

Ana Vanessa Salgado da Silva

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Os inibidores da PCSK9: Fármacos hipocolesterolémicos emergentes na prevenção da aterosclerose” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, respetivamente, da Dra. Marta Leite e da Professora Doutora Leonor Martins de Almeida e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**Capa:** Representação da superfície celular de um hepatócito, onde se podem observar recetores das LDL (estrutura fina de tons acastanhados), as LDL (Figuras esféricas amarelas) e as PCSK9 (estruturas azuis) (*Adaptada de [www.repathahcp.com](http://www.repathahcp.com)*).

Ana Vanessa Salgado da Silva

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Os inibidores da PCSK9: Fármacos hipocolesterolémicos emergentes na prevenção da aterosclerose” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, respetivamente, da Dra. Marta Leite e da Professora Doutora Leonor Martins de Almeida e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Ana Vanessa Salgado da Silva, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2011145700, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Os inibidores da PCSK9: Fármacos hipocolesterolémicos emergentes na prevenção da aterosclerose” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 13 de setembro de 2017.

---

(Ana Vanessa Salgado da Silva)

## AGRADECIMENTOS

Quero expressar o meu profundo e sincero agradecimento a todos que me acompanharam neste longo percurso. Sem todos eles, nada do que conquistei seria possível.

À Professora Leonor Almeida, pela sua disponibilidade e total apoio, pois só com a sua orientação foi possível a criação desta monografia.

À Dr.<sup>a</sup> Marta Leite por toda a orientação e integração durante o estágio, assim como a toda a equipa técnica da farmácia Vitória que tornou a aprendizagem e as horas do estágio em momentos muito agradáveis.

Aos colegas de estágio, pela equipa que formamos e por sempre nos apoiarmos em todos os desafios.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra e aos seus docentes, pela excelente formação e pela inspiração que me deram nos últimos 5 anos.

Aos meus pais, por todo o seu apoio incondicional e carinho. Obrigada por acreditarem sempre em mim.

Às minhas irmãs, Patrícia e Vera, por serem as minhas melhores amigas e conselheiras de vida. Obrigada por estarem sempre presentes.

Aos meus amigos de sempre, que apesar da distância se mantiveram sempre por perto. Porque a saudade fortalece os laços e aproxima os verdadeiros amigos.

Aos amigos que a faculdade me trouxe, por me acompanharem em todo o meu percurso académico, quer nos momentos de alegria como nos de *stress*.

A Coimbra por me ter proporcionado os melhores anos da minha vida. Por todos os amigos que me deu e que levo para a vida. Obrigada por todas as lições.

A todos,  
Um sincero obrigada!

# ÍNDICE

<b>PARTE A - RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA .....</b>	<b>7</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS.....</b>	<b>8</b>
<b>1. NOTA INTRODUTÓRIA .....</b>	<b>9</b>
<b>2. CONTEXTUALIZAÇÃO DA FARMÁCIA VITÓRIA.....</b>	<b>10</b>
<b>3. ANÁLISE SWOT .....</b>	<b>11</b>
3.1. <i>Pontos Fortes - Strengths</i> .....	12
3.1.1. Planificação e integração no estágio.....	12
3.1.2. Localização da farmácia e horário alargado .....	13
3.1.3. Variedade de produtos e stock.....	13
3.1.4. Ficha de cliente.....	14
3.1.5. Gabinete do utente e prestação de serviços farmacêuticos .....	14
3.2. <i>Pontos Fracos - Weaknesses</i> .....	15
3.2.1. Falta de confiança do utente.....	15
3.2.2. Formação em dermocosmética e OTC's.....	15
3.2.3. Não preparação de medicamentos manipulados .....	15
3.2.4. Dificuldade de associação do nome comercial ao princípio ativo .....	15
3.3. <i>Oportunidades - Opportunities</i> .....	16
3.3.1. Ações formativas .....	16
3.3.2. Serviço de preparação de medicação para lares e hospitais .....	16
3.3.3. Atividades internas e externas .....	17
3.3.4. Serviços da farmácia.....	19
3.4. <i>Ameaças - Threats</i> .....	19
3.4.1. Condições do estágio .....	19
3.4.2. Medicamentos sujeitos a receita médica .....	20
3.4.3. Não valorização do farmacêutico.....	20
<b>4. CASOS PRÁTICOS .....</b>	<b>21</b>
<b>5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>23</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>24</b>
<b>PARTE B - OS INIBIDORES DA PCSK9: FÁRMACOS HIPOCOLESTEROLÉMICOS EMERGENTES NA PREVENÇÃO DA ATEROSCLEROSE.....</b>	<b>25</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS.....</b>	<b>26</b>
<b>RESUMO .....</b>	<b>27</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>29</b>
<b>1. NOTA INTRODUTÓRIA .....</b>	<b>31</b>
<b>2. ATEROSCLEROSE.....</b>	<b>33</b>
2.1. <i>Fisiopatologia</i> .....	33
2.2. <i>Hipercolesterolemia familiar</i> .....	34
2.3. <i>Terapêutica farmacológica e teores plasmáticos das LDL</i> .....	35
2.3.1. Estatinas .....	36

<b>3. HOMEOSTASIA DO COLESTEROL .....</b>	<b>37</b>
3.1. <i>A importância dos recetores das LDL na prevenção da aterosclerose.....</i>	37
<b>4. PRO-PROTEINA CONVERTASE SUBTILISINA/KEXINA TIPO 9.....</b>	<b>38</b>
4.1. <i>Influência da PCSK9 no metabolismo dos recetores das LDL .....</i>	39
<b>5. INIBIDORES DA PCSK9 .....</b>	<b>41</b>
5.1. <i>A importância de desenvolver estes fármacos .....</i>	41
5.2. <i>Abordagens farmacológicas dos inibidores da PCSK9 .....</i>	41
5.3. <i>Anticorpos monoclonais: alirocumab e evolocumab .....</i>	43
5.3.1. <i>Resultados dos ensaios clínicos .....</i>	43
5.3.2. <i>Propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas.....</i>	47
5.3.3. <i>Eficácia em diferentes fenótipos e genótipos .....</i>	48
5.3.4. <i>Efeito nas lipoproteínas (a) e em outros lípidos e lipoproteínas .....</i>	51
5.3.5. <i>Segurança e eficácia a longo prazo. Efeito nas doenças cardiovasculares.....</i>	52
5.3.6. <i>Relação custo-eficácia.....</i>	53
5.3.7. <i>Indicações para o uso de anticorpos monoclonais anti-PCSK9 .....</i>	54
<b>6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>56</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>57</b>
<b>ANEXO I - “Lista de necessidades para o bebé e para a mamã” .....</b>	<b>60</b>

# **PARTE A - RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA**



farmácia vitória



## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>DCI</b>	Denominação comum internacional
<b>FC</b>	Farmácia comunitária
<b>FV</b>	Farmácia Vitória
<b>MICF</b>	Mestrado integrado em Ciências Farmacêuticas
<b>MNSRM</b>	Medicamento não sujeito a receita médica
<b>MSRM</b>	Medicamento sujeito a receita médica
<b>OTC</b>	<i>Over the counter</i> - Produto de venda livre
<b>PA</b>	Princípio activo
<b>STS</b>	<i>Still the Same</i>
<b>SWOT</b>	<i>Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats</i> (Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades e Ameaças)

## I. NOTA INTRODUTÓRIA

Na fase final do Mestrado integrado em Ciências Farmacêuticas (MIFC), é chegado o momento de ter um contacto próximo com a realidade profissional. Durante os 5 anos de curso, tive a oportunidade de aprender e ser inspirada por professores que sempre defenderam a profissão como de alta responsabilidade e com grande impacto na sociedade, em todas as vertentes da profissão. Desde sempre que a vertente das ciências farmacêuticas que se vê mais representada e com maior proximidade com os doentes é a da farmácia comunitária e por isso é crucial que os alunos experienciem esta realidade profissional.

Para realizar o estágio em farmácia comunitária (FC) elegi a Farmácia Vitória como instituição de acolhimento. A escolha foi delineada porque na minha área de residência é sem dúvida uma das farmácias mais influentes e a que oferece serviços diferenciados para toda a população. O estágio teve a duração de 3 meses e meio, sendo que teve início a 3 de abril e término a 13 de julho de 2017.

Este relatório tem como finalidade analisar o estágio através de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*), no âmbito da unidade curricular “estágio curricular” do 2º semestre do 5º ano do MIFC.

## 2. CONTEXTUALIZAÇÃO DA FARMÁCIA VITÓRIA

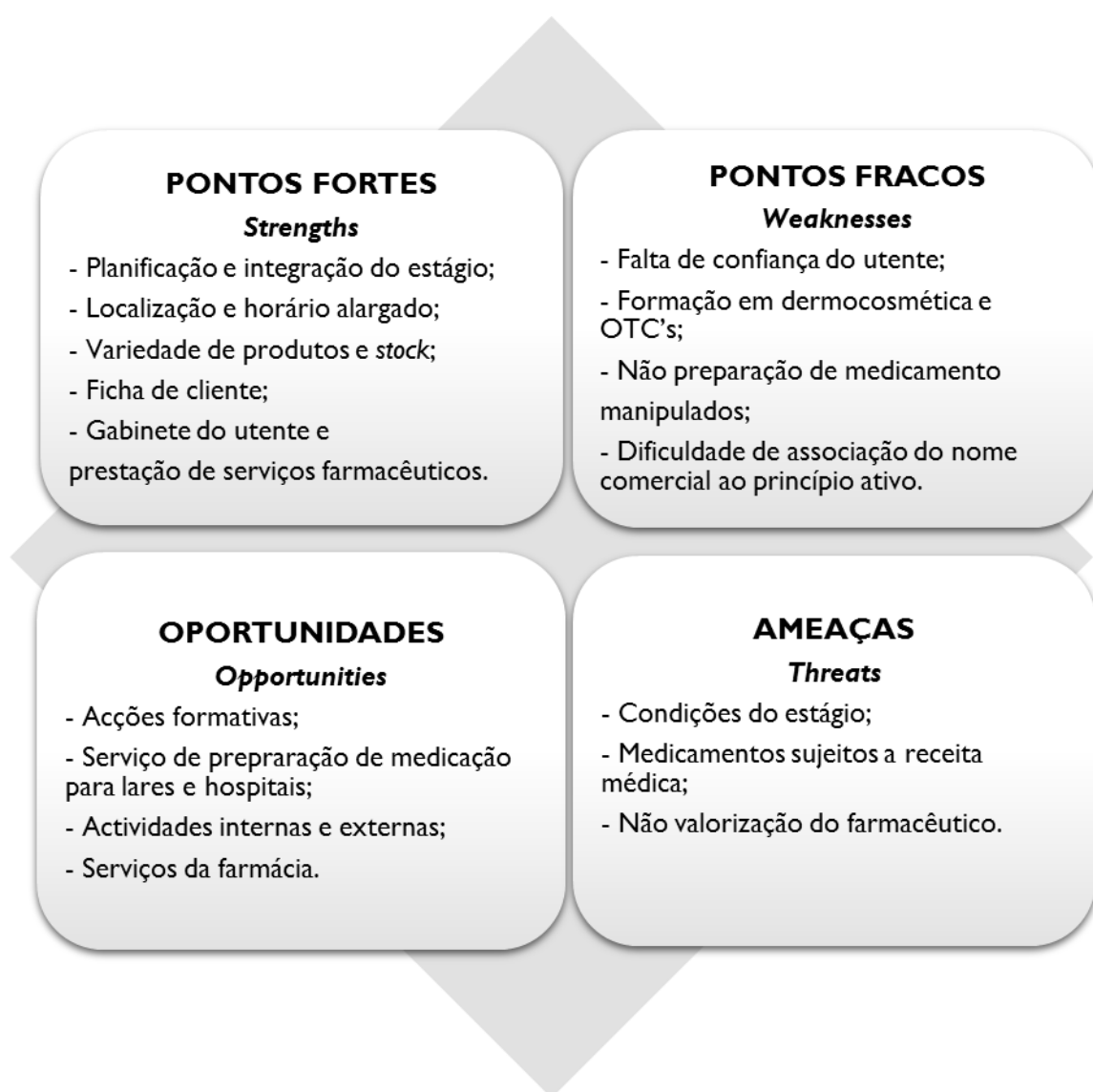
A Farmácia Vitória (FV), inaugurada no ano de 2009 é integrante do grupo de farmácias *Still the Same* (STS). Esta farmácia localiza-se em Guimarães, mais precisamente no centro comercial *GuimarãeShopping*, na freguesia de Creixomil. Trata-se uma farmácia moderna e que oferece um leque de produtos e serviços abrangentes e atualizados para todos os utentes. As principais características da Farmácia vêm descritas na tabela I.

Tabela I - Descrição Farmácia Vitória.

<b>Farmácia Vitória</b>	
<b>Localização</b>	<i>GuimarãeShopping</i> , em Creixomil, Guimarães
<b>Horário</b>	De 2ª a 6ª, das 9h às 23h Sextas, Sábados e vésperas de feriado, das 9h às 24h Domingos e Feriados, das 9h às 22h
<b>Propriedade</b>	Grupo de Farmácias <i>Still the Same</i>
<b>Direção Técnica</b>	Dr.ª Álea Ferreira
<b>Recursos Humanos</b>	11 Farmacêuticos 8 Técnicos de Farmácia 1 Técnica auxiliar de farmácia 2 Responsáveis de <i>Back Office</i>
<b>Instalações</b>	1º piso: Postos de atendimento ao público e gabinete do utente 2º piso: aprovisionamento e receção, gabinete da direção técnica, laboratório, bengaleiro dos funcionários e copa.
<b>Serviços</b>	Testes Sanguíneos: colesterol e glicémia Medição da pressão arterial Entregas ao domicílio Aconselhamento nutricional

### 3. ANÁLISE SWOT

Através de uma análise SWOT, será descrito e avaliado o período de estágio na FV, em que serão observados com detalhe as *Strengths* (Pontos fortes), *Weaknesses* (Pontos fracos), *Opportunities* (Oportunidades) e *Threats* (Ameaças), sendo proveniente daí a sigla SWOT. Este tipo de análise permite caracterizar e relacionar todos os aspetos do desempenho e adequação no estágio, que estão resumidos no esquema I.



Esquema I - Análise SWOT sobre o estágio curricular na Farmácia Vitória.

### **3.1. Pontos Fortes - Strengths**

#### **3.1.1. Planificação e integração no estágio**

A FV é uma farmácia com bastante afluência de utentes, que oferece uma extensa variedade de serviços, o que nos permite enquanto estagiários ter um valioso contacto com as diferentes vertentes da FC. Desde o primeiro dia, houve uma grande preocupação por parte de toda a equipa para que eu pudesse passar por todos os serviços e ações realizadas pela farmácia. Apesar de sermos vários estagiários, houve sempre uma organização e esforço para que aprendêssemos o máximo possível. Além disso, fui extremamente bem recebida e acolhida por toda a equipa técnica, tendo desde o início total à vontade para pedir apoio. A planificação do estágio consistiu em três fases: uma primeira fase no *back office*, uma segunda em que assisti aos atendimentos e atendia sob supervisão e uma terceira em que tive a oportunidade de assumir a responsabilidade do balcão de atendimento e interagir com o utente sozinha.

A primeira fase, com a duração de cerca de um mês, consistiu na receção e aprovisionamento dos produtos da farmácia, na preparação de medicação para lares e hospitais e entregas ao domicílio. Esta primeira fase foi de extrema importância porque me permitiu conhecer toda a gestão e organização da farmácia além do atendimento, assim como ter um primeiro contacto com os produtos e o sistema informático com que a farmácia trabalha. Neste período consegui assimilar as bases de gestão da farmácia, e perceber que o trabalho na FC é um trabalho de equipa que vai desde a receção de um produto até à dispensa do mesmo, em que todos os procedimentos são importantes e com responsabilidade inerente.

As últimas duas fases, consistiram no atendimento ao público e realização de testes bioquímicos. Nestas duas fases, tive oportunidade de ter contacto direto com o utente e liberdade para o poder aconselhar, sempre com o apoio dos farmacêuticos e técnicos que estavam sempre presentes. Este foi um ponto muito positivo porque assistir ao acompanhamento e aconselhamento por parte de profissionais com experiência permitiu-me desenvolver aprofundadamente o meu conhecimento a nível da FC.

### 3.1.2. Localização da farmácia e horário alargado

Como suprarreferido, a FV localiza-se no centro comercial principal da cidade de Guimarães, o que lhe permite ter um horário alargado. Além disso, localiza-se ao lado do Hospital da Senhora de Oliveira (hospital de Guimarães) e da principal rodoviária da cidade, o que permite reunir utentes das freguesias dos arredores de Guimarães. Ademais, a farmácia oferece um espaço agradável e acolhedor que possibilita aos utentes um contacto direto com uma diversidade de produtos (Figura 1). Todos estes fatores permitem que a afluência de utentes na FV seja elevada, e haja um número significativo de atendimentos por dia, aumentando os casos práticos diferentes. Posto isto, durante o meu tempo de estágio consegui ter contacto com uma grande diversidade de utentes, o que me permitiu poder aplicar conhecimentos em diferentes casos práticos e reais.



**Figura 1**- Interior da Farmácia Vitória. Podem verificar-se os vários balcões de atendimento, assim como expositores temáticos, tais como sobre exposição solar e reafirmantes corporais uma vez que esta foto foi tirada na altura do Verão.

### 3.1.3. Variedade de produtos e stock

Devido ao bastante afluxo de clientes, a FV tem um sortido de produtos muito alargado com bastante oferta de marcas, assim como um bom *stock* de produtos, sendo o atendimento sempre coerente. Possui uma grande variedade de produtos de dermocosmética, produtos naturais, produtos de venda livre (OTC's), produtos de ortopedia e produtos para a maternidade. Além disso, tem a facilidade de fazer encomendas

instantâneas para o fornecedor *Alliance Healthcare*, em que qualquer produto inexistente na farmácia de manhã, o poderíamos pedir para a tarde e era assegurada a sua entrega, o mesmo acontecia da tarde para a noite e da noite para a manhã seguinte (exeto produtos esgotados).

O contacto com um gama vasta de produtos, permitiu-me adquirir experiência no que toca ao aconselhamento de produtos de venda livre, assim como conhecer as ofertas do mercado e as diferentes opções que são indicadas para cada tipo de cliente.

#### **3.1.4. Ficha de cliente**

O grupo de farmácias STS tem um sistema de acumulação de pontos (com descontos) associados a uma ficha de cliente para todas as suas farmácias. Este sistema atrai os clientes a criar uma ficha de cliente na farmácia, o que possibilita registar o seu histórico de compras. A Como a FV usa o sistema operativo *Sifarma 2000*<sup>®</sup>, é possível criar um acompanhamento farmacoterapêutico do utente a partir desse histórico de vendas. Este é muito relevante porque nos permite fazer um aconselhamento do utente e alertá-lo sobre repetições de medicação ou de interações medicamentosas que possam surgir. Também é importante no caso de utentes polimedicados que usam genéricos, pois mesmo que o utente não saiba o nome do laboratório da última embalagem que comprou, temos acesso a essa informação no seu histórico e assim podemos fazer a dispensa que o utente pretende.

#### **3.1.5. Gabinete do utente e prestação de serviços farmacêuticos**

A existência de um gabinete reservado para os serviços farmacêuticos e cuidado do utente é uma mais valia para a relação entre o utente e o farmacêutico, pois contempla um contacto mais próximo. Na FV tive oportunidade de realizar os testes de glicémia, colesterol e pressão arterial e de ter um contacto mais próximo com os utentes. Através deste contacto pude conversar com os doentes sobre os pequenos problemas de saúde que lhes causam desconforto e fazer algum aconselhamento no sentido de melhorar as suas vidas quotidianas.

## **3.2. Pontos Fracos - Weaknesses**

### **3.2.1. Falta de confiança do utente**

Um ponto fraco de que me apercebi durante o estágio em FC foi a descredibilização do papel do estagiário por parte do utente. Uma vez que se apercebiam de que quem os atendia era uma estagiária, perdiam a confiança no atendimento e não estavam recetivos a ouvir as indicações e aconselhamento que tentava oferecer.

### **3.2.2. Formação em dermocosmética e OTC's**

Atualmente, uma das principais fontes de lucro de uma farmácia é a venda de produtos de dermocosmética e OTC's, sendo por isso fulcral um conhecimento extensivo das ofertas de mercado quanto aos produtos e marcas do mercado e perceber a que tipo de clientes se adequam. Um dos maiores desafios do meu estágio foi este tipo de aconselhamento, pois senti que não tinha bases nem conhecimento suficiente para o poder fazer. Desta forma, penso que a aposta na formação na área dos produtos de dermocosmética, dispositivos médicos e produtos de venda livre seria uma mais valia para o plano de estudos do MICEF.

### **3.2.3. Não preparação de medicamentos manipulados**

Os medicamentos manipulados podem ser quer fórmulas magistrais, que são indicados por receita médica especificamente para o doente em questão, quer preparados officinais, quando o medicamento é preparado segundo indicações compendiais <sup>[1]</sup>. Segundo a Portaria n.º 594/2004, os medicamentos manipulados são da responsabilidade do farmacêutico quer para a sua preparação, quer para a sua dispensa. <sup>[2]</sup>

Durante o meu estágio não tive a oportunidade de realizar nenhum medicamento manipulado, uma vez que são situações pouco comuns e não estive presente em nenhuma delas. No entanto, tive a possibilidade de reconstituir várias vezes soluções orais de antibióticos, na sua maioria destinados à pediatria.

### **3.2.4. Dificuldade de associação do nome comercial ao princípio ativo**

Segundo a Portaria n.º 224/2015, a prescrição de um medicamento deve sempre incluir a Denominação comum internacional (DCI) do Princípio ativo (PA) e respetivas características <sup>[3]</sup>. Esta norma veio dar liberdade ao utente de poder escolher entre os medicamentos de referência (de marca) e os medicamentos genéricos do mesmo grupo homogéneo. No entanto, muitos utentes apenas reconhecem os medicamentos pela sua denominação comercial, o que para mim, numa fase inicial, foi uma barreira pois não reconhecia de



imediatamente qual o fármaco em questão. Situações como esta constituíram uma dificuldade porque quando os utentes apresentavam dúvidas sobre algum medicamento, grande parte das vezes era necessário consultar o *Sifarma 2000*<sup>®</sup> para saber de qual PA se tratava, o que atrasava o atendimento e diminuía a confiança em mim por parte do utente. Notei isto, pois durante toda a formação que obtive durante o MICF, na sua grande maioria apenas estudei os medicamentos pela denominação do PA, não fazendo a relação com as denominações comerciais do mercado.

### **3.3. Oportunidades - *Opportunities***

#### **3.3.1. Ações formativas**

Uma vez que a FV tem um sortido de produtos bastante alargado e diversificado, é extremamente importante a contínua formação de todos os elementos de equipa da farmácia para um aconselhamento credível e atualizado. No meu período de estágio de FV tive acesso a todas as formações realizadas na farmácia e a uma formação externa, no local indicado pelo laboratório. A frequência a estas formações foi extremamente importante, principalmente porque pude conhecer as ofertas do mercado, as características de cada produto, a sua ação e a quem se destinam.

Durante o estágio senti uma melhoria exponencial no que toca ao aconselhamento de produtos de dermocosmética e OTC's. Esta foi adquirida através da experiência e aconselhamento dos colegas que assisti, mas em grande parte pelas formações que frequentei. Nas mesmas, além de aprender toda a teoria sobre a ação do produto tive a oportunidade de experimentar e visualizar os produtos, o que foi uma mais valia porque ao aconselhar o cliente pude falar em concreto sobre as propriedades físicas do produto. O facto de ter tido formações com vários laboratórios sobre o mesmo tipo de produto, permitiu-me conhecer a oferta do mercado e diferenciar produtos que à partida parecem iguais. Em suma, estas formações ajudaram-me a conhecer os artigos existentes no mercado, saber a que tipo de utente se podem destinar e em que situações devem ser aconselhados.

#### **3.3.2. Serviço de preparação de medicação para lares e hospitais**

A FV dispõe de protocolos com lares e hospitais para os quais faz a preparação e entrega de medicação. No que toca aos hospitais, tem protocolo com o Hospital da Senhora da Oliveira e o Hospital da Luz, dos quais recebe pedidos de medicamentos e faz a sua preparação e entrega. Quanto aos lares, é um serviço mais especializado, porque além de

fazer a dispensa e entrega dos pedidos, faz a preparação personalizada para cada utente, em bolsas individuais preparadas por um robot. Estas bolsas vêm individualizadas para cada utente e separadas para cada momento do dia (manhã, tarde e noite) e vindo nelas descritos os medicamentos inseridos. Todo o processo, desde a produção até à validação das bolsas conforme a prescrição médica é supervisionada e à responsabilidade de um farmacêutico.

Para mim, poder integrar neste serviço foi uma grande oportunidade, uma vez que é um serviço diferenciado e no qual o farmacêutico tem um papel preponderante. Por outro lado, também foi uma grande vantagem, pois o meu primeiro contacto com este serviço foi durante a fase em que estive no *back office*, e permitiu-me aprender a trabalhar com o sistema *Sifarma 2000*<sup>®</sup> de uma forma mais gradual e relaxada, uma vez que não era na situação de atendimento. Este primeiro contacto foi uma mais valia quando iniciei o atendimento ao balcão, pois já me sentia totalmente confortável a utilizar o sistema operativo e a minha principal preocupação era o contacto com o utente e os passos associados.

### **3.3.3. Atividades internas e externas**

Como resposta a um público alvo extenso e diversificado, a FV é uma farmácia dinâmica, que oferece serviços que tentam abranger todo o tipo de clientes. Durante o meu período de estágio pude presenciar uma atividade na farmácia dirigida a futuras mães. Nesta atividade, houve a colaboração de uma empresa que realiza ecografias 4D, em que era oferecida a oportunidade de a realizarem de forma gratuita. Não obstante, para esse dia, a equipa da FV preparou, como oferta, um “Kit mamã” (Figura 2), que continha algumas amostras de produtos destinados ao bebé (cedidos pela *Uriage*<sup>®</sup>, *Bioderma*<sup>®</sup> e *Mitosyl*<sup>®</sup>) assim como uma lista de necessidades para o bebé e a mãe (Anexo I).



**Figura 2** - Produtos oferecidos no “Kit Mamã”, acompanhado de um guia de produtos indicados para a futura mãe e o bebê.



**Figura 3** - Balcão da Farmácia Vitória na feira da saúde no âmbito da “EDP Meia Maratona de Guimarães: Corrida dos Conquistadores”.

Tive também a oportunidade de participar numa atividade externa, em que a FV estava representada num balcão na feira da saúde no âmbito da “EDP Meia Maratona de Guimarães: Corrida dos Conquistadores” (Figura 3). Nesse balcão, decorreu uma ação de sensibilização sobre importância da proteção solar assim como do cuidado dos pés no desporto. Além desta ação, também foram realizadas medições da pressão arterial assim como aconselhamentos sobre um estilo de vida saudável. Esta experiência permitiu-me ter uma perspetiva externa da ação do farmacêutico como promotor da saúde pública e perceber que o seu raio de ação é bastante abrangente.

### **3.3.4. Serviços da farmácia**

Além dos serviços farmacêuticos, a FV dispõe de vários tipos de serviços personalizados em diferentes áreas da saúde, como o acompanhamento nutricional e rastreios capilares. Além destes, são regularmente realizados rastreios e aconselhamento por conselheiros/(as) das marcas mais usadas na farmácia, como por exemplo o rastreio de pele realizado pela marca *Uriage*<sup>®</sup>.

Este tipo de ações promovidas pela farmácia permite realizar um aconselhamento mais personalizado e acompanhar o nível da satisfação do utente, criando uma melhor relação de confiança e um contacto mais íntimo com os clientes.

## **3.4. Ameaças - Threats**

### **3.4.1. Condições do estágio**

Durante o meu estágio na FV, a mesma acolheu mais estagiários provenientes de outras faculdades. Desde o início houve uma organização e esforço por parte da orientadora Dr.<sup>a</sup> Marta Leite para que houvesse as mesmas oportunidades para todos. Por exemplo, entre os estagiários haviam horários rotativos para que não estivéssemos na farmácia nas mesmas horas e pudéssemos atender ao balcão o máximo tempo possível. Ainda assim, em algumas ocasiões não foi possível a melhor distribuição o que pode ter tornado de alguma forma menos proveitoso o estágio e que o tempo de atendimento ao balcão fosse reduzido.

Por outro lado, o número de horas de estágio revelou-se muito cansativo, uma vez que em simultâneo tive que escrever a monografia e relatório de estágio, assim como rever conceitos teóricos para um melhor desempenho no estágio.

### **3.4.2. Medicamentos sujeitos a receita médica**

Os medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) são alvo de uma legislação e de um controlo altamente regulado. Segundo a legislação, os MSRM assumem essa condição se: constituírem um risco, mesmo quando usados para o fim a que se destinam, caso sejam utilizados sem vigilância médica; forem utilizados com frequência para fins diferentes daquele a que se destinam, se daí puder resultar qualquer risco, direto ou indireto, para a saúde; contiverem substâncias, ou preparações à base dessas substâncias, cuja atividade e ou efeitos secundários seja indispensável aprofundar; forem prescritos pelo médico para serem administrados por via parentérica. <sup>[4]</sup>

No entanto, apesar de estes termos serem bem conhecidos pela população ainda se verifica uma grande tendência dos utentes por quererem comprar os MSRM sem a respetiva receita. Estas situações ocorrem na sua maioria com utentes que fazem medicação crónica e alegam que não conseguem a receita a tempo por parte do médico. Também é recorrente no caso de utentes que usam anti-inflamatórios e analgésicos frequentemente, muitas das vezes sem receita médica, exigindo que essa dispensa seja efetuada em todas as farmácias, mesmo sabendo que não é permitido. Um caso muito comum é o dos antibióticos, em que os utentes quando sentem que têm uma constipação mais grave ou sintomas de gripe pedem na farmácia um antibiótico que já tomaram noutra situação semelhante ou porque lhes foi recomendado por alguém, ou leram na internet. Outras vezes acontece com medicamentos que têm uma comparticipação reduzida ou inexistente e os utentes argumentam que o preço da consulta não compensa em relação à comparticipação que obtêm com a receita médica.

Este tipo de exigência por parte do utente, por vezes, torna constrangedor o atendimento, uma vez que o farmacêutico tem que cumprir o seu dever e responsabilidade em não ceder MSRM sem receita médica, em prol da saúde pública. No entanto, muitas vezes o cliente não aceita a não cedência e surgem situações desagradáveis e inconvenientes, principalmente quando põe em causa o profissionalismo de quem o atende. Presenciei várias vezes a este tipo de situações e senti sempre bastante constrangimento quando era pressionada pelo cliente para adquirir um MRSRM e este não apresentava receita.

### **3.4.3. Não valorização do farmacêutico**

O farmacêutico tem um papel fulcral na saúde dos doentes, pois além de ser o especialista do medicamento é aquele que tem um contacto mais próximo com o utente e o ajuda a perceber a terapêutica que vai iniciar e/ou continuar.

No entanto, atualmente o papel do farmacêutico não é devidamente valorizado pelo utente. A vulgarização dos locais de venda de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), a transformação da farmácia num espaço mais comercial e a evolução do mercado levaram a uma descredibilização do farmacêutico. Isto leva a que muitas vezes os utentes não estejam dispostos a ouvir as recomendações da nossa parte ou que quando as ouvem não as valorizam. Um exemplo muito claro deste tipo de situações é o caso II que exponho no capítulo dos casos práticos. Felizmente, esta não é uma situação abrangente, e que embora aconteça algumas vezes por determinados utentes, não se verifica na maioria.

#### **4. CASOS PRÁTICOS**

Durante o meu período de estágio lidei com situações em que verifiquei que o farmacêutico tem um papel fundamental na saúde pública e no acompanhamento dos doentes. Isto acontece porque somos o último profissional de saúde a ter contacto com os doentes e pela facilidade com que estes podem recorrer a nós sem custos adicionais. No entanto, existem algumas situações em que o utente não valoriza a opinião do farmacêutico e toma decisões erradas. Abaixo descrevo dois casos que presenciei, um que exemplifica o impacto positivo que tive através do aconselhamento farmacêutico e outro que representa as situações em que a nossa opinião é desvalorizada.

##### ***Caso I***

Um senhor, de 80 anos, dirigiu-se à farmácia e expõe que por ser idoso não consegue ter relações sexuais com a sua esposa e que queria que lhe aconselhasse algo para o ajudar nesse sentido. Disse que tinha conhecimento de que um amigo tomava o medicamento *Cialis*<sup>®</sup> que fazia bastante efeito e que por isso o queria comprar. Em primeiro lugar, perguntei-lhe se sofria de alguma condição de saúde e se fazia algum tipo de medicação. O senhor respondeu que sofria de insuficiência cardíaca e que já estava medicado há bastantes anos, sendo que atualmente se encontra estável. Posto isto, expliquei ao senhor que o medicamento *Cialis*<sup>®</sup> era sujeito a receita médica e é contraindicado em doentes com insuficiência cardíaca <sup>[5]</sup>. Recomendei-lhe que procurasse um médico para um melhor aconselhamento sobre o assunto e que antes disso não procurasse nenhum produto natural (como na internet ou herbanárias), nem que experimentasse algum medicamento de um amigo, pois poderiam ter efeitos nefastos para a sua saúde. O senhor revelou-se esclarecido

e disse que iria procurar um médico uma vez que queria melhorar este aspeto da sua vida, sem provocar algum dano à sua saúde.

## **Caso II**

Uma jovem adolescente dirigiu-se à farmácia e ao ser abordada por mim pediu-me pela “pílula do dia seguinte”. Uma vez que percebi que a jovem estava com alguma vergonha e constrangimento, tentei falar calmamente e perceber em que contexto fez este pedido. Em primeiro lugar tentei saber se tinha mais de 16 anos e perguntei-lhe quando foi a última relação sexual potencialmente fértil que teve. A jovem respondeu que já tinha sido há 5 dias atrás, que usou preservativo, mas que este tinha sofrido um dano durante o ato sexual. Perguntei-lhe se usava outro método contraceutivo, como a pílula, e se sabia em que fase do seu período menstrual se encontrava. A isto respondeu que não usava nenhum método de contraceção e que achava que estava no meio do seu ciclo, apesar de não ter certeza.

Uma vez que a relação sexual desprotegida tinha ocorrido há 5 dias atrás a pílula indicada era a *ellaOne*<sup>®</sup>, uma vez que atua até 120h após a relação sexual desprotegida ou por falha de contraceuticos. Esta pílula é constituída por 30 mg de Ulipristal e é de toma única (apenas com um comprimido) <sup>[6]</sup>. Expliquei à utente que nenhuma das pílulas do dia seguinte era abortiva, uma vez que se já tiver ocorrido a fecundação nenhuma terá efeito, ainda assim, analisando as indicações o contraceutivo de emergência (CE) que lhe aconselhava era a *ellaOne*<sup>®</sup>. No entanto, o preço desta pílula é um pouco elevado o que desagradou a cliente, levando-a a perguntar se não havia outro CE mais barato. Posto isto, indiquei-lhe que na farmácia havia um mais barato, a pílula *Norlevo*<sup>®</sup>, mas que esta pílula apenas é eficaz nas 72 horas seguintes à relação sexual desprotegida e que neste caso não fazia sentido porque já tinham passado mais do que as 72 horas <sup>[7]</sup>. Ainda assim, a jovem quis levar a pílula *Norlevo*<sup>®</sup> porque era mais barata e não tinha dinheiro para pagar a *ellaOne*<sup>®</sup>.

Uma vez que os CE são MNSRM, e que essa foi a escolha da cliente fiz-lhe a dispensa da pílula *Norlevo*<sup>®</sup>, <sup>[8]</sup> alertando-a de que poderia não ser eficaz e que poderia ficar grávida. Ao fazer a dispensa, alertei a utente que tomasse a pílula de imediato e que no caso de ter vómitos ou diarreias fortes nas três horas após a toma para recorrer de novo a um CE <sup>[7]</sup>. Aconselhei-a a estar atenta ao aparecimento da próxima menstruação, uma vez que havia probabilidade de estar grávida.

Este caso, alertou-me de que liberalização dos CE e a venda livre dos mesmos pode levar a situações destas e que muitas vezes por impulsividade dos clientes, os mesmos não ouçam o conselho dos farmacêuticos e tomem decisões incorretas.

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estágio permitiu-me ter uma experiência muito próxima do que é, atualmente, ser farmacêutico. Pude concluir que na generalidade o farmacêutico é muito querido e procurado pela maioria dos utentes quer quando recorrem a um primeiro aconselhamento (antes de recorrerem a um médico) quer quando sentem alguma modificação ou têm alguma dúvida em relação ao tratamento que estão a realizar. É notória uma grande confiança por partes dos doentes no trabalho do farmacêutico, o que permite uma realização profissional muito grande.

Por outro lado, também senti que há uma maior exigência por parte do utente e que por vezes não somos reconhecidos como um técnico de saúde, mas sim um vendedor de medicamentos e isso faz com que as pessoas não valorizem devidamente a nossa profissão. Também é notória uma maior exigência e pressão para a cedência de certos medicamentos, porque o livre acesso à informação, principalmente na internet, leva a que as pessoas formem julgamentos sobre certos produtos (muitas vezes errados) e que não estejam recetivos a ouvir a opinião do especialista, o farmacêutico.

Com este estágio, confirmei de perto o impacto que o farmacêutico tem na sociedade e na saúde da população. Tem um papel preponderante na sensibilização para o uso racional do medicamento e no esclarecimento das dúvidas dos utentes quanto à realização de uma terapêutica. Este é um papel importante, pois por vezes os utentes quando se dirigem à farmácia para levantar a receita, não sabem que medicamentos vão levantar nem a finalidade dos mesmos. No entanto, penso que a valorização da nossa profissão ainda encontra muitos desafios e que é da nossa responsabilidade influenciar este processo, como por exemplo, ao criar uma relação mais próxima com os médicos, assim como realizar acompanhamento farmacoterapêutico dos doentes na farmácia.

Em suma, com esta experiência pude verificar a importância da profissão que vou exercer e que existem excelentes farmacêuticos no mercado, pelo exemplo da equipa técnica da Farmácia Vitória. Foi um ótimo contacto com o mercado de trabalho e uma aprendizagem enorme, quer a nível profissional quer a nível pessoal. Penso que, esta etapa do curso é extremamente crucial, quer para por em prática os conhecimentos teóricos adquiridos, quer para um primeiro contacto com a profissão.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. INFARMED. *Medicamentos Manipulados*. [Em linha] [Consultado a 28 de agosto de 2017] Disponível em: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/inspecao/inspecao-medicamentos/medicamentos-manipulados>
2. INFARMED. *Portaria n.º 594/2004 de 2 de Junho*. [Em linha] [Consultado a 28 de agosto de 2017] Disponível em: [http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/portaria\\_594-2004.pdf/d8b8cac3-3250-4d05-b44b-51c5f43b601a](http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/portaria_594-2004.pdf/d8b8cac3-3250-4d05-b44b-51c5f43b601a)
3. Ministério da Saúde. *Consolidação da Portaria n.º 224/2015*. [Em linha] [Consultado a 28 de agosto de 2017] Disponível em: <https://dre.pt/web/guest/legislacao-consolidada/-/lc/75667679/201708281154/exportPdf/maximized/1/cacheLevelPage?rp=indice>
4. INFARMED. *Decreto-Lei n.º 209/94, de 6 de Agosto: Classificação de medicamentos quanto à dispensa ao público*. [Em linha] [Consultado a 28 de agosto de 2017] Disponível em: [http://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/044\\_DL\\_209\\_94\\_VF.pdf/](http://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/044_DL_209_94_VF.pdf/)
5. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. *European public assessment report for Cialis®*. [Em linha] [Consultado a 28 de Agosto de 2017] Disponível em: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160722135227/anx\\_135227\\_pt.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160722135227/anx_135227_pt.pdf).
6. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. *European public assessment report for ellaOne®*. [Em linha] [Consultado a 28 de agosto de 2017] Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001027/human\\_med\\_000758.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001027/human_med_000758.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
7. Diário da Republica. *Lei n.º 12/2001 - Contraceção de emergência*. [Em linha] [Consultado a 29 de agosto de 2017] Disponível em: <https://dre.pt/web/guest/pesquisa/-/search/331857/details/normal?q=Lei+n.%C2%BA12%2F2001>
8. INFARMED. *Resumo das características do medicamento Norlevo® 1,5 mg*. [Em linha] [Consultado a 28 de agosto de 2017] Disponível em: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=40160&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=40160&tipo_doc=rcm)

**PARTE B - MONOGRAFIA SOBRE OS  
INIBIDORES DA PCSK9: FÁRMACOS  
HIPOCOLESTEROLÉMICOS  
EMERGENTES NA PREVENÇÃO DA  
ATEROSCLEROSE**

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>c-LDL</b>	Colesterol das lipoproteínas de baixa densidade
<b>DCV</b>	Doenças cardiovasculares
<b>EGF-2</b>	Fator epidermal de crescimento 2
<b>EMA</b>	<i>European medicines agency</i>
<b>FDA</b>	<i>Food and drugs agency</i>
<b>HD</b>	Lipoproteína de alta densidade
<b>HeHF</b>	Hipercolesterolemia familiar heterozigótica
<b>HF</b>	Hipercolesterolemia familiar
<b>HMG- CoA</b>	3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A redutase
<b>HoHF</b>	Hipercolesterolemia familiar homozigótica
<b>LDL</b>	Lipoproteína de baixa densidade
<b>LDLox</b>	Lipoproteína de baixa densidade oxidada
<b>mAb</b>	Anticorpo monoclonal
<b>PCSK9</b>	Pro-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9
<b>Q2W</b>	A cada duas semanas
<b>Q4W</b>	A cada quatro semanas
<b>r-LDL</b>	Recetor das lipoproteínas de baixa densidade
<b>siRNA</b>	RNA interferência
<b>SOC</b>	<i>Standart of care</i>
<b>VLDL</b>	Lipoproteína de muito baixa densidade

## RESUMO

A prevenção primária e secundária das doenças cardiovasculares é atualmente uma das maiores preocupações das organizações de saúde. Esta prevenção passa essencialmente por reduzir os teores plasmáticos do colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (c-LDL). No entanto, as terapias hipocolesterolemiantes convencionais, principalmente as estatinas, não abrangem todos os tipos de doentes.

Com a descoberta da ação da pro-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9), detetou-se um alvo promissor na redução do risco de desenvolver aterosclerose. Esta enzima ao ligar-se aos recetores das lipoproteínas de baixa densidade (r-LDL), vai induzir a degradação destes, impedindo que sejam reciclados e expressos novamente na superfície do hepatócito. Assim, vai haver uma menor captação do c-LDL do plasma, levando a um aumento dos seus teores e a acumulação na camada íntima das artérias, desenvolvendo aterosclerose. Com a descoberta do mecanismo de ação da PCSK9, percebeu-se que a inibição desta enzima aumentava a expressão dos r-LDL, induzindo a diminuição dos teores plasmáticos do c-LDL.

Após a observação do mecanismo de ação da PCSK9 foram desenvolvidas várias abordagens farmacológicas para os inibidores desta enzima, sendo que a mais bem sucedida foi os anticorpos monoclonais. Foram estudados em detalhe dois anticorpos, o *evolocumab* e o *alirocumab* e durante vários ensaios clínicos foi notória a eficácia destes dois fármacos na redução do c-LDL plasmático, atingindo reduções até 70%. A vantagem destes fármacos é que são eficazes nos tipos de doentes que não são abrangidos pelas estatinas, nomeadamente em doentes com hipercolesterolemia familiar homocigótica e heterocigótica, indivíduos intolerantes às estatinas e doentes que mesmo com a máxima dosagem de estatina não alcançavam níveis de c-LDL aceitáveis. Além disso, ambos anticorpos revelaram-se seguros e bem tolerados, não tendo sido reportadas reações adversas graves.

Em 2015 foi aprovada pela *European Medicines Agency* a comercialização de dois anticorpos monoclonais, o *Praluent*<sup>®</sup> (*alirocumab*) e o *Repatha*<sup>®</sup> (*evolocumab*). Estes fármacos estão indicados para as situações em que as estatinas não são suficientes e para a hipercolesterolemia familiar. É evidente que a integração destes fármacos nas terapias hipocolesterolemiantes vai levar a resultados muito benéficos e abranger toda a população. No entanto, é necessário no futuro encontrar análogos destes fármacos a um preço mais acessível para que esteja disponível para todos.

Este documento encontra-se dividido em duas partes, uma primeira com a monografia sobre os inibidores da PCSK9 e uma segunda dedicada ao relatório de estágio que realizei em farmácia comunitária.

**Palavras-chave:** anticorpos monoclonais, aterosclerose, colesterol das lipoproteínas de baixa densidade, doenças cardiovasculares, hipercolesterolemia familiar, hipercolesterolemia, pro-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9, recetor das lipoproteínas de baixa densidade.

## ABSTRACT

Primary and secondary prevention of cardiovascular diseases is currently a major concern of health organizations. This prevention involves essentially the reduction of the plasma levels of low density lipoprotein cholesterol (c-LDL), but the hypocholesterolemic drugs, mostly statins, did not cover all types of patients.

With the discovery of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9), a promising target was identified by reducing the risk of development of atherosclerosis. This enzyme, when bound to low density lipoprotein receptors (r-LDL), will induce the degradation of these receptors, preventing them from being recycled and expressed again on the surface of the hepatocyte. Thus, there will be a lower uptake of c-LDL from the plasma, what increase its levels and leads to an accumulation in the inner walls of the arteries, developing atherosclerosis. With the discovery of the mechanism of action of PCSK9, it was observed that the inhibition of this enzyme can increase the expression of r-LDL, inducing the decrease of levels of c-LDL.

After observing the mechanism of action of PCSK9, several pharmacological approaches were developed for the inhibitors of this enzyme, the most successful were the monoclonal antibodies. Two antibodies, *evolocumab* and *alirocumab*, were studied in detail during several clinical trials in which the efficacy of these two drugs was shown to reduce plasma levels of c-LDL, achieving reductions up to 70%. The advantage of these drugs is that they are effective in those types of patients that are not covered by statins, namely, in patients with *homozygous* and *heterozygous* familiar hypercholesterolemia, patients that are intolerant to statins and patients who even with the maximum statin dosage did not reach acceptable levels of c-LDL. In addition, both antibodies were found to be safe as well properly tolerated, and any serious adverse reactions were reported.

In 2015 the European Medicines Agency approved the commercialization of two monoclonal antibodies, *Praluent*<sup>®</sup> (*alirocumab*) and *Repatha*<sup>®</sup> (*evolocumab*). These drugs are indicated for situations in which statins are not sufficient and for homozygous hypercholesterolemia familiar. It is clear that the introduction of these drugs into hypocholesterolemic therapies will lead to very beneficial results and will cover the whole population. However, it is necessary in the future to find analogues of these drugs at a more affordable price so that it is available to all.

This document is divided into two parts, a first that include the monography about the inhibitors of PCSK9 and another dedicated to a report of an internship that I have done in community pharmacy.

**Keywords:** atherosclerosis, cardiovascular diseases, familiar hypercholesterolemia, hypercholesterolemia, low density lipoprotein cholesterol, low density lipoprotein receptor, proprotein convertase subtilisin/kexine type 9; monoclonal antibodies,

## I. NOTA INTRODUTÓRIA

Atualmente, as doenças cardiovasculares são uma das principais causas de mortalidade e morbidade a nível mundial. Estas têm como causa principal a aterosclerose, uma doença proveniente de uma resposta inflamatória na parede das artérias devido à acumulação de lípidos da corrente sanguínea. Se este processo ocorrer nas artérias que alimentam o coração pode resultar numa cardiopatia isquémica, se ocorrer nas artérias que alimentam o cérebro pode resultar num acidente vascular cerebral (Wong *et al.*, 2017).

Inúmeros estudos demonstraram que os níveis de colesterol, especialmente o c-LDL, tem uma relação positiva com o risco de desenvolver aterosclerose. As lipoproteínas de baixa densidade (LDL) são as maiores vesículas transportadoras de colesterol do sangue, sendo que cerca de 65-70% do colesterol plasmático é transportado por estas. Desta forma, é prioritária a redução dos teores plasmáticos de colesterol para uma prevenção das doenças cardiovasculares. (Gu e Zhang, 2015).

Posto isto, é bem claro que para prevenir a aterosclerose é preciso atuar na redução dos teores plasmáticos do c-LDL para valores abaixo dos 100 mg/dL. Para este fim, já existem fármacos muito eficazes, sendo os de primeira escolha as estatinas, que são extremamente eficientes na prevenção primária e secundária de doenças cardiovasculares (Gupta, 2016). No entanto, existe um número considerável de doentes que são intolerantes a estes fármacos, principalmente nas doses mais elevadas, pois sofrem reações adversas graves. Também existem doentes que apresentam teores de c-LDL muito elevados para os quais estes fármacos não têm efeito, como os que sofrem de hipercolesterolemia familiar. Para estes casos é emergente encontrar uma nova solução hipocolesterolemizante que lhes permita aumentar a sua esperança de vida (Trentman *et al.*, 2016).

Em 2003, quando se notou que a PCSK9 tinha um papel fundamental no metabolismo dos recetores das LDL através da regulação transcricional, a comunidade científica percebeu que esta era uma potencial solução para os casos em que não se conseguiam atingir os níveis de c-LDL ideais. Através das mutações com perda de função do gene que codifica esta enzima, compreendeu-se que esta induz o aumento dos teores plasmáticos do c-LDL, ao induzir a degradação dos recetores das LDL. Sendo assim, encontrou-se um potencial mecanismo de ação para um novo fármaco hipocolesterolémico, a inibição da enzima PCSK9. Várias abordagens farmacológicas foram propostas para os inibidores da PCSK9, sendo que a mais eficiente foi os anticorpos monoclonais (Verbeek *et al.*, 2015).



Esta monografia tem o objetivo de apresentar os resultados dos ensaios clínicos efetuados com os anticorpos monoclonais anti-PCSK9, o *alirocumab* e *evolcumab*, assim como a influência que estes têm na redução dos teores plasmáticos do c-LDL e prevenção das doenças cardiovasculares. Além disso, pretende esclarecer sobre as perspectivas futuras e a efetividade destes novos fármacos.

## 2. ATEROSCLEROSE

### 2.1. Fisiopatologia

A aterosclerose é uma doença caracterizada por uma resposta inflamatória na camada íntima da parede das médias e grandes artérias, associada à acumulação de lípidos que advêm da corrente sanguínea. Atualmente, é uma das principais causas das doenças cardiovasculares (Gu e Zhang, 2015).

Esta patologia é provocada pelo desenvolvimento de uma placa aterosclerótica na parede das artérias, que com a sua evolução diminui o fluxo sanguíneo e o aporte de oxigénio aos tecidos. Estas placas desenvolvem-se devido ao excesso de lipoproteínas na corrente sanguínea, em particular as LDL, que se vão acumulando na parede arterial ao longo dos anos. Uma vez aí retidas, estas vão ser sujeitas a modificações na presença de espécies reativas de oxigénio e de azoto produzidas pelo endotélio, libertando aldeídos e cetonas que vão modificar os resíduos de lisina da apolipoproteína B-100 (apo B-100). Com esta modificação a apo B-100 deixa de ser reconhecida pelo recetor das LDL, fazendo com que estas lipoproteínas não se liguem aos seus recetores próprios e passem a ser captadas pelos recetores *scavenger* dos macrófagos da camada íntima (Melendez *et al.*, 2017).

De facto, a presença das LDL oxidadas (LDL<sub>ox</sub>) na parede das artérias vai promover o recrutamento de monócitos da corrente sanguínea para a íntima e a sua diferenciação em macrófagos que se vão acumulando nessa zona. Estes vão captar as LDL<sub>ox</sub> de modo desregulado, transformando-se em células esponjosas que se acumulam nesse local formando as estrias gordas, a lesão aterosclerótica primária (Otvos *et al.*, 2011). Este processo vai levar à libertação de citocinas pelo endotélio e células do músculo liso, potenciando a inflamação e atraindo ainda mais macrófagos para ao local. Uma vez que os macrófagos não são capazes de metabolizar as LDL<sub>ox</sub>, podem libertar estas lipoproteínas por rutura, estas vão sendo depositadas na íntima e conseqüentemente mais macrófagos são atraídos para o local, tornando-se assim num ciclo repetitivo. À medida que se repete este ciclo, mais lípidos ficam acumulados no espaço subendotelial que vai aumentando gradualmente de tamanho. Concomitantemente, há formação de um tampão fibroso composto por células de músculo liso que separa a placa aterosclerótica da corrente sanguínea (Melendez *et al.*, 2017).

Em suma, a aterosclerose é uma doença causada por múltiplos fatores, sendo a hipercolesterolemia associada às LDL um fator crucial, devido ao colesterol que elas

transportam (colesterol-LDL) e que conseqüentemente vão depositar na placa aterosclerótica (Otvos *et al.*, 2011). Esta doença pode ser primária ou secundária, sendo a primária derivada de maus hábitos alimentares, falta de exercício físico e fatores genéticos. Entre estes fatores genéticos destaca-se a hipercolesterolemia familiar (HF) que é uma doença hereditária. A aterosclerose secundária é causada por outras patologias tais como a *diabetes mellitus*, obstrução hepática e disfunção da tiroide, ou derivada da terapêutica com fármacos tais como beta-bloqueantes, corticosteroides, etc. (Matías-Pérez *et al.*, 2015).

## 2.2. Hipercolesterolemia familiar

A hipercolesterolemia familiar é uma doença hereditária autossômica dominante. Esta é causada por mutações no gene do recetor das LDL ou em genes que codificam enzimas essenciais para a via endocítica da reciclagem destes recetores. Entre estas enzimas destaca-se a pro-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9). Tais mutações diminuem o número de recetores das LDL expressos à superfície dos hepatócitos. Uma vez diminuídos, a remoção das LDL do plasma vai ser muito menor, acumulando-se estas lipoproteínas na corrente sanguínea. Esta doença apresenta-se em duas formas diferentes, a **heterozigótica** e a **homozigótica**, sendo a primeira a mais frequente (Plana *et al.*, 2017).

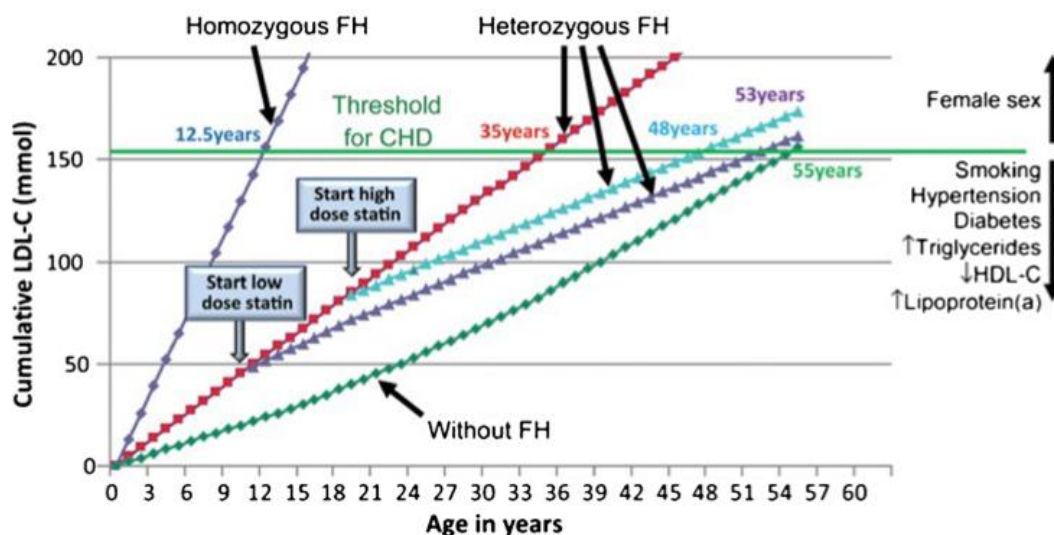
O diagnóstico clínico desta patologia baseia-se em 5 critérios básicos, nomeadamente a história familiar, a história clínica de doença cardiovascular precoce, exame físico de xantomas e arco senil, medições repetitivas de níveis plasmáticos de c-LDL muito elevados assim como a existência de uma mutação genética encontrada por um exame de genética molecular. É essencial o diagnóstico precoce nos doentes com hipercolesterolemia familiar, uma vez que o risco de doenças cardiovasculares precoces em doentes não tratados é muito superior em relação aos doentes previamente medicados. Isto é justificado pelo efeito acumulativo das LDL nas artérias, como foi atrás referido (Figura 1) (Sanin *et al.*, 2017).

### ***Hipercolesterolemia familiar homozigótica***

Esta forma da HF resulta de mutações homozigóticas, tal como o nome indica, no recetor das LDL. Os indivíduos que possuem esta mutação genética, têm a via de captação das LDL pelos recetores hepáticos não funcional ou defeituosa, com uma atividade entre 2 a 30%, atingindo concentrações plasmáticas de c-LDL 4 a 8 vezes acima da média (> 500 mg/dl). A prevalência desta doença é de um 1 indivíduo em cada 1 milhão (Sanin *et al.*, 2017).

### **Hipercolesterolemia familiar heterozigótica**

A forma heterozigótica da HF é causada por mutações heterozigóticas, que se caracterizam por mutações com perda de função nos recetores das LDL (r-LDL), mutações na apo B-100 ou mutações de ganho de função na enzima PCSK9. Nos indivíduos que têm mutação no gene dos r-LDL e que estes tenham a sua função diminuída até 50%, os teores plasmáticos de c-LDL podem ser 2 a 3 vezes acima da média. Esta forma tem prevalência de 1 em cada 200 a 500 indivíduos (Sanin *et al.*, 2017).



**Figura 1-** Representação dos níveis de c-LDL em indivíduos com ou sem HF, consoante a idade em que iniciam uma terapia hipocolesterolemizante com estatinas. Conclui-se que os indivíduos que iniciaram a terapia com cerca de 10 anos, conseguiram manter níveis de c-LDL mais baixos do que aqueles que apenas iniciaram com cerca de 18 anos de idade. (Adaptado de Sanin *et al.*, 2017)

### **2.3. Terapêutica farmacológica e teores plasmáticos das LDL**

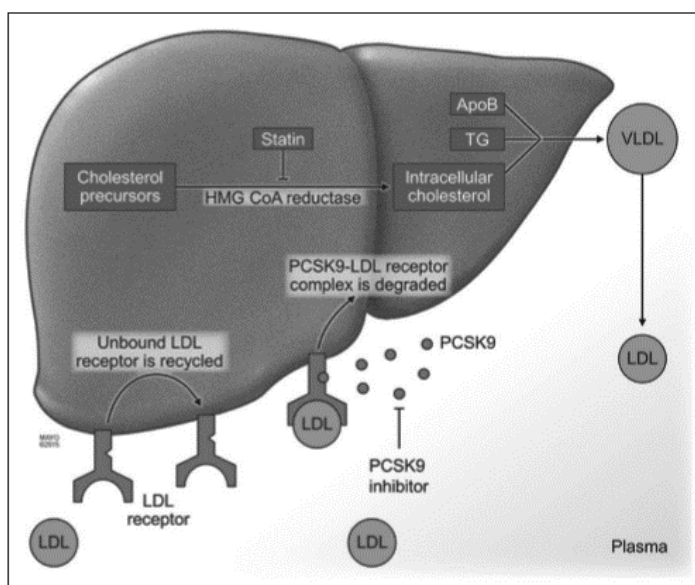
Segundo a norma portuguesa da Direção Geral de Saúde Portuguesa “Abordagem terapêutica das dislipidemias no adulto” (nº019/2011), atualizada ainda este ano, o objetivo terapêutico para um indivíduo com risco cardiovascular baixo a moderado é manter os valores de colesterol total inferior a 190 mg/dl e de c-LDL inferior a 115 mg/dl. Para indivíduos assintomáticos e com um risco cardiovascular alto, tal como em indivíduos com hipercolesterolemia familiar aterogénica e hipertensão de grau 3 é ideal manter um valor de c-LDL inferior a 100 mg/dl. Por fim, para indivíduos com risco cardiovascular muito alto é fulcral atingir um nível de c-LDL inferior a 70 mg/dl.

Para atingir estes valores, o primeiro passo são as alterações do estilo de vida com adoção de uma alimentação saudável e prática regular de exercício físico. Nos indivíduos

com baixo risco, se este passo não for suficiente, deve dar-se início à terapêutica farmacológica com uma estatina de baixa dosagem. Nos indivíduos de risco cardiovascular alto ou muito alto, deve-se privilegiar o tratamento inicial com 40 mg de sinvastatina. Quando os objetivos terapêuticos não são alcançados, deve alterar-se a dose da estatina até à dose máxima recomendada ou então alterar-se para uma estatina mais potente. No caso de estes fármacos não serem suficiente devem ser associados outros fármacos hipocolesterolemiantes como a ezetimiba, uma resina permutadora de iões ou o ácido nicotínico. Nos casos de existirem valores de triglicéridos elevados, devem também ser associados os fibratos (Direcção Geral de Saúde, 2017). Posto isto, a terapia indicada para a hipercolesterolemia envolve dieta equilibrada, exercício físico, estatinas, fibratos, ácidos biliares sequestrantes, ácido nicotínico, e inibidores seletivos da absorção do colesterol (ezetimiba) (Trentman *et al.*, 2016).

### 2.3.1. Estatinas

De todos os fármacos hipocolesterolemiantes, as estatinas, são os de 1ª escolha, sendo os mais efetivos na prevenção das doenças cardiovasculares. Atuam através da inibição da enzima 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A redutase, que é a principal enzima envolvida na síntese de colesterol no fígado. Esta inibição vai provocar uma redução significativa dos teores de colesterol intracelular, o que vai provocar uma



**Figura 2** - Inibição da enzima HMG CoA redutase pela estatina, provocando uma diminuição na produção de colesterol no fígado. Esta diminuição provoca um incremento dos r-LDL no fígado, aumentando a captação das LDL do plasma. (Adaptado de Trentman *et al.*, 2016)

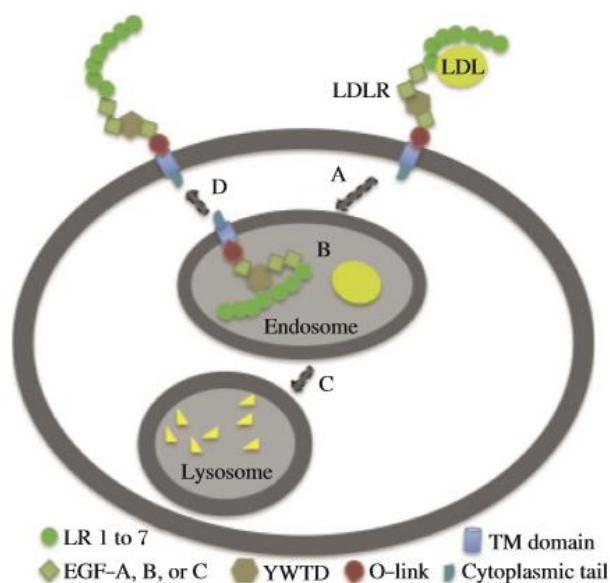
regulação positiva nos r-LDL na superfície hepática, aumentando assim a captação celular das LDL que circulam no plasma (Figura 2). Estes fármacos reduzem significativamente os teores plasmáticos das LDL e dos triglicéridos e aumentam ligeiramente os teores das lipoproteínas de alta densidade (HDL). Além disso, as estatinas também têm efeitos na aterosclerose, nomeadamente na estabilização das placas trombóticas e na redução da ativação plaquetar, reduzindo a proliferação e inflamação das placas (Trentman *et al.*, 2016).

Estes medicamentos têm uma ação hipocolesterolêmica muito significativa, além de que em geral são bem tolerados. No entanto, existe um grande número de pessoas que são intolerantes e que sofrem reações adversas graves a estes fármacos, de modo dependente da dose. Estas reações são na sua maioria musculares, destacando-se as mialgias, fraqueza muscular e miosite. Cerca de 5 a 10% dos doentes tratados com estatinas apresentam reações adversas e 10 a 20% dos doentes que tomam doses elevadas apresentam problemas musculares. Além destes, também foram detetados eventos cognitivos como o segundo maior efeito secundário (Trentman *et al.*, 2016).

### 3. HOMEOSTASIA DO COLESTEROL

#### 3.1. A importância dos receptores das LDL na prevenção da aterosclerose

Os r-LDL são os responsáveis pela remoção da maior parte das LDL da circulação sanguínea. A estrutura do domínio extracelular deste recetor proteico, com pH neutro, adota uma conformação linear que favorece a interação entre os seus ligandos e as LDL. Após a ligação destas lipoproteínas ao seu recetor, o complexo formado vai ser internalizado pela formação de endossomas. Uma vez nos endossomas, o pH ácido vai provocar a alteração da sua conformação, permitindo assim que as LDL sejam libertadas do seu recetor e sejam posteriormente englobadas nos lisossomas, onde são degradadas. Por sua vez, os r-LDL são enviados de novo para a superfície hepática, ocorrendo a reciclagem



**Figura 3** - Via metabólica dos receptores de LDL. **A-** Ligação da LDL ao r-LDL formando um complexo. **B-** O complexo formado é envolvido num endossoma, onde a conformação do r-LDL vai ser alterada pelo pH ácido do meio, o que leva à libertação da LDL. **C-** Libertação da LDL para o lisossoma, onde ocorrerá a sua degradação. **D-** r-LDL é reciclado para a superfície celular. (Adaptado de Gu e Zhang, 2015)

destes (Figura 3) (Gu e Zhang, 2015). Este processo demora entre 10 a 15 minutos, e no total cada r-LDL realiza este ciclo pelo menos 100 vezes, nas suas 20 horas de vida média (Giunzioni e Tavori, 2015).

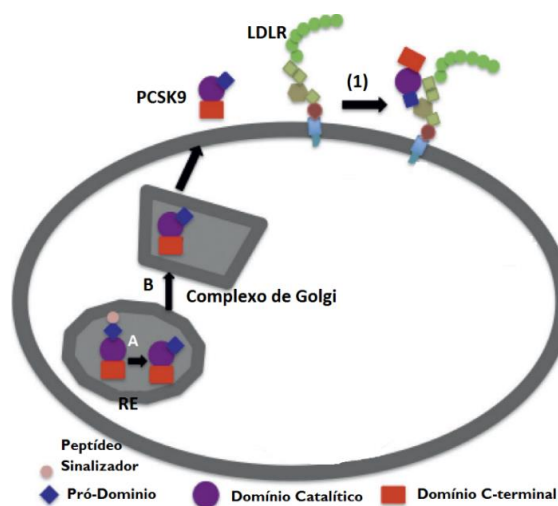
#### 4. PRO-PROTEINA CONVERTASE SUBTILISINA/KEXINA TIPO 9

A Pro-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) começou a captar atenção por parte da comunidade científica quando se notou que desempenhava um papel importante no metabolismo lipídico, nomeadamente no das LDL. Em 2003, foi descrita uma mutação no gene PCSK9 como a causa de hipercolesterolemia familiar (Giugliano e Sabatine, 2015).

Uma mutação *missense* no gene PCSK9 foi identificada como a causa de uma terceira forma de hipercolesterolemia autossômica dominante. Vários estudos demonstraram que esta enzima desempenha um papel fulcral na homeostase celular do colesterol, na medida em que tem um papel negativo. Existem evidências de que nas mutações da PCSK9 com ganho de função, ocorrem teores plasmáticos elevados de c-LDL, que conseqüentemente maior incidência de aterosclerose precoce. Por outro lado, mutações com perda de função da PCSK9, estão associadas a baixas concentrações plasmáticas de c-LDL e a uma maior proteção contra doenças cardiovasculares (Gu e Zhang, 2015).

A PCSK9 é uma enzima que faz parte da família das subtilisinas-like Proteases. Esta glicoproteína é constituída por 692 aminoácidos que consiste numa sequência seguida de um prodomínio, um

domínio catalítico e um domínio C-terminal rico em cisteína e histidina (Gu e Zhang, 2015). Esta pro-enzima é secretada como um precursor de 75 KDa pelo intestino delgado, fígado e rins. Posteriormente, por clivagem autocatalítica no retículo endoplasmático, sofre



**Figura 4** - Representação da via de síntese da PCSK9 e a sua ligação ao r-LDL. **A**- Processamento da PCSK9 no retículo endoplasmático. **B**- Encaminhamento da PCSK9 para o complexo de Golgi onde sofre glicosilação e sulfatação e é libertado para o plasma. **I**- Ligação da PCSK9 ao r-LDL. (Adaptado de Gu e Zhang, 2015)

processamento, sendo encaminhada para o complexo de Golgi e a partir daí é secretada para o plasma (Figura 4). No plasma esta enzima circula sob duas formas moleculares diferentes, uma mais ativa e mais abundante (62 kDa) e uma menos ativa que se encontra, na sua maioria, ligada à apo B-100 (55 kDa) (Giunzioni e Tavori, 2015).

#### **4.1. Influência da PCSK9 no metabolismo dos recetores das LDL**

A forma mais ativa da PCSK9, em circulação no plasma liga-se aos r-LDL pelo domínio EGF-A, marcando-os para a degradação intracelular, nos lisossomas. Este processo afeta o metabolismo das LDL uma vez que os seus recetores, uma vez ligados à PCSK9 não são reciclados. De facto, normalmente, quando não há ligação da PCSK9 a estes recetores, após separação das LDL do seu recetor na vesícula endocítica, os r-LDL são de novo libertados para a membrana plasmática para que possam repetir este ciclo, pelo menos cerca de 150 vezes (Giugliano e Sabatine, 2015; Verbeek *et al.*, 2015).

Tanto a PCSK9 como os r-LDL não têm como finalidade a via que os leva para o lisossoma (Gu e Zhang, 2015). No entanto, a afinidade do complexo PCSK9-r-LDL está aumentada a um pH ácido, o que significa que durante o ciclo metabólico do r-LDL, quando o complexo se encontra no endossoma (pH ácido) a PCSK9 não se consegue dissociar do recetor, encaminhando-o para os lisossomas onde ocorre a sua degradação (Figura 5). A formação deste complexo pode ser descrita em duas fases, uma fase inicial rápida e uma segunda fase mais lenta (Giunzioni e Tavori, 2015).

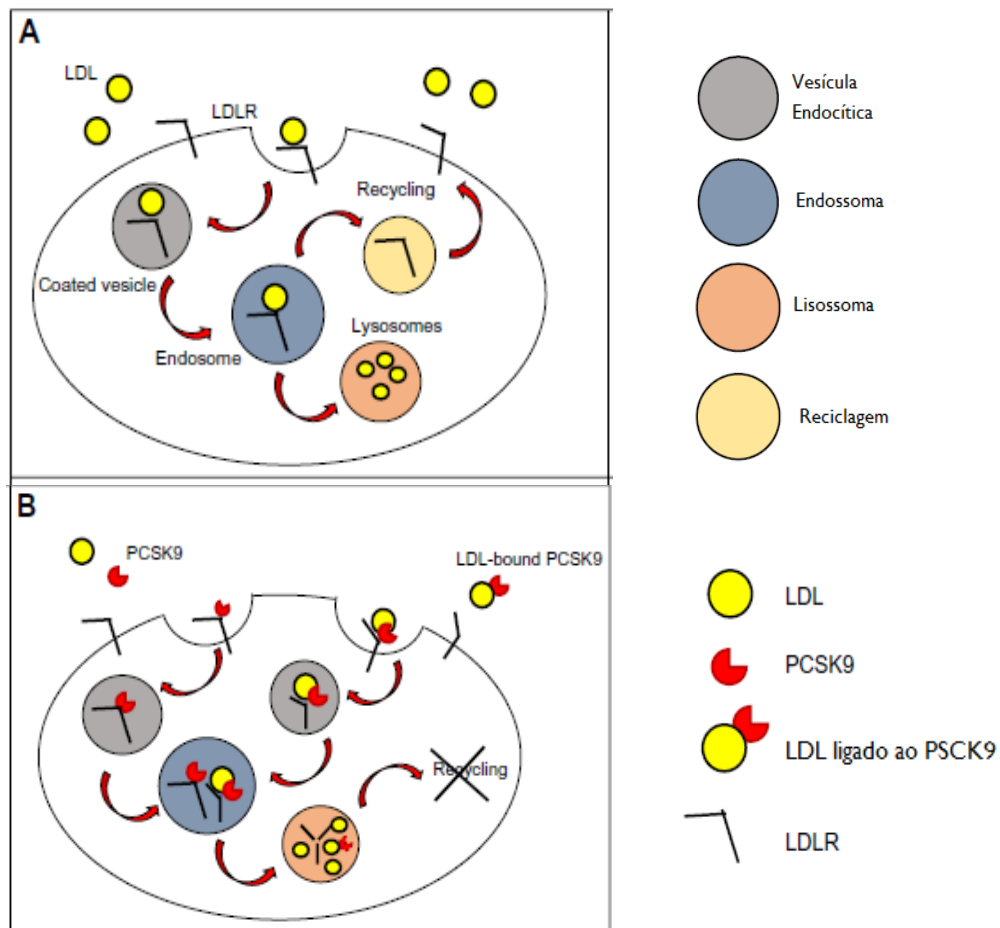
A PCSK9, sendo uma proteína em circulação no plasma, pode ligar-se ao r-LDL e a sua concentração plasmática mostra uma relação positiva com a concentração de c-LDL, isto é, quanto maior for a concentração de c-LDL no plasma, maior vai ser a de PCSK9. Consequentemente, maior vai ser a destruição de r-LDL nos lisossomas (uma vez que é causada pela ligação à PCSK9) e menor o *uptake* das LDL do plasma (Giunzioni e Tavori, 2015).

Tanto os r-LDL como a PCSK9 são regulados pelos teores intracelulares de colesterol, através do fator de transcrição SREBP-2, sendo esta uma relação positiva. Se os teores de colesterol intracelular forem baixos, o número de r-LDL vai aumentar para colmatar esse abaixamento e por acréscimo aumentam também os de PCSK9. Este facto indica-nos que ao diminuir o teor de colesterol hepático por ação das estatinas, o efeito positivo nos r-LDL pode ser neutralizado pelo concomitante aumento da PCSK9, uma vez que induz a eliminação dos mesmos. Isto mostra que a inibição da PCSK9 poderia levar a um potencial



efeito sinérgico com as estatinas (Verbeek *et al.*, 2015). Contudo, após vários estudos concluiu-se que não existe tal efeito sinérgico, uma vez que para altas doses de estatinas, há uma limitação na regulação positiva dos r-LDL (Turner e Stein, 2015).

Estudos em animais, demonstraram uma relação positiva entre as concentrações de PCSK9 e a aterosclerose. Uma sobreexpressão do gene PCSK9 em ratinhos com uma dieta ocidental originou num aumento de 230% do colesterol esterificado presente na aorta, em comparação com o grupo controlo. Por outro lado, os ratinhos com *knockout* no gene da PCSK9 apresentaram uma redução de 74% no colesterol esterificado na aorta (Verbeek *et al.*, 2015).



**Figura 5** - Comparação do metabolismo dos r-LDL sem ausência (A) e na presença (B) da PCSK9. **A-** Mecanismo de internalização das LDL pelo r-LDL na ausência de PCSK9, uma vez que no final do ciclo o r-LDL é reciclado para a superfície da célula. **B-** Ligação da PCSK9 ao r-LDL pelo domínio EGF-A, levando o receptor a ser degradado no lisossoma. (Adaptado de Giunzioni e Tavori, 2015)

## 5. INIBIDORES DA PCSK9

### 5.1. A importância de desenvolver estes fármacos

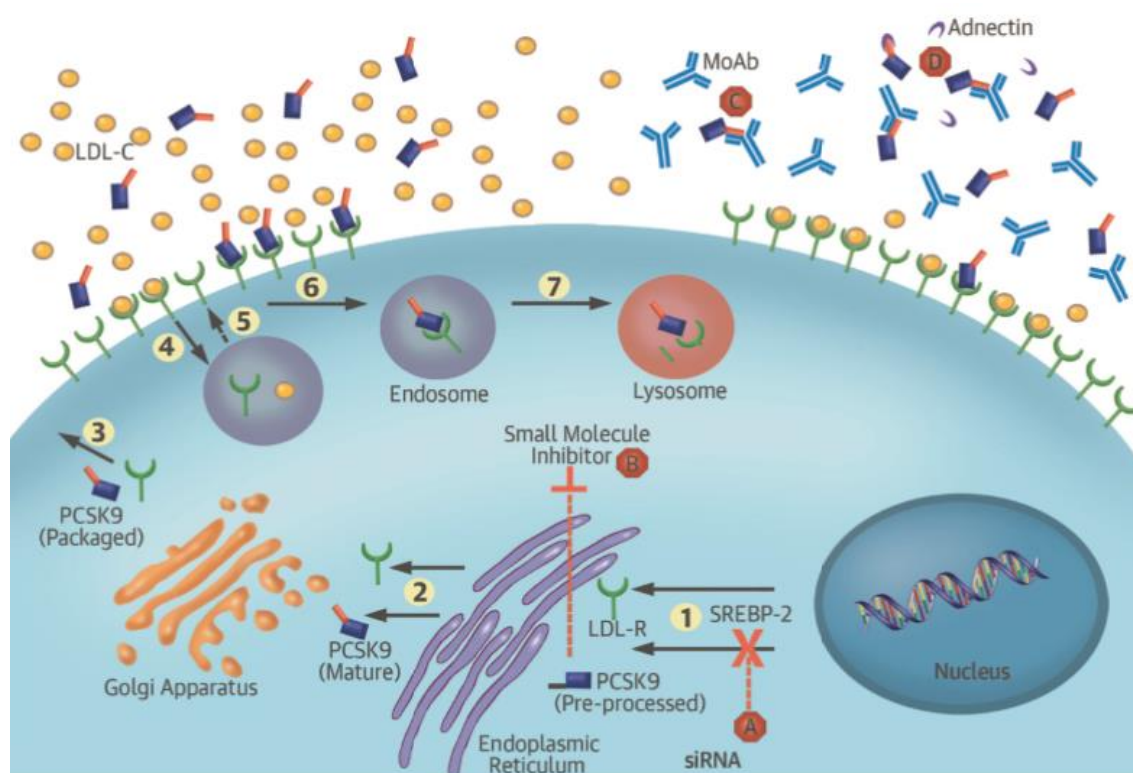
No que toca à diminuição do risco de morbidade e mortalidade cardiovascular, está estabelecido que o alvo principal a atingir é diminuição das concentrações plasmáticas de c-LDL. No entanto, as terapêuticas já instituídas como as estatinas, não conseguem alcançar todos os doentes, quer por intolerância às mesmas, quer por reações adversas que tenham surgido, ou então porque mesmo usando as maiores doses de estatinas, inclusive associadas com outros fármacos, não se conseguem alcançar valores de c-LDL de referência. Aliás, de todas as terapias estudadas, apenas a associação de estatinas com a ezetimiba mostra diminuição favorável dos teores de c-LDL e melhorias na prevenção das doenças cardiovasculares. Posto isto, existe um interesse enorme em encontrar novas soluções para os fármacos hipocolesterolémicos, sendo os inibidores da PCSK9 uma promissora descoberta (Turner e Stein, 2015).

Os vários estudos realizados sobre a influência da PCSK9 nas concentrações de c-LDL despertaram um forte interesse nos potenciais fármacos dirigidos a esta proteína, principalmente os estudos sobre as mutações de perda da sua função, que originam reduções de c-LDL de longa duração associadas a 40-60% da redução no risco de acidentes cardiovasculares. Estes factos, levaram ao desenvolvimento de fármacos que têm como alvo a PCSK9, denominados inibidores da PCSK9 (Turner e Stein, 2015).

### 5.2. Abordagens farmacológicas dos inibidores da PCSK9

Desde as descobertas do papel da PCSK9 nos r-LDL, várias abordagens farmacológicas estão a ser desenvolvidas para inibir a função desta enzima. Entre as principais e mais promissoras estão o desenvolvimento de agentes que possam inibir a PCSK9 ao ligarem-se a esta proteína na circulação, tais como os anticorpos monoclonais (mAbs) e adnectinas. Uma outra abordagem, é provocar o silenciamento do gene PCSK9 através do *small interfering RNA* (siRNA) ou com oligonucleotidos *antisense*, para provocar uma brusca diminuição da síntese hepática desta enzima (Figura 6). Por último, a inibição da PCSK9 tem sido estudada tendo como alvos processos intracelulares (Gupta, 2016; Verbeek *et al.*, 2015).

No entanto, de todas estas abordagens, os anticorpos monoclonais anti-PCSK9 são os mais promissores e os mais desenvolvidos até ao momento. Desde 2009 que dois mAbs anti-PCSK9, o *alirocumab* e o *evolocumab* têm sido testados em ensaios clínicos. Os estudos mostraram resultados muito promissores e conseqüentemente o progresso destes fármacos foi rápido. Em 2015, os dois mAbs de origem humana foram aprovados quer pela EMA quer pela FDA. Os fármacos *Praluent*<sup>®</sup> (da *Sanofi*) e *Repatha*<sup>®</sup> (da *Amgen*) correspondem ao *alirocumab* e ao *evolocumab*, respetivamente (Turner e Stein, 2015). Um terceiro mAb anti-PCSK9, o *LY3015014* (da *Eli Lilly*) está ainda em desenvolvimento. Outra molécula, o *bococizumab*, desenvolvida pela *Pfizer*, foi descontinuada em 2016, pois durante os ensaios clínicos foi detetado que este anticorpo monoclonal induzia elevada imunogenicidade e que a resposta do c-LDL era apenas atenuada (Wong et al., 2017).



**Figura 6** - Representação da acção da PCSK9 e das várias abordagens terapêuticas para os inibidores da PCSK9. 1- Regulação da transcrição dos r-LDL e da PCSK9 pelo SREBP-2. 2- Ocorre o processamento da PCSK9. 3- A PCSK9 e os r-LDL são encaminhados para o aparelho de Golgi, onde são secretados para o plasma. 4- Ocorre ligação entre o r-LDL e as LDL, e no final o r-LDL é reciclado. 5,6 e 7- PCSK9 liga-se ao r-LDL levando-o à sua degradação. A- Bloqueio da transcrição do RNA através do siRNA. B- Inibição do processamento da PCSK9, impedindo que esta seja funcional. C- Anticorpos monoclonais e D- Adnectinas que inibem a ação da PCSK9 ao ligar-se a ela, impedindo que fique livre para se ligar aos r-LDL. (Adaptado de *Giugliano e Sabatine, 2015*)

## 5.3. Anticorpos monoclonais: *alirocumab* e *evolocumab*

### 5.3.1. Resultados dos ensaios clínicos

#### **Fase I**

Os primeiros ensaios clínicos foram realizados com o anticorpo humano anti-PCSK9 REGN727, o *alirocumab*. Foram efetuados em humanos voluntários saudáveis que tinham como base teores de c-LDL superiores a 100 mg/dL. Seguidamente, iniciaram-se os ensaios com o anticorpo monoclonal Anti-PCSK9 AMG 145, o *evolocumab* (Turner e Stein, 2015). Com ambos, verificou-se que a quantidade de PCSK9 livre era dose-dependente com esse anticorpo, diminuindo significativamente com o aumento da dose do anticorpo monoclonal, sendo que com as doses mais elevadas já não era possível quantificar a PCSK9 livre. Assim, a utilização destes anticorpos origina uma brusca diminuição da ligação da PCSK9 aos r-LDL, resultando na redução dos teores de c-LDL em cerca de 70% para os dois mAbs, que se manteve entre 2 a 8 semanas após a administração do fármaco (Giugliano e Sabatine, 2015). Estes resultados otimistas, permitiram que os dois mAbs avançassem diretamente para da fase II dos ensaios clínicos (Turner e Stein, 2015).

#### **Fase II**

Nesta fase, foram realizados vários ensaios no sentido de testar o efeito de diferentes doses e posologias de anticorpo nos teores plasmáticos do c-LDL. Foram executados em doentes com diferentes tipos de hipercolesterolemia, assim como com doentes já sujeitos a terapias hipocolesterolemiantes (Giugliano e Sabatine, 2015).

#### ***Evolocumab***

Para o *evolocumab* foram realizados 5 testes nesta fase, com diferentes tipos de doentes (Verbeek *et al.*, 2015). Os resultados destes testes estão descritos resumidamente na Tabela I.

Um dos 5 testes foi o *LAPLACE-TIMI 57*, em que participaram 631 doentes hipercolesterolémicos já medicados com uma estatina numa dose estável (pelo menos há 4 semanas) e com ou sem ezetimiba, que até então não conseguiram atingir teores de c-LDL abaixo dos 85 mg/dl. Durante 12 semanas, de forma aleatória, foi administrado o anticorpo por injeção subcutânea em diferentes doses e posologias. A cada duas semanas foram administradas 70, 105 ou 140 mg de anticorpo ou apenas placebo. Enquanto que a cada quatro semanas (mensalmente) as doses foram 280, 350, 420 mg ou placebo. Após as 12 semanas os resultados foram semelhantes nas diferentes posologias, tendo-se verificado nas

administrações a cada duas semanas verificou-se uma redução dos teores de c-LDL entre 42% e 66% em relação ao grupo placebo. Enquanto nas administrações a cada quatro semanas uma redução entre 42% e 50% em relação ao placebo (Giugliano *et al.*, 2012).

O teste *MENDEL* destinou-se a 406 doentes com teores de c-LDL entre 100 e 190 mg/dl, que nunca tinham realizado um tratamento hipocolesteremiante. As doses de *evolocumab* e posologia usadas foram as mesmas do teste *LAPLACE-TIMI 57*, sendo que a administração foi realizada de forma aleatória entre o anticorpo, o placebo e 10mg/dia de ezetimiba. Em relação ao placebo verificou-se uma redução dose-dependente nos teores de c-LDL entre 37%, nos doentes que receberam 70 mg de mAb a cada duas semanas, e 53% nos doentes que receberam mensalmente 420 mg. Por outro lado, comparativamente aos doentes que apenas lhes foi administrado ezetimiba, as reduções foram de 27% e 34%, respetivamente (Verbeek *et al.*, 2015).

Um terceiro estudo, o *YUKAWA*, foi realizado apenas com doentes japoneses que já eram medicados com uma estatina com ou sem ezetimiba, e foram usadas as mesma doses e posologias que nos dois testes anteriores. Os resultados deste estudo foram também semelhantes aos anteriores, tendo-se verificado uma redução dos teores de c-LDL em cerca de 60% (Hirayama *et al.*, 2014).

Os últimos dois ensaios indicados na tabela I destinavam-se a uma amostra de indivíduos mais específica. No teste *RUTHERFORD* apenas participaram doentes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica (HeHF) que apresentavam teores plasmáticos de c-LDL superiores a 100 mg/dl (Verbeek *et al.*, 2015). Os resultados deste ensaio são apresentados no capítulo 5.3.3.3 dedicado a esta patologia. O último ensaio, o *GAUSS*, foi dedicado aos pacientes intolerantes a estatinas e é discutido nesta monografia no capítulo 5.3.3.4. dedicado a este tipo de doentes.

**Tabela 1** - Resumo dos resultados do evolocumab na fase 2 dos ensaios clínicos. (Adaptado de Verbeek et al., 2015)

<b>Ensaio</b>	<b>Tipo de doentes</b>	<b>Dose (mg) e posologia de evolocumab</b>	<b>% redução dos teores de c-LDL: mAb vs. Placebo</b>
<b>LAPLACE-TIMI 57</b>	631 doentes c-LDL > 85 mg/dl, a usar estatina ± ezetimiba	Q2W- 70, 105 ou 140	42- 66%
		Q4W- 250, 350 ou 420	42-50%
<b>MENDEL</b>	406 doentes 189 < c-LDL ≥ 100 mg/dl	Q2W- 70, 105 ou 140	37-47%
		Q4W- 250, 350 ou 420	43-53%
<b>YUKAWA</b>	310 doentes japoneses c-LDL ≥ 116 mg/dl	Q2W- 70 – 140	53- 69%
		Q4W- 280 - 420	58 - 64%
		Q4W- 420 +ezetimiba	47% <sup>a</sup>
<b>RUTHERFORD</b>	168 doentes com HeHF c-LDL ≥ 100 mg/dl, a usar estatina ± ezetimiba	Q4W- 350 ou 420	44 – 55%
<b>GAUSS</b>	160 doentes intolerantes às estatinas c-LDL ≥ 100 mg/dl	Q4W- 280 ou 420	26 – 34%

**Legenda:** Q2W- uma dose a cada 2 semanas, Q4W- uma dose a cada 4 semanas, HeHF- hipercolesterolemia familiar heterozigótica  
<sup>a</sup> Redução comparada com o placebo + ezetimiba (10mg/dia)

### **Alirocumab**

No caso deste anticorpo, foram realizados três ensaios com o objetivo de caracterizar a eficácia e segurança deste fármaco. Os detalhes e resultados destes vêm descritos na Tabela 2.

O primeiro ensaio realizado foi o *NCT01288443*, em que a amostra de pacientes era constituída por doentes hipercolesterolémicos que não conseguiram atingir teores de c-LDL abaixo dos 100 mg/dl com atorvastatina nas doses de 10, 20 ou 40 mg. Durante 12 semanas, foram administradas, por injeção subcutânea, as doses de 50, 100 ou 150 mg a cada 2 semanas e de 200 ou 300 mg a cada 4 semanas. Nos resultados, foi notada uma redução dose-dependente nos teores de c-LDL entre 40-70% nas administrações a cada 2 semanas e entre 43-48% nas administrações a cada 4 semanas. É notória uma maior redução nas administrações a cada 2 semanas do que naquelas feitas a cada 4 semanas (Mckenney et al., 2012).

Outro estudo, o *NCT01288469*, teve a duração de 8 semanas e nele foram incluídos 92 doentes hipercolesterolémicos com teores de c-LDL iguais ou superiores a 100 mg/dl,

que já estavam medicados com 10 mg de atorvastatina pelo menos há 6 semanas. A estes, foi administrado aleatoriamente a cada duas semanas 150 mg de *alirocumab* por injeção subcutânea e 80 mg de atorvastatina diariamente, 150 mg de anticorpo a cada duas semanas e 10 mg de atorvastatina ou 80 mg de atorvastatina e placebo. Os doentes que receberam 80 mg de atorvastatina e 150 mg de anticorpo, tiveram uma redução de c-LDL de cerca de 73%, o grupo que recebeu 10 mg de atorvastatina e anticorpo teve um decréscimo de 66% enquanto que o grupo que apenas recebeu 80 mg de atorvastatina teve um decréscimo de 17%. Este estudo, permitiu concluir que a administração de *alirocumab* com 80 mg de atorvastatina, provoca uma redução dos teores de c-LDL muito superior à verificada com apenas 80 mg de atorvastatina, uma vez que 90% dos doentes que receberam anticorpo atingiram teores de c-LDL inferiores a 70 mg/dl (Roth *et al.*, 2012).

O último ensaio, o *NCT01266876* foi destinado a analisar os efeitos do anticorpo em doentes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica já a realizar terapia hipocolesterolemiantes com uma estatina com ou sem ezetimiba (Stein *et al.*, 2012). Este ensaio será aprofundado no capítulo 5.3.3.

**Tabela 2** - Resumo dos resultados do *alirocumab* na fase 2 dos ensaios clínicos. (Adaptado de Verbeek *et al.*, 2015)

Ensaio	Tipo de doentes	Dose (mg) e posologia de <i>alirocumab</i>	% redução dos teores de c-LDL: mAb vs. placebo
<b>NCT01288443</b> <b>McKenny et al.</b>	183 doentes c-LDL ≥ 100 mg/dl, a usar atorvastatina (10, 40 ou 80 mg)	Q2W- 50, 100 ou 150	35 - 67%
		Q4W- 200 ou 300	38 - 43%
<b>NCT01288469</b> <b>Roth et al.</b>	92 doentes c-LDL ≥ 100 mg/dl, a usar atorvastatina (10 mg)	Q2W- 150 + atorvastatina (80 mg/dia)	73% <sup>a</sup>
		Q2W- 150 + atorvastatina (10 mg/dia)	48% <sup>a</sup>
		atorvastatina 80mg/dia + placebo	17%
<b>NCT01288469</b> <b>Stein et al.</b>	77 doentes com HeHF c-LDL ≥ 100 mg/dl, a usar estatina ± ezetimiba	Q2W- 150	57%
		Q4W- 150, 200 ou 300	18 - 38%

**Legenda:** Q2W- uma dose a cada 2 semanas, Q4W- uma dose a cada 4 semanas, HeHF- hipercolesterolemia familiar heterozigótica

<sup>a</sup> Redução comparada com a atorvastatina (80mg/dia) + placebo

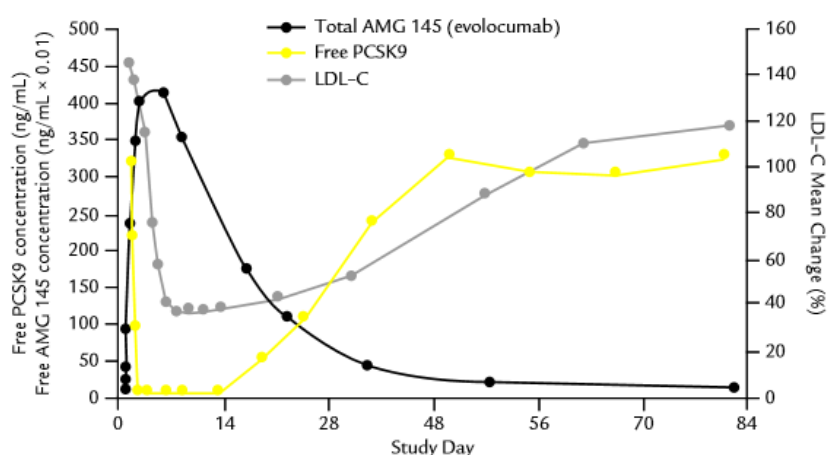
Em conclusão, nesta fase dos ensaios clínicos foi demonstrado que estes fármacos são altamente eficazes a reduzir os teores plasmáticos de c-LDL tendo sido atingidos valores nunca referidos por nenhuma das terapias já existentes (Giugliano e Sabatine, 2015).

Os ensaios realizados na fase III vêm descritos nos capítulos seguintes conforme o tipo de doentes selecionados para os ensaios.

### 5.3.2. Propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas

Durante os ensaios clínicos foi possível avaliar os parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos destes fármacos, uma vez que tanto as concentrações de mAb, como as de PCSK9 e de c-LDL podem de ser medidas no plasma (Stein e Raal, 2014).

Assim, estudos recentes indicam que após injeção subcutânea dos mAbs, é atingido um pico máximo de concentração plasmática de mAb livre em apenas algumas horas. Após atingir esse pico, esta concentração começa a diminuir gradualmente, pois o mAb começa a ligar-se ao seu alvo, a PCSK9, formando um complexo. Da mesma forma, há uma diminuição da concentração plasmática da PCSK9 livre de cerca de 99%, em apenas algumas horas. Após ligação, o complexo mAb-PCSK9 vai sofrer uma eliminação gradual pelo sistema reticuloendotelial, com a duração de semanas. Na sequência da diminuição brusca da concentração de PCSK9 no plasma, verifica-se uma redução de cerca de 60% na concentração de c-LDL nos dias seguintes à injeção, que se mantém enquanto há quantidade suficiente de mAb para inibir a PCSK9. A figura 7 representa a variações das concentrações plasmáticas descritas, tomando o *evolcumab* como exemplo (Stein e Raal, 2014; Turner e Stein, 2015).



**Figura 7** - Representação das alterações das concentrações plasmáticas da PCSK9 livre, do c-LDL e do *evolcumab*, após a injeção subcutânea do anticorpo. (Adaptada de Turner e Stein, 2015)



Desde as fases iniciais dos ensaios clínicos que se demonstrou que há uma diminuição significativa da concentração de c-LDL para doses entre 140 mg e 150 mg, e que um aumento de dose apenas tem influência na duração do efeito e não na sua intensidade. Por exemplo, em testes com o *evolcumab*, foi verificado que se obtiveram resultados muito idênticos com a administração quer de 420 mg a cada 4 semanas, quer de 140 mg a cada duas semanas. Este é um facto bastante positivo, pois uma vez que a administração deste fármaco é por injeção subcutânea é preferível diminuir a posologia para aumentar a adesão à terapêutica. De facto, a administração de 420 mg requer um maior volume de injeção, já que para este mAb, em cada 1 ml de injeção só é possível colocar cerca de 150 mg de anticorpo para uma otimização do volume do injetor automático, o que implica a necessidade de três injeções (3 x 1 ml) para administrar 420 mg a cada 4 semanas (Turner e Stein, 2015).

### **5.3.3. Eficácia em diferentes fenótipos e genótipos**

Na fase 3 dos ensaios clínicos, foram feitos vários testes para avaliar a eficácia do *alirocumab* e do *evolcumab* na redução do c-LDL a longo prazo e a influência na prevenção das doenças cardiovasculares.

#### ***Hipercolesterolemia não familiar***

Para analisar os efeitos em doentes com hipercolesterolemia proveniente de fatores não genéticos, foram realizados testes com os dois mAbs em doentes que já realizavam terapias hipocolesterolemiantes, como as estatinas em monoterapia (de alta ou baixa dosagem) ou associadas à ezetimiba, assim como em pacientes que apenas faziam dieta baixa em gorduras. Em todos eles, foram demonstrados resultados e efeitos positivos na redução do c-LDL, independentemente da terapia ou ausência dela (Giugliano e Sabatine, 2015).

Um dos estudos realizado na fase III, chamado *DESCARTES*, focou-se em comparar a durabilidade do efeito do *evolcumab* com o placebo durante 52 semanas. Neste estudo, integraram 905 doentes com valores de c-LDL superiores a 75 mg/dl que já realizavam terapias hipocolesterolemiantes, tais como apenas alterações dietéticas, alteração da dieta acompanhada de 10 mg de atorvastatina (diariamente), 80 mg de atorvastatina (diariamente) e, por fim, 80 mg de atorvastatina associada com 10 mg de ezetimiba. A estes indivíduos foi administrado aleatoriamente injeções subcutâneas de 420 mg de anticorpo uma vez por mês ou placebo (Verbeek *et al.*, 2015).

No final do ensaio houve uma redução total de c-LDL de cerca de 57%, sendo que especificamente em cada grupo os resultados foram 56%, 62%, 57% e 49% para apenas alterações alimentares, dieta acompanhada de 10 mg de atorvastatina, doentes com

80 mg de atorvastatina e por fim os que usavam 80 mg de atorvastatina associada com 10 mg de ezetimiba, respetivamente. Estes resultados observados no final de 52 semanas, foram muito semelhantes aos que foram observadas às 12 semanas (Blom *et al.*, 2014).

Para o *alirocumab* não foram realizados ensaios para analisar os efeitos a longo prazo para doentes hipercolesterolémicos provenientes de fatores externos (clinicaltrials.gov [REGN727], 2017). Sendo que os efeitos, a longo prazo, para doentes com HF foram analisados intensivamente e são discutidos no capítulo seguinte.

### ***Hipercolesterolemia familiar homozigótica***

Como os portadores desta doença têm um défice de r-LDL devido a uma alteração genética, sugeriram muitas dúvidas quanto ao efeito que os inibidores da PCSK9 poderiam ter nestes doentes. No entanto, foram realizados diversos ensaios com estes doentes e os resultados foram reveladores.

Num ensaio da fase III, chamado *TESLA* (parte A), foram incluídos 8 doentes diagnosticados com hipercolesterolemia familiar homozigótica (HoHF) que possuíam *r-LDL negativo* ou *r-LDL defeituoso* e que já realizavam terapia hipocolesterolemizante. A estes pacientes foram administrados 420 mg de *evolcumab* a cada 4 semanas, durante mais de 12 semanas. Seguidamente, foram-lhes administrados 420 mg de mAb a cada 2 semanas por mais 12 semanas. Em 2 dos pacientes com *r-LDL negativo* não foi registada qualquer alteração, no entanto em 6 pacientes com *r-LDL defeituoso* verificaram-se reduções no c-LDL em cerca de 19.3% quando as administrações foram feitas a cada 4 semanas e de 26.3% quando as administrações foram a cada 2 semanas (Turner e Stein, 2015).

Dado que os primeiros ensaios foram positivos procedeu-se à parte B do ensaio *TESLA*. Neste participaram 50 indivíduos com hipercolesterolemia familiar homozigótica (HoHF) com idade inferior a 12 anos, que realizavam terapia hipocolesterolemizante intensa, com valores de c-LDL de cerca de 350 mg/dl. A estes foi administrado aleatoriamente 420 mg de *evolcumab* mensalmente ou placebo. No fim de 12 semanas de tratamento, no grupo que recebeu *evolcumab* detetou-se uma redução dos teores de c-LDL de cerca de 31% em relação ao placebo (Raal *et al.*, 2015). Quanto ao *alirocumab*, a partir deste ano (2017) irá iniciar-se o ensaio *NCT03156621*, que pretende avaliar a redução dos teores de c-LDL em doente com HoHF após administração subcutânea deste anticorpo em comparação com o placebo (clinicaltrials.gov [NCT03156621], 2017).

### ***Hipercolesterolemia familiar heterozigótica***

Apesar de terem sido realizados três testes coorte na fase I para ambos os mAbs e tendo sido demonstrados resultados ligeiramente semelhantes entre os pacientes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica (HeHF) e os pacientes sem HF, houve necessidade de realizar um estudo mais alargado, uma vez que existem mais de 1600 mutações nos r-LDL que causam HF. Além disso, era importante saber se a intensidade da redução de c-LDL estava ligada ao tipo de mutação (Giugliano e Sabatine, 2015).

Assim, na fase II foram realizados mais ensaios com uma maior população. Para o *alirocumab*, realizou-se o ensaio *NCT01266876* e foram utilizadas doses de 150, 200 e 300 mg a cada 4 semanas, assim como 150 mg a cada 2 semanas em doentes que apresentavam c-LDL com uma concentração superior a 100 mg/dl, sujeitos a uma terapêutica com dose máxima de estatina, por vezes em associação com ezetimiba. As administrações mensais provocaram uma redução dose-dependente dos teores de c-LDL entre 29-43%, enquanto que nas administrações, a cada duas semanas, a redução foi de 68% (Tabela 2) (Stein *et al.*, 2012). Com o *evolocumab*, foi realizado o ensaio *RUTHERFORD*, com 168 pacientes, dos quais 90% se encontravam a fazer terapia com estatinas, que receberam doses de 350, 420 mg ou placebo a cada 4 semanas. No final de 12 semanas, foi observado um decréscimo do c-LDL entre 44-56% (Tabela 1) (Verbeek *et al.*, 2015).

Todavia, na fase III, foram realizados ensaios de longa duração para os dois mAbs numa população muito mais alargada. Para o *alirocumab* foram realizados os ensaios *ODYSSEY FH1*, *FH2* e *LONG TERM* durante 52 semanas em 2341 doentes, dos quais cerca de 1553 receberam o anticorpo. Neste ensaio obtiveram-se reduções na concentração de c-LDL de cerca de 60%, relativamente ao placebo (Gupta, 2016). Para o *evolocumab*, realizou-se o ensaio *RUTHERFORD 2*, com a participação de 331 pacientes durante 24 semanas e os resultados evidenciaram igualmente uma redução do c-LDL em cerca de 60%. Ainda neste ensaio, 80% dos doentes realizaram análises genéticas, que permitiram comprovar que a redução de c-LDL no plasma não estava relacionada com o tipo de mutação (Turner e Stein, 2015).

### ***Doentes com intolerância às estatinas***

Para este tipo de pacientes foram realizados três ensaios, um com o *alirocumab*, o *ODYSSEY ALTERNATIVE* e dois para o *evolocumab*, o *GAUSS 1* (intolerância pelo menos a 1 estatina) e o *GAUSS 2* (intolerância a pelo menos a 2 estatinas). Nestes últimos dois estudos,

a maioria dos doentes tinha um risco elevado de desenvolver doenças cardiovasculares, com um valor médio de c-LDL superior a 190 mg/dl. No ensaio *ODISSEY ALTERNATIVE*, foram excluídos doentes que apresentaram reações adversas graves com as estatinas, assim como doentes que foram expostos a várias estatinas (Turner e Stein, 2015).

No estudo *GAUSS 1*, 160 doentes receberam aleatoriamente 280, 350 ou 420 mg de anticorpo mensalmente ou 420 mg de anticorpo a cada quatro semanas com ezetimiba (10 mg/ dia) ou 10 mg de ezetimiba por dia com placebo. No final de 12 semanas de tratamento, nos doentes que receberam *evolcumab* como monoterapia verificaram-se reduções no c-LDL entre 41-51%. Os que tiveram concomitantemente ezetimiba apresentaram reduções de 63% e os que apenas receberam ezetimiba tiveram um abaixamento de apenas 14% (Verbeek *et al.*, 2015). Por outro lado, no ensaio *GAUSS 2*, participaram 307 doentes num ensaio de 12 semanas. Estes receberam aleatoriamente injeções de 140 mg de *evolcumab* a cada 2 semanas ou 420 mg a cada quatro semanas, ambos com toma oral diária de placebo. No final do ensaio foi notória uma diminuição nos teores de c-LDL nos doentes que receberam *evolcumab* em relação aos que apenas receberam ezetimiba. Nos que receberam 140 mg a cada duas semanas verificaram-se reduções de cerca de 56% e nos que receberam 420 mg mensalmente, reduções de 53% (Stroes *et al.*, 2014).

No ensaio *ODYSSEY ALTERNATIVE*, com o *alirocumab*, também foi usada a ezetimiba como referência, e foram registadas reduções nas concentrações plasmáticas de c-LDL de cerca de 45% para o mAb e apenas de 15% para a ezetimiba. Concluiu-se que nos doentes intolerantes às estatinas, ambos os anticorpos são eficazes e bem tolerados, podendo ser uma alternativa terapêutica (Turner e Stein, 2015).

#### **5.3.4. Efeito nas lipoproteínas (a) e em outros lípidos e lipoproteínas**

Durantes os ensaios clínicos, verificou-se que os mAbs reduziam as concentrações plasmáticas de Apo-B, assim como o colesterol total e das lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) juntamente com a redução das concentrações de c-LDL. Foram detetadas também reduções moderadas da concentração plasmática dos triglicéridos e um ligeiro aumento da concentração das HDL. Além disso, foram encontradas grandes reduções nas Lipoproteínas (a), que se confirmaram durante todas as fases dos ensaios clínicos, sendo uma redução dose-dependente (Turner e Stein, 2015).

### 5.3.5. Segurança e eficácia a longo prazo. Efeito nas doenças cardiovasculares.

Para o *alirocumab* foi realizado um ensaio chamado *ODYSSEY LONG-TERM*, em que participaram doentes de risco cardiovascular elevado e hipercolesterolemia não controlada. Neste ensaio, foram avaliados 2.431 pacientes com hiperlipidemia considerada de alto risco de desenvolver DCV, que já usavam estatinas na máxima dosagem máxima (Robinson *et al.*, 2015). Foi demonstrado que uma administração de 150 mg de *alirocumab* a cada 2 semanas originava uma diminuição na concentração de c-LDL de 62% relativamente ao grupo com o placebo. No final, 79% dos participantes atingiram teores de c-LDL inferiores a 70 mg/dl após 24 semanas de tratamento, em comparação com apenas 8% no grupo placebo. De referir, que às 78 semanas foi encontrada uma redução persistente deste parâmetro de 62%. Os eventos adversos mais comuns foram superiores no grupo do *alirocumab* do que no grupo placebo e incluíram reações no local de injeção (5,9% vs. 4,2%), mialgias (5,4% vs. 2,9%), eventos neuro-cognitivos (1,2% vs. 0,5%) e Eventos oftalmológicos (2,9% vs. 1,9%) (Wong *et al.*, 2017).

Posteriormente, foi realizada uma análise a estes ensaios, com a finalidade de perceber a influência da terapêutica com *alirocumab* nos acidentes cardiovasculares, após uma exposição de 78 semanas. Nestes acidentes inclui-se o enfarte do miocárdio, o acidente vascular cerebral, a angina instável com hospitalização e morte por ataque cardíaco. Concluiu-se que os doentes tratados com o anticorpo tiveram uma redução destas patologias em cerca de 48%, quando comparado com o grupo placebo (Wong *et al.*, 2017).

Para o *evolcumab* foi realizado o estudo a longo prazo, *OSLER*, em que participaram 1324 doentes durante 1 ano. A estes foi administrado aleatoriamente, 420 mg de anticorpo a cada 4 semanas e uma dose *standart of care* (SOC) ou apenas SOC (grupo controlo). Os doentes sujeitos à terapêutica com *evolcumab* apresentaram uma redução de 61% nos teores de c-LDL ao fim de 12 semanas. Não foram apresentadas diferenças significativas nas reações adversas nos dois grupos. No entanto, os eventos neuro-cognitivos foram mais frequentes no grupo tratado com *evolcumab* em comparação com o grupo que apenas receber a SOC (0,4% vs. 0%) (Koren *et al.*, 2017). Quanto à influência nos acidentes cardiovasculares, houve uma redução significativa de 53% nos incidentes como morte, enfarte do miocárdio e hospitalização por angina instável (Wong *et al.*, 2017).

O ensaio mais recente e que melhor indica a influência do *evolcumab* nas DCV é o teste *FOURIER*. Neste ensaio participaram 27.564 doentes com aterosclerose e risco

cardiovascular elevado, com valores de c-LDL superiores a 70 mg/dl, já medicados com estatinas. A estes doentes foi-lhes administrado 150 mg de *evolcumab*, a cada duas semanas, 420 mg a cada 4 semanas ou placebo (Turner e Stein, 2015). Neste ensaio, os critérios de avaliação foram a ocorrência de enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral ou hospitalização por angina instável. No final, concluiu-se que a terapêutica com *evolcumab* originou uma redução de 59% nos teores de c-LDL atingindo estes um valor médio de cerca de 30 mg/dl, sendo que 42% dos doentes atingiram valores inferiores a 25 mg/dl. Em relação aos outros critérios de avaliação, tais como morte por ataque cardíaco, enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral verificou-se uma redução de cerca de 20% em relação ao grupo controlo (Wong *et al.*, 2017).

No que toca a reações adversas, não foram encontradas diferenças significativas entre o grupo que recebeu *evolcumab* e o grupo controlo, exceto no número inesperado de reações no local de injeção no grupo do *evolcumab*. Quanto aos efeitos neuro-cognitivos, foi realizado um estudo específico no ensaio *FOURIER*, chamado *EBBINGHAUS*. Este estudo teve como finalidade perceber as repercussões na memória espacial dos doentes após 20 meses de tratamento com o *evolcumab*. Nos 1.974 doentes que participaram não foram detetadas diferenças significativas na função cognitiva entre aqueles que lhes foi administrado *evolcumab* e aqueles que receberam placebo (Wong *et al.*, 2017).

### **5.3.6. Relação custo-eficácia**

O *evolcumab* e o *alirocumab* demonstraram ao longo dos ensaios clínicos que são fármacos seguros, bem tolerados e que não apresentam grandes diferenças nas taxas de reações adversas comparativamente ao placebo. Ficou também demonstrado que estes dois mAbs têm uma ação positiva no perfil lipídico plasmático dos doentes, reduzindo todas as causas de mortalidade por doenças cardiovasculares (Wong *et al.*, 2017).

Além disso, estes fármacos são altamente indicados para o tratamento de doentes com HF para uma prevenção primária e secundária de aterosclerose, sempre associados às estatinas. Para os doentes com HeHF, a introdução dos mAbs anti-PCSK9 é uma solução viável quando as dosagens máximas de estatina não são suficientes para atingir níveis de c-LDL adequados ou quando os doentes têm um alto risco de desenvolver doenças cardiovasculares. Por último, os inibidores da PCSK9 são a solução mais eficaz para aqueles que são intolerantes às estatinas (Gupta, 2016).

No entanto, o preço elevado destes fármacos pode levar a uma baixa aceitação por parte dos doentes e prescritores apesar da sua eficácia. Comparativamente com o custo de

uma terapia com estatinas a diferença de valores é substancialmente elevada. Na Europa um tratamento com estes anticorpos tem um valor de cerca de 7000€ por ano. Isto leva a uma necessidade de encontrar análogos mais baratos, para que seja mais acessível o uso destes anticorpos (Gupta, 2016).

### 5.3.7. Indicações para o uso de anticorpos monoclonais anti-PCSK9

O **Repatha**<sup>®</sup> comercializado pela Amgen é o medicamento que contém o anticorpo monoclonal *evolcumab*. Segundo a *European Medicines Agency* (EMA) este fármaco está indicado para:

- Adultos e crianças a partir dos 12 anos diagnosticados com HoHF, concomitantemente com o uso de outros fármacos hipocolesterolémicos.
- Adultos com hipercolesterolemia derivada de alterações genéticas, com elevados teores plasmáticos de colesterol, em especial o c-LDL. Nestes, estão incluídos doentes com HeHF, assim como hipercolesterolemia não familiar.

Com a administração deste fármaco, deve ser adotada uma dieta baixa em gorduras e também o uso de outros fármacos hipocolesterolémiantes. Deve ser usado com estatinas ou com estatinas em associação com outro fármaco hipocolesterolémiante, em doentes em que só com o uso destas não se consegue atingir teores razoáveis de c-LDL. Em doentes intolerantes às estatinas, o *evolcumab* deve ser administrado concomitantemente com outro fármaco hipocolesterolémiante, como o ezetimiba (European Medicines Agency, 2017).

Modo de administração: O **Repatha**<sup>®</sup> está disponível como solução injetável em seringas pré-cheias (140 mg de *evolcumab*), canetas pré-cheias (140 mg) e ampolas (420 mg). Os cartuchos devem ser usados em conjunto com um dispositivo doseador automático. A injeção é subcutânea administrada sob o abdominal, coxa ou braço.

A dose recomendada para adultos com hipercolesterolemia primária é 140 mg a cada duas semanas ou 420 mg uma vez por mês. Para adultos e crianças com idade igual ou superior a 12 anos com hipercolesterolemia familiar homozigótica, a dose recomendada inicial é de 420 mg uma vez por mês. Se após 12 semanas de tratamento não se atingirem teores de c-LDL aceitáveis, a dose pode ser aumentada até 420 mg a cada duas semanas.

O **Praluent**<sup>®</sup>, o fármaco comercializado pela Sanofi, que é o anticorpo monoclonal *alirocumab* está indicado para as mesmas situações que o **Repatha**<sup>®</sup>, exceto para os doentes diagnosticados com HoHF (European Medicines Agency, 2017).

Modo de administração: Este fármaco está disponível em solução injetável numa seringa pré-cheia ou caneta pré-cheia nas dosagens de 75 e 150 mg. É administrado por injeção subcutânea sob a pele abdominal, da coxa ou braço.

Inicialmente, é administrada a dose de 75 mg a cada duas semanas. No entanto, para doentes com teores de c-LDL muito elevados, a terapêutica deve ser iniciada com 150 mg a cada duas semanas ou 300 mg a cada 4 semanas. No entanto, estas doses podem ser adaptadas consoante os teores de colesterol e a eficácia dos fármacos.



## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados dos ensaios clínicos demonstraram que a ação dos mAbs anti-PCSK9, o *evolocumab* e o *alirocumab* provoca uma impressionante redução nos níveis plasmáticos do c-LDL, sendo possível atingir teores entre 40-60 mg/dl. Estes resultados estendem-se aos doentes com hipercolesterolemia familiar homozigótica e heterozigótica, aos doentes de alto risco com intolerância às estatinas e aqueles que tem uma baixa resposta mesmo com a toma da máxima dosagem de estatinas (Gupta, 2016)

Além disso, quando administrados concomitantemente com estatinas há uma notória redução de eventos vasculares, como o enfarte e o acidente vascular cerebral. Sendo por isso indicados para doentes com elevado risco de desenvolver doenças cardiovasculares, sempre associados à toma de estatinas. Isto é um avanço muito positivo, pois até então, as estatinas eram o único fármaco eficaz ao reduzir os níveis de c-LDL, mas que não conseguia abranger todos os doentes, principalmente os com maior risco cardiovascular proveniente de doenças genéticas (Giugliano e Sabatine, 2015).

Por outro lado, além da irrefutável eficácia dos mAbs anti-PCSK9 como fármacos hipocolesterolémicos, estes são fármacos seguros e bem tolerados pelos doentes. Durante todas as fases dos ensaios clínicos, o *evolocumab* e o *alirocumab* não apresentaram grandes diferenças nas taxas de reações adversas comparativamente com o placebo.

No entanto, o elevado preço de ambos os fármacos já comercializados o *Praluent*<sup>®</sup> (*alirocumab*) e o *Repatha*<sup>®</sup> (*evolocumab*) pode levar a uma baixa adesão e prescrição destes fármacos. Assim como o facto de administração ser por injeção subcutânea de um volume consideravelmente grande. É importante que se reconsidere estes valores nos próximos anos, uma vez que o tratamento com estes anticorpos é essencial para determinados doentes.

Em suma, a descoberta da ação dos inibidores da PCSK9 trouxe uma perspetiva no que toca à prevenção da aterosclerose e doenças cardiovasculares. Assim como soluções de tratamentos hipocolesterolémicos para doentes para os quais os fármacos já existentes não tinham efeito. Isto permite que atualmente toda a população tenha acesso a um tratamento eficaz para a hipercolesterolemia e prevenção dos acidentes vasculares.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

HIRAYAMA, Atushi *et al.*- Effects of Evolocumab (AMG 145), a Monoclonal Antibody to PCSK9, in Hypercholesterolemic, Statin-Treated Japanese Patients at High Cardiovascular Risk - Primary Results From the Phase 2 YUKAWA Study -. **Circulation Journal**. 78:(2014)

BLOM, Dirk J. *et al.*- A 52-Week Placebo-Controlled Trial of Evolocumab in Hyperlipidemia - **New England Journal of Medicine**. . ISSN 0028-4793. 370:19 (2014) 1809–1819.

Direção Geral de Saúde- Norma: Abordagem Terapêutica das Dislipidemias no Adulto. [Em linha] [Consultado a 7 julho 2017] Disponível em <https://www.dgs.pt/directrizes-das-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0192011-de-28092011.aspx>>

European Medicines Agency- Repatha EPAR summary - [Em linha] [Consultado a 17 junho 2017] Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/003766/WC500191401.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003766/WC500191401.pdf)>

European Medicines Agency- Praluent, INN-alirocumab - [Em linha] [Consultado 17 junho 2017]. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/003882/WC500194523.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003882/WC500194523.pdf)>

GIUGLIANO, Robert P. *et al.* - Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in combination with a statin in patients with hypercholesterolaemia (LAPLACE-TIMI 57): a randomised, placebo-controlled, dose-ranging, phase 2 study - **The Lancet**. . ISSN 01406736. 380:9858 (2012) 2007–2017.

GIUGLIANO, Robert P.; SABATINE, Marc S. - Are PCSK9 Inhibitors the Next Breakthrough in the Cardiovascular Field? - **Journal of the American College of Cardiology**. . ISSN 15583597. 65:24 (2015) 2638–2651.

GIUNZIONI, Ilaria; TAVORI, Hagai - New developments in atherosclerosis: Clinical potential of PCSK9 inhibition - **Vascular Health and Risk Management**. . ISSN 11782048. 11:(2015) 493–501.

GU, Hong; ZHANG, Da - Hypercholesterolemia, low density lipoprotein receptor and proprotein convertase subtilisin/kexin-type 9 - **Journal of Biomedical Research**. . ISSN 16748301. 29:5 (2015) 356–361.

GUPTA, Sanjiv - Development of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors and the clinical potential of monoclonal antibodies in the management of lipid disorders. **Vascular Health and Risk Management**. - ISSN 11782048. 12:(2016) 421–433.

KOREN, Michael J. *et al.* - Long-term Low-Density Lipoprotein Cholesterol-Lowering Efficacy, Persistence, and Safety of Evolocumab in Treatment of Hypercholesterolemia. - **JAMA Cardiology**. . ISSN 2380-6583. 2:6 (2017) 598.

MATÍAS-PÉREZ, Diana *et al.* - Una visión genética de la hipercolesterolemia familiar. - **Nutr Hosp. Nutr Hosp**. . ISSN 0212-1611. 32:6 (2015)

MCKENNEY, James M. *et al.* - Safety and Efficacy of a Monoclonal Antibody to Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Serine Protease, SAR236553/REGN727, in Patients With Primary Hypercholesterolemia Receiving Ongoing Stable Atorvastatin Therapy - **Journal of the American College of Cardiology**. (2012)

MELENDEZ, Quantil M. *et al.* - Hypercholesterolemia: The role of PCSK9. **Archives of Biochemistry and Biophysics**. . ISSN 00039861. 625:2017) 39–53. OTVOS, James D. *et al.* - Clinical Implications of Discordance Between LDL Cholesterol and LDL Particle Number. [s.d.]

PLANA, Núria *et al.* - Hipercolesterolemia familiar en la infancia y la adolescencia: una realidad oculta. **Clínica e Investigación en Arteriosclerosis**. . ISSN 02149168. 29:3 (2017) 129–140.

RAAL, Frederick J. *et al.* - PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **The Lancet**. . ISSN 1474547X. 385:9965 (2015) 331–340.

ROBINSON, Jennifer G. *et al.* - Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. **n engl j med From the University of Iowa, Iowa City (J.G.R.); Point Médical**. 37216:16 (2015)

ROTH, Eli M. *et al.* - Atorvastatin with or without an Antibody to PCSK9 in Primary Hypercholesterolemia. **N Engl J Med**. 20367:15 (2012) 1891–900.

SANIN, Veronika; PFETSCH, Vanessa; KOENIG, Wolfgang - Dyslipidemias and Cardiovascular Prevention: Tailoring Treatment According to Lipid Phenotype. **Current Cardiology Reports**. . ISSN 1523-3782. 19:7 (2017) 61.

STEIN, Evan A. *et al.* - Effect of a monoclonal antibody to PCSK9, REGN727/SAR236553, to reduce low-density lipoprotein cholesterol in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia on stable statin dose with or without ezetimibe therapy: a phase 2 randomised controlled trial. **The Lancet**. . ISSN 01406736. 380:9836 (2012) 29–36.

STEIN, Evan A.; RAAL, Frederick - Reduction of Low-Density Lipoprotein Cholesterol by Monoclonal Antibody Inhibition of PCSK9. **Annual Review of Medicine**. . ISSN 0066-4219. 65:1 (2014) 417–431.

STROES, Erik *et al.* - Anti-PCSK9 Antibody Effectively Lowers Cholesterol in Patients With Statin Intolerance The GAUSS-2 Randomized, Placebo-Controlled Phase 3 Clinical Trial of Evolocumabzz for the GAUSS-2 Investigators. **Journal of the American College of Cardiology**. 63:2014) 2541–2548.

TRENTMAN, TerrenceL; AVEY, StevenG; RAMAKRISHNA, Harish - Current and emerging treatments for hypercholesterolemia: A focus on statins and proprotein convertase subtilisin/kexin Type 9 inhibitors for perioperative clinicians. **Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology**. . ISSN 0970-9185. 32:4 (2016) 440.

TURNER, Traci; STEIN, Evan A. - Non-statin Treatments for Managing LDL Cholesterol and Their Outcomes. **Clinical Therapeutics**. . ISSN 1879114X. 37:12 (2015) 2751–2769.

US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov [NCT03156621] [Em linha] [Consultado a 29 de agosto de 2017] Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=NCT03156621&cntry1=&state1=&Search=Search>

US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov [REGN 747] [Em linha] [Consultado a 29 de agosto de 2017] Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=REGN727&cntry1=&state1=&Search=Search>

VERBEEK, Rutger; STOEKENBROEK, Robert M.; HOVINGH, G.Kees - PCSK9 inhibitors: Novel therapeutic agents for the treatment of hypercholesterolemia. **European Journal of Pharmacology**. . ISSN 18790712. 763:2015) 38–47.

WONG, Nathan D.; ROSENBLIT, Paul D.; GREENFIELD, Robert S. - Advances in dyslipidemia management for prevention of atherosclerosis: PCSK9 monoclonal antibody therapy and beyond. **Cardiovascular Diagnosis and Therapy**. . ISSN 22233652. 67:1 (2017) S11–S20.

# ANEXO I- “LISTA DE NECESSIDADES PARA O BEBÉ E PARA A MAMÃ”



## Lista das Necessidades

### PARA O BEBÉ

- água de limpeza
- álcool 70°
- aquecedor de biberões
- aspirador nasal
- biberão e tetinas para água e leite
- champo neutro
- chupeta, corrente e caixa protetora
- compressas esterilizadas e não esterilizadas
- creme protetor para o rabinho
- creme hidratante para o rosto e corpo
- escova ou pente para o cabelo
- escovão para lavar os biberões
- esponja natural
- esterilizador de biberões
- fraldas
- garrafa térmica para água
- lima de cartão
- óleo de massagem
- solução para a higiene no banho do bebé
- soro fisiológico
- tesoura de pontas redondas para as unhas
- termómetro para o bebé
- termómetro para o banho
- toalhetes de rosto e corpo

### PARA A MAMÃ

- cinta ou faixa pós parto
- conchas protetoras
- creme protetor de mamilos
- creme reafirmante (barriga e seios)
- cuecas descartáveis
- discos absorventes para o peito
- mamilos de silicone
- pensos pós parto
- solução de lavagem íntima
- soutien de amamentação

Guimarães Shopping, Loja 101/102 | Tel: (+351) 253 517 180

 [www.facebook.com/FarmaVitoria](https://www.facebook.com/FarmaVitoria)

 [farmaciavitoria\\_](https://www.instagram.com/farmaciovitoria_)