

O tratamento da hipercolesterolemia familiar com os inibidores de PCSK9: uma revisão integrativa

Treatment of family hypercholesterolemia with PCSK9 inhibitors: an integrative review

Tratamiento de la hipercolesterolemia familiar con inhibidores de PCSK9: una revisión integrativa

Recebido: 09/11/2021 | Revisado: 13/11/2021 | Aceito: 15/11/2021 | Publicado: 25/11/2021

Edelberto Tadeu Bernardes Júnior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4493-5660>
Faculdade de Medicina de Presidente Prudente, Brasil
E-mail: edelberto.bernardes@gmail.com

Gabriel Viana Fritzen

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5452-7292>
Faculdade de Medicina de Presidente Prudente, Brasil
E-mail: gabrielvianafr@hotmail.com

Lucca Fantim Gomes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9825-728X>
Faculdade de Medicina de Presidente Prudente, Brasil
E-mail: luccafantimgomes@hotmail.com

Thiago Tomiyoshi Moriya

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3437-8995>
Faculdade de Medicina de Presidente Prudente, Brasil
E-mail: thitomy@hotmail.com

Renata Calciolari Rossi

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3311-064X>
Faculdade de Medicina de Presidente Prudente, Brasil
E-mail: renatacalciolari@terra.com.br

Resumo

A Hipercolesterolemia Familiar é responsável pela elevação das taxas de Colesterol total e LDL-colesterol podendo causar um aumento acentuado de doenças cardiovasculares. A PCSK9 (convertase 1) é um gene altamente expresso no fígado, intestino e rins. Quando sintetizada e mutada, essas pequenas variações genéticas acabam ajudando na regulação do LDL-Colesterol, além disso pode ocorrer ligação da PCSK9 ao LDL-Receptor diminuindo assim a densidade desses receptores na superfície dos hepatócitos. Justificativa: a HF é tida como um problema de saúde mundial onde no Brasil temos uma estimativa de 250.000 a 300.000 portadores da doença que pode culminar em problemas graves cardiovasculares. Objetivo: o objetivo do presente trabalho é de identificar e relatar considerações acerca do que há de mais atual do tratamento de hipercolesterolemia familiar com os inibidores de PCSK9 através de uma revisão integrativa da literatura. Metodologia: a pergunta norteadora da pesquisa foi “O que podemos encontrar de mais atual no tratamento de hipercolesterolemia familiar com os inibidores de PCSK9?”, utilizamos como descritores para a pesquisa nas bases de dados PUBMED, SciELO e LILACS as seguintes palavras: “Hipercolesterolemia Familiar”, “Doenças Cardiovasculares” e “Inibidores PCSK9”. No total, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, obtivemos 8 artigos para análise.

Palavras-chave: Hipercolesterolemia familiar; Doenças cardiovasculares; Inibidores PCSK9.

Abstract

Familial Hypercholesterolemia is responsible for the increase in the levels of total cholesterol and LDL-cholesterol, which can cause a sharp increase in cardiovascular diseases. PCSK9 (convertase 1) is a highly expressed gene in liver, intestine and kidney. When synthesized and mutated, these small genetic variations end up helping in the regulation of LDL-Cholesterol, in addition, PCSK9 binding to LDL-Receptor can occur, thus decreasing the density of these receptors on the surface of hepatocytes. Justification: FH is considered a worldwide health problem where in Brazil we have an estimated 250,000 to 300,000 people with the disease that can lead to serious cardiovascular problems. Objective: The aim of the present work is to identify and report considerations about the latest in the treatment of familial hypercholesterolemia with PCSK9 inhibitors through an integrative literature review. Methodology: the guiding question of the research was “What can we find most current in the treatment of familial hypercholesterolemia with PCSK9 inhibitors?”, we used the following words as descriptors for the search in the PUBMED, SciELO and LILACS databases: “Hypercholesterolemia Family”, “Cardiovascular Diseases” and “PCSK9 Inhibitors”. In total, according to the inclusion and exclusion criteria, we obtained 8 articles for analysis.

Keywords: Familial hypercholesterolemia; Cardiovascular diseases; PCSK9 Inhibitors.

Resumen

La hipercolesterolemia familiar es responsable del aumento de los niveles de colesterol total y colesterol LDL, lo que puede provocar un aumento brusco de las enfermedades cardiovasculares. PCSK9 (convertasa 1) es un gen altamente expresado en hígado, intestino y riñón. Cuando se sintetizan y mutan, estas pequeñas variaciones genéticas terminan ayudando en la regulación del colesterol LDL, además, puede ocurrir la unión de PCSK9 al receptor LDL, disminuyendo así la densidad de estos receptores en la superficie de los hepatocitos. Justificación: La HF se considera un problema de salud mundial, donde en Brasil se estima que hay entre 250.000 y 300.000 personas con la enfermedad que puede provocar problemas cardiovasculares graves. Objetivo: El objetivo del presente trabajo es identificar e informar consideraciones sobre lo último en el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar con inhibidores de PCSK9 a través de una revisión integradora de la literatura. Metodología: la pregunta orientadora de la investigación fue "¿Qué podemos encontrar más actual en el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar con inhibidores de PCSK9?", Utilizamos las siguientes palabras como descriptores para la búsqueda en las bases de datos PUBMED, SciELO y LILACS: "Hypercolesterolemia Family ", " Enfermedades cardiovasculares "e" Inhibidores de PCSK9 ". En total, según los criterios de inclusión y exclusión, obtuvimos 8 artículos para análisis.

Palabras clave: Hipercolesterolemia familiar; Enfermedades cardiovasculares; Inhibidores de PCSK9.

1. Introdução

A Hipercolesterolemia Familiar (HF) é tida como uma herança genética de caráter autossômico dominante responsável por gerar uma desordem no metabolismo dos lipídios (Alves, 2014). Essa patologia apresenta uma elevação do colesterol tanto total quanto do LDL, e ainda é responsável por aumentar, precocemente o risco cardiovascular, pois os altos níveis de colesterol plasmático estão presentes desde o nascimento (Pereira et al. 2014; Duarte, 2017).

Nos indivíduos em que se tem apenas um gene mutado, chamados de heterozigóticos, as elevações na taxa de colesterol ocorrem cerca de 2 a 3 vezes mais do que a considerada normal. Quando falamos de indivíduos que possuem os dois genes, os homozigotos, a taxa de elevação pode ser de 5 a 6 vezes maior. Nesses indivíduos nós temos uma maior chance de desenvolver um quadro de infarto agudo do miocárdio antes dos 20 anos de idade (Jacik, 2014).

A PCSK9, também nomeada como convertase 1 regulada por apoptose neuronal (NARC-1), é uma proteína serina, que apresenta uma estrutura de três domínios e um trio catalítico; ela é o novo membro da família de convertase das pró-proteínas (Artenstein & Opal, 2011). O gene PCSK9 está presente no cromossomo 1p32.3 e é responsável por englobar 12 exons codificando 692 aminoácidos da glicoproteína. Esta convertase é altamente expressa no fígado, intestino e rins (Horton et al., 2009).

A PCSK9 é sintetizada como um zimogênio solúvel que após um processo auto-catalítico dentro do retículo endoplasmático libera o pró-peptídeo terminal, resultando numa enzima 60-kDa. Esse processo automático de clivagem é necessário para a sua ativação e liberação do retículo endoplasmático (Artenstein & Opal, 2011). Este processo auto-catalítico é responsável por permitir a progressão por meio do caminho de secreção e assim, interage diretamente com o LDL-Receptor (LDLR). Esta protease serina liga o fator dominante de crescimento epidérmico A (EGF-A) no LDLR, no qual PCSK9 e LDLR são internalizados pelo hepatócito para que sejam finalmente degradados dentro do lisossomo (Horton et al., 2009).

O interesse pela PCSK9 surgiu quando diversos estudos demonstraram que pequenas variações genéticas desse gene humano ajudavam na regulação do LDL-Colesterol (C-LDL) a nível plasmático através de diferentes mutações. Essas mutações podem gerar tanto ganho como perda de função da PCSK9. Ao falar das mutações de ganho de função, ocorre uma hipercolesterolemia, pois houve aumento dos níveis plasmáticos de C-LDL, gerando assim um aumento da incidência de doença cardiovascular e de aterosclerose coronária (Abifadel et al., 2003). Já nas mutações de perda de função da PCSK9, há uma diminuição dos níveis plasmáticos de C-LDL, e os indivíduos afetados apresentam uma diminuição da incidência de doença cardiovascular e de aterosclerose coronária (Cohen et al., 2005).

A ligação da PCSK9 ao R-LDL é responsável por desencadear uma diminuição da densidade dos receptores na superfície dos hepatócitos. Essa diminuição da densidade decorre de duas formas diferentes, a primeira forma é chamada de via intracelular, nela ocorre à inibição da reciclagem do receptor, uma vez que a PCSK9 acoplada ao R-LDL é diretamente

direcionada para os lisossomas, ocorrendo posteriormente a sua degradação (Seidah & Prat, 2012). A outra via, tida como via alternativa é também conhecida por via extracelular, onde a PCSK9 depois de secretada do complexo de Golgi, liga-se ao R-LDL, sendo ambos internalizados por endossomas revestidos de clatrina, resultando desse processo a degradação do R-LDL. Mas, para que a via extracelular ocorra faz-se necessário a expressão da proteína ligante hipercolesterolemia autossômica recessiva (Kwon et al., 2007).

A Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose recomenda a utilização dos I-PCSK9 (evolocumabe e alirocumabe) exclusivamente em pacientes com risco Cardiovascular elevado, que esteja em tratamento otimizado com estatinas na maior dose tolerada, associado ou não à ezetimiba, e que não tenham alcançado as metas do LDL-C ou não HDL-C recomendadas (Faludi et al., 2017).

Mas, essa mesma diretriz não fala a respeito de quais indivíduos terão maior benefício com o uso dessa nova classe de medicamento. Estudos demonstram que a quantificação de um benefício como absoluto, de uma terapia adicional é um fator importante para determinar a necessária decisão clínica de usar ou não esse novo tratamento. Um aspecto bastante importante que é levado em conta com novos medicamentos é o custo dele, porém, ainda não temos análises de custo-efetividade com os I-PCSK9 no Brasil (Faludi et al., 2017).

Portanto, pelo custo acima das drogas já existentes, os I-PCSK9 são mais usados pela população de indivíduos de alto risco, ou seja, aqueles para quem o tratamento estará associado a maior relevância clínica.

Hoje, as doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de morte e a nível mundial, além de ser também a maior causa de morbidade. A Organização Mundial de Saúde (OMS) diz que o número de pessoas que morreram devido a DCV em 2012 foi de cerca de 17,5 milhões, representando assim 31% de todas as causas de morte a nível mundial (César et al., 2014).

Segundo a Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose de 2017, estima-se que 20% da população em um todo é acometida pela HF, e menos de 10% dos pacientes que são portadores da doença recebem tratamento (Faludi et al., 2017). A HF ainda é considerada a doença genética hereditária de maior prevalência no mundo todo, pois acomete cerca de 10 milhões de pessoas (Chacra, 2014).

A OMS ainda reconhece a HF como um problema de saúde mundial. No Brasil, não encontramos dados diferentes, falam-se numa estimativa de 250.000 a 300.000 portadores da doença (Faludi et al., 2017).

Por isso a importância de falarmos do Tratamento da Hipercolesterolemia Familiar, visto que a principal complicação encontrada nesta patologia é a doença Doença Arterial Coronariana (DAC), que consiste numa estenose das artérias coronarianas devido à presença de placas ateroscleróticas, e essas placas acabam reduzindo a irrigação sanguínea para o tecido cardíaco (Silva, 2014). Essas placas ateroscleróticas advêm de um processo inflamatório gerado pelo depósito de lipoproteínas LDL na camada íntima do endotélio vascular, que, por sua vez, serão oxidados e desenvolverão estímulos responsáveis por recrutar macrófagos para o local com o objetivo de captar o LDL oxidado, formando as células espumosas (Faludi et al., 2017).

O presente trabalho possui como objetivo geral identificar e relatar considerações acerca do que há de mais atual do tratamento de hipercolesterolemia familiar com os inibidores de PCSK9 através de uma revisão integrativa da literatura.

2. Metodologia

A revisão integrativa da literatura consiste em um método que utiliza as bases de dados com os descritores apropriados para uma pesquisa de tema específico. Através dessa revisão integrativa o trabalho proposto pode sintetizar sobre um determinado tema aquilo que foi proposto inicialmente através de trabalhos já descritos na literatura, podendo gerar uma avaliação mais crítica sobre o assunto, além de organizar num só projeto autores que relatam sobre o mesmo tema. Todo esse

processo gerado pela revisão integrativa pode resultar numa análise ampla literária contribuindo para discussões sobre métodos e resultados de pesquisas, além de poder ajudar em reflexões de trabalhos futuros (Souza et al., 2010).

Existem seis etapas numa revisão integrativa:

- 1) A identificação do tema e formação da questão de pesquisa;
- 2) O estabelecimento de critérios para a inclusão e exclusão de estudos;
- 3) A definição das informações a serem retiradas dos estudos selecionados;
- 4) A avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa;
- 5) A interpretação dos resultados;
- 6) A apresentação da revisão do conhecimento (Sasso et al., 2008).

A questão norteadora que representa este estudo é: “O que podemos encontrar de mais atual no tratamento de hipercolesterolemia familiar com os inibidores de PCSK9?”

Foi feita a coleta de dados em junho de 2020 através das bases de dados:

PUBMED, base esta que possui mais de 20 milhões de citações para a literatura biomédica que inclui o MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), livros online, revistas de ciência da vida, citações e resumos inclusos no campo da medicina, odontologia, enfermagem, entre outras.

SciELO (*Scientific Electronic Library Online*) que apresenta periódicos científicos seguindo o modelo de *Open Access*, disponibilizando gratuitamente via internet textos completos de mais de 290 revistas científicas do Brasil, Cuba, Chile, Venezuela, Espanha e outros países da América Latina.

LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) que representa um índice bibliográfico da literatura relativa às ciências da saúde publicada nos países da América Latina e Caribe a partir de 1982.

Os descritores utilizados para as buscas nestas bases de dados foram: “Hipercolesterolemia Familiar”, “Doenças Cardiovasculares” e “Inibidores PCSK9”.

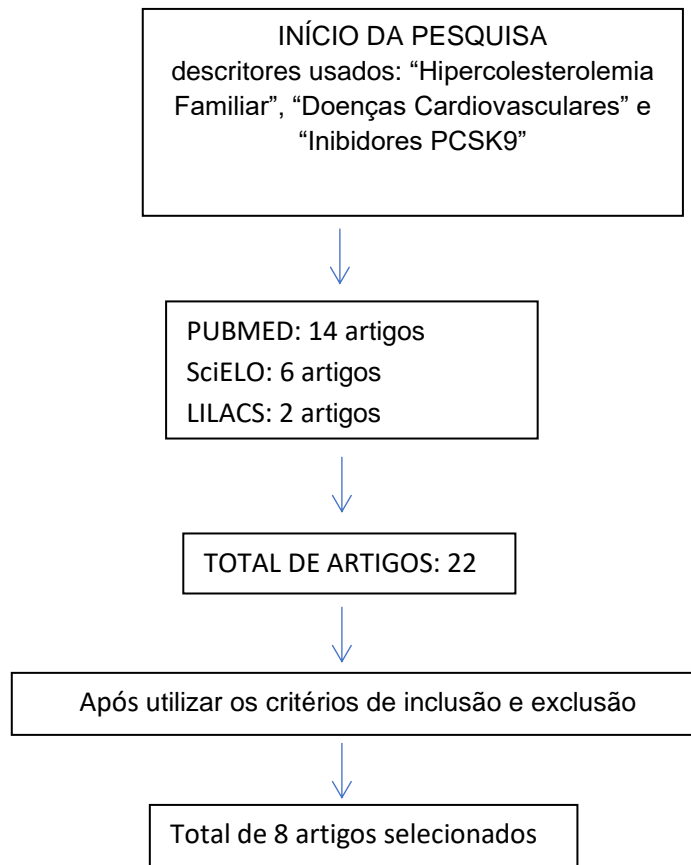
Após a realização das buscas nas devidas bases de dados com os respectivos descritores foram obtidos 22 artigos iniciais.

Utilizamos como critérios de inclusão como: pesquisas originais que falam sobre o objetivo central do trabalho; escritos em inglês e português; apresentarem o texto completo. E como critérios de exclusão: artigos iguais; não responder a pergunta norteadora do trabalho; artigos que estão em outro idioma como espanhol, francês ou chinês.

3. Resultados

Após o uso dos critérios de inclusão e exclusão chegamos ao total de 8 estudos selecionados (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma de Seleção dos Artigos.



Fonte: Bernardes Junior et al. (2020).

Ao todo, foram selecionados 8 artigos, esses estudos serão analisados, na íntegra, por 4 revisores utilizando o Anexo I. A partir dessa análise serão coletados os dados de interesse de cada artigo identificando os autores, ano de publicação, objetivo do artigo, método, conclusão, limitações dos estudos e viés.

Quanto as características dos artigos selecionados para análise, 1 foi publicado no *Journal of Cardiology* do *Japanese College of Cardiology* (Ogura, 2018), 1 no *Arquivo Brasileiro de Cardiologia* (Ferrari, 2019), sendo o primeiro em livre acesso no banco de dados *PubMed*, assim como os 6 artigos restantes selecionados, e o segundo no banco de dados *SciELO* do Brasil.

Com relação às características regionais de cada artigo, temos 2 artigos publicados no Reino Unido (Latimer, 2016) sendo um deles em associação com os Estados Unidos da América (Schmidt, 2017), 1 na França (Chapman, 2015), e outro na Grécia (Papademetriou, 2018) ambos também em associação com os EUA, 1 no Japão (Ogura, 2018), 1 no Brasil (Ferrari, 2019), 1 na Itália (Pasta, 2020) e 1 no Canadá (Seidah, 2017).

4. Discussão

Vários estudos em células, animais e mutações LOF humanas revelaram que a inibição de PCSK9 aumentaria os níveis de LDLR no fígado e, portanto, reduziria os de LDLc circulante. Esse mecanismo de redução do LDLc é distinto e complementar ao das estatinas, claramente, a inibição de PCSK9 maximizaria o efeito das estatinas e resultaria em uma redução drástica de LDLc. Pelo menos quatro estratégias reversíveis gerais foram propostas para atingir PCSK9 (SEIDAH, 2017).

A Neutralização da atividade do plasma PCSK9, considerada a abordagem mais avançada utiliza de anticorpos monoclonais (mAbs) inibitórios para deformar alostericamente a estrutura da subunidade catalítica de PCSK9, evitando assim que ela interaja com o domínio EGF-A do LDLR (Seidah, 2017).

A recomendação das sociedades europeias de cardiologia e aterosclerose para o uso de inibidores de PCSK9 (PCSK9i) inicia-se quando os níveis de LDLc forem ≥ 140 mg/dL e o paciente já esteja em terapia combinada (estatina e ezetimiba) ou quando os níveis de LDL forem ≥ 100 mg/dL nos casos associados a rápida progressão de doença cardiovascular (DCV) aterosclerótica. Além disso, o NICE, National Institute for Health and Care Excellence, contraindica o uso de PCSK9i em pacientes com hipercolesterolemia não familiar primária ou dislipidemia mista sem evidencia de DCV (Ferrari, 2019).

Os inibidores de PCSK9 foram anunciados como uma opção alternativa de tratamento potencialmente eficaz para aqueles que são intolerantes às estatinas. A intolerância à estatina foi definida como a incapacidade de tolerar pelo menos uma estatina em qualquer dose, ou um aumento na dose, devido a mialgia intolerável ou miopatia e apresentar sintoma melhora ou resolução com a descontinuação das estatinas. O mAbs (evolocumabe) reduziu o LDL-C desde o início em 53 e 56%, respectivamente, quando comparado com a ezetimiba (redução de 37 a 39% desde o início). Os efeitos adversos musculares ocorreram em 12% dos pacientes tratados com evolocumabe versus 23% dos pacientes tratados com ezetimiba (Latimer, 2016).

Quanto a resposta a terapia de inibição, o ensaio de redução de LDL-C com inibição de PCSK9 no transtorno de hipercolesterolemia familiar heterozigótica, foi observada uma redução substancial no LDL-C (43% para 350 mg vs. 55% para 420 mg) (Latimer, 2016), enquanto em associação com estatina e ezetimiba resultou em reduções médias corrigidas por placebo no LDL-C de 60-65%, com mais de 60% dos pacientes atingindo a meta de LDL-C (Chapman, 2015). O estudo Avaliação do Anticorpo PCSK9 em Indivíduos com Anormalidades do Receptor de LDL parte B demonstrou que nos pacientes HoFH tratados com mAbs, o LDL-C foi reduzido em 31% em relação ao valor basal na semana 12 em comparação com o placebo ($p < 0,0001$) (Latimer, 2016).

Um terceiro estudo, demonstra que em comparação com o placebo, os inibidores de PCSK9 diminuíram o LDL-C em 53,86%, em comparação com a ezetimiba, os inibidores da PCSK9 diminuíram o LDL-C em 30,20% e comparados com a ezetimiba e estatinas, os inibidores da PCSK9 diminuíram o LDL-C em 39,20% (SCHMIDT, 2017). É importante ressaltar que além benefícios nos níveis de total colesterol, os mAbs atuam no não-HDL-C, apolipoproteína B (apo b), lipoproteína (a) a Lp (a) e triglicérides (Papademetriou, 2018). Os inibidores de PCSK9 mostraram reduzir também a Lp (a) em 25-30% em função do nível de linha de base, níveis elevados de Lp (a) constituem um fator causal para DCV acelerada, bem como infarto do miocárdio, estenose da válvula aórtica e acidente vascular cerebral isquêmico (Chapman, 2015).

Com tempo de acompanhamento de médio prazo os inibidores de PCSK9 diminuíram o risco de DCV, mas podem ter aumentado o risco de quaisquer eventos adversos (Schmidt, 2017). Estudos elencam que o volume da placa aumentou 0,05% no grupo do placebo, diminuiu 0,95% no grupo do medicamento ativo, demonstrando eficácia de regressão da placa significativa. Além disso os estudos demonstram que em associação com as estatinas o nível médio de colesterol LDL caiu para 30mg/dL. Ademais, o desfecho primária composto por morte cardiovascular, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, hospitalização devido a angina instável e revascularização da artéria coronária diminuiu cerca de 15%. Em relação às reações adversas, embora houvesse um pouco mais de reações no local, nenhuma diferença foi observada entre os grupos em relação ao início do diabetes e ao comprometimento cognitivo (Ogura, 2018).

Outra questão envolve os possíveis efeitos na homeostase da glicose, uma vez que o tratamento com anticorpo monoclonal PCSK9 será coadministrado com estatinas na maioria dos pacientes de alto risco cardiovascular (Chapman, 2015). Com base nessa hipótese, uma metanálise que avaliou a terapia com PCSK9i em curto prazo (1,5 ano) relatou um aumento pequeno, mas significativo nos níveis plasmáticos de glicose e hemoglobina glicada. Além disso, tal aumento foi proporcional

à redução no LDL, mas não foi suficiente para causar um impacto no surgimento de novos casos de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) (Ferrari, 2019). O transporte da variante de perda de função PCSK9 p.R46L não foi associado a qualquer alteração significativa nos marcadores da homeostase da glicose em pacientes não diabéticos; além disso, esses portadores não apresentavam risco aumentado de aparecimento de DM2 durante um período de acompanhamento de 9 anos (Chapman, 2015).

Uma suposta preocupação com relação a essa nova classe de medicamentos para baixar o colesterol é o potencial para efeitos adversos associados à hipocolesterolemia. As análises preliminares não mostraram qualquer evidência de um aumento relacionado ao tratamento no comprometimento cognitivo (Latimer, 2016) ou na incidência de eventos adversos em pacientes que atingiram níveis de LDL-C muito baixos (<25 mg / dl ou 0,65 mmol/L) (Chapman, 2015).

Outro fator que vale a pena mencionar é a medida dos níveis de vitamina E. Sabe-se que as lipoproteínas estão envolvidas no transporte de vitamina E, e que são necessárias para a esteroidogênese. De fato, mostraram que a redução substancial no LDL em pacientes tratados com mAbs também levou à redução dos níveis de vitamina E. No entanto, não houve alterações nos níveis tissulares de vitamina E, e a redução não foi clinicamente significativa. Ainda, não há evidência de comprometimento da síntese de hormônios esteroidais, adrenais ou gonadais, mesmo em pacientes com níveis de LDL extremamente baixos (Ferrari, 2019).

5. Conclusão

Um quarto de século após a aprovação da primeira estatina em 1987, a redução do LDL-C continua sendo a estratégia de tratamento mais bem validada na prevenção de DCV. PCSK9 é um alvo molecular promissor para reduzir os níveis de LDL-C e outras lipoproteínas, abaixo dos níveis alcançáveis com as estatinas e terapia combinada entre estatina e ezetimiba. Até o momento, a experiência clínica com anticorpos monoclonais direcionados ao PCSK9 sugere que eles são seguros e bem tolerados, sem maiores problemas de segurança e sem evidência de eventos adversos graves relacionados ao medicamento. No entanto, para prevenir o alto risco de doença coronariana prematura associada à hipercolesterolemia familiar, a identificação precoce e o início do tratamento ideal, idealmente em crianças e adolescentes, são cruciais. Ainda, até o momento, estudos de inibidores de PCSK9 excluíram esses grupos-chave, sendo assim necessários estudos mais aprofundados para esses grupos.

Referências

- Abifadel, M. et al. (2003). Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nature Genetics*, 34(2), 153-7.
- Alves, A. C. S. (2014). *Base genética da Hipercolesterolemia Familiar*. 241f. Tese (Doutorado em Bioquímica) – Universidade de Lisboa, Lisboa
- Artenstein A. W. & Opal, S. M. (2011). Proprotein convertases in health and disease. *NEngl J Med*. 365 (26), 2507-18.
- Cesar, L. A. et al. (2014). Diretriz de Doença Coronária Estável. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia: Sociedade Brasileira de Cardiologia*, 103(2), 1 – 59.
- Chacra, A. P. M. & Santo, R. D. (2014). Hipercolesterolemia Familiar: história natural. *Revista da Sociedade da Cardiologia do Estado de São Paulo*. 24(4), 10 – 17.
- Cohen, J. et al. (2005). Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9. *Nature Genetics*, 37, 160-166.
- Duarte, R. A. S. (2017). *Hipercolesterolemia Familiar: uma nova abordagem no tratamento*. 42f. Dissertação (Mestre em Medicina) - Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar - Universidade do Porto.
- Faludi, A. A. et al. (2017). Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose 2017. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia: Sociedade Brasileira de Cardiologia*, 109(2), .1-76.
- Horton, J. D., Cohen, J. C. & Hobbs, H. H. (2009). PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. *J Lipid Res*. 50 Suppl:S172-7
- Jacik, M. Z. C. (2014). *Hipercolesterolemia Familiar*. 28f. Monografia (Especialização em Genética) - Universidade Federal do Paraná, Foz do Iguaçu.
- Kwon, H. J., Lagage, A. T., McNutt, C. M., Horton, D. J. & Deisenhofer, J. (2007). Molecular basis for LDL receptor recognition by PCSK9. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105, 1820–1825.

- Lloyd, D. M., Morris, P. B., Ballantyne, C. M., Birtcher, K. K., Daly, D. D. & Depalma, S. M. et al. (2016). ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statins Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: a report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus. *J Am Coll Cardiol*. 68(1):92-125.
- Pereira, C., Miname, M., Makdisse, M., Kalil Filho, R. & Santos, R. D. (2014). Associação das Doenças Arterial Periférica e Cardiovascular na Hipercolesterolemia Familiar. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 103(2), 118-123.
- Sasso, M. K. D., Campos, P. S. R.C. & Galvão, C. M. (2008). Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto contexto – Revista de enfermagem*. 17(4), 758-764.
- Seidah, N. G. & Prat, A. (2012). The biology and therapeutic targeting of the proprotein convertases. *Nature Reviews Drug Discovery*. 11, 367-383.
- Silva, V. C. V. (2014). *Qualidade de vida na doença arterial coronariana*. 128f., Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal de Pernambuco, Recife.
- Souza, M. T., Silva, M. D. & Carvalho, R. (2010). Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein*. 8(1 Pt 1):102-6.
- Ogura, M. (2017). PCSK9 inhibition in the management of familial hypercholesterolemia. *Journal of cardiology* vol. 71,1.
- Ferrari, F. et al. (2019). PCSK9 Inhibitors: Clinical Relevance, Molecular Mechanisms, and Safety in Clinical Practice. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 112(4), 453-460.
- Latimer, J., Batty, J. A., Neely, R. D. & Kunadian, V. (2016). PCSK9 inhibitors in the prevention of cardiovascular disease. *J Thromb Thrombolysis*. 42(3):405-419.
- Schmidt, A. F., Pearce, L. S., Wilkins, J. T., Overington, J. P., Hingorani, A. D. & Casas, J. P. (2017). PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 4.
- Chapman, M. J. et al. (2015). PCSK9 inhibitors and cardiovascular disease: heralding a new therapeutic era. *Current opinion in lipidology*. 26,6: 511-20.
- Papademetriou, V. et al. (2018). Role of PCSK9 Inhibitors in High Risk Patients with Dyslipidemia: Focus on Familial Hypercholesterolemia. *Current pharmaceutical design*. 24,31, 20: 3647-3653.
- Pasta, A., Cremonini, A. L. & Pisciotto, L. et al. (2020). PCSK9 inhibitors for treating hypercholesterolemia. *Expert Opin Pharmacother*. 21(3):353-363.
- Seidah, N. G. (2017). The PCSK9 revolution and the potential of PCSK9-based therapies to reduce LDL-cholesterol. *Glob Cardiol Sci Pract*.