

Inibidores da PCSK9 e seus Efeitos Terapêuticos na Doença Arterial Coronariana

PCSK9 Inhibitors and their Therapeutic Effects in Coronary Arterial Disease

Daniel Ferraz Pozzer Gularte¹; Gabriela Felix Leitão Rosa Martins¹; Gabriela Mateus Falcoeiras¹; João Otávio Santos Cipriani¹; Letícia Lopes Gabbay¹; Paulo Gabriel Castelano De Almeida¹; Ana Carolina Ribeiro Rocha Neves¹; Sophie Melon Barroso Braga¹ e Mônica Mühlbauer²

Resumo: A doença arterial coronariana desempenha um papel central no desenvolvimento de cardiopatias isquêmicas, que incluem a angina e o infarto do miocárdio. Estas condições lideram a morbidade e a mortalidade no mundo, sendo a dislipidemia um dos principais fatores de risco associados a essas doenças. Nesse aspecto, a compreensão da fisiopatologia da aterosclerose e o tratamento das dislipidemias torna-se essencial na prevenção e no manejo da doença arterial coronariana. Para tanto, este artigo teve como objetivo destacar a importância do uso dos inibidores da enzima Pcsk9 na reversão do quadro de dislipidemia e na melhora progressiva da doença arterial coronariana. Foi evidenciado a relevância desses fármacos nos casos de pacientes com alto risco cardiovascular que não apresentaram resultados satisfatórios com o uso das principais classes medicamentosas indicadas no controle do perfil lipídico. **Palavras-Chave:** inibidores da Pcsk9 e dislipidemia, anticorpo monoclonal e inibição da Pcsk9, inibidores da Pcsk9, inibidores da Pcsk9 e estatinas, dislipidemia e o risco da doença arterial coronariana, aterosclerose e doença arterial coronariana.

Abstract: Coronary artery disease plays a central role in the development of ischemic heart disease, which includes angina and myocardial infarction. These conditions lead the world in morbidity and mortality, and dyslipidemia is one of the main risk factors associated with these diseases. In this respect, understanding the pathophysiology of atherosclerosis and the treatment of dyslipidemia is essential for the prevention and management of coronary artery disease. To this end, the aim of this article was to highlight the importance of using Pcsk9 enzyme inhibitors to reverse dyslipidemia and progressively improve coronary artery disease. The relevance of these drugs in cases of pa-

1 Discente do curso de Medicina da Faculdade Souza Marques – FTESM.

2 Docente de Farmacologia (Básica e Clínica) do curso de Medicina da Faculdade Souza Marques; Doutora pela UFRJ.

tients with high cardiovascular risk who have not shown satisfactory results with the use of the main classes of drugs indicated for lipid profile control was highlighted. **Keywords:** Pcsk9 inhibitors and dyslipidemia, PCSK9 Monoclonal Antibody, Pcsk9 inhibitors, Pcsk9 inhibitors and statins, Dyslipidemia and the risk of coronary artery disease and atherosclerosis and coronary artery disease.

Introdução

As doenças cardiovasculares são as principais causas de morte ao redor do mundo. Dentre os diversos tipos de doenças cardiovasculares, a Doença Arterial Coronariana (DAC) tem papel importante no desenvolvimento para isquemia no cardiomiócito, que se tornou a principal causa de morte do século. Como consequência, a DAC pode ser entendida como um problema público de saúde, o que torna justificável uma análise mais profunda sobre ela e formas de retardar a sua evolução [1][2].

Além disso, vale ressaltar que o principal fator de risco para que a DAC ocorra é a dislipidemia. Tendo isso em vista, a fim de reduzir as doenças cardiovasculares e ateroscleróticas, instituições como o Colégio Americano de Cardiologia (ACC), a Associação Americana do Coração (AHA) e a Sociedade Brasileira De Cardiologia (SBC) têm divulgado e promovido estilos de vida mais saudáveis [3][4][5]. Contudo, além do estilo de vida mais saudável, alguns fármacos também são essenciais para que o perfil lipídico de pacientes com dislipidemia seja controla-

do. A obesidade e a baixa adesão ao tratamento hipolipemiante estão, de forma independente, relacionadas ao mau controle lipídico [3][4][5][6].

A partir disso, os medicamentos mais comuns no processo de controle lipídico são as estatinas. Essa classe de fármacos pode induzir vias compensatórias do metabolismo que previnem o armazenamento excessivo de colesterol no corpo. As estatinas também estão relacionadas com o aumento do número de receptores de LDL, por meio da ativação de um fator de transcrição [2].

Apesar dos benefícios desse tratamento, muitos pacientes não obtêm o resultado esperado, sendo necessário o aumento da dose ou a mudança para estatinas de maior potência. Porém, essas alterações nem sempre são eficazes ou mesmo toleradas [7].

Nesse contexto, buscou-se novas alternativas terapêuticas que fossem capazes de reduzir os níveis de colesterol LDL de maneira mais agressiva, objetivando o alcance de melhores resultados. Em 2018, foi aprovado o primeiro inibidor da pró-proteína convertase subtilisina

quexina tipo 9 (Pcsk9) pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), marcando o surgimento de uma nova classe medicamentosa no Brasil.

Essa classe tornou-se importante para o controle da hipercolesterolemia familiar e do alto risco cardiovascular, colaborando para a redução máxima dos níveis circulantes de LDL, diminuindo a propagação da aterosclerose e, especificamente, melhorando o prognóstico de pacientes com doença arterial coronariana (por meio da diminuição da ocorrência de uma oclusão arterial, episódios de angina e trombose nos vasos coronarianos). Logo, o intuito desta revisão é demonstrar a importância desses medicamentos na melhora da dislipidemia e da diminuição progressiva da doença arterial coronariana (DAC) relatando suas repercussões.

Doença Arterial Coronariana

A DAC pode ser caracterizada pelo acúmulo de células imunes e de lipídeos no espaço subendotelial das artérias coronarianas comprometendo o fluxo sanguíneo local, o que configura a aterosclerose, tendo a ativação inflamatória e a disfunção endotelial como elementos importantes na sua fisiopatologia [8].

Para que haja o entendimento a respeito da aterosclerose é fundamental entender que, originalmente, as células endoteliais das artérias

coronarianas formam uma camada semipermeável, a qual ajuda a regular o tônus vascular, a prevenir a agregação plaquetária e a manter a homeostase dos fluidos [8].

Entretanto, fatores de risco cardiovasculares têm potencial para prejudicar a função endotelial por meio de diferentes mecanismos e levar a alterações no tônus vasomotor, disfunções trombóticas, proliferação e migração de células musculares lisas, assim como a adesão e migração de leucócitos. Exemplo disso é o transporte de lipoproteínas pela barreira e para o espaço subendotelial, apresentando um importante papel na patogênese da aterosclerose, visto que o acúmulo de LDL no endotélio arterial representa o primeiro passo para a aterosclerose [8] [9].

Essa disfunção endotelial e inflamação da placa aterosclerótica desempenham um papel central no desenvolvimento e progressão da DAC. A placa aterosclerótica, quando é instável, caracteriza-se por um grande acúmulo de lipídeos, altas concentrações de macrófagos, com LDL oxidado no seu lúmen (células espumosas), indicando um processo inflamatório, pequenas quantidades de colágeno e uma fina cápsula fibrosa. Essa placa pode romper e resultar em progressão e agravamento da doença. Por isso o diagnóstico precoce de aterosclerose coronariana é essencial, principalmente antes

da ruptura da placa, que pode resultar em um infarto agudo do miocárdio ou morte súbita cardíaca [10] [11].

Cabe ressaltar que a DAC pode progredir de maneira dinâmica e imprevisível, podendo evoluir para eventos cardiovasculares adversos maiores, como o infarto agudo do miocárdio (IAM), episódios de angina e acidente vascular cerebral (AVC). A probabilidade para que esses eventos aconteçam depende de diversos fatores, incluindo a extensão e severidade da aterosclerose, a vulnerabilidade das placas para a ruptura e a probabilidade de formação e propagação de trombos. Além disso, fatores de risco cardiovascular, como diabetes, hipertensão, hiperlipidemia e doença renal crônica aumentam ainda mais a probabilidade desses eventos [10] [11].

Fisiopatologia da aterosclerose

Basicamente, a aterogênese se dá pelo acúmulo de colesterol, que gera uma inflamação crônica acompanhada por processos reparatórios, evoluindo para a formação de um trombo [12].

Esse processo se inicia com o acúmulo de LDL na região subendotelial, sendo favorecido em áreas em que há dano ao endotélio e fluxo comprometido. Essa parede arterial é comprometida por fatores como a hipertensão, aumento do

colesterol, fumo e a hiperglicemia, aumentando a permeabilidade da túnica íntima às proteínas plasmáticas. Assim, esse LDL se deposita na túnica íntima, estimulando o processo inflamatório que caracteriza a progressão da aterosclerose [5][12] [13].

O LDL oxidado, ou Ox-LDL (*oxidized low density lipoprotein*), a disfunção endotelial e o estresse oxidativo são vistos como fatores proeminentes de risco para a aterosclerose [13].

O Ox-LDL acarreta a disfunção endotelial por meio da ligação ao receptor LOX-1 (LDL oxidado tipo lectina receptor 1) e outros, que levam ao aumento da produção de quimiocinas (M-CSF - fator de estimulação de colônia de macrófagos, MCP-1 - Proteína Quimioatratante de Monócitos-1), moléculas de adesão e redução do óxido nítrico [13].

Além disso, ocorre a diminuição da produção de óxido nítrico no endotélio em disfunção, aumentando a expressão de moléculas de adesão (como a VCAM-1 e ICAM-1, que possibilitam a passagem dos leucócitos da luz endotelial à camada subendotelial) dos leucócitos e produção de TNF-alfa, interleucina importante no processo inflamatório [13].

Após essa entrada, há indução de uma resposta inflamatória com a passagem de monócitos para a túni-

ca íntima e produzem radicais livres, que geram a oxidação do LDL, tornando-o mais denso, hidrolisando a fosfatidilcolina, alterando os resíduos de lisina da ApoB e degradando essa proteína. Além disso, o LDL na forma oxidada estimula a ligação da ApoB100 nos proteoglicanos da matriz extracelular, levando a sua retenção na camada subendotelial [5][13][14].

A ação do Ox-LDL nos receptores de LDL faz com que, através de um processo de “*downregulation*”, o LDL não seja fagocitado pelos macrófagos, tendo participação importante na aterogênese, ao amplificar a inflamação através de citocinas e promover a degradação proteica de colágeno e outros componentes teciduais. Os monócitos recrutados para a parede arterial inflamada, ao se diferenciarem em macrófagos, passam a expressar receptores scavenger (CD36, SR-AI/II e SR-BI) e LOX-1 na sua superfície para reconhecer e absorver o Ox-LDL, apresentando mais afinidade a esses receptores quando comparado ao LDL. Dessa forma, ao internalizar o Ox-LDL, os macrófagos causam a ativação do inflamossomo e a secreção de IL-1 β (que é produzido como uma pró-forma no macrófago e é convertido em citocina ativa pela enzima proteolítica caspase-1, tendo como alvo as células vasculares, causando ativação de moléculas de adesão de leucócitos, citoci-

nas e ciclooxygenase-2). Linfócitos T também possuem papel na liberação de citocinas. Com isso, são formadas as células espumosas que, ao morrerem, irão liberar seu conteúdo, o qual é fagocitado por outros macrófagos. Além disso, essas células espumosas liberam citocinas que promovem inflamação e formação de espécies reativas de oxigênio (ROS), e, junto ao Ox-LDL, essas células vão liberar fatores de crescimento que promovem a migração e a proliferação de células musculares lisas da túnica média para o local lesionado. Adicionalmente, a oxidação de epítomos específicos no Ox-LDL são reconhecidos pelo sistema imune inato, aumentando a internalização dessa lipoproteína oxidada [5][12][13][14].

Dessa forma, as células espumosas aumentarão a extensão da lesão e formar as estrias gordurosas, que são a primeira marca da lesão macroscópica aterosclerótica [5][12][13][14].

Eventualmente, essa placa em crescimento danificará o endotélio e diminuir sua capacidade antitrombótica até que chegue ao estágio de trombose, com a ruptura da capa fibrosa e exposição do material lipídico altamente trombogênico. Assim, esse processo de aterotrombose pode produzir um trombo sobrejacente, que pode gerar diversos desfechos, como o infarto do miocárdio e o acidente vascular cerebral (AVC)

[5][13].

Além disso, o HDL possui um efeito protetor contra a aterosclerose, a partir de uma série de mecanismos, que incluem: a remoção do excesso de colesterol dos macrófagos a partir de transportadores envolvidos no transporte reverso de colesterol (impedindo sua transformação em células espumosas), inibindo a oxidação de lipídios, inibindo a agregação plaquetária, restaurando a função endotelial e apresentando função anti-inflamatória [13][15].

Portanto, terapias para a melhora do perfil lipídico, com o aumento dos níveis séricos de HDL e a diminuição dos de LDL estão correlacionados com a diminuição do risco cardiovascular [4][14][15].

Pcsk9

A Pcsk9 (pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9) é produzida principalmente no fígado, porém é encontrada nos rins, cérebro, pulmões, intestino, sistema nervoso central, células inflamatórias e células endoteliais [16].

A sua produção começa na forma de pré-pró-Pcsk9 como peptídeo de sinalização, indo ao retículo endoplasmático, onde se transforma em pró-Pcsk9. Após a sua síntese e clivagem, é transportada para o sistema de Golgi, sendo disponibilizada no meio intra e extracelular [16][17].

A sua forma extracelular se apresenta na forma ativa (um heterodímero com alta afinidade ao receptor de LDL) e inativa (menor afinidade ao receptor de LDL), em geral apresentando uma meia vida de 5 minutos nesse meio [17][18].

Sua forma intracelular, que também possui um domínio EGF (EGF-like), é mais encontrada como pró-proteína e heterodímero, sendo a forma madura e com poder aterogênico. O seu papel principal é a redução dos receptores de LDL nos hepatócitos e outros tecidos, diminuindo a captação dessa lipoproteína. Isso ocorre por meio da degradação destes receptores a partir do meio intracelular [16].

Dos aspectos moleculares, a enzima possui 692 aminoácidos, nos quais os resíduos 1-30 são peptídeos de sinalização. A sua estrutura é dividida em três principais domínios. Os resíduos 31-152 constituem o pró-domínio, os resíduos 153-454 o domínio catalítico e o 455-692 constitui o domínio terminal. O domínio catalítico é o responsável pela clivagem autocatalítica e pela ligação da Pcsk9 ao receptor de LDL [16] [17].

O receptor de LDL é o principal receptor encontrado no fígado para a retirada do LDL circulante no plasma. Por isso, a sua reciclagem, após a ligação do LDL é essencial para que ele volte à membrana plasmática. Isso ocorre por meio da lipoproteína ao seu receptor, so-

frendo endocitose e, no endossoma, em seu pH ácido, leva à dissociação do LDL ao seu receptor, parte do LDL vai para lisossoma, sendo degradado, e o receptor volta para a membrana plasmática [17].

A Pcsk9 madura (intracelular) se liga ao domínio do fator de crescimento epidérmico A (EGF-A) do receptor de LDL, sendo internalizado nas células por meio de vesículas revestidas com cadeias pesadas de proteína clatrina. A mudança do pH endossomal ácido (já que a Pcsk9 tem mais afinidade pelo receptor de LDL no pH de 5.4) leva à dissociação entre o receptor de LDL e o LDL, sendo este metabolizado posteriormente. Esse pH impede que a reciclagem ocorra, devido à ligação de alta afinidade entre a Pcsk9 e o receptor de LDL, fazendo com que este seja levado ao lisossoma e seja degradado. Esse processo de captura, internalização e ida até o lisossoma, demora cerca de 2 a 3 horas [16][17][19].

A via extracelular é por meio da ação da Pcsk9 circulante no sangue, induzindo a sua degradação por endocitose mediada pela cadeia pesada de clatrina. Esse processo estimula a internalização do receptor no endossoma ácido e, posteriormente, ao lisossoma, ocorrendo sua degradação e impedindo a sua reciclagem [16][17].

Com isso, ocorre a diminuição da densidade de receptores de LDL

na membrana celular dos hepatócitos, levando a um aumento dos níveis de LDL circulante e, assim, ao aumento da progressão aterosclerótica e do risco de eventos cardiovasculares [16][17][20].

Além disso, algumas pesquisas ainda mostram que a Pcsk9 também pode afetar os receptores de VLDL, mudando sua concentração. Através disso, há um aumento da concentração do VLDL, que também possui papel na aterosclerose, mesmo que menos significativo que o LDL, contribuindo para a DAC.

Ademais, essa enzima ainda pode alterar o metabolismo dos triglicérides por meio dos receptores scavengers, receptor 2 da apolipoproteína E (podendo ter relação com envelhecimento vascular, que pode implicar em um aumento de chance de desenvolvimento de placa aterosclerótica) e LRP1 (Proteína 1 relacionada ao receptor de lipoproteína de baixa densidade), já que essas proteínas também possuem o EGF-A [16] [17].

Por fim, a Pcsk9 também se mostrou capaz de ativar a via do fator de transcrição NF-kb, que contribui para a disfunção endotelial e estimula a entrada dos leucócitos a um estado pró-inflamatório (com aumento da liberação de citocinas), ambos processos essenciais para a aterosclerose. Também foi observado maior expressão dos receptores scavenger dos macrófagos, levando

à maior fagocitose do Ox-LDL, formando mais células espumosas e, desse modo, contribuindo para a aterosclerose [17][18].

Polimorfismos

Os polimorfismos de ganho de função geralmente estão associadas à hipercolesterolemia, enquanto os de perda de função associam-se à hipocolesterolemia, diminuindo os níveis de LDL circulante e, assim, o risco cardiovascular [16][17].

Assim, as mutações de ganho de função aumentam os níveis de Pcsk9, como ocorre em alguns tipos de hipercolesterolemia familiar. Esses distúrbios modificam as concentrações dos receptores de LDL nas células inflamatórias, células musculares lisas dos vasos sanguíneos e hepatócitos, aumentando o risco de desenvolvimento da DAC, aterosclerose, doenças cerebrovasculares, vasculite e doenças da aorta. Portanto, apresenta participação na patogênese do envelhecimento arterial [9][17].

A partir desse fato, estudos genéticos demonstraram que mutações presentes no gene codificador da enzima Pcsk9, presente no cromossomo 1, levava a um quadro de hipercolesterolemia familiar autossômica dominante [1].

Além disso, níveis elevados dessa enzima apresentam correlação com o aumento do nível de atividade plaquetária e eventos aterotrom-

bóticos no geral, devido ao estímulo da ligação do receptor CD36 ao Ox-LDL, induzindo a cascata de coagulação das plaquetas [17][18][21].

Por fim, outro motivo da alteração do metabolismo do LDL está no seu próprio receptor, no domínio de homologia EGF-precursor que, dessa forma, impede a reciclagem do receptor estando presente em pacientes com hipercolesterolemia familiar [17][18][21].

Os inibidores da Pcsk9 e seu uso no tratamento da dislipidemia

Os inibidores da Pcsk9, sendo o Evolocumabe e o Aliorcumabe os fármacos aprovados no Brasil, são anticorpos monoclonais humanos de imunoglobulina G (IgG) subclasse 2 e começam a fazer efeito nos primeiros 2 a 3 dias [4][18].

Usados na forma de monoterapia ou terapia combinada, foram desenvolvidos com o objetivo de reduzir os níveis de LDL, através do efeito da enzima Pcsk9 na concentração de receptor de LDL [4][18][22].

Seu mecanismo de ação é feito através do bloqueio da ligação da Pcsk9 ao receptor de LDL, aumentando assim a captação de LDL. O principal local onde ocorre essa captação é no fígado, onde, através desse processo, os receptores de LDL proporcionam a diminuição da sua concentração no plasma [4][11][22].

O Alirocumabe é administrado na forma de 75mg ou 150mg a cada 2 semanas por injeção subcutânea, tem meia-vida estimada de 17 a 20 dias e sua biodisponibilidade é de 85% nessa via de administração. Este fármaco não afeta as concentrações de estatinas, uma vez que não está envolvido na via enzimática do citocromo P450 [23][24].

Os efeitos adversos do uso de Alirocumabe são nasofaringite, reações no local da injeção, gripe, tosse, sinusite, bronquite, mialgias, dor de cabeça, diarreia, infecções no trato respiratório superior e no trato urinário [4][24].

O Evolocumabe é administrado também pela via subcutânea, na dose de 140 mg a cada 2 semanas ou 420 mg mensalmente. O tempo no qual a concentração máxima é atingida ocorre dentro de 4 horas e a redução de níveis de LDL ocorre desde o início [23][25][26][27][28][29].

O fármaco tem uma meia vida de 11 a 17 dias e tem os mesmos efeitos adversos que o Alirocumabe. A excreção desses fármacos ocorre por meio linear (diretamente proporcional a concentração do fármaco) ou não linear (indiretamente proporcional) [4][8][12][20][25].

No tratamento da hiperlipidemia primária, doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida ou Hipercolesterolemia Familiar Heterozigótica (HFHe), ambos os fármacos

demonstram redução de até 60% dos níveis de LDL, tanto em monoterapia, quanto em associação com estatina, independentemente dos níveis plasmáticos basais de Pcsk9. Em pacientes com Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica, a redução dos níveis de LDL varia de 17 a 31%, sendo que não apresentam redução para pacientes com dois alelos nulos [1].

Dessa forma, os inibidores de Pcsk9 passaram a ser indicados para pacientes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica e pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica com receptor nulo em apenas um alelo [1].

Apesar da redução do nível bruto de LDL mostrar-se importante, a duração dessa terapia redutora parece ser de extrema relevância para a alteração nos índices de mortalidade por doenças cardiovasculares ateroscleróticas.

Inibidores da Pcsk9 nas terapias combinadas

Tanto as estatinas, classe terapêutica consagrada no tratamento da dislipidemia, como a sua associação com ezetimiba reduzem significativamente a ocorrência de desfechos cardiovasculares, como IAM, morte coronariana e AVC isquêmico. Porém alguns pacientes não respondem efetivamente à terapia baseada em estatinas potentes em doses efetivas, com ou sem a adição de

ezetimiba. Nesse caso, os inibidores de Pcsk9 passam a desempenhar um papel importante na redução dos níveis de LDL, podendo beneficiar tais pacientes [2].

Além disso, para atingir níveis desejáveis de LDL em indivíduos que apresentam intolerância aos efeitos colaterais das estatinas e que, portanto, precisam fazer um uso em dose reduzida, pode-se associar um inibidor de Pcsk9. Tal estratégia tem a vantagem de reduzir efeitos adversos e contribuir para aumentar a aderência ao tratamento hipolipemiante [2].

A monoterapia de alirocumabe em pacientes com hipercolesterolemia e risco moderado de doença cardiovascular aterosclerótica tem demonstrado, inclusive, mais eficácia em relação à terapia com ezetimiba na redução do LDL após 24 semanas [2].

A ezetimiba, por sua vez, é considerada a primeira linha de escolha como adjuvante, caso a redução dos níveis de LDL não tenha sido suficiente com o uso de uma estatina potente em máxima dose tolerada. Entretanto, nos casos em que os níveis não forem atingidos com a dupla terapia supracitada, a introdução de um inibidor de Pcsk9 mostra-se uma opção [2][3][4][19].

Pelo fato da ezetimiba possuir ampla disponibilidade ao redor do mundo, sendo comercializada por diferentes laboratórios em sua for-

ma genérica, facilita a sua aquisição pelo paciente e justifica sua prioridade de prescrição frente aos inibidores de Pcsk9, os quais permanecem sendo uma opção menos disponível em diversas localidades e com custo bastante elevado [2][4].

Além disso, estudos mostraram que o uso de inibidores de Pcsk9 combinados à estatina foi superior à monoterapia com estatinas na prevenção da progressão da placa aterosclerótica [2][4].

Nesse contexto, a tripla terapia combinando estatinas potentes em doses efetivas ou máximas doses toleradas, ezetimiba em dose de 10mg e inibidores de Pcsk9 mostra-se superior à dupla terapia de estatina potente e ezetimiba [19].

Desse modo, a indicação de um inibidor de Pcsk9 tornou-se uma estratégia eficiente na redução de riscos cardiovasculares primários e secundários, incluindo a síndrome coronariana, especialmente quando outras terapias não conseguem controlar adequadamente os níveis de colesterol LDL. Por fim, também é válida para os indivíduos não tolerantes aos efeitos adversos das estatinas, podendo, nestes casos, serem prescritos como terapia adjuvante à uma dose reduzida de estatina com ou sem ezetimiba [2][4].

Conclusão

A melhora no risco de doença cardiovascular aterosclerótica tem

forte associação com terapias redutoras de níveis lipídicos, uma vez que elas reduzem os níveis circulantes de partículas aterogênicas.

A classe farmacológica mais comum e mais validada para esse controle lipídico que visa diminuir a incidência da DAC são as estatinas associadas ou não com ezetimiba. No entanto, os inibidores da Pcsk9 são uma classe medicamentosa utilizada nesse tratamento, especialmente quando outras terapias não conseguem controlar adequadamente os níveis de LDL.

A introdução desses fármacos tornou-se muito relevante em casos de pacientes com risco cardiovascular elevado que não obtiveram um resultado satisfatório com o uso das estatinas, mesmo que em doses elevadas.

Desse modo, a introdução ou associação de inibidores da Pcsk9 ao tratamento pode reduzir os níveis de LDL com mais efetividade devido ao aumento dos seus receptores hepáticos, diminuindo a propagação da aterosclerose e assim, reduzindo episódios de angina e trombose nos vasos, melhorando inclusive o prognóstico de pessoas com DAC.

Por fim, é importante ressaltar que a abordagem farmacológica para o tratamento depende de fatores como a gravidade do risco cardiovascular do paciente, assim como a sua resposta a determinado trata-

mento e a sua tolerância a certas doses de estatinas.

Referências Bibliográficas

1. World Health Organization [Home page na internet]. the Top 10 causes of death Acesso em 10 de julho de 2023]. Disponível em: <https://www.who.int/>.
2. Mihăilă, R.G. Pragmatic Analysis of Dyslipidemia Involvement in Coronary Artery Disease: A Narrative Review, v.16, n. 3, 2020; p. 36-47.
3. Gallego-Colon, E.; Daum, A.; Yosefy, C. Statins and PCSK9 inhibitors: A new lipid-lowering therapy. *European Journal of Pharmacology*, 2020.
4. American Heart Association. Guideline On Management of Blood Cholesterol. *Cholesterol Clinical Practice Guidelines*, 2018.
5. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 2017.
6. Martínez, S.F.D.; Jorge, G.E.; Posadas, R.C.; Medina, U.A.X.; Martínez, A.R.; Osorio, A.H.; Juárez, R.J.G. Prevalence of poor lipid control in patients with premature coronary artery disease, v. 30, n. 10, 2020, p.1697-1705.
7. Auer, J.; Berent, R. Alirocumab as add-on therapy to statins: current evidence and clinical potential. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*, v.12, n.7, 2018, p.191-202.
8. Medina-Leyte, D.J.; Zepeda-García, O.; Domínguez-Pérez, M.; González-Garrido, A.; Villarreal-Molina, T.; Jacobo-Albavera, L. Endothelial Dysfunction, Inflammation and Coronary Artery Disease: Potential Biomarkers and Promising Therapeutical Approaches, v.22, n.8, 2021, p.3850.
9. Matsuzawa, Y.; Amir, L. Endothelial dysfunction and coronary artery disease: assessment, prognosis, and treatment. *Coronary artery disease*, v.25, n.8, 2014, p. 713-24.
10. Boudoulas, K.D.; Triposkiadis, F.; Geleris, P.; Boudoulas, H. Coronary Atherosclerosis: Pathophysiologic Basis for Diagnosis and Management. *Progress in Cardiovascular Diseases*, v.58, n.6, 2016, p. 676-692.
11. Fox, K.A.A.; Metra, M.; Morais, J.; Atar, D.

The myth of “stable” coronary artery disease. *Nature Reviews Cardiology*, 2019.

12. Hansson, G.K. Inflammation and Atherosclerosis: The End of a Controversy. *Circulation*, v.136, n.20, 2017, p.1875-1877.

13. Khatana, C.; Saini, N.K.; Chakrabarti, S.; Saini, V.; Sharma, A.; Saini, R.V.; Saini, A.K. Mechanistic Insights into the Oxidized Low-Density Lipoprotein-Induced Atherosclerosis. *Oxid Med Cell Longev.*, 2020: 5245308.

14. Zhang, S.; Li, L.; Chen, W.; Xu, S.; Feng, X.; Zhang, L. Natural products: The role and mechanism in low-density lipoprotein oxidation and atherosclerosis. *Phytother Res.*, v.35, n.6, 2021, p.2945-2967.

15. Rosenson, R.S.; Brewer, H.B.Jr.; Ansell, B.J.; Barter, P.; Chapman, M.J.; Heinecke, J.W.; Kontush, A.; Tall, A.R.; Webb, N.R. Dysfunctional HDL and atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat. Rev. Cardiol.*, v.13, n.1, 2016, p.48-60.

16. Ragusa, R.; Basta, G.; Neglia, D.; De Caterina, R.; Del Turco, S.; Caselli, C. PCSK9 and atherosclerosis: Looking beyond LDL regulation, 2021.

17. Guo, Y.; Yan, B.; Gui, Y.; Tang, Z.; Tai, S.; Zhou, S.; Zheng, X.L. Physiology and role of PCSK9 in vascular disease: Potential impact of localized PCSK9 in vascular, 2021.

18. Iannuzzo, G.; Gentile, M.; Bresciani, A.; Mallardo, V.; Di Lorenzo, A.; Merone, P.; Cuomo, G.; Pacileo, M.; Sarullo, F.M.; Venturini, E.; D'Andrea, A.; Vigorito, C.; Giallauria, F. Inhibitors of Protein Convertase Subtilisin/Kexin 9 (PCSK9) and Acute Coronary Syndrome (ACS): The state-of-the-Art, 2021

19. Nakamura, A.; Kanazawa, M.; Kagaya, Y.; Kondo, M.; Sato, K.; Endo, H.; Nozaki, E. Plasma kinetics of mature PCSK9, furin-cleaved PCSK9, and LP(A) with or without administration of PCSK9 inhibitors in acute myocardial infarction, 2020.

20. Gallego-Colon, E.; Daum, A.; Yosefy, C. Statins and PCSK9 inhibitors: A new lipid-lowering therapy. *Eur J Pharmacol*, 2020.

21. Silverstein, R.L. Type 2 scavenger receptor CD36 in platelet activation: the role of hyperlipemia and oxidative stress. *Clinical Lipidology*, 2009.

22. Won, K.B.; Jang, M.H.; Park, E.J.; Park, H.B.; Heo, R.; Han, D.; Chang, H.J. Atherogenic index of plasma and the risk of advanced subclinical coronary artery disease beyond traditional risk factors: An observational cohort study. *Clin. Cardiol*, v.43, n.12, 2020, p.1398-1404.

23. Sabatine, M.S. PCSK9 inhibitors: clinical evidence and implementation. *Nature Review Cardiology*, 2019.

24. Dahagam, C.; Goud, A.; Abdelqader, A.; Hendrani, A.; Feinstein, M.J.; Qamar, A.; Joshi, P.H.; Swiger, K.J.; Byrne, K.; Quispe, R.; Jones, S.R.; Blumenthal, R.S.; Martin, S.S. PCSK9 inhibitors and their role in high-risk patients in reducing LDL cholesterol levels: alirocumab. *Future Cardiology*, 2016.

25. Wiggins, B.S.; Senfield, J.; Kassahun, H.; Lira, A.; Somaratne, R. Evolocumab: Considerations for the Management of Hyperlipidemia. *Current Atherosclerosis Reports*, 2018.

26. Del Pinto, R.; Grassi, D.; Properzi, G.; Desideri, G.; Ferri, C. Low Density Lipoprotein (LDL) Cholesterol as a Causal Role for Atherosclerotic Disease: Potential Role of PCSK9 Inhibitors. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*, 2019.

27. Auer, J.; Berent, R. Alirocumab as add-on therapy to statins: current evidence and clinical potential. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*, 2018.

28. Shapiro, M.D.; Minnier, J.; Tavori, H.; Kassahun, H.; Flower, A.; Somaratne, R.; Fazio, S. Relationship Between Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Lipoprotein(a) Lowering in Response to PCSK9 Inhibition with Evolocumab. *Journal of the American Heart Association*, 2019.

29. Libby, P. The changing landscape of atherosclerosis. *Nature*, v.592, n.7855, 2021, p. 524-533.