



**Universidade Federal da Paraíba**  
**Centro de Ciências da Saúde**  
**Departamento De Ciências Farmacológicas**  
**Programa de Educação Tutorial (PET-Farmácia)**  
**Tutora: Profa. Dra. Leônia Maria Batista**



# **Sybrava<sup>®</sup> (Inclisiran): novo medicamento utilizado para o tratamento da hipercolesterolemia primária ou dislipidemia mista**

**Joanne Amorim da Silva**

**João Pessoa – PB**

**2023**

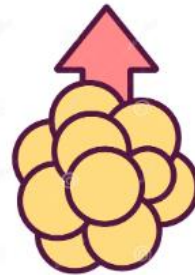
## Novidade

### Comunidade científica



## Tratamento

Condições que causam níveis elevados de gorduras




## Publicidade

Correlação entre colesterol e doenças cardiovasculares →

# Introdução

Sybrava® (Iclisirana): novo medicamento utilizado para reduzir o colesterol no sangue

## Colesterol

- Síntese de novo (fígado)
- Absorção  dieta

Esteróide característico dos tecidos animais

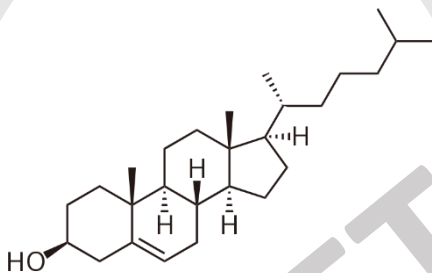
Estrutura → Membranas celulares

Precursor dos ácidos biliares, hormônios esteroides e vitamina D

 Forma esterificada (AG ---- C'3)

 Pequenas quantidades nas células

 Transporte → proteínas / Solubilizados



Fonte: Pet Farmácia

# Introdução

Sybrava® (Iclisirana): novo medicamento utilizado para reduzir o colesterol no sangue

## Colesterol

Anéis de colesterol não são metabolizados

Ácidos biliares

Sais biliares

Feces

Secreção na bile

Lipoproteínas plasmáticas

Q

VLDL

LDL

HDL

Componentes lipídicos solúveis no plasma > Transporte de lipídeos entre os tecidos

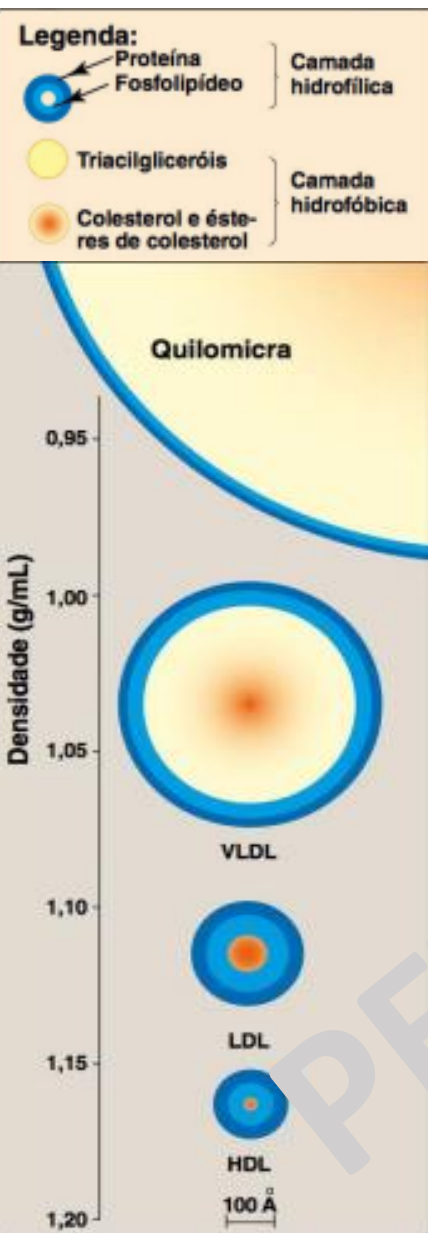
# Introdução

Sybrava® (Iclisirana): novo medicamento utilizado para reduzir o colesterol no sangue

## Colesterol

**TABELA 21-1** Principais classes de lipoproteínas plasmáticas humanas: algumas propriedades

Lipoproteína	Densidade (g/mL)	Composição (% do peso)				
		Proteína	Fosfolípidos	Colesterol livre	Ésteres de colesterol	Triacilgliceróis
Quilomícrons	< 1,006	2	9	1	3	85
VLDL	0,95-1,006	10	18	7	12	50
LDL	1,006-1,063	23	20	8	37	10
HDL	1,063-1,210	55	24	2	15	4



### • Valores de referência

**Total:** < 190 mg/dl

**HDL:** > 40 mg/dl

**LDL:** < 130 mg/dl

**Não HDL:** < 160 mg/dl



**\*Risco cardiovascular**

## Hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica e não familiar)

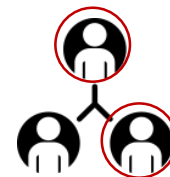
HF → Doença genética hereditária → ↑ LDL (2 a 6 vezes mais alto que o normal) → doenças cardiovasculares

HFHo

HFHe

Autossômica dominante

50%



- 290 e 500 mg/dL → risco elevado de **eventos cardiovasculares**;
- Doença aterosclerótica prematura;
- Doença Arterial Coronariana (DAC).

Séc. VIII

Patologista Harbitz → relatou casos de morte súbita em portadores de xantomias;

1938

Muller → primeira descrição da HF; hipercolesterolemia, xantomias e manifestações de D/C em famílias → Herança autossômica dominante;

1972

Brown e Goldstein → via da síntese endógena do colesterol → defeito na internalização da LDL ligada ao seu receptor;

1983/9

O gene do receptor da LDL foi clonado e mapeado no braço curto do cromossomo 19 sendo então denominado gene LDLR.



## Mundo

HF → 1:500 na população geral

HFHe → 1: 200–250 indivíduos

200.000 óbitos/ano → eventos cardíacos secundários à HF

- ~10.000.000 (HF) → < 10% destes têm diagnóstico → < 25% recebem tratamentos hipolipemiantes.

## Brasil

HF → 250.000-300.000 portadores;

- ~13000 pessoas com HF são internadas por DAC, por ano.





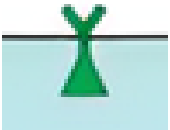
# Etiologia

Sybrava® (Iclisirana): novo medicamento utilizado para reduzir o colesterol no sangue

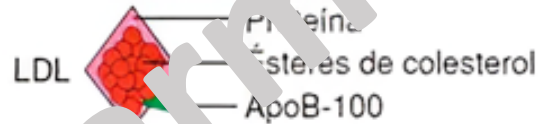
**Genética** Doença autossômica dominante

**Cromossomo 19**

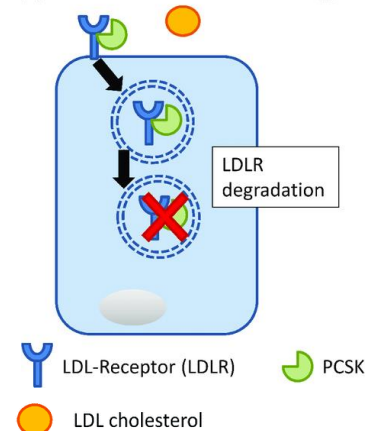
**LDL-r**



**APOB**

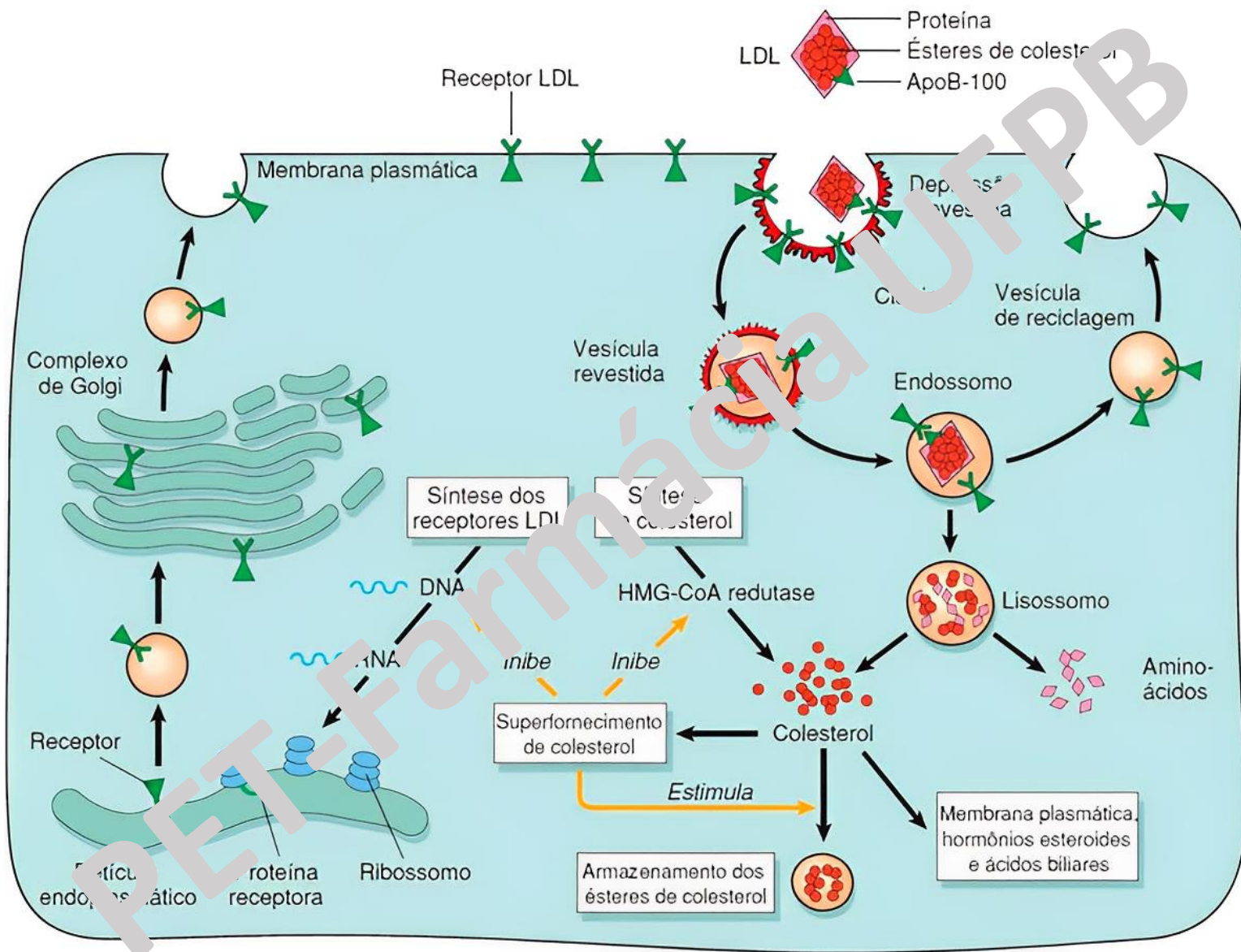


**PCSK9**



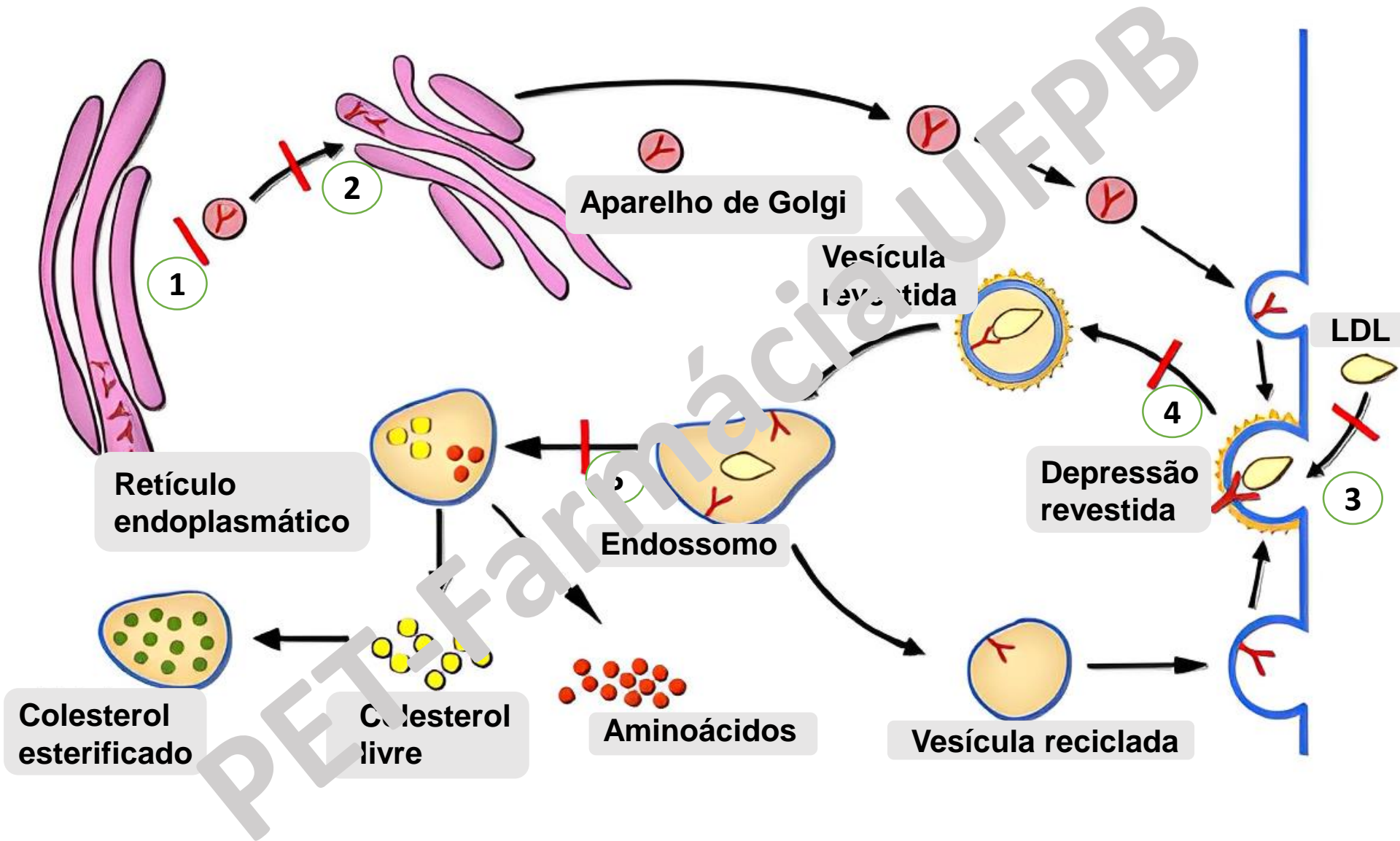
# Fisiologia

Sybrava® (Iclisirana): novo medicamento utilizado para reduzir o colesterol no sangue



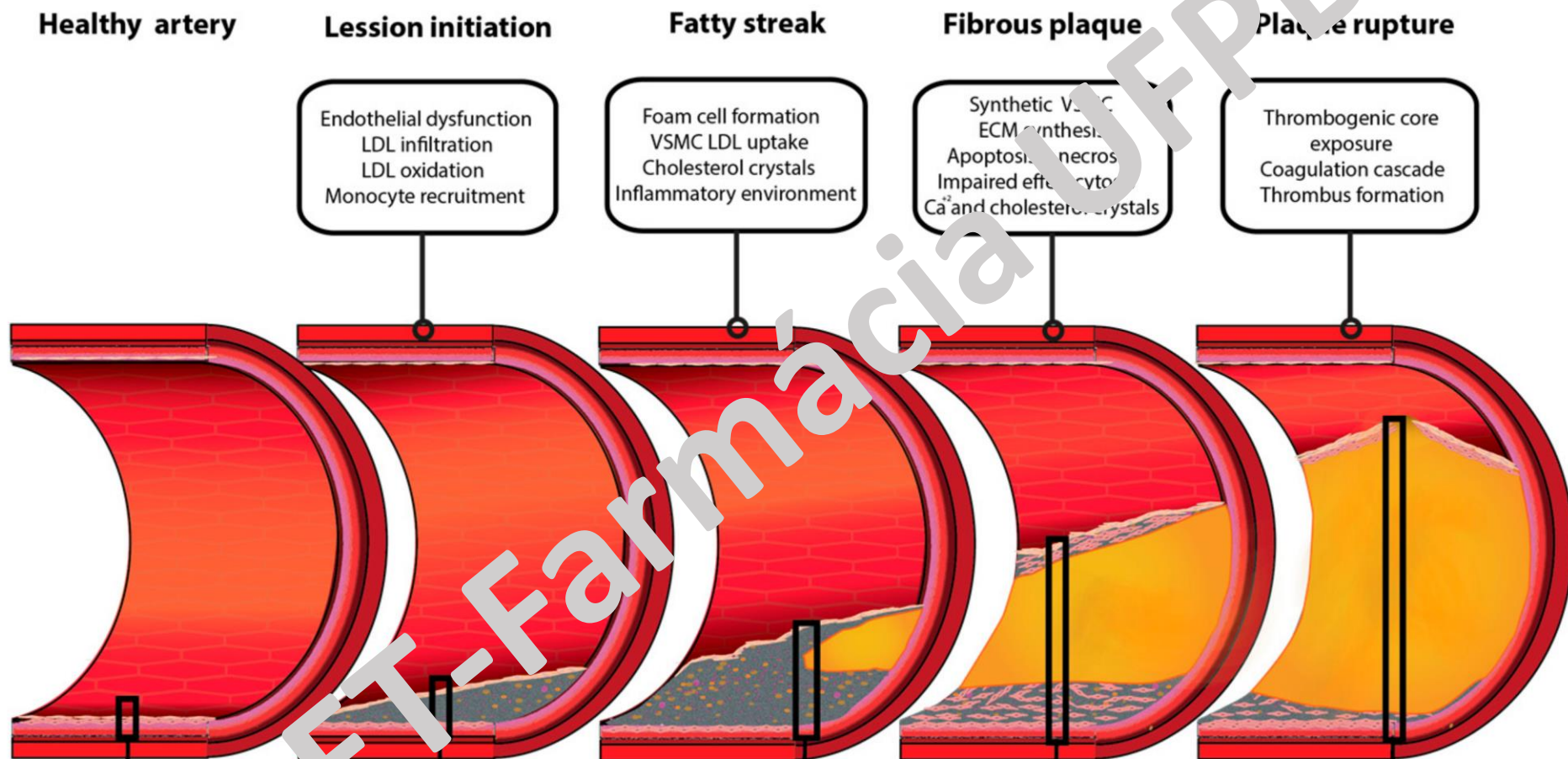
# Fisiopatologia

Sybrava® (Iclisirana): novo medicamento utilizado para reduzir o colesterol no sangue



# Fisiopatologia

Sybrava® (Iclisirana): novo medicamento utilizado para reduzir o colesterol no sangue

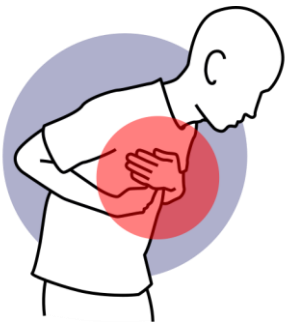
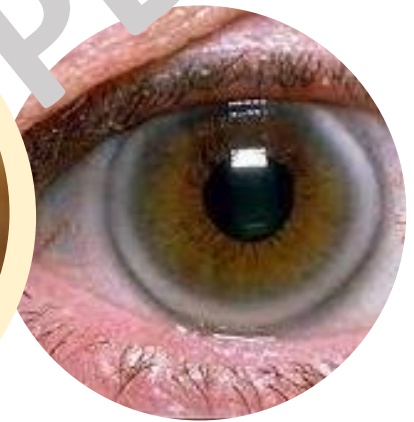
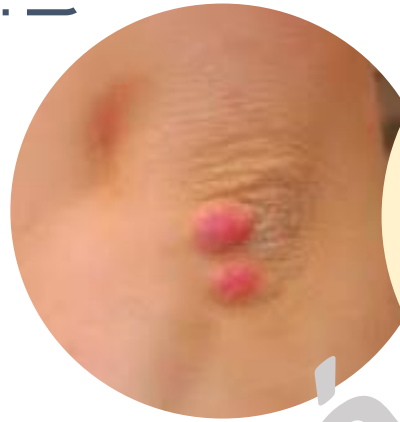


# Manifestações clínicas

Sybrava® (Iclisirana): novo medicamento utilizado para reduzir o colesterol no sangue

## Sinais clínicos da HF

- Xantomas;
- Xantelasmas;
- Arco córneo;



- Dor no peito;
- Falta de ar;
- Cansaço;

- Assintomática

## Clínico e laboratorial

Sinais clínicos de depósitos extravasculares de colesterol

Taxas elevadas de LDLc ou colesterol total no plasma

História familiar de hipercolesterolemia e/ou doença aterosclerótica prematura

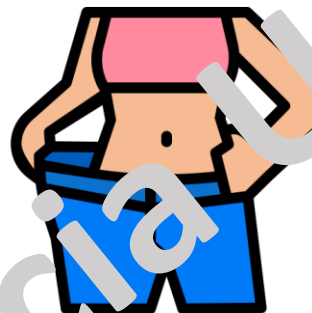
Identificação de mutações e polimorfismos genéticos → HF.

## No Brasil é utilizado o critério Dutch MEDPED de diagnóstico

**Tabola 1** – Critérios diagnósticos de HF heterozigótica com base nos critérios da *Dutch Lipid Clinic Network (Dutch MEDPED)*<sup>12</sup>

Parâmetro	Pontos
<b>História familiar</b>	
Parente de primeiro grau portador de doença vascular/coronariana prematura (homens com menos de 55, mulheres com menos de 60 anos) OU Parente adulto com colesterol total > 290 mg/dl*	1
Parente de primeiro grau portador de xantoma tendíneo e/ou arco corneano OU Parente de primeiro grau < 18 anos com colesterol > 260 mg/dl*	2
<b>História clínica</b>	
Paciente portador de doença coronariana prematura (homens com menos de 55, mulheres com menos de 60 anos)	2
Paciente portador de doença cerebral ou periférica prematura (homens com menos de 55, mulheres com menos de 60 anos)	1
<b>Exame físico</b>	
Xantoma tendíneo	6
Arco corneano < 45 anos	4
<b>Níveis de LDL-c (mg/dl)</b>	
≥ 330	8
250 a 329	5
190 a 249	3
165 a 189	1

## Não farmacológico



Fonte: Flaticon

## Farmacológico

- Estatinas (enzima HMG-CoA redutase – síntese);
- Inibidores da absorção de colesterol (transportador intestinal, ↓ absorção, ↓ carga de colesterol dos quilomícrons, ↑ expressão LDL-r, ↓ LDL -c;
- Sequestradores dos ácidos biliares.



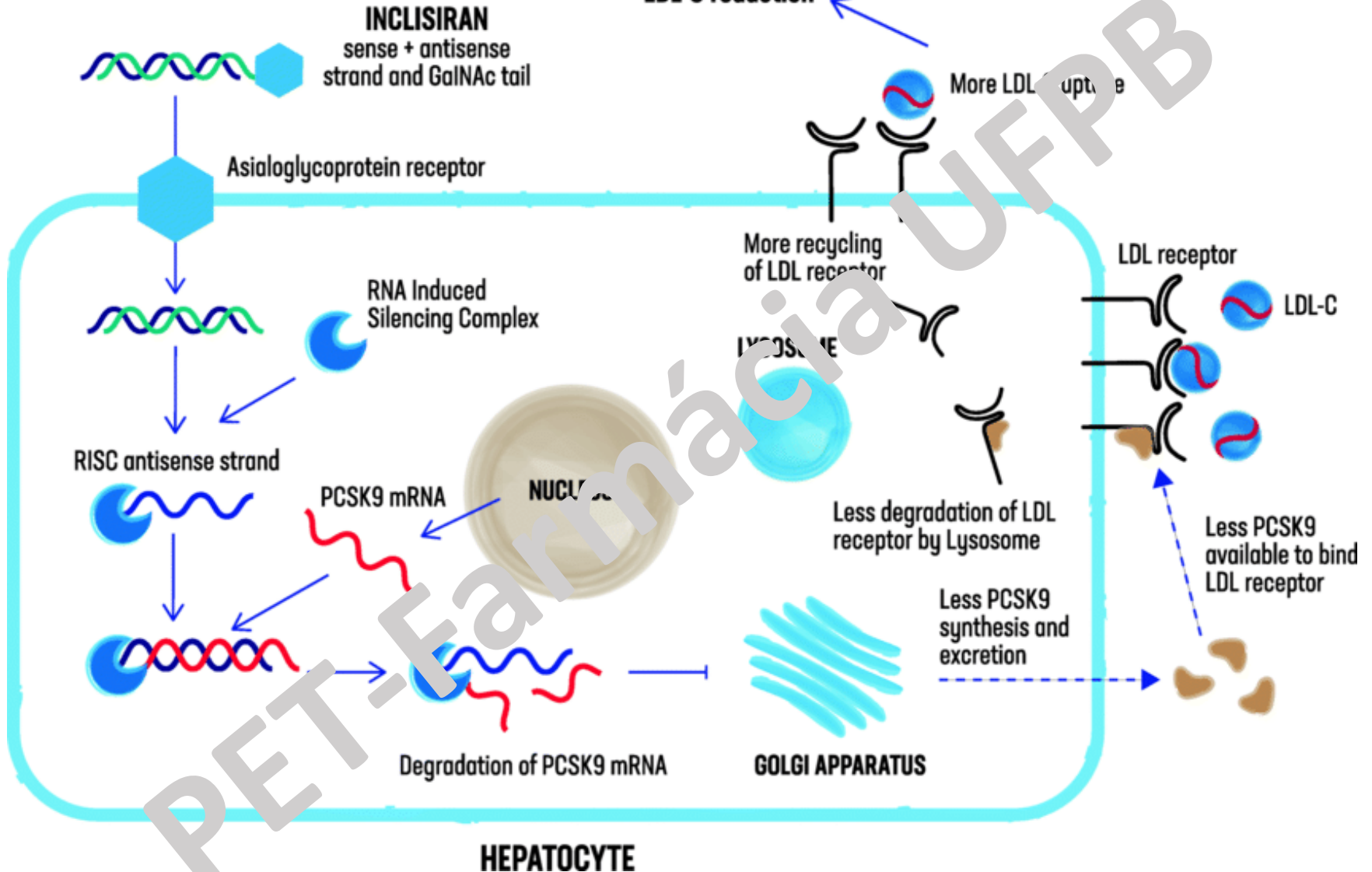
- **Sybrava®;**
- **Inclisirana → ácido ribonucleico de pequena interferência (siRNA), de fita dupla, que reduz os níveis de colesterol;**
- **Indicação:** hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica e não familiar) ou dislipidemia mista (adultos)
  - complemento à dieta → em combinação com uma estatina ou uma estatina com outras terapêuticas → (**estatina**);
  - isoladamente ou em combinação com outras terapêuticas hipolipemiantes;
- **Forma farmacêutica:** líquido;
- **Dose:** 284 mg;
- **Via de administração:** via subcutânea;
- **Posologia:** 284 mg, administrada como uma injeção única → início do tratamento → 3 meses → 6 meses.

- **Reações adversas:** reações adversas no local da injeção;
- **Contraindicação:** Este medicamento é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos componentes da fórmula (vide Composição), -18;
- **Meia vida:** 9 horas;
- **Excreção:** sim.

# Mecanismo de ação

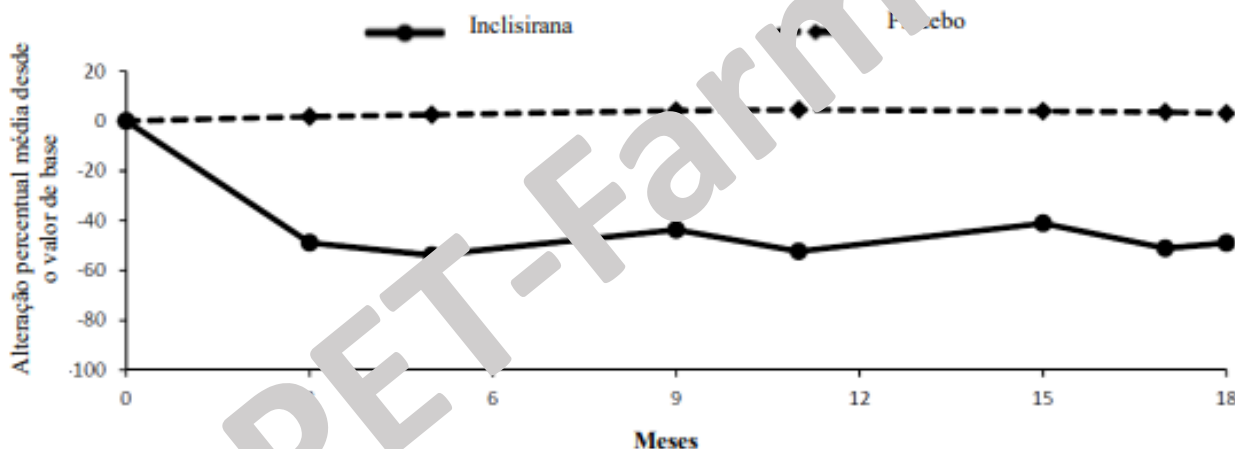
Sybrava® (Iclisirana): novo medicamento utilizado para reduzir o colesterol no sangue

LDL-C reduction



Três ensaios clínicos de **Fase III**, randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, com duração de 18 meses em pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA) equivalentes de risco de DCVA ou hipercolesterolemia familiar heterozigótica (HeFH).

- Injeções subcutâneas de 284 mg de Sybrava® ou placebo no Dia 1, Dia 90, Dia 270 e Dia 450. Os pacientes foram acompanhados até o dia 540.



↓ LDL entre 50% e 55% logo ao Dia 90, o que se manteve durante a terapia de longo prazo.

- **Diagnóstico;**
- **Educação em saúde;**
- **Associar o tratamento não farmacológico ao farmacológico;**
- **Administração do Sybrava;**
- **Estudos de desenvolvimento.**



- **Hipercolesterolemia é um problema de saúde mundial reconhecido pela Organização Mundial de Saúde (OMS);**
- **Se não tratada → alto risco cardiovascular;**
- **O diagnóstico genético é de suma importância para identificação da doença;**
- **Evkeeza representa um avanço por ser o primeiro e único inibidor ANCP/L3 aprovado pela FDA para reduzir o LDL-C independentemente de Receptor de LDL ativo;**