

## CAPÍTULO 24

DOI: <https://doi.org/10.58871/conimaps24.c24>

### **INIBIDORES DA PCSK9 NO TRATAMENTO DA HIPERCOLESTEROLEMIA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA**

### **PCSK9 INHIBITORS IN THE TREATMENT OF HYPERCHOLESTEROLEMIA: AN INTEGRATIVE LITERATURE REVIEW**

**MATEUS LOPES FEITOSA**

Graduando em Medicina pela Universidade do Estado de Mato Grosso – UNEMAT.

**ANDRÉ LUIZ GOMES PRIETO**

Graduando em Medicina pela Universidade do Estado de Mato Grosso – UNEMAT.

**DANIEL SANT'ANA DE SOUZA**

Graduando em Medicina pela Universidade do Estado de Mato Grosso – UNEMAT.

**EMILLY KETLEN BRAZ FELIPE**

Graduando em Medicina pela Universidade do Estado de Mato Grosso – UNEMAT.

**JULIA MARIA DE LOURDES BALSAN**

Graduando em Medicina pela Universidade do Estado de Mato Grosso – UNEMAT.

**LUCCA GIANNY FURTADO CHUMACERO**

Graduando em Medicina pela Universidade do Estado de Mato Grosso – UNEMAT.

**LUIS FELIPE SANCHEZ FRANCESCHI**

Graduando em Medicina pela Universidade do Estado de Mato Grosso – UNEMAT.

**THIAGO VINICIUS JESUS TEIXEIRA DE SOUZA**

Graduando em Medicina pela Universidade do Estado de Mato Grosso – UNEMAT.

**VITÓRIA OTA DE FIGUEIREDO**

Graduando em Medicina pela Universidade do Estado de Mato Grosso – UNEMAT.

**CLAUDIA APARECIDA MARQUES LANDIM**

Cardiologista especializada pela UNIFESP e Intensivista especializada pela UGF.

### **RESUMO**

**Objetivo:** Analisar os tipos de inibidores de PCSK9 e sua eficiência no tratamento da hipercolesterolemia. **Metodologia:** O estudo trata-se de uma revisão de literatura de abordagem qualitativa de cunho descritivo. Para a construção deste trabalho, foi efetuado uma busca nas bases de dados PubMed, BVS e SciELO, empregando os descritores “Proprotein Convertase 9”, “Treatment”, “PCSK9”, “Cholesterol”, “LDL-cholesterol”, “Hypercholesterolemia”. Os

critérios de inclusão foram artigos escritos em Inglês, Português e Espanhol, no período de 2005 a 2024, disponíveis na íntegra gratuitamente. Enquanto que os critérios de exclusão foram artigos que não se enquadram nas características citadas anteriormente e que os resumos indicam que não apresentam estudos condizentes com o objetivo desta pesquisa. **Resultados e Discussão:** Os recentes estudos evidenciam que há participação da pró-proteína convertase subtilisina/Kexin tipo 9 (PCSK9) no metabolismo do colesterol, sendo os seus altos níveis associados ao aumento desse lipídio circulante. A partir desse dado, novos agentes inibidores da pró-proteína foram desenvolvidos, os inibidores de PCSK9. Esses medicamentos podem agir de diferentes formas sobre essa proteína, o que leva a sua ação sobre o nível circulante de LDL. Os resultados do uso desses medicamentos foram favoráveis no tratamento da hipercolesterolemia em diversos estudos clínicos. Além disso, os artigos revisados demonstram que os efeitos colaterais relacionados aos inibidores são raros e brandos. **Considerações finais:** De acordo com os dados obtidos, o uso de inibidores da PCSK9 são uma alternativa viável ao tratamento de dislipidemias, apresentando uma redução significativa de colesterol LDL. No entanto, esses fármacos têm um alto custo, o que dificulta o acesso a elas.

**Palavras-chave:** pró-proteína convertase 9; tratamento; PCSK9; colesterol; LDL-Colesterol; hipercolesterolemia.

## ABSTRACT

**Objective:** Analyze the types of PCSK9 inhibitors and their efficiency in the treatment of hypercholesterolemia. **Methodology:** The study is a literature review with a qualitative descriptive approach. For the construction of this work, a search was conducted in the PubMed, BVS and SciELO databases, using the descriptors “Proprotein Convertase 9”, “Treatment”, “PCSK9”, “Cholesterol”, “LDL-cholesterol”, “hypercholesterolemia”. Inclusion criteria were articles written in English, Portuguese, and Spanish, available in full for free, from 2014 to 2024. Exclusion criteria were articles that do not fit the aforementioned characteristics and whose abstracts indicate that they do not present studies consistent with the objective of this study. **Results and Discussion:** Recent studies show the participation of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) in cholesterol metabolism, with high levels of this protein being associated with increased circulating cholesterol. Based on this data, new proprotein inhibitors were developed, the PCSK9 inhibitors. These drugs can act in different ways on this protein, leading to its effect on the circulating LDL level. The results of using these drugs were favorable in the treatment of hypercholesterolemia in various clinical studies. Furthermore, the reviewed articles demonstrate that the side effects related to the inhibitors are rare and mild. **Final Considerations:** According to the data obtained, the use of PCSK9 inhibitors is a viable alternative for the treatment of dyslipidemias, presenting a significant reduction in LDL cholesterol. However, these drugs are expensive, which makes them difficult to access.

**Keywords:** proprotein convertase 9; treatment; PCSK9; cholesterol; LDL-cholesterol; hypercholesterolemia.

## 1 INTRODUÇÃO

A hipercolesterolemia é uma patologia que atinge uma grande parcela da população mundial. Ela é caracterizada pelo nível total de colesterol maior que 190 mg/dl associado a um

número de lipoproteínas de baixa densidade-colesterol (LDL-C) elevado, o que consiste em um risco aumentado no desenvolvimento da doença arterial coronariana. A causa dessa doença pode ser primária, nesse caso sendo chamada de hipercolesterolemia familiar, o que ocorre quando é causada por alterações genéticas, como mutações nos genes codificadores de proteínas ligadas ao metabolismo dessa lipoproteína, tais quais receptor de LDL (LDLR), apolipoproteína B (ApoB), pró-proteína convertase subtilisina/Kexin tipo 9 (PCSK9) e proteína adaptadora receptora de lipoproteína de baixa densidade 1 (LDLRAP). Já a secundária, normalmente é causada pelos maus hábitos alimentares, estilo de vida sedentários, além de distúrbios endócrinos e metabólicos (Ahangari *et al.*, 2018).

Existem várias opções de fármacos para o tratamento medicamentoso da hipercolesterolemia, cada um surgindo em um momento diferente. Inicialmente, tem-se os sequestradores de ácidos biliares, posteriormente os inibidores de  $\beta$ -Hidroxi  $\beta$ -metilglutaril-CoA (HMG CoA) e os inibidores da absorção de colesterol. Após esses a classe das estatinas surgiu e, por serem fármacos eficazes na redução do colesterol, se tornaram a classe mais utilizada no tratamento da hipercolesterolemia. Ademais, para tratar casos refratários, na última década foram sintetizados os anticorpos monoclonais inibidores da PCSK9 (Ahangari *et al.*, 2018).

A PCSK9 possui sua função relacionada à regulação da homeostase do colesterol, por intermédio da degradação lisossomal do LDLR (Barale *et al.*, 2021). Essa proteína se liga ao LDLR, formando um complexo PCSK9-LDLR. Este é englobado por uma vesícula e transportado aos lisossomos para que seja degradado, o que impede a reciclagem desse receptor para a superfície da célula. Esse processo consiste na via extracelular, funcional, primariamente, em hepatócitos, intestino delgado e pâncreas. Já a via intracelular, ocorre quando a PCSK9 escolta o LDLR recém produzido e liberado pelo complexo de Golgi para o lisossomo, sem que esse receptor chegue à membrana plasmática (Seidah; Prat, 2022).

Quando não influenciado pela PCSK9, o receptor de LDL é endocitado, ligado ou não ao colesterol. Em condições em que não está unido, este ligante é degradado enquanto o LDLR é reciclado, já quando é endocitado sem ligante também passa pela reciclagem, voltando para a membrana. O reaproveitamento desse receptor se dá por meio da mudança de pH no endossomo, que leva o LDLR a mudar de conformação, o que permite que ele saia da vesícula e retorne à superfície (Schulz; Schlüter; Laufs, 2015).

Ademais, cabe evidenciar que alterações na expressão da PCSK9 causam alterações no nível de lipoproteínas de baixa densidade circulante (LDL-c), pois variantes no gene podem levar ao ganho de função, elevando a degradação de LDLR, ocasionando menor captação de

LDL-c e, portanto, maior quantidade dessa proteína na circulação. Outra característica importante acerca da PCSK9 é que ela sofre down regulation quando os níveis de colesterol proveniente da dieta estão aumentados, sendo, por isso, um gene colesterol relacionado. Além disso, há uma elevação na produção dessa proteína em situações de reduzidos níveis de colesterol, bem como quando não está sendo realizado tratamento com estatinas (Seidah; Prat, 2022).

Com a descoberta dessa proteína e de sua função no metabolismo do colesterol, foram criados fármacos capazes de inibi-la e, dessa maneira, reduzir os níveis plasmáticos de LDL, além de, possivelmente, aumentar os níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL) simultaneamente. Esses novos inibidores da PCSK9 devem ser sugeridos no tratamento daqueles indivíduos que, mesmo com o uso de doses altas de estatinas, não têm uma redução satisfatória nos níveis da lipoproteína, ou naqueles intolerantes às estatinas (Coppinger *et al.*, 2022).

Portanto, o objetivo do presente estudo é analisar, por meio de uma revisão da literatura, os tipos de inibidores da PCSK9, sua eficácia no tratamento da hipercolesterolemia e seus efeitos colaterais.

## **2 METODOLOGIA**

O estudo trata-se de uma revisão da literatura de abordagem qualitativa de cunho descritivo. Para o presente trabalho realizou-se uma pesquisa bibliográfica na qual a coleta de dados ocorreu mediante três momentos: revisão, seleção e análise da bibliografia. Para a construção desta pesquisa, foi efetuada uma busca nas bases de dados PubMed, BVS e SciELO, empregando os descritores “Proprotein Convertase 9”, “Treatment”, “PCSK9”, “Cholesterol”, “LDL-cholesterol”, “Hypercholesterolemia”.

A partir desse processo, foram obtidos 314 resultados, sobre os quais os critérios de inclusão aplicados foram artigos escritos em Inglês, Português e Espanhol, no período de 2014 a 2024, disponíveis na íntegra gratuitamente. Enquanto que os critérios de exclusão foram artigos que não se enquadram nas características citadas anteriormente e que os resumos indicam que não apresentam estudos condizentes com o objetivo desta pesquisa. Após exclusão de artigos que não estavam relacionados com o tema proposto, 14 foram selecionados para leitura e coleta de dados.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os recentes estudos evidenciam que há participação da PCSK9 no metabolismo do colesterol, sendo os seus altos níveis associados ao aumento dessa molécula circulante. A partir disso, novos agentes inibidores da pró-proteína foram desenvolvidos, os inibidores de PCSK9. Atualmente, a *Food and Drugs Administration* (FDA) aprovou 3 tipos de inibidores da PCSK9. Tais medicações podem ser incluídas na terapêutica de casos de hipercolesterolemia, podendo ser administrados em conjunto com ezetimiba ou com estatinas (Hummelgaard *et al.*, 2023).

A relevância desses inibidores está na mimetização do cenário de mutações de perda de função em genes responsáveis pela PCSK9, no qual foi observado menor risco para doenças cardiovasculares, em especial a doença coronariana, e redução significativa nos níveis de colesterol LDL. A ausência ou redução da atividade da PCSK9 evita a rápida degradação dos LDLR pelos lisossomos, permitindo que haja maior reciclagem desses receptores pelos hepatócitos e, conseqüentemente, maior disponibilidade para captação de LDL sérico. Outra importante observação que corroborou para o entendimento do mecanismo de ação da PCSK9 foi a de que casos contrários, nos quais há mutações de ganho de função, foram descritos em pessoas com hipercolesterolemia familiar, isoladamente (menos comum) ou junto de mutações em outros genes. Nesses casos, mesmo sem alterações genéticas em LDLR, notou-se redução drástica desses receptores em decorrência da ação da PCSK9 (Seidah; Prat, 2022).

Os anticorpos monoclonais totalmente humanizados, evolocumabe e alirocumabe, são aprovados para tratamento de hipercolesterolemia e doenças cardiovasculares ateroscleróticas existentes. Seu mecanismo de ação consiste em se ligar à PCSK9 nos locais de ligação ao LDLR, reduzindo em cerca de 72% os níveis de LDL-C em pacientes com antecedentes de uso de estatinas. A administração dos anticorpos monoclonais é quinzenal ou mensal, por via subcutânea (Hummelgaard *et al.*, 2023).

Outro tipo é o primeiro inibidor cujo alvo é o RNAm de PCSK9 dos hepatócitos, um agente que impede a transcrição gênica (SiRNA), denominado de Inclisiran. Este atua no RNAm levando a sua degradação, com o intuito de reduzir os níveis de PCSK9. Essa ação específica se deve a uma alteração que o direciona para a absorção nos hepatócitos, formando depósitos intracelulares de liberação lenta, o que proporciona uma aplicação subcutânea semestralmente. Sua aprovação pela FDA ocorreu no final de 2021, porém seus efeitos sobre eventos cardiovasculares importantes ainda estão sendo investigados (Hummelgaard *et al.*, 2023).

Ademais, foi desenvolvido também o VERVE-101, que se encontra em fase clínica I e

é um medicamento de edição genética de primeira classe desenvolvido pela *Verve Therapeutics*. É um tratamento de curso único que permanentemente inativa o gene PCSK9 no fígado. Ele usa uma ferramenta de edição de genes relacionada à CRISPR-Cas9, que permite a mudança de base A para G em um local específico para inativá-lo (Hummelgaard *et al.*, 2023).

Quanto à eficácia desses medicamentos, existem alguns artigos que comprovam sua capacidade de reduzir, de forma significativa, o LDL e aumentar o HDL. Um deles é o ODYSSEY KT, um estudo realizado com 199 pacientes sul-coreanos e taiwaneses, dos quais 102 receberam placebo e 97, o medicamento. Todos os participantes eram de alto risco cardiovascular, tinham hipercolesterolemia não controlada e faziam uso da dose máxima no tratamento com estatina. Os indivíduos selecionados que não receberam placebo foram tratados durante 24 semanas com alirocumab de 75 mg. Foram marcados retornos nas semanas 0, 4, 8, 12, 16 e 24 (Kon Koh *et al.*, 2017).

Além disso, os pacientes que não atingiram um nível de LDL menor que 70 mg/dl na oitava semana tiveram a dose de medicamento dobrada. Ao final do estudo, 85,8% dos pacientes no grupo que recebeu o fármaco atingiu um nível de LDL menor que 70 mg/dl, enquanto no grupo placebo, apenas 14,2% dos participantes atingiram esse patamar (Kon Koh *et al.*, 2017).

Outrossim, a eficiência do anticorpo anti-PCSK9 evolocumabe para a terapia de pacientes portadores de hipercolesterolemia familiar heterozigótica foi testada em dois ensaios clínicos. O primeiro estudo, chamado RUTHERFORD, foi um ensaio de Fase II criado para observar a ação do evolocumabe 350 - 420 mg versus placebo em 111 portadores da hipercolesterolemia familiar com níveis de LDL-C acima de 100 mg/dL a cada quatro semanas, independente da terapia com estatinas, com ou sem ezetimiba. Depois de doze semanas, os resultados dos pacientes tratados com o evolocumabe 420 mg revelaram uma queda próxima de 55% nos índices de LDL-C, enquanto que os pacientes sob efeitos do placebo obtiveram um aumento de 1% dos seus níveis de LDL-C. Apenas quatro pacientes do grupo do evolocumabe 350 mg e um do 450 mg não alcançaram uma resposta satisfatória, apresentando uma redução inferior a 15% do LDL-C na 12ª semana. Entre as reações adversas mais comuns relatadas, estavam: dor no local da aplicação (3,6% dos pacientes), sensação de queimação cutânea (3,6%) e dor de cabeça (1,8%) (Catapano; Pirillo; Norata, 2017).

O anticorpo foi ainda mais investigado pelo estudo de Fase III RUTHERFORD-2, realizado com 331 pacientes dentro das condições supracitadas e aleatoriamente escolhidos para receberem evolocumabe 140 mg duas vezes ao mês, 420 mg mensal, placebo duas vezes ao mês e placebo mensal. Novamente, após doze semanas, os resultados encontrados foram de

reduções próximas dos 60% do LDL-C nos tratados com evolocumabe em comparação aos que receberam os placebos. Via de regra, o medicamento foi bem tolerado, e o número de efeitos adversos entre os dois grupos foi semelhante (Catapano; Pirillo; Norata, 2017).

No caso do tratamento destinado a portadores de hipercolesterolemia familiar homozigótica, o benefício terapêutico está condicionado às mutações subjacentes à doença. Com base no mecanismo de ação da mesma, as vantagens da terapia com anti-PCSK9 serão mais proeminentes em indivíduos com hipercolesterolemia familiar que retenham uma funcionalidade parcial do LDLR (LDLR defeituoso), do que os indivíduos com LDLR nulo ou outras mutações no seu eixo (Catapano; Pirillo; Norata, 2017).

Os ensaios clínicos TESLA discutiram especificamente a eficácia do evolocumabe nos pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica. Outro ensaio, o TAUSSIG, corroborou os resultados positivos obtidos em estudos anteriores sobre o assunto, revelando reduções satisfatórias dos níveis de LDL-C com o uso de evolocumabe. Os números indicaram uma diminuição de cerca de 26% do LDL-C, assumindo a liderança em eficiência dentre as terapias disponíveis. Ademais, pacientes que receberam aférese mais terapia estável para redução de lipídios e pacientes jovens também demonstraram bons resultados (Catapano; Pirillo; Norata, 2017).

Além disso, os ensaios OSLER-1 e OSLER-2, avaliaram a eficiência do anticorpo evolocumabe na diminuição do LDL-C em 4465 pacientes que haviam participado previamente dos ensaios de Fase II e III. Desse modo, os pacientes dos ensaios OSLER se expuseram a um ano de evolocumabe em doses mensais ou quinzenais, suplementadas por terapia padrão ou terapia padrão sozinha, administradas via subcutânea. Um estudo meta-análise, então, constatou que o evolocumabe é mais eficiente em reduzir o LDL-C em comparação ao alirocumabe. Frações quinzenais ou mensais da medicação evolocumabe obtiveram mais sucesso em diminuir os níveis de LDL-C (14%-20%) do que doses semanais, quinzenais ou mensais de alirocumabe. Esse ensaio ainda deduz que a junção entre o uso de estatina e os inibidores de PCSK9 diminuem o LDL-C em 54%-74% quando comparado à placebo e em 26%-46% quando comparado com a terapia com estatina mais ezetimiba. Contudo, é necessário frisar que os anticorpos inibidores de PCSK9 também funcionam eficazes em tratamentos independentes (Coppinger *et al.*, 2022).

No estudo DESCARTES, provou-se que o evolocumabe diminui os níveis de LDL-C em  $55,7\% \pm 4,2\%$  comparado ao placebo nos pacientes em terapia de base de dieta apenas. Essa redução é importante para aqueles intolerantes a estatinas ou incapazes de atingir as metas de LDL-C com estatinas ou ezetimiba (Coppinger *et al.*, 2022).

Um estudo chinês importante na área dos inibidores da PCSK9, o BERSON, incluiu 451 pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia e em tratamento com atorvastatina. Eles foram divididos em 3 grupos, a um deles foi administrado placebo e aos outros, duas dosagens diferentes de evolocumabe, 420mg por mês ou 140 mg a cada duas semanas. O resultado após 12 semanas foi uma redução significativa do LDL no grupo que utilizou o evolocumabe, com valores entre 74.8%–85% menores que os iniciais (Giglio *et al.*, 2023).

*O Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk* - o estudo FOURIER – também foi um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multinacional envolvendo 27.564 pacientes randomizados no período entre fevereiro de 2013 e junho de 2015 em 1.242 locais em 49 países. O objetivo deste ensaio foi testar a eficácia clínica e a segurança do evolocumabe quando adicionado à terapia com estatina de alta ou moderada intensidade em pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica clinicamente evidente. A duração mediana do acompanhamento foi de 26 meses e o estudo mostrou que a redução percentual nos níveis de LDL-C com evolocumabe (140 mg a cada 2 semanas ou 420 mg a cada mês) foi de 60%, de um valor basal mediano de 92 mg/dL para 30 mg/dL (Barale *et al.*, 2021).

Paralelamente, o tratamento com evolocumabe reduziu significativamente em 15% o risco do desfecho primário (eventos cardiovasculares maiores, MACE), com benefícios também em pacientes com diabetes, síndrome metabólica ou acidente vascular cerebral isquêmico prévio. Além disso, de todo o grupo tratado, 0,3% dos pacientes apresentaram produção de anticorpos de ligação contra o evolocumabe, mas não neutralizantes (Barale *et al.*, 2021).

Já o estudo ORION 11 avaliou a eficácia do inclisiran no tratamento de pacientes com doença cardíaca aterosclerótica, hipercolesterolemia familiar e diabetes, com um LDL maior que 70 mg/dl. 78,6% deles estava em tratamento com estatinas, o número de participantes foi 1617 pessoas e a duração 510 dias. Eles foram divididos em um grupo placebo e outro que recebeu uma dose de 300mg de Inclisiran, nos dias 1, 90, 270, 450 e 510. A redução no LDL dos participantes que receberam o medicamento em relação ao grupo placebo foi de 49,9% (Albosta *et al.*, 2023).

O uso dos inibidores da PCSK9, em comparação com as estatinas, apresenta um baixo índice de efeitos colaterais. Os pacientes tratados apenas com as estatinas não respondem tão bem a redução da lipoproteína, mesmo em doses elevadas. Além disso, reações adversas podem ser observadas geralmente em pacientes com idade avançada, fragilidade, fatores genéticos,



comorbidades e aqueles com intolerância a esse tipo de medicamento. Os efeitos adversos mais relatados são, sintomas musculares, náuseas, dispepsia, dor de cabeça e miopatia quando em doses altas, afetando de maneira negativa a qualidade de vida dos pacientes (Voutyritsa *et al.*, 2021).

No entanto, já em relação aos inibidores da PCSK9, outro estudo revelou que seu perfil de segurança e tolerabilidade é excelente, especialmente para pacientes hipercolesterolêmicos ou aqueles que não respondem ou toleram o tratamento com estatina de forma ideal. Apenas alguns pacientes apresentaram reações leves no local da injeção (Seidah; Prat, 2022).

Em uma revisão mais abrangente sobre os inibidores da PCSK9, avaliou-se que as reações, em especial a presença de inflamação, no local da injeção foram o único evento adverso significativamente maior no grupo evolocumabe em comparação ao grupo placebo, sendo essas, reações leves (Coppinger *et al.*, 2022).

Contudo, em dados de ensaios clínicos, surgiram as primeiras hipóteses de potenciais efeitos adversos na cognição, pois o colesterol é um componente integral da membrana celular e da mielina do sistema nervoso central (SNC), desempenhando um papel determinante no desenvolvimento cerebral. Por tal órgão possuir aproximadamente 25% do colesterol de todo o corpo, surgiu assim um possível risco hipotético de efeitos adversos no SNC pelo uso dessas terapias hipolipemiantes. Inicialmente, havia uma suspeita de que os fármacos, estatinas, ezetimiba e inibidores da PCSK9, estivesse ligado a déficits neurocognitivos, por conta dessa redução dos níveis de LDL. Apesar disso, não foram encontradas evidências de disfunção cognitiva decorrente dessas medicações (Gaudet *et al.*, 2022).

Por fim, estudos EBBINGHAUS e ODYSSEY corroboram para demonstrar a não associação entre os distúrbios neurocognitivos e a diminuição de LDL-C. Fortes evidências vêm do estudo prospectivo, randomizado e controlado por placebo EBBINGHAUS, que adicionou evolocumabe à terapia com estatinas em pacientes, usando a *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery* (CANTAB) para avaliar a função cognitiva. O estudo não mostrou diferenças significativas na função cognitiva entre os grupos ao longo de 76 semanas. Já nos estudos de ODYSSEY foi visto que mesmo níveis abaixo de 25 mg/dL de LDL-C não foram associados a eventos adversos neurocognitivos. Logo, pelos estudos analisados, o tratamento por meio da redução significativa de LDL-C é geralmente bem tolerado, sem demonstrar efeitos na função cognitiva ao longo do tratamento (Janik *et al.*, 2021).

Embora os medicamentos alirocumabe (Praluent) e evolocumabe (Repatha) tenham se destacado pela eficácia na redução dos níveis de LDL-C, um empecilho para a aplicação prática

desses inibidores de PCSK9 é o alto preço, estimado em mais de \$14.000 por paciente por ano. Em um cenário de saúde cada vez mais preocupado com a gestão de custos, tanto médicos quanto planos de saúde e a sociedade em geral estão se questionando sobre como gerenciar de forma eficiente essa nova e cara classe de medicamentos (McDonagh *et al.*, 2016).

Além das incertezas sobre os resultados a longo prazo, a determinação do papel desses medicamentos na terapia para a hipercolesterolemia é crucial, principalmente considerando seu alto custo anual estimado em cerca de \$14.000. Modelos econômicos podem fornecer alguma orientação, mas são limitados pela falta de evidências sólidas sobre os resultados de saúde desses tratamentos (McDonagh *et al.*, 2016).

Um recente modelo econômico, que assumiu certos benefícios cardiovasculares, estimou uma razão de custo-efetividade de \$681.000 por ano de vida ajustado pela qualidade (QALY) para pacientes com hipercolesterolemia familiar e \$557.000 para aqueles com doença cardiovascular estabelecida e LDL-C acima de 70 mg/dL. Esses valores estão bem acima do limite típico de custo-efetividade, que varia de \$50.000 a \$100.000 por QALY. De acordo com essas análises, para que os medicamentos sejam considerados custo-efetivos, seu preço deveria ser reduzido para cerca de \$3.600 por ano, muito abaixo do valor atual de aproximadamente \$14.000 (McDonagh *et al.*, 2016).

#### **4 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Evidencia-se, portanto, que a administração dessas medicações inibidoras da proteína PCSK9 atuam, de forma eficiente, no controle dos níveis de LDL no organismo humano. Desse modo, é importante que o uso desses fármacos seja considerado para pacientes intolerantes às estatinas, ou que necessitam de um tratamento complementar por conta de respostas insuficientes, sejam aqueles portadores de hipercolesterolemia familiar ou os acometidos por um quadro de hipercolesterolemia refratária aos esquemas tradicionais de tratamento.

Somado a isso, um incentivo ao uso desses medicamentos ocorre em razão dos mínimos efeitos colaterais observados em pacientes que utilizaram os inibidores da PCSK9 em comparação com as estatinas, amplamente utilizadas no tratamento das dislipidemias. Todavia, o alto custo associado a esses se torna um empecilho à disseminação dessa forma de tratamento, além da baixa disponibilidade na forma oral.

Assim, conclui-se que o desenvolvimento futuro de novas formulações dos medicamentos nessa via de administração e a popularização dessa medicação a partir da

redução dos custos de produção e venda podem representar um importante avanço no controle das doenças cardiovasculares e da hipercolesterolemia.

## REFERÊNCIAS

AHANGARI, N. *et al.* Molecular aspects of hypercholesterolemia treatment: current perspectives and hopes. **Annals of Medicine**, v. 50, ed. 4, 2018.

ALBOSTA, M. S. *et al.* Inclisiran: A New Strategy for LDL-C Lowering and Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. **Vascular health and risk management**, v. 19 p.421-431, 2023.

BARALE, C. *et al.* PCSK9 Biology and Its Role in Atherothrombosis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 11, 2021.

CATAPANO, A.L.; PIRILLO, A.; NORATA, G.D. Anti-PCSK9 antibodies for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia: patient selection and perspectives. **Vascular Health and Risk Management**, v. 13, p. 343-351, 2017.

COPPINGER, C. *et al.* Comprehensive Review of PCSK9 Inhibitors. **Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutic**, v. 27, p. 107424842211001, 2022.

GAUDET, D. *et al.* Cognitive function with evolocumab in pediatric heterozygous familial hypercholesterolemia. **Journal of clinical lipidology**, v. 16, ed. 5, p. 676-684, 2022.

GIGLIO R. V. *et al.* Treatment with Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Inhibitors (PCSK9): Current Evidence for Expanding the Paradigm? **Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics**, v. 28, p. 1-13, 2023.

HUMMELGAARD, S. *et al.* Targeting PCSK9 to tackle cardiovascular disease. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 249, 2023.

JANIK, M. J. *et al.* Alirocumab treatment and neurocognitive function according to the CANTAB scale in patients at increased cardiovascular risk: A prospective, randomized, placebo-controlled study. **Atherosclerosis**, v. 331, p. 20-27, 2021.

MCDONAGH M. *et al.* A Systematic Review of PCSK9 Inhibitors Alirocumab and Evolocumab. **Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy**, v. 22, n. 6, p. 641-653q, 2016.

KOH, K. K. *et al.* A randomized trial evaluating the efficacy and safety of alirocumab in South Korea and Taiwan (ODYSSEY KT). **Journal of Clinical Lipidology**, v. 12, n. 1, p. 162-172, 2017.

SEIDAH, N. G; PRAT, A. The Multifaceted Biology of PCSK9. **Endocrine Reviews**, v. 43, ed. 3, p. 558-582, 2022.

SCHULZ, R.; SCHLÜTER, KD; LAUFS, U. Molecular and cellular function of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9). **Basic Research in Cardiology**, v. 110, n. 4, 2015.



VOUTYRITSA, E. *et al.* PCSK9 Antibody-based Treatment Strategies for Patients With Statin Intolerance. **In vivo**, v. 35, ed.1, p. 61-68, 2021.

