

O PRESENTE E O FUTURO

REVISÃO DO ESTADO DA ARTE DO JACC

O futuro em evolução dos inibidores da PCSK9



Robert S. Rosenson, MD^a, Robert A. Hegele, MD^b, Sergio Fazio, MD, PhD^c, Christopher P. Cannon, MD^d

RESUMO

As variantes da pró-proteína convertase subtilisina/kexina 9 (PCSK9) fornecem informações sobre os mecanismos que regulam os níveis de lipoproteína de baixa densidade (LDL). Anticorpos monoclonais humanos que visam a PCSK9 reduzem os níveis de colesterol LDL (C-LDL) de 55% a 72% em diferentes grupos de pacientes de alto risco. Ensaios clínicos com inibidores da PCSK9 demonstraram redução de eventos de doença cardiovascular aterosclerótica, particularmente em pacientes com síndrome coronariana aguda recente, doença arterial coronariana multiarterial ou doença arterial periférica. Reduções profundas comumente observadas no C-LDL para níveis < 25 mg/dL foram acompanhadas por taxas ainda mais baixas de eventos de doença cardiovascular aterosclerótica, corroborando, assim, o conceito de que pode não haver um limite inferior para o C-LDL. A redução agressiva de C-LDL com anticorpos monoclonais PCSK9 totalmente humanos tem sido acompanhada por um perfil de segurança muito favorável. Com base em evidências de ensaios clínicos, a redução da LDL com inibidores da PCSK9 é recomendada para pacientes de alto risco com níveis de C-LDL ≥ 70 mg/dL em terapias orais maximamente toleradas, incluindo estatinas e/ou ezetimiba. (J Am Coll Cardiol 2018;72:314-29) © 2018 pela American College of Cardiology Foundation.

A lipoproteína de baixa densidade (LDL) é o fator de risco modificável associado à doença cardiovascular aterosclerótica (DCA) mais extensamente estudado (1). Estudos de coorte prospectivos, estudos de randomização mendeliana (ou natural) e ensaios clínicos randomizados (ECRs) demonstram uma associação log-linear entre a exposição absoluta do colesterol LDL (C-LDL) e o risco de DCA (1, 2). Ambos os estudos de randomização natural e ECRs confirmam que reduzir a concentração de C-LDL e LDL por meio de mecanismos que aumentem primária ou secundariamente a atividade do receptor de LDL (RLDL) reduz o risco de DCA.

A concentração de partículas de LDL pode ser diminuída com reduções do consumo de gorduras saturadas e da ingestão calórica, bem como por várias classes de

terapias redutoras de colesterol (1-4). As estatinas, ou inibidores da 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A redutase, são as terapias para reduzir os eventos de LDL e DCA mais amplamente estudadas (1-4). Para cada redução de 38,6 mg/dL (1 mmol/L) no C-LDL, os eventos de DCA são reduzidos em 21% após 1 ano de tratamento com estatinas de intensidade moderada ou alta (5). A quantidade de redução do risco de DCA com a terapia com estatina está diretamente relacionada à quantidade de redução de C-LDL expressa como redução absoluta em relação à referência. A terapia combinada com certos agentes não estatinosos em pacientes tratados com estatinas de intensidade moderada ou alta proporciona diminuição progressiva do C-LDL e redução de eventos de DCA (6-9). De modo específico, os ECRs demonstraram que a terapia com estatina combinada com inibidores



Ouça o áudio com o resumo deste artigo, apresentado pelo editor-chefe do JACC, Dr. Valentin Fuster.



^aZena and Michael A. Wiener Cardiovascular Institute, Marie-Josée and Henry R. Kravis Center for Cardiovascular Health, Mount Sinai Hospital, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York, EUA; ^bDepartment of Medicine and Robarts Research Institute, Schulich School of Medicine, Western University, London, Ontario, Canadá; ^cOregon Health & Science University, Knight Cardiovascular Institute, Center for Preventive Cardiology, Portland, Oregon, EUA; e ^dCardiovascular Division, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, EUA. Dr. Rosenson, através de sua instituição, recebeu bolsas de pesquisa da Akcea, Amgen, AstraZeneca, Medicines Company e Regeneron; atuou em conselhos consultivos da Akcea, Amgen, C5, CVS Caremark, Regeneron e Sanofi; recebeu honorários da Akcea, Kowa e Pfizer; recebeu royalties da UpToDate; e tem participação acionária na MediMergent. Dr. Hegele recebeu honorários de consultoria da Aegerion, Acasti, Akcea/Ionis, Amgen, Sanofi e Pfizer. Dr. Fazio recebeu honorários de consultoria da Aegerion, Amgen, Kowa e Akcea. Dr. Cannon recebeu bolsas de pesquisa da Amgen, Arisaph, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Daiichi-Sankyo, Janssen, Merck e Takeda; e honorários de consultoria da Alnylam, Amgen, Amgen, Arisaph, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Eisai, GlaxoSmithKline, Kowa, Lipimedix, Merck, Pfizer, Regeneron, Sanofi e Takeda. John J. P. Kastelein, MD, PhD, atuou como editor convidado deste trabalho.

Manuscrito recebido em 14 de março de 2018; manuscrito revisado em 23 de abril de 2018 e aceito em 25 de abril 2018.

**ABREVIATURAS
E ACRÔNIMOS****ACC** = American College of
Cardiology**AHA** = American Heart
Association**apoB** = apolipoproteína B**C-LDL** = colesterol de
lipoproteína de baixa densidade**DCA** = doença cardiovascular
aterosclerótica**DC** = doença das coronárias**ECR** = ensaio clínico
randomizado**FDA** = Food and Drug
Administration**GDF** = ganho de função**HDL** = lipoproteína de alta
densidade**HF** = hipercolesterolemia
familiar**IC** = intervalo de confiança**IM** = infarto do miocárdio**LDL** = lipoproteína de baixa
densidade**Lp(a)** = lipoproteína (a)**PIRL** = proteína I relacionada
ao RLDL**PCSK9** = pró-proteína
convertase subtilisina/kexina 9**PDF** = perda de função**RLDL** = receptor de lipoproteína
de baixa densidade**RR** = razão de risco**SC** = subcutâneo**SMAE** = sintomas musculares
associados à estatina

da ezetimiba ou da pró-proteína convertase subtilisina/kexina 9 (PCSK9) reduz eventos de DCA em populações de alto risco (6-9).

Esta Revisão do Estado da Arte fornece uma atualização sobre os inibidores da PCSK9 (10) após a conclusão de vários ensaios de desfechos clínicos (6-9). A disponibilidade clínica dos inibidores da PCSK9 gerou várias dúvidas em relação às populações ideais de pacientes, à eficácia dos desfechos clínicos e à segurança da redução intensiva do C-LDL.

GENÉTICA DA PCSK9

A PCSK9 foi implicada no metabolismo do colesterol com base em linhas convergentes de investigação do início da década de 2000. Evidências fundamentais surgiram de grandes famílias multigeracionais da França e dos Estados Unidos com hipercolesterolemia familiar (HF) aparentemente típica, na qual a herança de níveis elevados de C-LDL seguia um padrão autossômico dominante (11, 12), contudo, nenhuma variação patogênica de DNA foi observada nos genes RLDL ou APOB, os quais codificam o RLDL ou a apolipoproteína B (apoB) respectivamente. Como esses dois genes eram os únicos conhecidos por causar HF, suspeitou-se de um novo gene causador. A análise de ligação sugeriu que o *locus* causador residia no cromossomo 1p (11, 12), mas como o genoma humano ainda não havia sido mapeado, o desafio de encontrar o gene mutante foi extraordinário.

Um dos numerosos genes que poderia ser o causador dentro da região ligada codificou um membro da família de genes da pró-proteína convertase, a qual havia sido caracterizada por Seidah e Chrétien (13, 14). O gene tinha dois aliases: NARC1 (para convertase relacionada à apoptose neuronal tipo 1) e PCSK9 (15). A PCSK9 foi sequenciada por DNA em três famílias francesas com hipercolesterolemia, o que resultou na identificação de duas mutações heterozigóticas raras do tipo de sentido incorreto, a saber, p.S127R e p.F216L (16). As variantes cossegregavam perfeitamente com hipercolesterolemia e estavam ausentes na população geral (16). A análise subsequente da família de Utah identificou uma variante rara e diferente de PCSK9, a saber, p.D374Y (17), a qual mostrou cossegregação similar com C-LDL elevado.

Dessa forma, a PCSK9 se tornou o terceiro gene causador da HF, o que levou a investigações extensas de biologia celular e molecular para caracterizar sua relação funcional com o RLDL (Figura 1). As variantes de PCSK9 representam < 1% dos casos de HF, enquanto

as mutações de perda de função (PDF) do RLDL e as mutações defeituosas na ligação ao receptor APOB representam de 80% a 90% e 5% a 10% dos casos respectivamente (18). Um mecanismo de ganho de função (GDF) da PCSK9 na HF foi comprovado em camundongos transgênicos: a superexpressão simples da PCSK9 causou um fenótipo semelhante à HF (19) e resultou em aumento da degradação intracelular do RLDL (20). Há mais de 30 variantes de GDF da PCSK9 causadoras de doenças relatadas (21). A maioria é de variantes de sentido incorreto, que afetam quase todas as regiões do gene e domínios funcionais da proteína madura. Os mecanismos intra e extracelulares relatados para diferentes variantes de GDF incluem: aumento da transcrição, autocatálise alterada e aumento da estabilidade da interação PCSK9-RLDL (21).

A associação das variantes de GDF da PCSK9 com DCA deriva de estudos familiares e observacionais de coorte (22). Essas variantes da PCSK9 têm uma prevalência tão baixa que, mesmo em projetos de sequenciamento em larga escala, uma relação com o aumento do risco de DCA não é aparente (23). Heterozigotos duplos bastante raros para mutações de GDF da PCSK9 e de PDF do RLDL apresentam C-LDL, que é intermediário entre HF homozigótica e heterozigótica típicas (24). Além disso, uma menina portuguesa de 11 anos que era um heterozigoto composto de duas mutações de GDF da PCSK9 apresentava um C-LDL não tratado de ~235 mg/dL que caiu > 60% com o tratamento com baixa dose de estatina (25). Isso indica um fenótipo mais suave do que a HF homozigótica típica.

Experiências genéticas complementares revelaram as relevâncias biológica e clínica cruciais das variantes de PDF da PCSK9. Para encontrar mutações adicionais, Cohen et al. (26) sequenciaram o gene da PCSK9 em pacientes com níveis extremos de C-LDL. Em ambas as extremidades do espectro de colesterol plasmático, foram encontradas mutações raras do gene da PCSK9 em pacientes, no entanto, os tipos de mutações foram diferentes entre os dois grupos. O design experimental diligente revelou que as variantes da PDF da PCSK9 estavam associadas a níveis mais baixos de C-LDL. Até o momento, foram relatadas > 20 variantes funcionais prováveis e possíveis de PDF da PCSK9, das quais a maioria é de alterações de sentido incorreto ou sem sentido (27) encontradas em todas as regiões de codificação e afetando todos os domínios funcionais da PCSK9. Vários mecanismos diferentes podem reduzir a função da PCSK9, incluindo aumento da degradação, redução do transporte intracelular, alteração da clivagem autocatalítica e redução da afinidade do RLDL (21). Embora a maioria das variantes de PDF da PCSK9 seja ultrarrara, com frequências alélicas < 0,1% na população, algumas (p.R46L, p.Y142X e p.C679X) são mais comuns, com

frequências alélicas de 1 a 5% em certas subpopulações e com implicações no risco de DCA na comunidade.

Indivíduos com variantes de PDF da PCSK9 que apresentavam níveis de C-LDL reduzidos ao longo da vida também apresentavam risco de DCA reduzido, conforme mostrado em caráter decisivo em um estudo mendeliano de randomização realizado por Cohen et al. (28) em amostras epidemiológicas multiétnicas coletadas prospectivamente. Um estudo mendeliano de randomização faz a avaliação de variantes genéticas que ocorrem naturalmente para avaliar o efeito causal de uma característica intermediária na saúde e na doença. Dos 3.363 indivíduos afro-americanos estudados, 2,6% possuíam uma variante heterozigótica sem sentido da PCSK9, a saber, p.Y142X ou p.C679X, e ambas previram a transmissão de uma PDF completa. Portadores da variante heterozigótica tiveram uma redução de 28% no C-LDL e uma surpreendente redução de 88% no risco de DCA. Esses resultados foram confirmados em um estudo com 17.457 afro-americanos e 31.303 brancos (29). As variantes da PCSK9 foram associadas a uma concentração mais baixa de C-LDL de 35 mg/dL e a um risco de doença das coronárias (DC) 49% menor em afro-americanos, além de a um C-LDL mais baixo de 13 mg/dL e a um risco de DC 18% menor em brancos. Em 9.524 indivíduos com ancestralidade europeia, 3,2% eram heterozigotos para a variante em sentido incorreto p.R46L da PCSK9; esses indivíduos tiveram reduções de 15 e 47% no risco de C-LDL e DCA respectivamente (30). A última associação foi replicada em uma metanálise de três coortes escandinavas, totalizando > 66.000 indivíduos: heterozigotos para o alelo p.R46L da PCSK9 tiveram 12 e 28% de redução no risco de C-LDL e DCA respectivamente. A variante p.R46L foi funcionalmente associada à redução da secreção proteica (31), redução da fosforilação e redução da afinidade de ligação ao RLDL (32, 33).

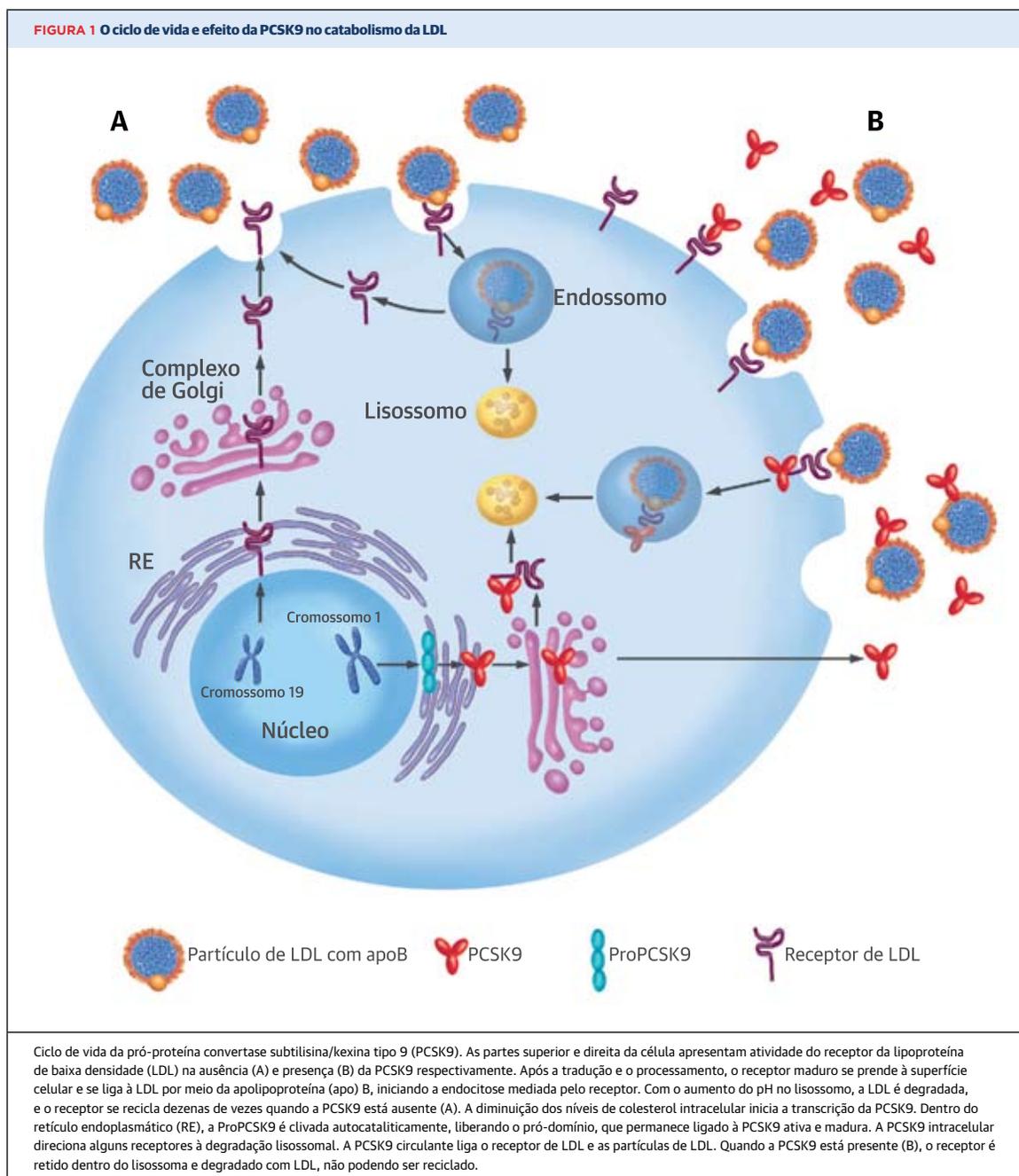
Como os portadores heterozigóticos das variantes de PDF da PCSK9 eram saudáveis, foram realizados esforços para reproduzir esse fenótipo favorável farmacologicamente. Estudos subsequentes mostraram que homozigotos raros das variantes de PDF da PCSK9 também eram saudáveis, apesar de terem níveis extremamente baixos de C-LDL, aumentando ainda mais a confiança de que a inibição desse alvo teria consequências deletérias mínimas (34, 35). Em < 1 década dessas observações seminais, os esforços para inibir a PCSK9 farmacologicamente levaram ao desenvolvimento das drogas que são o tópico desta revisão.

Análises de associação genômica ampla de variantes comuns da PCSK9 indicaram que algumas delas também exerceram efeitos pequenos e altamente reprodutíveis nos níveis de C-LDL, embora amostras de tamanho epidemiológico fossem necessárias para observá-las (36).

Além disso, as taxas de eventos de DCA foram reduzidas de acordo com o grau de redução do C-LDL. Estudos de randomização mendeliana em coortes independentes demonstraram que os portadores de certas variantes da PCSK9 apresentaram níveis mais baixos de C-LDL e reduziram o risco de DCA, mas também apresentaram piora na glicemia e até diabetes mellitus tipo 2 (37-39). Essas associações são um espelho daquelas observadas em estudos de randomização mendeliana de HMGCR (codificando 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A redutase): portadores de variantes com redução de C-LDL apresentaram menor risco de DCV, mas aumento do risco de diabetes mellitus (40). Os ECRs de estatinas corroboram essa previsão (41), embora os ECRs de inibidores da PCSK9 não mostrem esse desfecho (42) até o momento. Os estudos de randomização mendeliana também não encontraram nenhuma relação causal entre a função reduzida da PCSK9 e doenças neurodegenerativas (43, 44), acidente vascular isquêmico (45) ou aneurismas da aorta abdominal (46).

BIOLOGIA DA PCSK9: ALÉM DO BÁSICO

Níveis circulantes da PCSK9 representam o regulador mais forte do tráfico de colesterol no corpo. O mecanismo de ação da PCSK9 é via inibição da reciclagem de RLDL, um processo que normalmente permite que o RLDL traga centenas de partículas de LDL (Figura 1). Uma maneira simples de ver a PCSK9 é como um ligante adicional e de baixa abundância para o RLDL, de uma forma que concorra com os ligantes canônicos muito mais abundantes para o mesmo receptor, a saber, a LDL e algumas outras lipoproteínas contendo apoB [ou seja, lipoproteína de densidade intermediária, remanescentes de lipoproteína de densidade muito baixa e lipoproteína(a) - Lp (a) - até certo grau] (47). Embora pareça bastante simples, é preciso se questionar como uma proteína, na qual a concentração plasmática varia entre 100 e 300 ng/ml e o peso molecular se aproxima do RLDL, consegue regular até 70% das bilhões de moléculas de RLDL da superfície celular presentes no fígado. É inconcebível que uma interação molar de um para um entre um ligante de baixa abundância e um receptor de alta abundância resulte na dizimação do receptor, a menos que existam mecanismos em vigor que amplifiquem os efeitos da interação. Para esse efeito, é importante ter em mente que, embora a entrada de PCSK9 nas células dependa do RLDL, grande parte da PCSK9 internalizada permanece intacta dentro das células por várias horas. Esse atraso sugere que a união entre a PCSK9 e o RLDL não leva ao direcionamento imediato do ligante e do receptor ao lisossoma e que, talvez, esteja presente um circuito de reciclagem que permita que uma única molécula de PCSK9 retorne à superfície



e atue em novas moléculas de RLDL que se reciclam (48, 49). Esse modo de interação (RLDL ao lisossoma enquanto o ligante se recicla) difere da interação canônica com lipoproteínas contendo apoB (ligante ao lisossoma enquanto o RLDL se recicla) (50) e a interação menos conhecida com lipoproteínas ricas em apolipoproteína E (ambos ligante e RLDL se reciclam) (Figura 2) (51).

Outro elemento a ser considerado é o fato de que a PCSK9 é particionada no sangue, com quase metade dela associada a partículas de LDL ou Lp(a) (52, 53) e

o restante viajando livre de lipoproteínas ou em menor grau, como parte de lipoproteína de alta densidade (HDL) (54). Curiosamente, a PCSK9 que se liga à LDL está majoritariamente em sua forma intacta, enquanto a PCSK9 que circula livremente está majoritariamente como uma proteína curta clivada por furina que pode apresentar redução da afinidade pelo RLDL (Figura 2) (52, 55). Devido ao grande excesso molar de partículas de LDL relativas à PCSK9 plasmática, essa partição produz uma média de 1 LDL contendo PCSK9 para cada

500 partículas naturais de LDL. É tentador especular que exista um processo estocástico extracelular pelo qual uma entre muitas centenas de partículas de LDL carrega o agente de morte do RLDL e, por fim, controla a homeostase do colesterol no corpo inteiro, que, por outro lado, depende de mecanismos celulares complexos e bastante regulados, como a proteína de ligação ao elemento de resposta do esterol (PRERE) e as vias de transcrição do receptor X do fígado (RXF). Isso fornece uma explicação plausível para o fato de uma única molécula de RLDL ser capaz de se reciclar centenas de vezes antes de se tornar inativa (50).

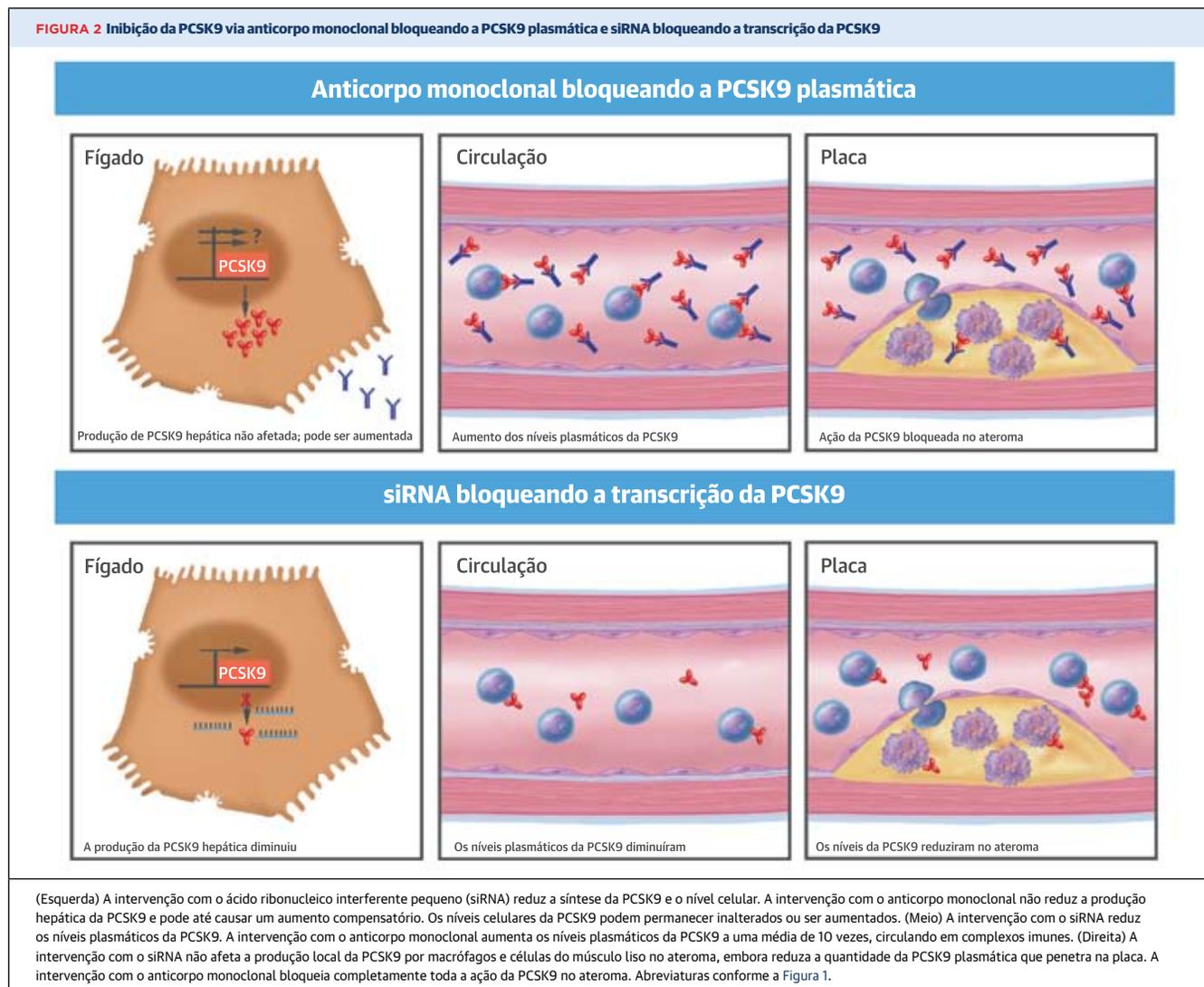
O elemento final é o efeito da PCSK9 circulante no ateroma, algo que ainda não foi bem descrito e cujo impacto não pode ser antecipado pela análise dos ECRs dos inibidores da PCSK9. A PCSK9 plasmática é livre para circular pelo espaço extracelular na placa arterial e, além disso, os macrófagos da placa e as células do músculo liso secretam a PCSK9 e respondem à sua ação. Isso significa que, sob circunstâncias normais, a expressão de RLDL em células de ateroma é regulada pela concentração local da PCSK9 (56). A placa é muito diferente do fígado em relação à absorção eficiente do colesterol da lipoproteína não ser um resultado desejável por poder induzir a progressão ou a instabilidade da lesão (57). É possível prever que a inibição terapêutica da PCSK9 produzirá uma regulação ascendente do RLDL nas células da placa, o que leva ao aumento do acúmulo de colesterol no ateroma. No entanto, também foi relatado que a PCSK9 tem efeitos pró-inflamatórios diretos na parede do vaso, possivelmente através de efeitos em outro membro da família de RLDL, a proteína 1 relacionada ao RLDL ou P1RL, que exerce um forte efeito regulador na posição inflamatória dos macrófagos da placa. A perda de P1RL induz a inflamação, e a PCSK9 na placa reduz os níveis de P1RL (58, 59). Assim, o bloqueio terapêutico da PCSK9 por meio de anticorpos monoclonais poderia ter uma combinação de efeitos positivos e negativos, cujo equilíbrio será difícil de avaliar em estudos clínicos dado o grande efeito benéfico da redução de C-LDL plasmático.

INIBIÇÃO TERAPÊUTICA DA PCSK9

INIBIÇÃO DA AÇÃO PLASMÁTICA DA PCSK9 POR MEIO DE ANTICORPOS MONOCLONAIS. Os dois anticorpos disponíveis atualmente (alirocumabe, evolocumabe) contra a PCSK9 são subtipos de IgG totalmente humanos que se ligam com uma estequiometria aproximada de 1:1 à PCSK9 circulante e próbem sua ligação ao RLDL, criando, assim, um estado de deficiência da PCSK9 que resulta em um grande acúmulo de RLDL na membrana dos hepatócitos, depuração acelerada das partículas de LDL e grandes reduções nos níveis plasmá-

ticos do C-LDL (60, 61) (Figura 2). A injeção subcutânea de 75 a 150 mg de alirocumabe ou de 140 a 420 mg de evolocumabe introduz um vasto excesso (acima de 100 a 1, em relação à meta) de anticorpos que, em apenas poucas horas de administração, capturam todas as PCSK9 circulantes, além de capturar todas as PCSK9 recentemente secretadas durante os vários dias seguintes (62, 63) (Figura 2). Os dados relatando a quase ausência de PCSK9 livre em pacientes tratados não conseguem transmitir o quadro completo do que acontece com a PCSK9 circulante após a injeção do anticorpo porque, na verdade, essa abordagem para inibir a PCSK9 leva a um grande acúmulo do alvo na corrente sanguínea (62-65). O total das concentrações plasmáticas da PCSK9 em pacientes usando anticorpos monoclonais direcionados aumentam 10 vezes em média, chegando a até 20 vezes em alguns indivíduos (66).

Essa acumulação extrema tem diferentes explicações, incluindo as duas mais lógicas: 1) a depuração da PCSK9 como parte do complexo imune é muito mais lenta do que a da PCSK9 livre (porque, obviamente, o alvo não tem mais acesso à via mais eficiente do RLDL); e 2) a PCSK9 recém-produzida por vários dias após a injeção será aprisionada na circulação em complexos com o anticorpo terapêutico. No entanto, um mecanismo menos intuitivo também pode estar em jogo, a saber, a regulação ascendente da secreção de PCSK9 pelo fígado. Neste cenário, o retorno inibido da PCSK9 circulante ao fígado ativaria as vias transcripcionais contrarreguladoras para aumentar a síntese e a secreção da PCSK9. Ainda que esse efeito não alterasse a eficiência do bloqueio global de PCSK9 plasmática pelo anticorpo, produziria um aumento inesperado e possivelmente biologicamente significativo na PCSK9 celular. Como a produção da PCSK9 foi associada à produção de triglicerídeos hepáticos (57), é plausível que o efeito relativamente modesto dos inibidores da PCSK9 nos níveis plasmáticos de triglicerídeos possa ser resultado de um aumento da produção de lipoproteínas contendo apoB, rica em triglicerídeos, o que compensa o aumento da depuração do remanescente rico em triglicerídeos que é secundário à regulação positiva do RLDL (Figura 2). É surpreendente que uma redução de 60% nos níveis de C-LDL induzidos pelo evolocumabe no FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk) tenha sido acompanhada por uma queda de apenas 15% nos níveis de triglicerídeos (7) (para uma razão de 4 entre os 2 deltas), uma vez que estatinas mostram um efeito muito mais próximo em ambos os parâmetros, como visto, por exemplo, no ensaio TNT (Treating to New Targets) (67), no qual 10 mg de atorvastatina reduziram o C-LDL em 36% e os triglicerídeos em 22% (para uma razão de < 1,5 entre os deltas).

FIGURA 2 Inibição da PCSK9 via anticorpo monoclonal bloqueando a PCSK9 plasmática e siRNA bloqueando a transcrição da PCSK9

O fato de o tratamento com anticorpo monoclonal induzir o acúmulo da PCSK9 na corrente sanguínea como parte do complexo imune pode ser usado como um primeiro marcador de diagnóstico na avaliação de casos aparentes de resistência a inibidores de PCSK9 (66): a confirmação da PCSK9 plasmática elevada significaria que o anticorpo atingiu o alvo (resistência verdadeira); já os níveis normais da PCSK9 sugeririam problemas com a conformidade do paciente, com a técnica de injeção ou a presença de obstáculos dermatológicos, linfáticos ou sistêmicos à distribuição livre do anticorpo na circulação. Por fim, como quase 50% da PCSK9 reside nas partículas de LDL, é plausível postular que uma boa porção dos complexos imunes criados pela injeção de um anticorpo monoclonal estará ligada à LDL. Não se sabe se isso tem ou não relevância para a eficácia bioquímica ou clínica da intervenção, mas é algo que pode ser explo-

rado como uma ferramenta de pesquisa para identificar a subpopulação de LDL transportando PCSK9.

EFICÁCIA CLÍNICA COM ANTICORPOS MONOCLONAIS HUMANOS PARA PCSK9.

Os dois inibidores da PCSK9 clinicamente disponíveis foram inicialmente aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA “como um complemento da dieta e da terapia com estatina máxima tolerada para o tratamento de adultos com hipercolesterolemia familiar heterozigótica (HFHe) ou DCA clínica que requerem redução adicional do C-LDL” (60, 61). O evolocumabe também tem indicação para uso em HF homozigótica. A FDA acrescentou uma indicação para o evolocumabe com base nos resultados do estudo FOURIER “7): (para reduzir o risco de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e revascularização coronariana em adultos com doença cardiovascular estabelecida).

O alirocumabe está disponível em duas doses: 75 e 150 mg por via subcutânea (SC) a cada 2 semanas e 300 mg por mês (60). A dose mais baixa geralmente é recomendada para a dose inicial, mas a dose mais alta pode ser iniciada diretamente. Recomenda-se a monitorização do efeito dessa classe no C-LDL, com a medição ao nível mínimo do intervalo de dosagem (ou seja, 14 dias após a dose anterior). Com a dose de 75 mg, os níveis de C-LDL caem de 45 a 48%; já com a dose de 150 mg, eles caem aproximadamente 60% (68-71). Se depois de 4 a 8 semanas o nível desejado de redução de C-LDL não for alcançado, a dose pode ser titulada para 150 mg (69-71). Em estudos com indivíduos que não estavam administrando estatina, a redução máxima de C-LDL foi de aproximadamente 45% (72). O evolocumabe está disponível em dois tipos de programação de dosagem que atingem o mesmo nível de redução de C-LDL (aproximadamente 60%): 140 mg SC a cada 2 semanas ou 420 mg SC mensalmente (73). Ambos os agentes diminuem os triglicérides em 10 a 15%, aumentam o colesterol HDL em 5 a 10% e reduzem a Lp(a) em 25 a 30% (69-73). Os níveis de proteína C reativa de alta sensibilidade não mudam com a inibição da PCSK9, mas tem sido relatada uma redução nas citocinas pró-inflamatórias em macrófagos derivados de monócitos humanos (74).

O efeito da inibição da PCSK9 na aterosclerose foi estudado no ensaio GLAGOV (Global Assessment of Plaque Regression With a PCSK9 Antibody as Measured by Intravascular Ultrasound) (75). No GLAGOV, 968 pacientes com doença arterial coronariana foram tratados mensalmente por um ano e meio com o inibidor da PCSK9 evolocumabe ou placebo. Na ultrassonografia intravascular serial, os níveis mais baixos de C-LDL no grupo de evolocumabe versus placebo (36,6 mg/dL vs. 93,0 mg/dL) foram associados a uma redução no percentual do volume de ateroma (-0,95% vs. 0,05%; $p < 0,001$); e uma porcentagem maior de pacientes tratados apresentou regressão de placa (64,3% vs. 47,3%; $p < 0,001$). Este ensaio demonstrou que a redução do C-LDL com a adição de evolocumabe à terapia com estatina induziu a regressão do ateroma.

Os efeitos da inibição da PCSK9 nos desfechos clínicos foram relatados em dois ECRs de grandes desfechos e em outros ECRs menores. No FOURIER, foram recrutados 27.564 pacientes com DCA prévia com uma característica adicional de alto risco que estavam recebendo o máximo de estatina tolerada (dois terços estavam sendo tratados com uma estatina de alta intensidade), mas que ainda apresentavam um C-LDL ≥ 70 mg/dL ou um colesterol não HDL ≥ 100 mg/dL (7). Os pacientes foram randomizados para receber injeções subcutâneas de evolocumabe (140 mg a cada 2 semanas ou 420 mg por mês, dependendo da preferência do paciente) ou pla-

cebo correspondente. O evolocumabe reduziu o C-LDL em 59%, de uma mediana de 92 mg/dL para 30 mg/dL. Após uma média de 2 anos de seguimento, o composto de morte cardiovascular, infarto do miocárdio (IM), acidente vascular cerebral, hospitalização por angina ou revascularização ocorreu em 11,3% versus 9,8% do grupo placebo, uma redução de 15% ($p < 0,001$) do risco relativo. O desfecho de morte cardiovascular, IM ou acidente vascular cerebral foi reduzido em 20%, de 7,4% para 5,9% ($p < 0,001$) (7).

Análises de subgrupos de alto risco, como aqueles com IM recente ou doença multiarterial (76), diabetes mellitus (77) ou doença arterial periférica (78), revelaram maiores taxas de eventos e, conseqüentemente, maior benefício absoluto. Usando apenas o primeiro evento prevenido, foi estimado que a quantidade necessária para tratar a adição de um inibidor de PCSK9 seria de ≤ 50 para pacientes de alto risco e grande alto risco com C-LDL ≥ 70 mg/dL (79). Para pacientes com níveis mais altos de C-LDL (≥ 130 mg/dL), a quantidade necessária para tratar seria de ≤ 30 para pacientes de alto risco. O benefício foi observado independentemente do C-LDL de referência, inclusive naqueles que iniciaram com < 70 mg/dL (80). Uma análise observacional do FOURIER descobriu que a taxa de eventos de DCA diminuiu continuamente com o menor C-LDL atingido (81), o que sugere que não há limite real para o benefício da DCA com a redução de C-LDL e levanta a questão sobre se a meta/limite atual recomendada pela diretriz de C-LDL < 70 mg/dL deve ser diminuída nesses pacientes de alto risco.

Os desfechos clínicos após o tratamento com alirocumabe foram estudados no estudo ODYSSEY OUTCOMES (Evaluation of Cardiovascular Outcomes After na Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab) em pacientes após síndrome coronariana aguda tratados com terapia com estatina máxima tolerada (9). Neste ensaio, 18.924 pacientes foram randomizados para tratamento com alirocumabe ou placebo. Este estudo utilizou um novo delineamento de tratamento até a meta, com todos os pacientes recebendo 75 mg de alirocumabe a cada 2 semanas e com a dose sendo aumentada para 150 mg a cada 2 semanas se o C-LDL não cair para < 50 mg/dL. Um total de 1.955 pacientes apresentou um desfecho primário (morte por DC, IM não fatal, acidente vascular cerebral isquêmico fatal e não fatal ou necessidade de hospitalização devido a angina instável), com 903 (9,5%) e 1.052 (11,1%) nos grupos que receberam alirocumabe e placebo respectivamente para uma redução absoluta de risco de 1,6% [razão de risco (RR): 0,85; intervalo de confiança (IC) de 95%: 0,78 a 0,93; $p = 0,0003$]. Entre os desfechos secundários de eficácia significativamente reduzidos estão o evento principal de DC, o evento cardiovascular, o IM

ou acidente vascular cerebral isquêmico. Embora não pudesse ser avaliada como parte do teste hierárquico, a mortalidade por todas as causas foi menor com alirocumabe em 3,5% versus 4,1% (RR: 0,85; IC95%: 0,73 a 0,98; $p = 0,026$).

O programa SPIRE (Studies of PCSK9 Inhibition and the Reduction of Vascular Events) consistiu em dois ensaios clínicos (SPIRE-1 e SPIRE-2) que foram encerrados precocemente. Esses estudos avaliaram a DCA em 27.438 pacientes programados para receber bococizumabe (com dose de 150 mg SC) a cada 2 semanas ou placebo (8). O bococizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado que contém 3% da sequência murina na região determinante de complementaridade de ligação ao antígeno. O desfecho primário incluiu IM não fatal, acidente vascular cerebral não fatal, morte cardiovascular ou hospitalização por angina instável exigindo revascularização urgente. A diferença média de grupo no C-LDL entre os grupos de tratamento foi de 59,0% ($p < 0,001$). Em um ensaio com pacientes de baixo risco com nível basal de C-LDL de ≥ 70 mg/dL e um seguimento médio mais curto de 7 meses, não houve diferenças nos principais eventos DCA (RR: 0,99; IC95%: 0,80 a 1,22; $p = 0,94$). No ensaio clínico de pacientes de alto risco com um C-LDL de referência ≥ 100 mg/dL e um seguimento mediano maior que 12 meses, os principais eventos DCA foram reduzidos (RR: 0,79; IC95%: 0,65 a 0,97; $p = 0,02$). A RR para o desfecho primário nos ensaios clínicos combinados foi de 0,88 (IC95%: 0,76 a 1,02; $p = 0,08$). As reações no local da injeção foram mais frequentes no grupo bococizumabe do que no grupo placebo (10,4% vs. 1,3%; $p < 0,001$). A principal limitação do SPIRE foi o desenvolvimento de anticorpos antidrogas de alto título, os quais diminuíram bastante a magnitude e a durabilidade da redução nos níveis de C-LDL (82). Devido aos frequentes anticorpos antidrogas, o patrocinador encerrou o programa de desenvolvimento clínico com bococizumabe.

INIBIÇÃO DA SÍNTESE E SECREÇÃO HEPÁTICA DA PCSK9. Também é possível reduzir a ação da PCSK9 para controlar os níveis de C-LDL por meio da inibição da síntese hepática da PCSK9 com abordagens específicas à regulação transcricional, como o uso de oligonucleótidos antisense ou de siRNA como agentes farmacológicos (83, 84) (Figura 2). Essas intervenções não estão disponíveis para prática atualmente, mas obtêm efeitos redutores de colesterol proporcionais ao grau de redução da PCSK9 plasmática induzida, que geralmente fica em torno de 70% e, portanto, menor que o bloqueio total da PCSK9 livre produzida por anticorpos monoclonais. Embora os efeitos bioquímicos e clínicos mensuráveis da inibição da síntese da PCSK9 possam ser semelhantes e proporcionais àqueles observados no

bloqueio da PCSK9, há diferenças significativas entre as duas abordagens e que podem, em algum momento, ter a relevância clínica comprovada (Figura 2): 1) a intervenção antisense resulta na redução real dos níveis de PCSK9 no plasma, recriando assim o estado da verdadeira deficiência relativa de PCSK9 observada em pacientes nascidos com mutações de PDF em PCSK9; 2) os níveis intracelulares da PCSK9 também são reduzidos com tratamentos antimensageiros, ao contrário do que se observa em pacientes tratados com anticorpos monoclonais; 3) não há bloqueio da PCSK9 produzida localmente no ateroma; e 4) não existem complexos imunes não naturais circulando em níveis elevados, como a LDL ou ligados a ela. Prevê-se que a entrada da abordagem de siRNA (inclisiran) à inibição da PCSK9 no mercado mude ainda mais o ecossistema de terapias de colesterol se comparada aos anticorpos inibidores da PCSK9, porque o agente injetável pode ser aprovado como uma intervenção de duas injeções por ano. Após uma injeção de 300 mg no nível basal e 90 dias depois, aos 180 dias, o C-LDL foi reduzido em 48% (83). Ocorreram reações no local da injeção em 5% dos pacientes. Há mais testes em grandes ensaios clínicos em andamento.

SELEÇÃO DAS POPULAÇÕES

HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR. A HF é um distúrbio genético autossômico comum com prevalência de ~1 em 250 pessoas (85) para heterozigotos e 1 em 300.000 para homozigotos (86). Estudos genéticos recentes mostram vários genes causadores que codificam o RLDL ou proteínas-chave de interação, embora muitos casos possam ser resultado de causas poligênicas (87). Suspeita-se de HF heterozigótica em um adulto quando o nível de C-LDL excede 190 mg/dL e há características acompanhantes, como xantelasmas, xantomas tendinosos, histórico familiar de doença vascular precoce ou dislipidemia ou teste de DNA positivo (87). Os pacientes heterozigóticos com HF não tratados apresentam um risco bastante aumentado de um desfecho vascular com início na quarta década, enquanto os homozigotos não tratados apresentam início de doença vascular na segunda década (88).

Antes da era do inibidor da PCSK9, o padrão de tratamento da HF heterozigótica era com medicamentos de estatinas, muitas vezes junto com agentes orais não estáticos (87-90). Em HF homozigótica, as terapias tradicionais são marginalmente eficazes, e o padrão de cuidados envolve a aférese extracorpórea de partículas de LDL, a qual é realizada semanal ou quinzenalmente (88, 91). As metas de níveis de C-LDL recomendadas pelas diretrizes raramente são atingidas em heterozigotos, principalmente em pacientes com HF homozigótica (88, 91).

A HF é uma indicação aprovada pela FDA para os dois inibidores da PCSK9 (60, 61). Quando o evolocumabe e o alirocumabe foram administrados com terapias padrão a pacientes com HF heterozigótica, eles reduziram ainda mais o C-LDL, de 51 a 61%, em comparação ao placebo (92-97). Estudos com ambos os inibidores da PCSK9 mostraram que entre 60 e 80% dos pacientes com HF podem atingir as metas estritas recomendadas de C-LDL em comparação a < 5% dos pacientes randomizados para placebo (94-96). Embora o C-LDL de referência estivesse relacionado ao tipo de mutação RLDL, não foram observadas diferenças entre genótipos nas reduções relativas de C-LDL com esses agentes (93, 97).

Houve uma descoberta inesperada, mas bem-vinda, na qual 50 pacientes com HF homozigótica apresentaram redução de 31% do C-LDL com 420 mg de evolocumabe a cada 4 semanas (98). Em outro estudo com 106 pacientes com HF homozigótica, o tratamento com 420 mg de evolocumabe a cada 2 ou 4 semanas reduziu o C-LDL em 21% (99). Análises de subgrupos mostraram que indivíduos com HF homozigótica com duas mutações de receptor negativo responderam minimamente ao evolocumabe (98, 99). Para obter uma resposta, o paciente deve ter pelo menos uma variante defeituosa do receptor, cuja atividade residual poderia estar suprarregulada (100, 101).

Pacientes com causas genéticas não relacionadas a RLDL da HF também respondem bem aos inibidores da PCSK9, incluindo tanto aqueles com mutações heterozigóticas de APOB com ligação defeituosa (97) quanto aqueles com mutações heterozigóticas de GDF da PCSK9 (102). Estudos *in vitro* sugerem que pacientes com hipercolesterolemia autossômica recessiva também devem responder à inibição da PCSK9 (103).

Os inibidores da PCSK9 melhoram outros desfechos clínicos na HF, incluindo a regressão de xantomas tendinosos (104) e a redução na frequência de tratamentos de aférese (105). Estão em andamento análises de subgrupos de indivíduos inscritos em ensaios de desfechos de inibidores da PCSK9 que cumprem os critérios bioquímicos para HF (7-9), bem como ensaios de eficácia e segurança na população pediátrica com HF (NCT02624869) e de eficácia e segurança na HF de agentes antissenso de longa duração direcionados à PCSK9 (NCT03397121).

Sintomas musculares associados a estatinas. A intolerância muscular é o motivo mais comum de descontinuação do tratamento com estatinas pelos pacientes (106). A diminuição da titulação ou descontinuação da estatina aumenta o risco de eventos cardiovasculares em pacientes previamente hospitalizados por um IM (107) e de mortalidade em outros pacientes de alto risco (108).

Vários estudos avaliaram a segurança e a eficácia dos inibidores da PCSK9 em pacientes que relatam sin-

tomas musculares associados a estatinas (SAMS) (109-112). Os principais estudos incluíram participantes com incapacidade de tolerar ≥ 2 estatinas na dose mais baixa disponível (110-112). O GAUSS-2 (Cumprimento de metas após utilização de um anticorpo anti-PCSK9 em indivíduos intolerantes a estatina-2) incluiu 307 pacientes com alto risco cardiovascular que relataram SAMS com pelo menos duas estatinas diferentes (110). Esse estudo comparou a eficácia do evolocumabe 140 mg a cada 2 semanas ou 420 mg mensalmente, com ou sem ezetimiba. O tratamento com 140 mg de evolocumabe duas vezes ao mês reduziu os níveis de C-LDL em uma média de 56%, e o grupo mensal com 420 mg mostrou uma redução equivalente de 53% no C-LDL. Nenhum dos participantes descontinuou a medicação do estudo devido a eventos musculares adversos. Embora esse estudo tenha confirmado um potente efeito de redução do C-LDL com boa tolerabilidade, sua duração foi de apenas 12 semanas. O ODYSSEY ALTERNATIVE comparou alirocumabe com ezetimiba em pacientes com risco cardiovascular moderado a alto apresentando SAMS devido à incapacidade de tolerar ≥ 2 estatinas, incluindo uma na dose inicial mais baixa aprovada (112). Foi randomizado um total de 314 participantes (2:2:1) para alirocumabe 75 mg SC duplo-cego a cada 2 semanas (mais placebo oralmente), ezetimiba 10 mg por dia (mais placebo SC a cada 2 semanas) ou atorvastatina 20 mg por dia (mais placebo SC a cada 2 semanas) por 24 semanas. Apesar de um histórico de intolerância à estatina, 66% dos pacientes nos grupos atorvastatina e ezetimiba completaram o tratamento duplo-cego em comparação a 76% no grupo alirocumabe. Durante o período de 2 anos de tratamento aberto com alirocumabe, mais de 98% dos grupos duplo-cego tratados anteriormente (atorvastatina, alirocumabe e ezetimiba) foram capazes de tolerar a medicação do estudo.

O GAUSS-3 incluiu participantes com SAMS confirmado por meio de uma fase de nova exposição cega e controlada por placebo de 10 mg de atorvastatina (111). Durante a fase de nova exposição cega, apenas 42,6% dos indivíduos apresentaram sintomas musculares intoleráveis durante o tratamento com atorvastatina, sem ocorrer o mesmo durante o placebo. Durante a segunda fase do ensaio clínico, os sintomas musculares que levaram à descontinuação do medicamento oral do estudo ocorreram em 6,8% (5 de 73) dos pacientes tratados com ezetimiba e em 7,6% (11 de 145) dos pacientes tratados com evolocumabe que receberam placebo oralmente. Os sintomas musculares que levaram à descontinuação ocorreram em 0,7% (1 de 145) dos pacientes tratados com evolocumabe e 0% (0 de 73) dos pacientes tratados com ezetimiba que receberam injeções de placebo.

A baixa precisão da atribuição correta de SAMS à estatina na nova exposição levou ao ceticismo em relação à alta prevalência de sintomas relatados pelo paciente na prática, o que contrasta com as baixas taxas de eventos musculares adversos nos ECRs (113). As limitações dos ensaios clínicos com inibidores da PCSK9 em pacientes que relataram eventos musculares adversos representam um desafio, porque o participante é frequentemente exposto a uma estatina que não resultou em SAMS, seja por ter sido administrada em uma dose menor ou por ter sido administrada como estatina de intensidade baixa a moderada quando uma estatina de alta intensidade é recomendada para pacientes com DCA. Um ensaio de estatina de alta intensidade (atorvastatina 40 mg ou 80 mg; ou rosuvastatina 20 mg ou 40 mg) seria mais consistente com uma ótima abordagem terapêutica baseada em ECRs e nas diretrizes sobre colesterol do American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA) (3, 114). O uso de ferramentas clínicas validadas que orientam o diagnóstico preciso da SAMS melhoraria a seleção do paciente e a avaliação dos sintomas no decorrer do ensaio (115, 116).

SEGURANÇA DOS INIBIDORES DA PCSK9 E NÍVEIS MUITO BAIXOS DE C-LDL

O perfil de segurança de ambos os agentes é excelente. As reações adversas mais comuns são nasofaringite e reações leves no local da injeção. Não há aumento de mialgias e nenhum aumento importante nos efeitos adversos neurocognitivos, mesmo com níveis muito baixos de C-LDL.

Estudos clínicos com inibidores da PCSK9 não apresentaram restrições (7) no nível absoluto de C-LDL ou apresentaram um limite inferior < 15 mg/dL em um caso ou < 25 mg/dL em dois casos (9). Devido à previsão de reduções extremas no C-LDL, as agências reguladoras exigem um monitoramento aprimorado dos eventos adversos que surgem do tratamento e estudos laboratoriais de especial interesse (117). Em análises agrupadas de estudos de fase II e IIIA, o tratamento com anticorpo monoclonal anti-PCSK9 totalmente humano reduziu os níveis de C-LDL para < 25 mg/dL em 37,0% (575 de 1.550) dos participantes tratados com alirocumabe e 26,0% (773 de 2.976) de pacientes tratados com evolocumabe (118). Foram relatados níveis de C-LDL < 15 mg/dL em 9,4% dos participantes tratados com alirocumabe (119).

Os eventos neurocognitivos foram registrados como delírio (incluindo confusão), distúrbios e transtornos cognitivos e de atenção, demência e condições amnésicas, distúrbios de pensamento e percepção e distúrbios de comprometimento mental. Embora

tenham sido sugeridas diferenças nos estudos iniciais de fase III – 1,6% para o evolocumabe versus 1,5% para o placebo ($p =$ não significativo) (7) –, elas se dissiparam após o estudo de uma quantidade maior de pacientes. Avaliações objetivas e prospectivas da função neurocognitiva foram incorporadas nos estudos de desfechos clínicos de fase III, como o EBBINGHAUS (Avaliar a influência de anticorpos ligantes da PCSK9 na saúde cognitiva em indivíduos com alto risco cardiovascular) (120). Nesse subestudo do FOURIER, não houve diferenças nos grupos no índice de estratégia de memória de trabalho espacial da função executiva (desfecho primário) ou na memória de trabalho ou alteração psicomotora (desfecho secundário). Essas descobertas são corroboradas por um estudo mendeliano de randomização no qual as variantes da PDF na PCSK9 não foram associadas a danos nos testes de memória verbal (43).

As concentrações de vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K) e os hormônios esteroides foram medidos como parte da análise de segurança pré-especificada em ensaios de fase II com inibidores da PCSK9 (118, 121). Dados de estudos controlados e duplo-cegos de 52 semanas não demonstraram alterações nos níveis de vitaminas lipossolúveis (A, D, E ou K), na relação cortisol:hormônio adrenocorticotrófico ou nos esteroides sexuais.

No FOURIER, a redução nos desfechos primários e secundários estava linearmente relacionada à concentração de C-LDL atingida. Em uma análise post hoc de pacientes do FOURIER, 5% ($n = 1.335$) atingiram níveis de C-LDL < 15 mg/dL. Nesse subgrupo, não houve associações entre concentrações de C-LDL atingidas e eventos de segurança predeterminados. No ODYSSEY OUTCOMES, 7,7% ($n = 730$) dos pacientes tratados com alirocumabe apresentaram um C-LDL < 15 mg/dL em duas ocasiões, o que resultou na descontinuação da terapia por protocolo (9). Nesse estudo, não houve diferenças em qualquer desfecho de segurança com o alirocumabe.

A análise de custo-efetividade dos inibidores da PCSK9 é baseada em desfechos clínicos e econômicos entre pacientes com histórico prévio de DCA e nível de C-LDL mínimo qualificado ≥ 70 mg/dL. A metodologia de custo/valor baseia-se na relação incremental de custo-efetividade e no nível de valor das recomendações das diretrizes clínicas usando anos de vida ajustados pela qualidade (122). Com base no ensaio clínico FOURIER (7), a relação incremental de custo-efetividade para estatina e evolocumabe (custo de aquisição no atacado) foi de US\$ 1.336.221 e US\$ 799.596 quando foi usado o preço líquido do evolocumabe (123). A relação custo-efetividade da terapia com inibidores da PCSK9 pode ser melhorada com a seleção de grupos de pacientes que

alcançaram maior benefício absoluto no FOURIER (IM recente, doença vascular em múltiplos vasos) e redução nos custos de medicação. No ODYSSEY OUTCOMES (9), o tratamento com alirocumabe no subgrupo de LDL ≥ 100 mg/dL resultou em reduções maiores no desfecho primário do que nos subgrupos com níveis basais mais baixos de C-LDL. Após 12 meses de tratamento, a RR (IC95%) foi de 0,71 (0,58 a 0,87) para o desfecho primário e 0,67 (0,50 a 0,89) para morte por todas as causas. Entre os pacientes com C-LDL, o intervalo de referência de preço do alirocumabe é de US\$ 2.306 a US\$ 3.441, e para pacientes com C-LDL ≥ 41 mg/dL, a faixa de custo é de US\$ 4.460 a US\$ 6.578 (124). Essas análises demonstram que a relação custo-efetividade pode ser alcançada em um subgrupo de maior risco a um menor custo de medicação. Por fim, as análises de custo-benefício sugerem que, em pacientes com HF, uma redução de dois terços no custo dos inibidores da PCSK9 criará um argumento convincente para seu uso em comparação com outras terapias comumente reembolsadas (125).

DIREÇÕES FUTURAS

Tem havido um extenso debate sobre se uma meta do nível de C-LDL deve ser usada na prática. Na metanálise CTT (Cholesterol Treatment Trialists), uma redução de 38,6 mg/dL (1 mmol/L) do C-LDL foi associada a uma redução de 21% nos eventos de DCA, independentemente do C-LDL de nível basal (2, 5). Isso induziu a diretriz do ACC/AHA de 2013 a fazer recomendação contra o uso de metas de níveis absolutas (3). Por outro lado, tem-se observado taxas menores de eventos em comparações randomizadas de diferentes estatinas ou diferentes doses da mesma estatina, de modo que o C-LDL mais baixo obtido fornece uma justificativa para diminuir a meta. Por exemplo, no ensaio PROVE IT (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy), que comparou a terapia padrão versus terapia intensiva de estatina, os valores de C-LDL alcançados foram de 95 e 63 mg/dL respectivamente (126). Isso levou a atualização do National Cholesterol Education Programme III a adicionar uma meta sugerida de < 70 mg/dL para pacientes de alto risco (127). Isso foi recentemente readotado no Consensus Pathway do ACC de 2017 para uso de agentes não estatínicos (89, 90). As diretrizes da American Association of Clinical Endocrinologists e do American College of Endocrinology recomendam uma redução mais agressiva do C-LDL < 55 mg/dL e colesterol não HDL < 80 mg/dL em pacientes com DCA progressiva, incluindo angina instável e pacientes com DCA estabelecida com diabetes mellitus, 3/4 de estágio crônico de doença renal, HF heterozigótica ou DCA

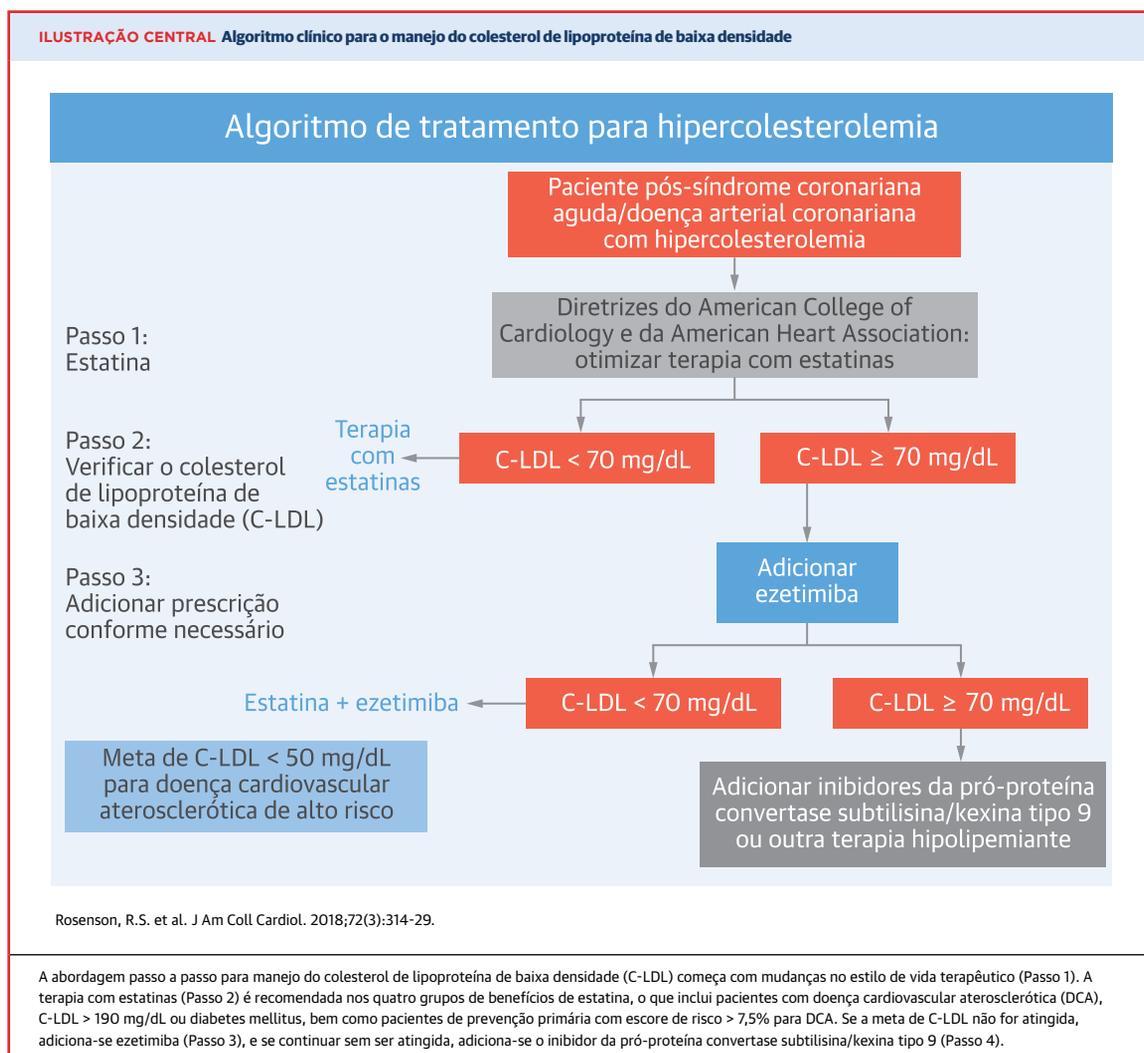
prematura (< 55 anos no sexo masculino e < 65 anos no sexo feminino) (128).

Com os benefícios observados nos estudos sobre PCSK9, houve questionamentos sobre se deveria haver uma meta ainda mais baixa de C-LDL. Esse pensamento é apoiado por três grandes ECRs, os quais testaram três classes diferentes de drogas redutoras de C-LDL em pacientes tratados com estatinas. Em cada caso, foi observada uma redução adicional nos eventos de DCV em pacientes com níveis alcançados de C-LDL < 55 mg/dL. O ensaio IMPROVE-IT adicionou ezetimiba às estatinas e obteve um C-LDL de 54 mg/dL em comparação a 69 mg/dL com apenas estatina (6). Como observado acima, no ensaio clínico FOURIER, o evolocumabe reduziu o C-LDL para 30 mg/dL em comparação a 90 mg/dL com apenas com estatina (7). E, mais recentemente, o ensaio clínico REVEAL (Avaliação randomizada dos efeitos do anacetrapib por meio de modificação lipídica) (129) mostrou que o anacetrapib reduziu o C-LDL para ~ 50 mg/dL em comparação a 61 mg/dL no grupo de estatinas em monoterapia. Todos os três ensaios clínicos mostraram reduções significativas em eventos de DCA em tratamento apenas com estatina, o que sugere que benefícios adicionais podem ser obtidos, mesmo entre pacientes cujo C-LDL de nível basal esteja próximo de 70 mg/dL. De modo mais direto, o ensaio clínico ODYSSEY OUTCOMES (9) testou uma estratégia de tratamento até a meta, na qual a dose de alirocumabe era aumentada caso o C-LDL não atingisse < 50 mg/dL. Esses estudos fornecem evidências para uma meta menor de C-LDL < 50 mg/dL.

Para DCA, a meta de C-LDL < 70 mg/dL tem sido amplamente aceita e foi reafirmada por dados recentes. Em pacientes com risco muito alto, como aqueles pós-síndrome coronariana aguda, com doença multiarterial ou doença arterial periférica, recomenda-se uma meta de C-LDL menor, a saber, < 50 mg/dL. Para a prevenção primária, as diretrizes do National Cholesterol Education Program estabeleceram uma meta geral de cerca de 30 mg/dL a mais, de modo que uma meta de faixa de C-LDL possa ser < 100 mg/dL. Essa última meta é corroborada pelo mais recente ensaio clínico de prevenção primária, HOPE 3 (Avaliação de prevenção de desfechos cardíacos-3) (130), no qual o C-LDL de nível basal foi de 127 mg/dL, reduzido para 90 mg/dL no grupo de terapia com estatinas.

ALGORITMO CLÍNICO

Com base no Consensus Decision Pathway do ACC de 2017, fornecemos uma abordagem simples do tipo passo a passo para gerenciar o C-LDL (Ilustração Central), a qual começa com mudanças no estilo de vida terapêutico (Passo 1). Em seguida, a terapia com estatina (Passo 2) é recomendada nos quatro grupos de benefícios de esta-



tina: aqueles com DCA, C-LDL > 190 mg/dL ou diabetes mellitus e pacientes de prevenção primária com escore > 7,5% de risco de DCA. Assim, se não for atingida a meta, o ezetimiba deve ser adicionado (Passo 3), e se continuar sem ser atingida, deve-se cogitar a adição de um inibidor da PCSK9 (Passo 4).

CORRESPONDÊNCIA. Dr. Robert S. Rosenson, Cardio-metabolics Unit, Mount Sinai Hospital, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, One Gustave L. Levy Place, Hospital Box 1030, New York, New York 10029, EUA. E-mail: robert.rosenson@mssm.edu.

REFERÊNCIAS

1. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease, 1: evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017;38:2459-72.
2. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins [published corrections appear in *Lancet* 2005;366:1358 and *Lancet* 2008;371:2084]. *Lancet* 2005;366:1267-78.
3. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines [published corrections appear in *J Am Coll Cardiol* 2015;66:2812 and *J Am Coll Cardiol* 2014;63(Pt B):3024-5]. *J Am Coll Cardiol* 2014;63 Pt B:2889-934.
4. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European

- Atherosclerosis Society (EAS) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis* 2016;253:281-344.
5. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.
 6. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al., for the IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-97.
 7. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. for the Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1500-9.
 8. Ridker PM, Revkin J, Amarenco P, et al., for the SPIRE Cardiovascular Outcome Investigators. Cardiovascular efficacy and safety of bococizumab in high-risk patients. *N Engl J Med* 2017;376:1527-39.
 9. Steg P. Cardiovascular outcomes with alirocumab after acute coronary syndrome: results of the ODYSSEY Outcomes Trial. Presented at: American College of Cardiology Annual Scientific Sessions; March 10, 2018; Orlando, FL.
 10. Giugliano RP, Sabatine MS. Are PCSK9 inhibitors the next breakthrough in the cardiovascular field? *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2638-51.
 11. Haddad L, Day IN, Hunt S, Williams RR, Humphries SE, Hopkins PN. Evidence for a third genetic locus causing familial hypercholesterolemia: a non-LDLR, non-APOB kindred. *J Lipid Res* 1999;40:1113-22.
 12. Varret M, Rabès JP, Saint-Jore B, et al. A third major locus for autosomal dominant hypercholesterolemia maps to 1p34.1-p32. *Am J Hum Genet* 1999;64:1378-87.
 13. Seidah NG. New developments in proprotein convertase subtilisin-kexin 9's biology and clinical implications. *Curr Opin Lipidol* 2016;27:274-81.
 14. Seidah NG, Chrétien M, Mbikay M. The everexpanding saga of the proprotein convertases and their roles in body homeostasis: emphasis on novel proprotein convertase subtilisin kexin number 9 functions and regulation. *Curr Opin Lipidol* 2018;29:144-50.
 15. Seidah NG, Benjannet S, Wickham L, et al. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:928-33.
 16. Abifadel M, Varret M, Rabès JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003;34:154-6.
 17. Timms KM, Wagner S, Samuels ME, et al. A mutation in PCSK9 causing autosomal-dominant hypercholesterolemia in a Utah pedigree. *Hum Genet* 2004;114:349-53.
 18. Wang J, Dron JS, Ban MR, et al. Polygenic versus monogenic causes of hypercholesterolemia ascertained clinically. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016;36:2439-45.
 19. Maxwell KN, Breslow JL. Adenoviral-mediated expression of Pcsk9 in mice results in a low-density lipoprotein receptor knockout phenotype. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:7100-5.
 20. Maxwell KN, Fisher EA, Breslow JL. Overexpression of PCSK9 accelerates the degradation of the LDLR in a post-endoplasmic reticulum compartment. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:2069-74.
 21. Dron JS, Hegele RA. Complexity of mechanisms among human proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 variants. *Curr Opin Lipidol* 2017;28:161-9.
 22. Hopkins PN, Defesche J, Fouchier SW, et al. Characterization of autosomal dominant hypercholesterolemia caused by PCSK9 gain of function mutations and its specific treatment with alirocumab, a PCSK9 monoclonal antibody. *Circ Cardiovasc Genet* 2015;8:823-31.
 23. Do R, Stitzel NO, Won HH, et al. Exome sequencing identifies rare LDLR and APOA5 alleles conferring risk for myocardial infarction. *Nature* 2015;518:102-6.
 24. Pisciotta L, Priore Oliva C, Cefalù AB, et al. Additive effect of mutations in LDLR and PCSK9 genes on the phenotype of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2006;186:433-40.
 25. Alves AC, Etxebarria A, Medeiros AM, et al. Characterization of the first PCSK9 gain of function homozygote. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:2152-4.
 26. Cohen J, Pertsemlidis A, Kotowski IK, Graham R, Garcia CK, Hobbs HH. Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9 [published correction appears in *Nat Genet* 2005;37:328]. *Nat Genet* 2005;37:161-5.
 27. Kotowski IK, Pertsemlidis A, Luke A, et al. A spectrum of PCSK9 alleles contributes to plasma levels of low-density lipoprotein cholesterol. *Am J Hum Genet* 2006;78:410-22.
 28. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr., Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006;354:1264-72.
 29. Kent ST, Rosenson RS, Avery CL, et al. PCSK9 loss-of-function variants, low-density lipoprotein cholesterol, and risk of coronary heart disease and stroke: data from 9 studies of Blacks and Whites. *Circ Cardiovasc Genet* 2017;10:e001632.
 30. Benn M, Nordestgaard BG, Grande P, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. PCSK9 R46L, low-density lipoprotein cholesterol levels, and risk of ischemic heart disease: 3 independent studies and meta-analyses. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2833-42.
 31. Cameron J, Holla ØL, Laerdahl JK, Kulseth MA, Berge KE, Leren TP. Mutation S462P in the PCSK9 gene reduces secretion of mutant PCSK9 without affecting the autocatalytic cleavage. *Atherosclerosis* 2009;203:161-5.
 32. Dewpura T, Raymond A, Hamelin J, et al. PCSK9 is phosphorylated by a Golgi casein kinase-like kinase *ex vivo* and circulates as a phosphoprotein in humans. *FEBS J* 2008;275:3480-93.
 33. Fisher TS, Lo Surdo P, Pandit S, et al. Effects of pH and low density lipoprotein (LDL) on PCSK9-dependent LDL receptor regulation. *J Biol Chem* 2007;282:20502-12.
 34. Zhao Z, Tuakli-Wosornu Y, Lagace TA, et al. Molecular characterization of loss-of-function mutations in PCSK9 and identification of a compound heterozygote. *Am J Hum Genet* 2006;79:514-23.
 35. Hooper AJ, Marais AD, Tanyanyiwa DM, Burnnett JR. The C679X mutation in PCSK9 is present and lowers blood cholesterol in a Southern African population. *Atherosclerosis* 2007;193:445-8.
 36. Willer CJ, Schmidt EM, Sengupta S, et al. Discovery and refinement of loci associated with lipid levels. *Nat Genet* 2013;45:1274-83.
 37. Lotta LA, Sharp SJ, Burgess S, et al. Association between low-density lipoprotein cholesterol-lowering genetic variants and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA* 2016;316:1383-91.
 38. Schmidt AF, Swerdlow DI, Holmes MV, et al. PCSK9 genetic variants and risk of type 2 diabetes: a mendelian randomisation study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:97-105.
 39. Ference BA, Robinson JG, Brook RD, et al. Variation in PCSK9 and HMGCR and risk of cardiovascular disease and diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:2144-53.
 40. Swerdlow DI, Preiss D, Kuchenbaecker KB, et al. HMG-coenzyme A reductase inhibition, type 2 diabetes, and bodyweight: evidence from genetic analysis and randomised trials. *Lancet* 2015;385:351-61.
 41. Preiss D, Sattar N. Statins and the risk of new-onset diabetes: a review of recent evidence. *Curr Opin Lipidol* 2011;22:460-6.
 42. Cao YX, Liu HH, Dong QT, Li S, Li JJ. Effect of the PCSK9-monoclonal antibodies on new-onset diabetes mellitus and glucose metabolism: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:1391-8.
 43. Benn M, Nordestgaard BG, Frikke-Schmidt R, Tybjaerg-Hanssen A. Low LDL cholesterol, PCSK9 and HMGCR genetic variation, and risk of Alzheimer's disease and Parkinson's disease: Mendelian randomisation study [published correction appears in *BMJ* 2017;357:j170]. *BMJ* 2017;357:j1648.
 44. Hopewell JC, Malik R, Valdés-Márquez E, Worrall BB, Collins R, METASTROKE Collaboration of the ISGC. Differential effects of PCSK9 variants on risk of coronary disease and ischaemic stroke. *Eur Heart J* 2018;39:354-9.
 45. Mefford MT, Rosenson RS, Cushman M, et al. PCSK9 variants, low-density lipoprotein cholesterol, and neurocognitive impairment: Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. *Circulation* 2017;137:1260-9.
 46. Harrison SC, Holmes MV, Burgess S, et al. Genetic association of lipids and lipid drug targets with abdominal aortic aneurysm: a meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2018;3:26-33.
 47. Filippatos TD, Kei A, Rizos CV, Elisaf MS. Effects of PCSK9 inhibitors on other than low-density lipoprotein cholesterol lipid variables. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2018;23:3-12.
 48. Tavori H, Fan D, Blakemore JL, et al. Serum proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 and cell surface low-density lipoprotein receptor: evidence for a reciprocal regulation. *Circulation* 2013;127:2403-13.
 49. Nguyen MA, Kosenko T, Lagace TA. Internalized PCSK9 dissociates from recycling LDL receptors in PCSK9-resistant SV-589 fibroblasts. *J Lipid Res* 2014;55:266-75.
 50. Brown MS, Herz J, Goldstein JL. LDL-receptor structure: calcium cages, acid baths and recycling receptors. *Nature* 1997;388:629-30.
 51. Swift LL, Farkas MH, Major AS, Valyi-Nagy

- K, Linton MF, Fazio S. A recycling pathway for resecretion of internalized apolipoprotein E in liver cells. *J Biol Chem* 2001;276:22965-70.
52. Tavori H, Giunzioni I, Linton MF, Fazio S. Loss of plasma proprotein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9) after lipoprotein apheresis. *Circ Res* 2013; 113:1290-5. 53. Tavori H, Christian D, Minnier J, et al. PCSK9 association with lipoprotein(a). *Circ Res* 2016;119: 29-35.
54. Fan D, Yancey PG, Qiu S, et al. Self-association of human PCSK9 correlates with its LDLR-degrading activity. *Biochemistry* 2008;47:1631-9.
55. Essalmani R, Susan-Resiga D, Chamberland A, et al. In vivo evidence that furin from hepatocytes inactivates PCSK9. *J Biol Chem* 2011;286:4257-63.
56. Linton MF, Babaev VR, Gleaves LA, Fazio S. A direct role for the macrophage low density lipoprotein receptor in atherosclerotic lesion formation. *J Biol Chem* 1999;274:19204-10.
57. Tavori H, Giunzioni I, Predazzi IM, et al. Human PCSK9 promotes hepatic lipogenesis and atherosclerosis development via apoE- and LDLR-mediated mechanisms. *Cardiovasc Res* 2016;110: 268-78.
58. Zhu L, Giunzioni I, Tavori H, et al. Loss of macrophage low-density lipoprotein receptor-related protein 1 confers resistance to the antiatherogenic effects of tumor necrosis factor- α inhibition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016;36: 1483-95.
59. Desai NR, Giugliano RP, Wasserman SM, et al. Association between circulating baseline proprotein convertase subtilisin kexin type 9 levels and efficacy of evolocumab. *JAMA Cardiol* 2017;2: 556-60.
60. PRALUENT (alirocumab) [package insert]. Bridgewater, NJ: Sanofi-Aventis U.S., 2015.
61. REPATHA (evolocumab) [package insert]. Thousand Oaks, CA: Amgen Inc, 2017.
62. Lunven C, Paehler T, Poitiers F, et al. A randomized study of the relative pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of alicumab, a fully human monoclonal antibody to PCSK9, after single subcutaneous administration at three different injection sites in healthy subjects. *Cardiovasc Ther* 2014;32:297-301.
63. Scherer N, Dings C, Böhm M, Laufs U, Lehr T. Alternative treatment regimens with the PCSK9 inhibitors alicumab and evolocumab: a pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling approach. *J Clin Pharmacol* 2017;57:846-54.
64. Roth EM, McKenney JM, Hanotin C, Asset G, Stein EA. Atorvastatin with or without an antibody to PCSK9 in primary hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2012;367:1891-900.
65. Stein EA, Mellis S, Yancopoulos GD, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2012;366:1108-18.
66. Shapiro MD, Miles J, Tavori H, Fazio S. Diagnosing resistance to a proprotein convertase subtilisin/ kexin type 9 inhibitor. *Ann Intern Med* 2018; 168:376-9.
67. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al., for the Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-35.
68. Kereiakes DJ, Robinson JG, Cannon CP, et al. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alicumab among high cardiovascular risk patients on maximally tolerated statin therapy: the ODYSSEY COMBO I study. *Am Heart J* 2015;169:906-15.
69. Cannon CP, Cariou B, Blom D, et al., ODYSSEY COMBO II Investigators. Efficacy and safety of alicumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2015;36:1186-94.
70. Farnier M, Jones P, Severance R, et al. Efficacy and safety of adding alicumab to rosuvastatin versus adding ezetimibe or doubling the rosuvastatin dose in high cardiovascular-risk patients: the ODYSSEY OPTIONS II randomized trial. *Atherosclerosis* 2016;244:138-46.
71. Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langset G, et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alicumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Eur Heart J* 2015;36:2996-3003.
72. Roth EM, Taskinen MR, Ginsberg HN, et al. Monotherapy with the PCSK9 inhibitor alicumab versus ezetimibe in patients with hypercholesterolemia: results of a 24 week, double-blind, randomized Phase 3 trial. *Int J Cardiol* 2014;176: 55-61.
73. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, et al., for the DESCARTES Investigators. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med* 2014;370:1809-19.
74. Bernelot Moens SJ, Neele AE, Kroon J, et al. PCSK9 monoclonal antibodies reverse the proinflammatory profile of monocytes in familial hypercholesterolemia. *Eur Heart J* 2017;38:1584-93.
75. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: the GLAGOV randomized clinical trial. *JAMA* 2016;316:2373-84.
76. Sabatine MS, De Ferrari GM, Giugliano RP, et al. Clinical benefit of evolocumab by severity and extent of coronary artery disease: an analysis from FOURIER. *Circulation* 2018 Apr 6 [E-pub ahead of print].
77. Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5:941-50.
78. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, et al. Low-density lipoprotein cholesterol lowering with evolocumab and outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the FOURIER trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation* 2018;137:338-50.
79. Murphy SA, Pedersen TR, Gaciong ZA, et al. Reduction in total cardiovascular events with the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with cardiovascular disease in the FOURIER Trial [abstract]. *Circulation* 2017;136 Suppl 1:A15100.
80. Giugliano RP, Keech A, Murphy SA, et al. Clinical efficacy and safety of evolocumab in high-risk patients receiving a statin: secondary analysis of patients with low LDL cholesterol levels and in those already receiving a maximal-potency statin in a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2017;2: 1385-91.
81. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, et al., for the FOURIER Investigators. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet* 2017;390:1962-71.
82. Ridker PM, Tardif JC, Amarenco P, et al., for the SPIRE Investigators. Lipid-reduction variability and antidrug-antibody formation with bococizumab. *N Engl J Med* 2017;376:1517-26.
83. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, et al. Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2017;376: 1430-40.
84. Nordestgaard BG, Nicholls SJ, Langsted A, Ray KK, Tybjaerg-Hansen A. Advances in lipid-lowering therapy through gene-silencing technologies. *Nat Rev Cardiol* 2018;15:261-72.
85. Akiyama LE, Genest J, Shan SD, et al. Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2017;7:e016461.
86. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al., European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013;34: 3478-3490a.
87. Defeseche JC, Gidding SS, Harada-Shiba M, Hegele RA, Santos RD, Wierzbicki AS. Familial hypercholesterolemia. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3:17093.
88. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, et al., European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial Hypercholesterolemia. Homozygous familial hypercholesterolemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management: a position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2014;35:2146-57.
89. Hegele RA, Gidding SS, Ginsberg HN, et al. Nonstatin low-density lipoprotein-lowering therapy and cardiovascular risk reduction: statement from ATVB council. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015;35:2269-80.
90. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, et al. 2016 ACC expert consensus decision pathway on the role of non-statin 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 Documents. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:92-125.
91. Santos RD, Gidding SS, Hegele RA, et al., International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. Defining severe familial hypercholesterolemia and the implications for clinical management: a consensus statement from the International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:850-61.
92. Raal F, Scott R, Somaratne R, et al. Low-density lipoprotein cholesterol-lowering effects of AMG 145, a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: the Reduction of LDL-C

with PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder (RUTHERFORD) randomized trial. *Circulation* 2012;126:2408-17.

93. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, et al., RUTHERFORD- 2 Investigators. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385:331-40.

94. Hovingh GK, Raal FJ, Dent R, et al. Long-term safety, tolerability, and efficacy of evolocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2017;11:1448-57.

95. Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G, et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2015;36:2996-3003.

96. Kastelein JJ, Hovingh GK, Langslet G, et al. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 monoclonal antibody alirocumab vs placebo in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2017; 11:195-203.

97. Defesche JC, Stefanutti C, Langslet G, et al. Efficacy of alirocumab in 1191 patients with a wide spectrum of mutations in genes causative for familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2017;11: 1338-46.

98. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, et al., TESLA Investigators. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385:341-50.

99. Raal FJ, Hovingh GK, Blom D, et al. Long-term treatment with evolocumab added to

conventional drug therapy, with or without apheresis, in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: an interim subset analysis of the open-label TAUSISIG study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:280-90.

100. Thedrez A, Blom DJ, Ramin-Mangata S, et al. Homozygous familial hypercholesterolemia patients with identical mutations variably express the LDLR (low-density lipoprotein receptor): implications for the efficacy of evolocumab. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2018;38:592-8.

101. Lambert G, Chatelais M, Petrides F, et al. Normalization of low-density lipoprotein receptor expression in receptor defective homozygous familial hypercholesterolemia by inhibition of PCSK9 with alirocumab. *J Am Coll Cardiol* 2014;64: 2299-300.

102. Hopkins PN, Defesche J, Fouchier SW, et al. Characterization of autosomal dominant hypercholesterolemia caused by PCSK9 gain of function mutations and its specific treatment with alirocumab, a PCSK9 monoclonal antibody. *Circ Cardiovasc Genet* 2015;8:823-31.

103. Thedrez A, Sjouke B, Passard M, et al. Proprotein convertase subtilisin kexin type 9 inhibition for autosomal recessive hypercholesterolemia: brief report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016;36:1647-50.

104. Bea AM, Perez-Calahorra S, Marco-Benedi V, et al. Effect of intensive LDL cholesterol lowering with PCSK9 monoclonal antibodies on tendon xanthoma regression in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2017;263:92-6.

105. Moriarty PM, Parhofer KG, Babirak SP, et al. Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia undergoing lipoprotein apheresis: the ODYSSEY ESCAPE trial. *Eur Heart J* 2016;37:3588-95.

106. Rosenson RS, Baker S, Banach M, et al. Optimizing cholesterol treatment in patients with muscle complaints. *J Am Coll Cardiol* 2017;70: 1290-301.

107. Serban MC, Colantonio LD, Manthripragada A, et al. Statin intolerance and risk of coronary heart events and all-cause mortality following myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1386-95.

108. Zhang H, Plutzky J, Shubina M, Turchin A. Continued statin prescriptions after adverse reactions and patient outcomes: a cohort study. *Ann Intern Med* 2017;167:221-7.

109. Sullivan D, Olsson AG, Scott R, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on low-density lipoprotein cholesterol levels in statin-intolerant patients: the GAUSS randomized trial. *JAMA* 2012;308:2497-506.

110. Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, et al., for the GAUSS-2 Investigators. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2541-8.

111. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, et al., for the GAUSS-3 Investigators. Efficacy and tolerability of evolocumab vs ezetimibe in patients with muscle-related statin intolerance: the GAUSS-3 randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315: 1580-90.

PALAVRAS-CHAVE doença arterial coronariana, doença arterial periférica, doença cardiovascular aterosclerótica, lipoproteína de baixa densidade, síndrome coronariana aguda