

COMENTÁRIO EDITORIAL

O futuro em evolução dos inibidores da PCSK9

Viviane Zorzanelli Rocha*

A evidência de uma relação causal entre LDL-colesterol (LDL-C) e doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA) baseia-se não apenas na própria plausibilidade biológica dessa relação, mas também em ampla gama de estudos epidemiológicos, genéticos e grandes trials clínicos (1). O benefício da redução do LDL-C foi demonstrado robustamente em estudos clínicos com estatinas. A metanálise com dados individuais do grupo CTT (*Cholesterol Treatment Trialists*), que incluiu cerca de 170.000 indivíduos de 26 estudos clínicos randomizados com estatinas (2), revelou que para cada 39 mg/dL de redução no LDL-C ocorre redução de 22% nos eventos vasculares maiores, sendo a redução de risco cardiovascular proporcional à redução dos níveis de LDL-C.

Nos últimos 3 anos, diferentes estudos demonstraram que a adição de outros hipolipemiantes, mais especificamente ezetimibe e inibidores da proproteína convertase subtilisina/kexina 9 (PCSK9), à terapia com estatinas produz um incremento na redução de LDL-C e do risco cardiovascular (3-5).

O artigo de revisão de Rosenson et al. faz uma ampla e robusta análise dos inibidores de PCSK9, essa nova classe de medicamentos hipolipemiantes (6). A inibição da PCSK9 tornou-se um alvo terapêutico de grande interesse a partir de observações advindas de estudos genéticos, dentre os quais o estudo de Cohen et al, que revelou que indivíduos portadores de variantes genéticas associadas a perda de função (*loss of function, LOF*) da PCSK9 apresentavam níveis plasmáticos reduzidos de LDL-C ao longo da vida, e uma dramática diminuição do risco de eventos ateroscleróticos (7).

Os inibidores de PCSK9 consistem em uma classe de anticorpos monoclonais que inibem a PCSK9, uma proteína implicada na regulação dos receptores de LDL através da redução de sua reciclagem para a superfície do fígado. A inibição da PCSK9 resulta portanto em aumento da reciclagem desses receptores e de sua

disponibilidade na superfície hepática, aumentando o clearance das partículas de LDL, e reduzindo os níveis plasmáticos de LDL-C.

Os dois anticorpos monoclonais disponíveis no mercado atualmente são o evolocumab e o alirocumab, que reduzem o LDL-C em aproximadamente 60%. Tanto o estudo FOURIER que avaliou o evolocumab em indivíduos com evento vascular prévio, como o ODYSSEY OUTCOMES, que estudou o alirocumab em pacientes após síndrome coronária aguda, mostraram que a adição do inibidor de PCSK9 à terapia com estatina em indivíduos com LDL-C ≥ 70 mg/dL reduziu significativamente o risco de desfecho primário em 15% (4, 5). Essa redução intensiva de LDL-C com inibidores de PCSK9 mostrou-se segura até o momento, mesmo na presença de níveis de LDL-C atingido muito baixos (< 20 mg/dL) (8), mas dados de segurança a longo prazo serão importantes para ratificar o perfil de segurança favorável dessa classe de medicamentos. Apesar do alto custo dessa classe de medicamentos, a custo-efetividade da terapia com inibidores de PCSK9 torna-se muito mais favorável mediante a seleção de pacientes de risco cardiovascular mais elevado, e que apresentam benefício absoluto maior com o medicamento, como por exemplo pacientes com doença multiarterial, infarto do miocárdio mais recente, LDL-C mais elevado, etc. Com base em todas essas considerações, as diretrizes mais recentes de tratamento do colesterol, incluindo a diretriz americana recém-publicada (9), sugerem a adição de um inibidor de PCSK9 à terapia com estatina e ezetimibe, caso a meta de LDL-C não seja atingida em pacientes de risco cardiovascular muito alto e casos graves de hipercolesterolemia familiar.

Também vale ressaltar que outras estratégias de inibição de PCSK9 têm sido testadas, como a inibição da transcrição da PCSK9 no fígado através de uma droga antisense (inclisiran). Apesar da grande eficácia dessa terapia que poderá ser aprovada como um esquema de 2

*Unidade Clínica de Dislipidemias do Instituto do Coração – InCor/FMUSP, SP, Brasil.

injeções anuais, ainda devemos aguardar os resultados de estudos de larga escala.

Finalmente, é inegável que estamos presenciando uma década marcada por importantes mudanças na cardiologia, tanto pela disponibilidade de novas tera-

pias, como pelo estabelecimento de novos conceitos. Os inibidores de PCSK9 representam um grande avanço na terapia hipolipemiante, e consistem em uma nova opção terapêutica para pacientes de alto risco cardiovascular, e que permanecem com LDL-C residual elevado.

REFERÊNCIAS

1. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, 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 Aug 21;38(32):2459-72. PubMed PMID: 28444290. Pubmed Central PMCID: 5837225.
2. Cholesterol Treatment Trialists C, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. 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 Nov 13;376(9753):1670-81. PubMed PMID: 21067804. Pubmed Central PMCID: 2988224.
3. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015 Jun 18;372(25):2387-97. PubMed PMID: 26039521.
4. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017 May 04;376(18):1713-22. PubMed PMID: 28304224.
5. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018 Nov 7. PubMed PMID: 30403574.
6. Rosenson RS, Hegele RA, Fazio S, Cannon CP. The Evolving Future of PCSK9 Inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Jul 17;72(3):314-29. PubMed PMID: 30012326.
7. 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 Mar 23;354(12):1264-72. PubMed PMID: 16554528.
8. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, De Ferrari GM, Gaciong ZA, Ceska R, et al. 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 Oct 28;390(10106):1962-71. PubMed PMID: 28859947.
9. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Nov 8. PubMed PMID: 30423393.