENTO DE DISLIPIDEMIAS**

O tratamento das dislipidemias com as estatinas e com os fibratos, entre outras drogas hipolipemiantes, demonstra redução de eventos cardiovasculares em pacientes de alto, médio e baixo risco, tornando essas medicações a primeira escolha para o tratamento dessas anormalidades (SCHULZ, 2006; RANG & DALE, 2011; SBC, 2013; URBAN et al., 2013). No entanto, vários estudos epidemiológicos mostram que uma expressiva proporção de pacientes ainda não é adequadamente tratada com os fármacos atuais, dentre os diversos fatores destacam-se a não adesão ao tratamento até as condições ligadas às limitações na eficácia ocasionada pela intolerância, pela interação com outros fármacos e também pelos efeitos adversos dos hipolipemiantes. Dessa forma, cria-se uma lacuna terapêutica na qual esses fatores impedem um grande número de pacientes de se beneficiarem de tais tratamentos (MAGALHÃES et al., 2004; MCKENNEY, 2004; URBAN et al., 2013)

Por isso, torna-se evidente a necessidade de drogas mais eficazes e efetivas para modificar este cenário. A pesquisa farmacológica tem se intensificado na obtenção de novos fármacos, com a finalidade de permitir que um maior número de pacientes possa alcançar os objetivos terapêuticos preconizados pelas diretrizes. Assim, pretende-se reverter ou ao menos atenuar as altas taxas de mortalidade por doenças cardiovasculares (MAGALHÃES et al., 2004; URBAN et al., 2013).

Nesse sentido, inúmeras pesquisas farmacológicas hoje se destinam em descobrir novos alvos terapêuticos para o tratamento de dislipidemias. Existem grupos trabalhando com a inibição da proteína de transferência de éster de colesterol, que é responsável pela transferência de ésteres de colesterol da HDL para lipoproteínas

que contêm APO B, em troca equimolar por triglicérides. A inibição da CETP aumenta a concentração de colesterol na HDL e a diminui nas lipoproteínas que contêm APO B, incluindo VLDL e LDL; porém resultados destes estudos devem esclarecer se há benefício cardiovascular com a inibição da CETP (SBC, 2013).

Outros grupos pesquisam sobre inibidores da proteína de transferência microssomal de triglicérides, que é responsável pela transferência de triglicérides para a apolipoproteína B nos hepatócitos durante a síntese de VLDL. Dessa forma, a inibição farmacológica da MTP é uma estratégia para redução dos níveis de colesterol e triglicérides plasmáticos. Não existe até o momento comprovação sobre a segurança e eficácia desses fármacos na redução de eventos cardiovasculares (SBC, 2013).

Algumas pesquisas se destinam ao uso de oligonucleotídeos *antisense* para o gene da APO B100, ao inibirem a síntese dessa apolipoproteína reduzem as concentrações plasmáticas de VLDL, LDL e Lp(A) (SBC, 2013).

Com a descoberta do papel da pró-proteína convertase subtilisina kexina tipo 9 no metabolismo lipídico, o foco da comunidade científica volta-se para a referida proteína como um novo alvo farmacológico para tratar dislipidemias, uma vez que a PCSK-9 inibe o processo de reciclagem dos receptores de LDL, dessa forma reduzindo o número de LDL-r expressos na superfície celular o que culmina no aumento dos níveis séricos de LDLc (SBC, 2013; CORRAL 2014).

#### **4.6 PRÓ-PROTEÍNA CONVERTASE SUBTILISINA KEXINA TIPO 9 - PCSK9**

A PCSK9 foi descoberta no ano de 2003, pelo pesquisador Seidah, e inicialmente nomeada de neuronal apoptose-reguladora convertase 1 (NARC-1). Tal proteína pertence a família proproteína convertase, sendo o nono membro da mesma, por tal motivo foi nomeada como PCSK9 (SEIDAH et al., 2003; HORTON et al., 2006; FERREIRA et al., 2012; URBAN et al., 2013; CORRAL, 2014; GUO et al., 2014).

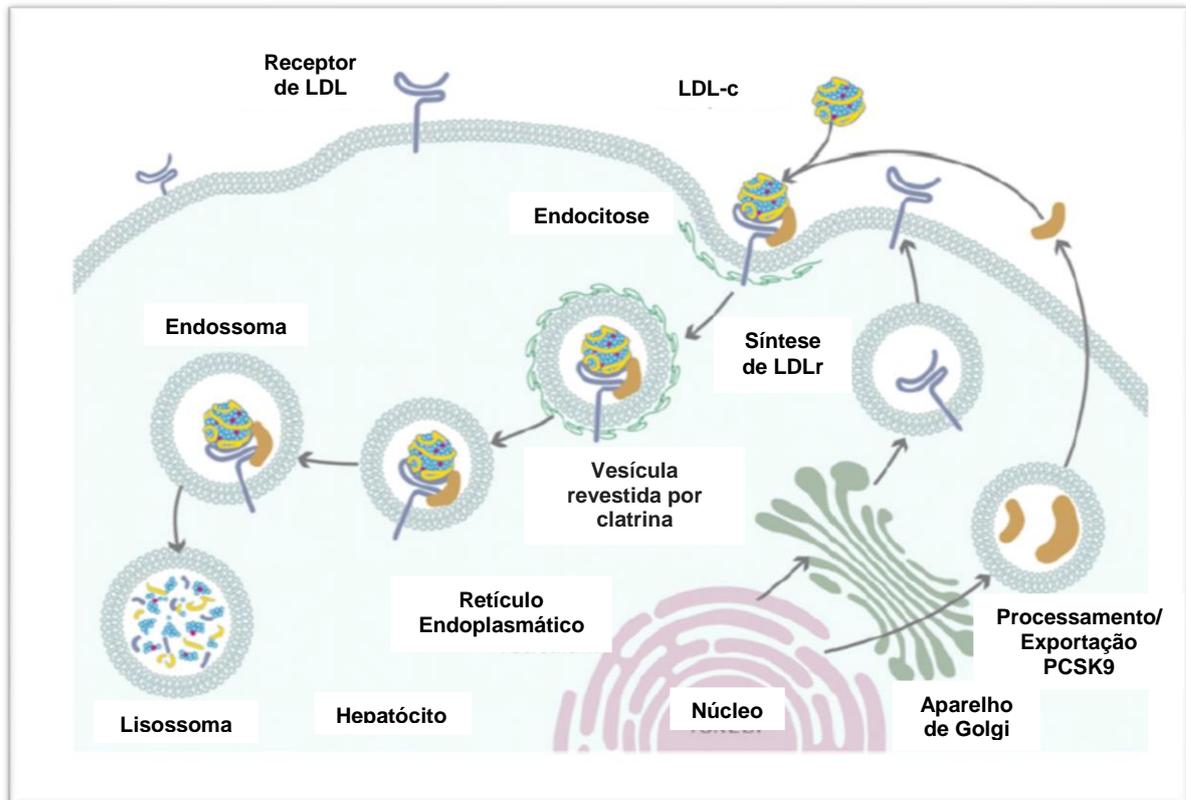
Em 2003, Abifadel e colaboradores realizaram o mapeamento genético de pacientes com hipercolesterolemia autossômica dominante, com atividade normal do receptor

LDL ou no gene da APO B-100, que apresentavam doença cardíaca prematura. Com tal pesquisa descobriram mutações no gene da PCSK9 relacionados com ganho de função (GF) associadas com os altos níveis plasmáticos de LDL (ABIFADEL et al., 2003; URBAN et al., 2013; AWAN et al., 2014). Essa importante descoberta foi classificada como terceiro gene defeituoso da hipercolesterolemia familiar (HF 3) (URBAN et al., 2013). A partir desta descoberta, muitas outras alterações genéticas de GF foram identificadas, além de numerosas mutações de perda de função (PF) e ainda, polimorfismos da PCSK9 foram relacionadas com baixas concentrações plasmáticas de LDL. Assim, pode-se estabelecer uma relação entre a função da PCSK9 na metabolização dos lipídeos (ABIFADEL et al., 2003; SEIDAH et al., 2003; URBAN et al., 2013; AWAN et al., 2014; GUO et al., 2014).

A síntese da PCSK9 ocorre em muitos tecidos, mas principalmente no fígado e intestino delgado. Tal proteína é um zimogênio que consiste de 692 aminoácidos dos quais os resíduos de 1 a 30 constituem o peptídeo sinal. O restante dela é dividido em três domínios: o pró-domínio, formado pelos resíduos 31 a 152, o domínio catalítico consiste nos resíduos 153 a 454 e um domínio C-terminal rico em histidina e cisteína, formado pelos resíduos 455 a 692 (ABIFADEL et al., 2003; HORTON et al., 2006; URBAN et al., 2013; CHUAN-JUE et al., 2014; GUO et al., 2014; LAMBERT et al., 2014; LEREN, 2014).

A PCSK9 é codificada pelo gene PCSK9, localizado no cromossomo 1p32.3, com 22-Kb de comprimento e 12 exons. A transcrição dessa pró-proteína é modulada pelo fator de transcrição SREBP2 (*sterol regulatory element-binding protein 2*) (**Figura 5**), sendo inicialmente produzida como um zimogênio solúvel de 74kDa (pré-pró PCSK9) que através de um processamento autocatalítico, no retículo endoplasmático, libera o pró-peptídeo (14 kDa) N terminal e uma enzima de 60 kDa. Após a clivagem autocatalítica, o pró-domínio clivado é ligado não-covalentemente ao domínio catalítico da PCSK9 madura para bloquear a atividade enzimática e para agir como uma chaperona, promovendo a dobragem e a saída apropriada para fora do retículo endoplasmático. Antes de ser secretada no meio extracelular a PCSK9 permanece inativa, pois seu pró-domínio permanece firmemente ligado à proteína madura durante sua secreção. O processo de clivagem é fundamental para ativação e liberação da pró-proteína pelo retículo endoplasmático (ABIFADEL et al., 2003;

HORTON et al., 2006; FERREIRA et al., 2012; URBAN et al., 2013; CORRAL, 2014; CHUAN-JUE et al., 2014; LAMBERT et al., 2014; LEREN, 2014; CUI et al., 2015).



**Figura 5** - Degradação do receptor de LDL mediada pela PCSK9. O complexo LDLc, LDL-r e PCSK9 é internalizado pelos hepatócitos dentro de uma vesícula recoberta de clatrina e subsequentemente sofre degradação lisossomal.

FONTE: LAMBERT et al., 2012.

#### 4.6.1 Mecanismo de ação da PCSK9

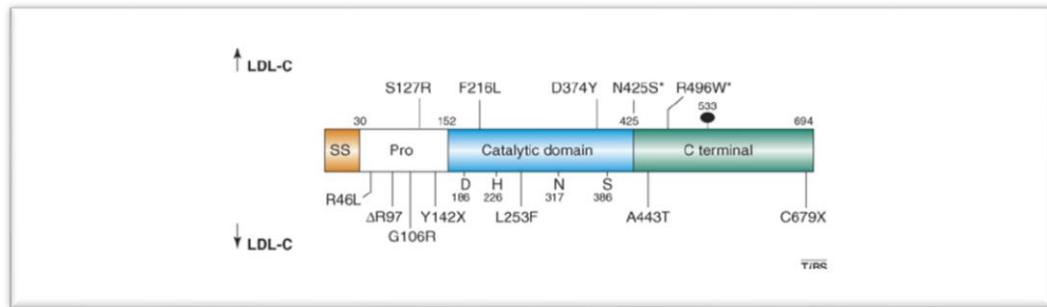
Semelhante ao receptor de LDL e à APO B-100, a PCSK9 tem um papel importante na regulação da homeostase do colesterol. Na superfície da célula, o domínio catalítico de PCSK9 se liga ao receptor de lipoproteína de baixa densidade, especificamente no fator de crescimento epidérmico de repetição do domínio A (EGF-A), de um modo dependente de cálcio. O domínio C-terminal de PCSK9 não se liga ao LDL-r, mas esta região é necessária para a degradação destes receptores. O complexo LDL-r: PCSK9 é internalizado por vesículas revestidos com clatrina, e dirigido aos endossomas e posteriormente aos lisossomas onde o receptor de LDL sofrerá degradação. O domínio C-terminal pode-se ligar a outra proteína que dirige os receptores para os lisossomas, ou o domínio pode evitar a ligação de uma proteína necessária para a reciclagem do LDL-r para a superfície

celular (ABIFADEL et al., 2003; FERREIRA et al., 2012; URBAN et al., 2013; AWAN et al., 2014; GUO et al., 2014; LEREN, 2014).

#### 4.6.2 Mutações no gene da PCSK9

Em 2003, as mutações de GF no gene da PCSK9 foram demonstradas em indivíduos franceses com hipercolesterolemia familiar, sem mutações nos LDL-r e na APO B (ABIFADEL et al., 2003). A partir desta descoberta, muitas mutações na PCSK9 foram relatadas. Estas foram divididas em duas categorias funcionais, isto é, mutações com GF ou PF. É importante ressaltar que o papel da PCSK9 no metabolismo do colesterol foi destacado quando as mutações de PF na PCSK9 foram referidas como causa de hipocolesterolemia (ABIFADEL et al., 2003; ZHAO et al., 2006; ZHANG et al., 2008; URBAN et al., 2013; MARAIS et al., 2014). De modo geral, alterações gênicas de PF da PCSK9 resultam na diminuição dos níveis plasmáticos de LDLc, uma vez que reduz a degradação dos LDL-r. Diferentes mutações que culminam em GF geram uma elevação dos níveis plasmáticos de LDLc por acelerar a degradação dos LDL-r (ABIFADEL et al., 2003; HORTON et al., 2006; LAMBERT et al., 2012; URBAN et al., 2013; MARAIS et al., 2014; CUI et al., 2015).

As alterações no gene da PCSK9 incluem deleções e mutações *missense*. Existem regiões cujas mutações ou deleções resultam em perda de função da PCSK-9, por exemplo, Y142X e C679X em afro-americanos, e R46L em caucasianos representadas na **Figura 6** (HORTON et al., 2006; URBAN et al., 2013). Cohen e colaboradores (2005) através do estudo *Atherosclerosis Risk in Communities Study* (ARIC) comprovaram que a perda de função gerada por mutações no gene PCSK9 resultam em aumento do número de LDL-r na superfície celular e consequentemente redução nas concentrações de LDLc circulantes (HORTON et al., 2006; ZHAO et al., 2006; ZHANG et al., 2008; LAMBERT et al., 2012; URBAN et al., 2013).



**Figura 6** - PCSK-9 com a localização de mutações associadas com aumento (superior) ou redução dos níveis (baixo) de LDLc no plasma  
 FONTE: HORTON et al., 2006.

Mutação de GF na região E670G no gene da PCSK9 foi associada à elevação da concentração plasmática de LDL-c e à severidade da aterosclerose coronariana em indivíduos de variadas origens étnicas (HORTON et al., 2006). Além disso, esta mutação relaciona-se com outros parâmetros do perfil lipídico, colesterol total, HDL-c e também com a APO B. O alelo E670G também se correlacionou com o aumento do risco de aterosclerose de grandes vasos, acidente vascular cerebral, e a espessura média da íntima (ZHAO et al., 2006; ZHANG et al., 2008; CUI et al., 2015). Um estudo clínico recente na Tunísia demonstrou que o alelo *E670G* foi significativamente mais prevalente em DCV e acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI). O risco e a gravidade das DCV e do AVCI foram maiores e mais graves em carreadores do alelo *E670G* (MAY et al., 2011).

Numa visão clínica as variações genéticas da PCSK9 regulam os níveis de colesterol no plasma positiva ou negativamente afetando a incidência da dislipidemia e doenças cardiovasculares (LAMBERT et al., 2014; CUI et al., 2015). Assim, muitos trabalhos apontam a inibição da PCSK9 como uma estratégia potencialmente eficaz e segura para tratar dislipidemias caracterizadas pelo aumento de LDLc (HORTON et al., 2006; LAMBERT et al., 2012; URBAN et al., 2013).

#### 4.6.3 Terapias Hipolipemiantes envolvendo a PCSK9

O LDL-r e PCSK9 são regulados por SREBP-2, um fator de transcrição que ativa muitos genes envolvidos no metabolismo do colesterol. Essa regulação do LDL-r e PCSK9 por SREBP-2 permite a exploração desta via para terapias de redução do colesterol. A administração de estatinas diminui o LDLc, induzido pela expressão

SREBP-2 que promove um aumento da expressão de LDL-r. Em paralelo, os níveis da PCSK9 também são aumentados em resposta às estatinas, o que atenua o efeito de redução do colesterol desta classe de medicamentos (ZHANG et al., 2008). Portanto, espera-se que a inibição da atividade da PCSK9 aumente a expressão LDL-r induzida pelas estatinas acelerando a captação de LDLc (HORTON et al., 2006; LAMBERT et al., 2012; URBAN et al., 2013; CORRAL, 2014; SNIDERMAN et al., 2014).

Os últimos anos testemunharam um avanço sem precedentes da pesquisa científica para tratamento de dislipidemias, através da descoberta da PCSK9. A natureza transformacional desta pesquisa destaca os benefícios terapêuticos dos inibidores de PCSK9, bem como a associação do uso desses inibidores com a redução de DCV (COHEN et al., 2006). Atualmente estratégias farmacológicas estão em diferentes etapas de desenvolvimento; de estudos pré-clínicos a clínicos de fases II e III a etapas, como observamos no **Quadro 4**.

**Quadro 4 - Abordagens terapêuticas em desenvolvimento para inibição da atividade de PCSK9**

MECANISMOS DE AÇÃO	AGENTE	EMPRESA / PATROCINADOR	FASE
	SAR236553/REGN727	Sanofi/Regeneron	3
	AMG-145	Amgen	2
	RN316	Pfizer	2
	RG7652	Roche/Genentech	2
	LGT-209	Novartis	2
	1D05-IgG2	Merck	Pré-clínico
	1B20	Merck	Pré-clínico
	J10, J16	Pfizer	Pré-clínico
	J17	Pfizer	Pré-clínico
Anticorpos Monoclonais			
	ALN-PCSK02	Alynham	1
Interferência no RNA (siRNA)			
	ISIS 394814	Isis	Pré-clínico
	SPC4061	Santaris-Pharma	Pré-clínico
	SPC5011	Santaris-Pharma	1 (rescindido)
Proteína de fusão utilizando Adnectin		Bristol-Myers Squibb / Adnexus	1
Modulador pequeno de PCSK9	BMS-962476	Adnexus	1
	SX-PCSK9	Serometrix	Pré-clínico
	TBD	ShifaBiomedical	Pré-clínico
	EGF-AB fragmento de peptídeo	Schering-Plough	Pré-clínico
	LDLR (H306Y) subfragmento	U.S. National Institutes of Health	Pré-clínico
	LDLR DNA construção	U.S. National Institutes of Health	Pré-clínico

Fonte: LAMBERT et al., 2014.

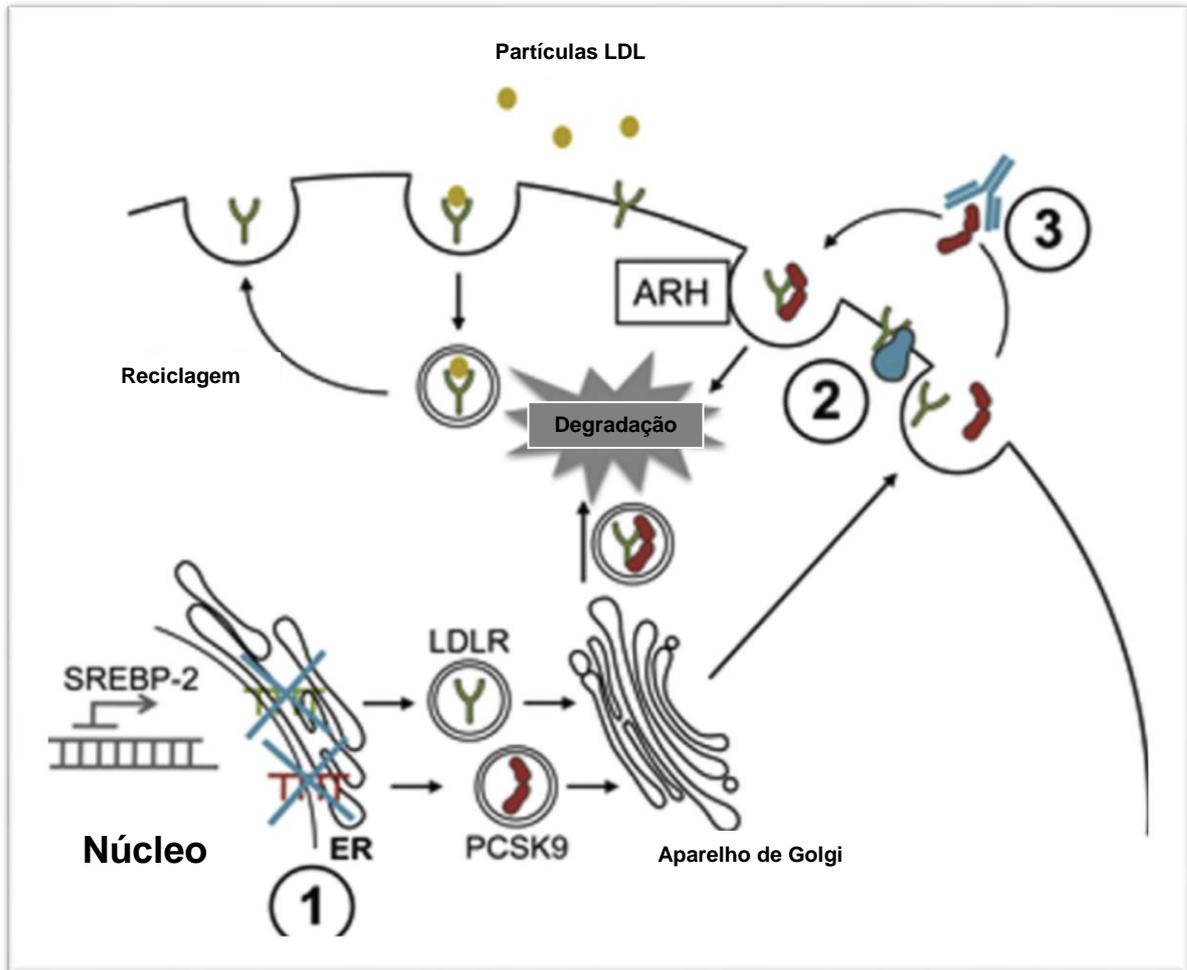
Dentre os diversos estudos destacam-se pesquisas de anticorpos (Ac) contra a PCSK9, buscando sua inibição. Tais anticorpos bloqueiam a atividade da PCSK9 de degradar os receptores de LDLc, dessa forma permitem que mais LDL-r estejam disponíveis para retirar as partículas LDL da circulação sanguínea (LAMBERT et al., 2012; URBAN et al., 2013).

Os anticorpos anti-PCSK9 reconhecem epítomos da PCSK9 se ligando na região específica dentro do domínio catalítico, onde a pró-proteína interage com o LDL-r. Assim o anticorpo impede sua interação com o receptor (LAMBERT et al., 2012). Esse bloqueio é resultado da inibição alostérica realizada pelo anticorpo monoclonal (mAb) (LAMBERT et al., 2012; URBAN et al., 2013).

Peptídeos miméticos são sintetizados como inibidores competitivos da PCSK9, apresentam estruturas que imitam a região EGF, domínio de ligação da pró-proteína com LDL-r. Em células hepáticas G2, o peptídeo sintético EGF se liga ao receptor de LDLc, inibindo sua degradação mediada pela PCSK9. Nos experimentos de Du e colaboradores (2011) comprovou-se que o domínio C-terminal isolado de PCSK9 reduz a degradação mediada por PCSK9 dos LDL-r *in vitro* e em modelos animais (camundongos). Portanto, uma nova abordagem terapêutica para dislipidemias é a utilização de fragmentos curtos PCSK9 que se ligam competitivamente ao receptor de LDLc sem causar a sua degradação (LAMBERT et al., 2012; URBAN et al., 2013).

Técnicas alternativas para inibir a função da PCSK9 se relacionam com a utilização de oligonucleotídeos *antisense* ou siRNA direcionados a expressão do gene PCSK9. Nos experimentos de Graham e colaboradores (2007), camundongos alimentados com uma dieta de elevado teor de gordura receberam administração intraperitoneal de oligonucleotídeos *antisense*-PCSK9, o que resultou em um aumento da expressão hepática do LDL-r e reduziu em 38% as LDL-c circulantes. Do mesmo modo, estudos comprovam que bloqueios nucleicos de oligonucleotídeos *antisense*-ácidos tais como SPC5001, reduzem significativamente os níveis de PCSK9 e consequentemente aumentam a expressão hepática de LDL-r, resultando em menores níveis circulantes de LDL-c em camundongos e primatas não-humanos. O uso de oligonucleotídeos *antisense*, por via intravenosa e também de siRNAs específicos para RNAm da PCSK9 efetivamente reduziram os níveis das lipoproteínas de baixa densidade do plasma em 50-70% em camundongos e em 50% em primatas não humanos (LAMBERT et al., 2012; URBAN et al., 2013).

Todos os mecanismos de ação conhecidos dos fármacos que bloqueiam a ação da PCSK9 podem ser visualizados na **Figura 7**.



**Figura 7** - Alvos farmacológicos visando inibição da síntese ou função PCSK9, que estão em desenvolvimento. (1) Ação Oligonucleotídeos *antisense* ou siRNAs inibindo a expressão da PCSK9 ao se ligar especificamente ao RNAm da PCSK9. (2) Péptidos miméticos ligam-se competitivamente ao LDL-r impedindo assim a degradação mediada por PCSK9. (3) Anticorpos monoclonais inibem a PCSK9 ao se ligarem à proteína no meio extracelular.

FONTE: URBAN et al., 2013

## 5 DISCUSSÃO

Dados da Organização Mundial de Saúde mostram que 31% das mortes registradas em todo o mundo em 2012 são decorrentes de DCV, apontam ainda que a prevalência de DCV no Brasil nas próximas décadas tende em aumentar, agravando mais as elevadas taxas de morbidade e mortalidade (WHO, 2015). O que torna tais dados ainda mais preocupantes é a adoção da sociedade moderna de hábitos alimentares pouco saudáveis e também a opção por uma vida sedentária, fatores que contribuem para uma epidemia crescente de doenças crônicas tais como obesidade, diabetes mellitus, hipertensão arterial. Condições que cursam, na maioria dos pacientes, com alterações lipídicas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011; SBC, 2013).

As dislipidemias caracterizadas pelos níveis plasmáticos elevados de LDLc, associados ou não à diminuição de HDLc e elevação de triglicerídeos são consistentes fatores de risco para o desenvolvimento de aterosclerose e doença cardiovascular isquêmica associada, tais como infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral. É importante ressaltar que os níveis plasmáticos elevados da lipoproteína de baixa densidade se associam com a fisiopatologia da DCV, tendo sido considerados um fator de risco independente para o desenvolvimento da aterosclerose. Portanto, a investigação de mecanismos de redução dos níveis de LDLc em pacientes com alto risco cardiovascular é de grande importância (SBC, 2013).

Com o objetivo de tratar as dislipidemias vários fármacos foram desenvolvidos e se encontram disponíveis no mercado, como as estatinas e fibratos que são estratégias terapêuticas de grande evidência. No entanto, em todo o mundo é pequeno o percentual de indivíduos que alcançam o perfil estabelecido pelas Diretrizes; confirmando tal afirmação Magalhães e colaboradores (2004) mostram em seu trabalho estudos epidemiológicos onde uma expressiva porção de pacientes ainda não são tratados adequadamente com os fármacos atuais, por diversos motivos como falta de adesão ou tratamento inadequado. Esta situação cria uma lacuna terapêutica, na qual diversos fatores desde a não adesão ao tratamento até limitações na eficácia de alguns fármacos devido intolerância, interação

medicamentosa ou ainda aos efeitos adversos desses hipolipemiantes, que impedem um grande número de pacientes de beneficiarem do tratamento (CUNICO, 2011).

Assim, as pesquisas de novos alvos terapêuticos para tratar dislipidemias, principalmente para reduzir os níveis plasmáticos de LDLc, têm se intensificado. Um marco nessas pesquisas foi a descoberta em 2003 da pro-proteína convertase subtilisina kexina tipo 9, e a comprovação da importante participação dessa proteína na regulação do metabolismo do colesterol, reduzindo os receptores de LDL (ABIFADEL et al., 2003; HORTON et al., 2006; LAMBERT et al., 2012; URBAN et al., 2013; MARAIS et al., 2014; CUI et al., 2015).

As alterações funcionais de PCSK9 estão associadas com a dislipidemia e aterosclerose (COHEN et al., 2005; COHEN, et al., 2006). Assim, a mutação do gene da PCSK9 relacionado a ganho de função está associada à reduzida expressão de LDL-r resultando em aumento na circulação de LDLc, e conseqüente aumento de hipercolesterolemia e DCV. Enquanto a perda de função promove maior expressão desses receptores hepáticos, que captam mais partículas LDLc, resultando numa diminuição dos níveis plasmáticos de LDLc e reduzindo o risco cardiovascular (ABIFADEL et al., 2003; LAMBERT et al., 2012; URBAN et al., 2013; MARAIS et al., 2014).

Dessa forma, o bloqueio da atividade da PCSK9 de promover a degradação do LDL-r e impedir sua reciclagem para a membrana, tornou-se um novo alvo para terapia de redução de lipídios. Um aspecto importante dessa nova abordagem é de que a inibição da PCSK9 atua sinergicamente com os tratamentos existentes, tais como estatinas, pois ao inibirem a enzima HMG-CoA redutase há redução da síntese endógena do colesterol e conseqüente aumento da expressão dos LDL-r. A regulação da expressão desses receptores de LDL ocorre por SREBP-2, mesma via de controle da PCSK9. Assim, ao aumentarem a atividade de SREBP-2 as estatinas aumentam o número de LDL-r e PCSK9, e esta enzima ao reduzir a reciclagem desses receptores podem diminuir a eficácia dessa classe de fármacos. Assim, as mutações de perda de função no gene PCSK9 estão associadas com o aumento da resposta de estatina e hipocolesterolemia, apontando para o benefício potencial de

inibição PCSK9 sozinho e a seu efeito aditivo na combinação com estatinas (URBAN et al., 2013).

Muitos grupos desenvolveram pesquisas neste sentido e atualmente algumas abordagens de medicamentos estão sendo testados para inibir farmacologicamente a PCSK9 em seres humanos. Os oligonucleotídeos *antisense* ou siRNA atuam no silenciamento do gene da PCSK9, enquanto os peptídeos miméticos têm como alvo os LDL-r e anticorpos monoclonais têm como alvo a PCSK9 no meio extracelular.

A inibição gene da PCSK9, através de siRNA e oligonucleotídeos *antisense*, ocorre na molécula de fita dupla de RNA que, ao ser incorporada na forma ativa a um complexo intracitoplasmático, se liga a uma sequência de nucleotídeos complementar localizada no mRNA-alvo, ocasionando assim o silenciamento, por inibição da tradução e/ou degradação do mRNA. A aplicação de siRNA específico para expressão hepática de PCSK9, em roedores, reduziu em 50-70% a expressão de PCSK9 e diminuiu em 60% os níveis plasmáticos de LDLc. Em um ensaio clínico, a aplicação pela via subcutânea de um siRNA PCSK9 (ALN-PCS) resultou numa redução de LDLc de até 50% e uma redução média de 41% em voluntários saudáveis com concentração de LDLc acima dos valores de referência (>116 mg/dL) (URBAN et al., 2013; MARAIS et al., 2014; CUI et al., 2015).

Oligonucleotídeos *antisense* (ASO) também têm sido explorados como um potencial agente terapêutico. Em camundongos, a injeção de ASO reduziu de forma eficaz a expressão do mRNA PCSK9 hepático e aumentando o número de LDL-r hepáticos. Os testes com ASO foram eficientes reduzindo os níveis de LDLc na circulação em 50-70 % em camundongos e em 50% em primatas não humanos (URBAN et al., 2013). Recentemente, uma nova geração de ASO tem sido desenvolvidos, chamado ácido nucléico bloqueador (LNA, do inglês *locked nucleic acid*) oligonucleótido *antisense gap-mer*, se diferenciam por catalisar a degradação de ribonuclease dependente de alvos de RNA complementar. LNA contra PCSK9 reduz efetivamente a expressão de PCSK9 em culturas de células e no fígado de camundongos. Um LNA contra PCSK9, SPC5011, está em fase I de ensaios clínicos até agora (LAMBERT et al., 2012; CUI et al., 2015).

Uma abordagem promissora para a inibição da função PCSK9 é o desenvolvimento de anticorpos monoclonais contra PCSK9. Vários mAbs anti PCSK9 estão atualmente em ensaios clínicos de fase III. Em 2009, o primeiro mAb, o AMG145, foi administrado por via intravenosa em macacos *cynomolgus* e resultou numa redução de 80 % de LDLc. Nos testes de fase 1 com dose única, AMG145 injetado por via intravenosa ou por via subcutânea reduziu a concentração plasmática de LDLc em até 64% em relação ao placebo em indivíduos saudáveis. Em pacientes que receberam uma dose de estatina, AMG145 reduziu em 75% os níveis de LDLc circulantes, sem relato de efeitos adversos graves (URBAN et al., 2013). Recentemente, os resultados de um ensaio em pacientes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica comprovaram que o anticorpo monoclonal AMG145 (Amgen) administrado na dose de 140 mg a cada duas semanas ou 420 mg mensalmente reduziu em 60% os níveis de LDLc em relação aos testes com placebo. Ao mesmo tempo, portadores de hipercolesterolemia familiar homozigótica tratados com doses de 420 mg de AMG145, administradas a cada quatro semanas, tiveram redução significativa do LDLc em relação aos testes com o placebo. Enfim, a administração subcutânea de AMG145 a cada 2 semanas conduziu a uma redução significativa e sustentada dos níveis de LDLc, que varia entre 41% a 66%, e AMG145 em combinação com estatinas em pacientes com ou sem FH reduziu entre 29% a 73% os níveis de LDLc em relação aos valores de referência, sem relatos de eventos adversos graves relacionados com o tratamento (LAMBERT et al., 2013; URBAN et al., 2013; MARAIS et al., 2014; CUI et al., 2015).

Outro anticorpo monoclonal, Regeneron (SAR236553 / REGN727), foi comparado com placebo em vários estudos clínicos. A administração de 75 mg de Regeneron a cada duas semanas também reduziu o LDLc em 50% a 70%(LAMBERT et al., 2013; URBAN et al., 2013; MARAIS et al., 2014; CUI et al., 2015).

Várias empresas farmacêuticas e de biotecnologia possuem mAbs em testes de fase 2 e 3. Atualmente, são quatro mAbs contra PCSK9 submetidos a extensos ensaios clínicos: Alirocumab (Sanofi / Regeneron), Evolocumab (Amgen), EFJE (Lilly), e Bococizumab (Pfizer). Os primeiros três mAbs são totalmente humanos, ao passo que Bococizumab é um mAb humanizado (MARAIIS et al., 2014).

Os agentes mais proeminentes são anticorpos monoclonais humanos para PCSK9, dentre os quais o Alirocumab (Regeneron/Sanofi), Evolocumab (Amgen), e Bococizumab (Pfizer), apresentam dados experimentais mais consistentes e se encontram em ensaios de fase 3. Os mAbs contra PCSK9 são administrados por via subcutânea (SC). Resultados recentes demonstram reduções substanciais de LDLc, o alvo primário, bem como reduções de Lp (A). Em todos os estudos, os novos mAbs mostraram um perfil de segurança comparável com o placebo, sendo relatado, em geral, a ocorrência de reações no local da injeção, que ocorrem com pouca frequência. Estas reações no local de injeção são geralmente leves em termos de gravidade, com até 10% de pacientes (em comparação com um máximo de 8% de pacientes tratados com placebo) abandonando o tratamento devido a eventos adversos. Existem estudos de até cerca de 5 anos de duração em andamento para determinar se a inibição PCSK9 reduz o risco de eventos CV (FERDINAND & NASSER, 2015; SHIMADA & CANNON, 2015).

Alirocumab (REGN727/SAR236553) é um inibidor PCSK9 cuja eficácia e segurança foram demonstradas em ensaios clínicos de fase 2 e 3. Os estudos de fase 2 foram de 8 ou 12 semanas, envolvendo um total de 352 pacientes com hipercolesterolemia ou hipercolesterolemia familiar heterozigótica. A redução dos níveis plasmáticos de LDLc alcançados com Alirocumab a uma dose de 150 mg a cada duas semanas foram de 66,2 a 73,2 % na 12<sup>a</sup> semana (FERDINAND & NASSER, 2015; SHIMADA & CANNON, 2015; VERBEEK, et al., 2015).

Evolocumab (AMG145) é geralmente bem tolerado, com administração SC a cada 2 ou 4 semanas. Sua utilização reduz os níveis plasmáticos de LDLc de forma eficaz e segura em pacientes com hipercolesterolemia, como comprovado nos estudos de fase 2 e 3. A análise concentrada em pacientes idosos inscritos nos estudos de fase 2 e 3 mostram uma redução de 58,4 a 62,9% nos níveis de LDLc em pacientes com idade  $\geq$  65 anos, no período de 10 semanas, e redução de 59,9 a 68,6% na concentração de LDLc para pacientes com idade  $\geq$  75 anos. A maioria dos eventos adversos documentados foi leve, e não houve diferenças significativas entre os pacientes tratados com Evolocumab e com placebo, em qualquer faixa etária. Evolocumab, de forma semelhante ao Alirocumab, reduziu os níveis de Lp (A) em

até 30% (FERDINAND & NASSER, 2015; SHIMADA & CANNON, 2015; VERBEEK, et al., 2015).

Um terceiro inibidor PCSK9, o anticorpo totalmente humanizado (isto é, o anticorpo original de um camundongo modificado para conter principalmente sequências de anticorpos humanos) Bococizumab, encontra-se em estudos clínicos de fase 3 com pacientes com hipercolesterolemia tratados com estatina, e até a data com poucas publicações de dados para análise. Conforme observado em um relatório recente da Ballantyne e colaboradores, um estudo randomizado de fase 2 com duração de 24 semanas, controlado por placebo, investigou a eficácia e segurança dos Bococizumab em 354 pacientes. O regime de dosagem incluiu 50, 100, ou 150 mg de Bococizumab a cada 2 semanas, ou 200 ou 300 mg de bococizumab a cada 4 semanas. Bococizumab gerou uma redução significativa de 19,5 a 52,0% nos níveis de LDLc, na 12ª semana. O perfil de segurança foi semelhante para Bococizumab e placebo, dentre os eventos adversos mais relatados estão inflamação das vias aéreas (FERDINAND & NASSER, 2015; VERBEEK, et al., 2015).

Vários estudos clínicos de fase 3 investigando os mAbs para PCSK9 estão em andamento. Os dados disponibilizados até o momento sobre estes estudos que avaliaram a utilização desta classe de inibidores e também a associação destes com estatinas foram resumidos na **Quadro 5**.

Quadro| - Resultados de estudos clínicos de Fase 3

Nome do Estudo	Nº de pacientes	Critérios de Entrada, Linha de base LDLc Mediana (mg/dL)	Drogas e dosagem (mg)	Redução do LDLc vs. Placebo (número de semanas)
<b>Monoterapia</b>				
MENDEL-2	614	100-190, 143	Evo 140 quinzenal Evo 420 a cada 4 semanas	57% e 39%* (10-12) 57% e 40%* (10-12)
ODYSSEY MONO	103	100-190, 140	Ali 75 quinzenal	32%* (24)
<b>Em combinação com Estatina</b>				
LAPLACE-2	2067	≥ 150, 109	Evo 140 quinzenal Evo 420 a cada 4 semanas	66-75% e 44-46%* (10-12) 63-75% e 39-55%* (10-12)
ODYSSEY COMBO II	720	≥ 70, 108	Ali 75 quinzenal	30%* (12)
ODYSSEY COMBO I	316	≥ 70, 97	Ali 75 quinzenal	46% (24)
YUKAWA-2	404	≥ 100, NI	Evo 140 quinzenal Evo 420 a cada 4 semanas	74-75% (10-12); 75-76% (12). 66-81% (10-12); 61-76% (12).

Fonte: GIUGLIANO &amp; SABATINE, 2015.

## CONCLUSÃO

Com a leitura e análise dos vários artigos conclui-se que a redução da concentração plasmática de lipoproteínas de baixa densidade se relaciona com a menor incidência de DCV. Sabendo que o papel central da PCSK9 na regulação dos níveis de LDLc é aumentar a degradação dos receptores hepáticos dessa lipoproteína, resultando em hipercolesterolemia, um importante fator de risco cardiovascular para aterosclerose. Assim, pode-se concluir que os agentes inibidores da PCSK9 tornam-se mais um meio para tentar reduzir os níveis de colesterol e de DCV.

Nos 12 anos desde que as mutações no gene PCSK9 foram identificadas como o terceiro locus de HF, várias terapias dirigidas à PCSK9, que estão em avaliação pré-clínica ou clínica, têm mostrado resultados promissores. Os dados de eficácia e segurança, principalmente a partir de ensaios clínicos de fases 1 e 2, indicam que a inibição PCSK9 é uma adição valiosa ao repertório disponível de terapias hipolipemiantes. Dentre os diversos inibidores da PCSK9 estudados atualmente, destacam-se os anticorpos monoclonais que parecem estar associados a uma maior segurança e eficácia no tratamento das dislipidemias e já se encontram em estudos de fase 3. Os potenciais resultados das diferentes estratégias farmacológicas, juntamente com a hipótese atrativa sobre o potencial efeito sinérgico quando administrada com estatinas, torna a modulação da PCSK9 a terapia futura mais promissora para evitar e prevenir o processo da aterosclerose em indivíduos com LDL-r funcional.

Os inibidores da PCSK9 geram redução nos níveis de LDLc e de proteínas aterogênicas, incluindo apolipoproteína B, Colesterol total não HDL e a lipoproteína (A), que foram observados nos ensaios de fase 2 e 3 até a data. Análises de eventos cardiovasculares em estudos de longo prazo sinalizam que grandes eventos vasculares poderiam ter redução de 40 a 50% em doentes de alto risco, se tais benefícios seguirem uma relação semelhante à observada com as estatinas. Uma vez que, os inibidores de PCSK9 aumentam a atividade dos LDL-r na superfície dos hepatócitos, assim pode-se esperar que os referidos inibidores estejam bem

posicionados para se tornarem um dos próximos grandes avanços na terapêutica contra eventos cardiovasculares.

Segundo Verbeek e colaboradores (2015) o custo previsto para comercialização dos inibidores da PCSK9 será superior ao custo de qualquer estatina. A necessidade de injeção subcutânea em sua administração pode limitar a aprovação inicial da droga a categorias específicas de pacientes, como aqueles com elevado risco de DCV que são incapazes de conseguir o controle lipídico recomendado com as estratégias hipolipemiantes atuais. Esse alto custo é resultado direto dos elevados gastos para o desenvolvimento de ensaios clínicos, etapa mais onerosa no processo de desenvolvimento de novos fármacos, que pode corresponder à 80% dos gastos totais. Os órgãos de vigilância sanitária devem avaliar cada um dos estudos em desenvolvimento para analisarem uma possível redução no tempo, de acordo com as normas regulatórias, em cada fase desses testes clínicos, afim de facilitar o estudo de novos fármacos e também tornar os custos de comercialização do novo medicamento mais acessível à população.

Enfim, mais estudos são necessários em relação aos inibidores da PCSK9, na tentativa de se avaliar a eficácia e segurança dos mesmos visando sua ampla utilização entre indivíduos com dificuldades para a obtenção dos perfis lipídicos recomendados. Além disso, serão importantes pesquisas futuras sobre os desfechos cardiovasculares em pacientes em uso dos inibidores da PCSK9 para obtenção de dados adicionais sobre a redução de eventos cardiovasculares, bem como informações complementares para a integração destes agentes na prática clínica.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABIFADEL, M. et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. **Nature Genetics**. v. 34, p. 154–156, 2003.
- ABIFADEL, M. et al. Living the PCSK9 adventure: from the identification of a new gene in familial hypercholesterolemia towards a potential new class of anticholesterol drugs. **Current Atheroscler Reports**. Nova York v. 16, n. 439, p.?, Jul. 2014.
- AWAN Z, N. G. et al. PCSK9: A key modulator of cardiovascular health. **Circulation Research**. v.114, p. 1022-1036, 2014.
- BACHORIK P.S., et al. Analyses of cancer data from three ezetimibe trials. **New England Journal of Medicine**. v. 359, n.13, p. 1357-1366, 2008.
- CAMBRI, L. T. et al. Perfil lipídico, dislipidemias e exercícios físicos. **Revista Brasileira Cineantropometria & Desempenho Humano**. Florianópolis, v. 8, n. 3, p. 100-106, Set. 2006.
- CATAPANO, A. L. et al. Combination therapy in dyslipidemia: Where are we now?. **Atherosclerosis**. n. 237, p. 319-335, 2014.
- CHUAN-JUE, C. et al. PCSK9 and its modulation. **Clinica Chimica Acta**. v. 440, n. 2, p. 79-86, Fev. 2015.
- COHEN, J. C. et al. Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9. **Nature Genetics**. v. 37, n. 2, p. 161-165, Fev. 2005.
- COHEN, J. C. et al. Sequence Variations in PCSK9, Low LDL, and Protection against Coronary Heart Disease. **The new england journal of medicine**. v. 354, n. 12, p. 1310-1312, Mar. 2006.
- COHEN, D.E. & ARMSTRONG, E. J. Farmacologia do metabolismo do colesterol e das lipoproteínas. In: GOLAN, D. E. (Organizador) et al. **Princípios de Farmacologia: A base fisiológica da farmacoterapia**. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. cap. 23. p. 384 - 403.
- 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, Jan. 2014.
- CUI, C.-J. et al. PCSK9 and its modulation. **Clinica Chimica Acta**. ?, v. 440 p. 79–86, Fev. 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2014.10.044>> Acesso em: 15 de fevereiro de 2015.
- CUNICO, C. **Dislipidemia e efetividade do uso de hipolipemiantes em população do extremo oeste do estado de Santa Catarina**. 2011. 145f. Dissertação (Mestrado). Departamento de Farmácia, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2011.

FAULHABER M. C. B. et al. Dislipidemias na infância e na adolescência: um caso de saúde pública?. **Revista de Pediatria SOPERJ**. v.10, n. 1, p. 4-15, Jun. 2009.

FAVERO, G. M. & BYDLOWSKI, S. P. Receptores de LDL: alvo para drogas anti-neoplásicas. **UEPG Ci. Biol. Saúde**. Ponta Grossa, v.14, n.1, p. 53-58, Mar. 2008.

FERDINAND, K. C. & NASSER, S. A. PCSK9 Inhibition: Discovery, current evidence, and potential effects on LDL-C and Lp(a). **Cardiovascular Drugs Therapy**. Nova York, 2015.

FERREIRA, C. E. dos S. et al. A PCSK9 e sua relevância clínica com os novos alvos terapêuticos contra dislipidemia. **Einstein**. São Paulo, v. 10, n. 4, p. 526-527, Dez. 2012. Disponível em: < [http://www.scielo.br/pdf/eins/v10n4/pt\\_v10n4a24.pdf](http://www.scielo.br/pdf/eins/v10n4/pt_v10n4a24.pdf)> Acesso em: 20 de outubro de 2014.

GIUGLIANO, R. P. & SABATINE, M. S. Are PCSK9 inhibitors the next breakthrough in the cardiovascular field?. **Journal Of The American College Of Cardiology**. v. 65, n. 24, p. 2638-2651, Jun. 2015.

GOMES, R. C. Doenças cardiovasculares causam quase 30% das mortes no País. **Ministério da Saúde: Portal Brasil**. Set. 2011. Disponível em: <<http://www.brasil.gov.br/saude/2011/09/doencas-cardiovasculares-causam-quase-30-das-mortes-no-pais>> Acesso em: 10 de janeiro de 2015.

GRAHAM, M. J. et al. Antisense inhibition of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 reduces serum LDL in hyperlipidemic mice. **Journal of Lipid Research**. v. 48, p. 763-767, Jan. 2007.

GUO, Y.-L. et al. PCSK9 and lipid lowering drugs. **Clinica Chimica Acta**. ?, v. 437, p. 66-71, Nov. 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2014.07.008>> Acesso em: 20 de outubro de 2014.

HORTON, J. D. et al. Molecular biology of PCSK9: its role in LDL metabolism. **TRENDS in Biochemical Sciences**. Dallas, v.32, n.2, p. 71-77, Fev. 2007. Disponível em: <[http://www.sciencedirect.com/science?\\_ob=ArticleListURL&\\_method=list&\\_ArticleListID=812274190&\\_sort=r&\\_st=13&view=c&md5=b0624f3c212d8ee8fd26bae4d4c1ac23&searchtype=a](http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleListURL&_method=list&_ArticleListID=812274190&_sort=r&_st=13&view=c&md5=b0624f3c212d8ee8fd26bae4d4c1ac23&searchtype=a)> Acesso em:

JONES, P. H. et al. Clinician Perspective on the Benefits of Niacin Therapy for the Treatment of Dyslipidemia and Strategies to Improve Long-Term Adherence to therapy. **The Medical Roundtable: Cardiovascular Edition**. p. 249-255, 2011.

KATSIKI, N. et al. The Role of Fibrate Treatment in Dyslipidemia: An Overview. **Current Pharmaceutical Design**. v. 19, n. 17, p. 3124-3131, Mai. 2013.

LAMBERT, G. et al. The PCSK9 decade. **Journal of lipid research**. Cidade, v. 53, p. 2515-2524, Jul. 2012. Disponível em: <[www.jlr.org](http://www.jlr.org)> Acesso em: 28 de maio de 2014.

LEREN, T. P. Sorting an LDL receptor with bound PCSK9 to intracellular degradation. ***Atherosclerosis***. v. 237, n. 1, p. 76-81, Set. 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.08.038>> Acesso em:

LIMA, E. S. & COUTO, R. D. Estrutura, metabolismo e funções fisiológicas da lipoproteína de alta densidade. ***Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial***. São Paulo, v. 42, n. 3, p. 169-178, Jun. 2006

MAUÉS, C. R. et al. Epidemiologia de idosos internados na enfermaria de clínica médica de hospital público. ***Revista Paraense de Medicina***. Belém do Pará, v.21, n. 3, p. 31-26, Jul.-Set. 2007.

MAGALHÃES, M. E. C. et al. Novas perspectivas no tratamento de Dislipidemias. ***Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro***. Rio de Janeiro, v. 17, n. 2, p. 105-111, Abr./Mai./Jun. 2004.

MARAIS, A. D. et al. PCSK9 inhibition in LDL cholesterol reduction: Genetics and therapeutic implications of very low plasma lipoprotein levels. ***Pharmacology & Therapeutics***. Jul. 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.07.004>> Acesso em: 10 de janeiro de 2015.

MAHLEY, R. W.; BERSOT, T. P. Terapia farmacológica para a Hipercolesterolemia e a Dislipidemia. In: GILMANN, A. G., et al. ***Goodman & Gilman: As bases farmacológicas da terapêutica***. Trad. Carlos Henrique de Araújo Cosendey e outros. 11 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil, 2006. p. 837-868.

MARTINEZ, T. L. R. (organizadora) ***Manual de condutas clínicas em Dislipidemias***. Rio de Janeiro: Editora Medline, 2003.

MARTINEZ, T. L. R. (editora) ***Dislipidemias: Da Teoria à Prática***. São Paulo: Editora Atheneu, 2004.

MAY et al., Proprotein Convertase Subtilisin Kexin Type 9 Null Mice Are Protected From Postprandial Triglyceridemia. ***Journal of the American Heart Association***. Mai. 2011.

McKENNEY, J. New perspectives on the use of niacin in the treatment of lipid disorders. ***Arch Intern Med***. v. 164, p. 697-705, 2004.

MENDIVIL, Carlos O. et al. Apolipoprotein E in VLDL and LDL With Apolipoprotein C-III is Associated With a Lower Risk of Coronary Heart Disease. ***Journal of the American Heart Association***. Mai. 2013.

OMS - Organização Mundial de Saúde (2004). Types of cardiovascular disease. [Em linha]. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheet/fs317/en/index.html>> Acesso em: 05 de agosto 2015.

PHAN, B. A. P. et al. Ezetimibe therapy: mechanism of action and clinical update. ***Vascular Health and Risk Management***. v. 8, p. 415-427, Jul. 2012. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.2147/VHRM.S33664>> Acesso em: 25 de maio de 2015.

PRADO, E. S. & DANTAS, E. H. M. Efeitos dos Exercícios Físicos Aeróbico e de Força nas Lipoproteínas HDL, LDL e Lipoproteína(a). ***Arquivo Brasileiro de Cardiologia***. v.79, n.4, p. 429-433, São Paulo, Out. 2002.

POZZAN, R. et al. Dislipidemia, Síndrome Metabólica e Risco Cardiovascular. ***Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro***. Rio de Janeiro, v. 17, n. 2, p. 97-102, Abr./Mai./Jun. 2004.

RANG, H. P. et al. Aterosclerose e metabolismo lipoproteínas. In: \_\_\_\_\_ ***Rang & Dale: Farmacologia***. 7 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011, cap. 23, p. 285-293.

RIFAI, N. & WARNICK, G.R. Measurement of lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. In: Burtis C. A., Ashwood E.R., Bruns D.E. (editores). ***Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnosis***. 4 ed., St. Louis: Elsevier Saunders, 2006, p. 938-952.

SANTOS, R. D. Farmacologia da niacina ou ácido nicotínico. ***Arquivos Brasileiros de Cardiologia***. São Paulo, v. 85, s. V, Out. 2005

SCHMIDT, M.I. et al. Health in Brazil 4. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. ***Lancet***. v. 377, n. 9781, p. 1949-1961, 2011.

SCHULZ, I. Tratamento das Dislipidemias - Como e quando indicar a combinação de medicamentos hipolipemiantes. ***Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia***. São Paulo, v. 50, n. 2, p. 344-359, Abr. 2006.

SEIDAH, N. G. et al. 2003 . The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation. ***Proceedings of the National Academy of Sciences***. USA, v. 100, p. 928 – 933, 2003.

SHIMADA, Y. J. & CANNON, C. P. PCSK9 (Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) inhibitors: past, present, and the future. ***European Heart Journal Advance***. p. 1-12, Mai. 2015.

SNIDERMAN, A. D. et al. The Severe Hypercholesterolemia Phenotype. ***Journal of the American College of Cardiology***. Nova York, v. 63, n. 19, p. 1935-1947, Mai. 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2014.01.060>> Acesso em:

Sociedade Brasileira de Cardiologia. Consenso Brasileiro sobre Dislipidemias detecção, avaliação e tratamento. ***Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia***. São Paulo, v. 43, n. 4, p. 287-301, 1999.

Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretrizes Brasileiras sobre dislipidemias e Diretriz de Prevenção de aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da

Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**. São Paulo, v.77, p.1-19, 2001.

Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretrizes Brasileiras sobre dislipidemias e Diretriz de Prevenção de aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**. São Paulo, v.88, p.1-19, 2007.

Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar (HF). **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**. v. 99, n. 2, p. 1-28, 2012.

Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretrizes Brasileiras de Dislipidemias e Prevenção de aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**. São Paulo, v.101, n. 4, p.1-14, Out. 2013.

URBAN, D. et al. Targeting the Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 for the Treatment of Dyslipidemia and Atherosclerosis. **Journal of the American College of Cardiology**. v. 62, n. 16, p. 1401-1408, Out. 2013.

VALVERDE, A. P. C. S. **Dislipidemias e transporte reverso do colesterol: incorporação de colesterol livre, atividade da paraoxonase e índices calculados na avaliação do risco cardiovascular**. 2012. 59 F. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Farmácia, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2012.

VARADY, K.A. & JONES P. J. Combination diet and exercise interventions for the treatment of dyslipidemia: an effective preliminary strategy to lower cholesterol levels? **Journal of Nutrition**. v. 135, p. 1829-1835, 2005.

VERBEEK, R. et al. PCSK9 inhibitors: Novel therapeutic agents for the treatment of hypercholesterolemia. **European Journal of Pharmacology**. Mar. 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.03.099i>>. Acesso em: 24 de junho de 2015.

WEINTRAUB, H. Update on marine omega-3 fatty acids: Management of dyslipidemia and current omega-3 treatment options. **Atherosclerosis**. n. 230, p. 381-389, Jul. 2013.

ZEMA, M. J. Colesevelam hydrochloride: evidence for its use in the treatment of hypercholesterolemia and type 2 diabetes mellitus with insights into mechanism of action. **Core Evidence**. v. 7, p. 61-75, Jul. 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22936894>> Acesso em: 25 de maio 2015.

ZHAO Z, T.-W. et al. Molecular characterization of loss-of-function mutations in PCSK9 and identification of a compound heterozygote. **American Journal of Human Genetics**. v. 79, p. 514-523, 2006.

ZHANG, D. W. et al. Structural requirements for PCSK9-mediated degradation of the low-density lipoprotein receptor. **PNAS**. v. 105, n. 35, p. 13045–13050, Set. 2008.