

Diana Marina Soares Lourenço

Silenciamento de genes para o tratamento da hipercolesterolemia

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2024

Diana Marina Soares Lourenço

Silenciamento de genes para o tratamento da hipercolesterolemia

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2024

Diana Marina Soares Lourenço

Silenciamento de genes para o tratamento da hipercolesterolemia

Atesto da originalidade do trabalho,

(Diana Marina Soares Lourenço)

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas, sob a orientação da Professora Doutora Adriana Pimenta e da coorientação da Professora Doutora Rita Catarino.

Porto, 2024

Resumo

As doenças cardiovasculares (DCV) são uma das principais causas de morte nos países desenvolvidos, sendo a dislipidemia um dos principais fatores de risco cardiovascular. As estatinas constituem uma classe importante da terapia farmacológica da hipercolesterolemia dada a sua eficácia bem documentada na redução da morbidade e da mortalidade cardiovasculares. No entanto, esta terapêutica mostra-se insuficiente para normalizar os níveis lipídicos de alguns doentes e outros não a toleram devido aos seus efeitos adversos.

O inclisiran, uma pequena molécula de RNA de interferência (siRNA) que promove o silenciamento pós-transcricional da pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9), surgiu como uma nova estratégia para a redução do colesterol e risco cardiovascular. Este siRNA sintético de ação prolongada tem como alvo a produção hepática de PCSK9 e, conseqüentemente, causa uma redução nas concentrações de C-LDL. Os estudos clínicos, especialmente os ensaios de fase III ORION-10 e ORION-11, demonstraram que o inclisiran reduz significativamente os níveis de C-LDL em aproximadamente 50% em comparação ao placebo. Estes ensaios também destacaram a sua eficácia sustentada com um regime de administração semestral, o que pode melhorar significativamente a adesão ao tratamento.

Em termos de segurança, os ensaios clínicos indicaram que este possui um perfil de segurança favorável. Os efeitos adversos mais comuns relatados foram reações no local da injeção, que geralmente foram leves e transitórias. Não foram observadas diferenças significativas na incidência de eventos adversos graves entre os grupos tratados com inclisiran e placebo.

Já os resultados preliminares indicaram uma redução de aproximadamente 24% nos eventos adversos cardiovasculares *major* (MACE) em pacientes tratados com inclisiran em comparação com aqueles que receberam placebo. Esta potencial redução de MACE é um indicador promissor de que o inclisiran não só reduz os níveis de C-LDL, como também pode impactar positivamente na redução do risco cardiovascular.

Palavras-chave: aterosclerose; hipercolesterolemia; PCSK9; siRNA; inclisiran; doenças cardiovasculares

Abstract

Cardiovascular diseases (CVD) are one of the leading causes of death in developed countries and dyslipidaemia is one of the main cardiovascular risk factors. Statins are an important class of pharmacological therapy for hypercholesterolemia due to their well-documented efficacy in reducing cardiovascular morbidity and mortality. However, this therapy proves to be insufficient to normalise lipid levels in some patients and others cannot tolerate it due to its adverse effects.

Inclisiran, a small interfering RNA molecule (siRNA) that promotes post-transcriptional silencing of the pro-protein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9), has emerged as a new strategy for reducing cholesterol and cardiovascular risk. This long-acting synthetic siRNA targets the hepatic production of PCSK9 and consequently causes a reduction in LDL-C concentrations. Clinical studies, especially the phase III ORION-10 and ORION-11 trials, have shown that inclisiran significantly reduces LDL-C levels by approximately 50 per cent compared to placebo. These trials also highlighted its sustained efficacy with a six-monthly administration regime, which can significantly improve adherence to treatment.

In terms of safety, clinical trials have indicated that it has a favourable safety profile. The most common adverse effects reported were injection site reactions, which were generally mild and transient. There were no significant differences in the incidence of serious adverse events between the groups treated with inclisiran and placebo.

Preliminary results indicated a reduction of approximately 24 per cent in adverse cardiovascular major (MACE) events in patients treated with inclisiran compared to those who received placebo. This potential reduction in MACE is a promising indicator that inclisiran not only reduces LDL-C levels, but may also have a positive impact on reducing cardiovascular risk.

Keywords: atherosclerosis; hypercholesterolaemia; PCSK9; siRNA; inclisiran; cardiovascular diseases

Silenciamento de genes para o tratamento da hipercolesterolemia

Dedicado à minha família.

Agradecimentos

A realização da presente tese de mestrado, não teria sido possível, sem a colaboração e apoio de diversas pessoas e instituições, por este motivo é importante exprimir os meus sinceros agradecimentos a todos que contribuíram direta ou indiretamente para que esta etapa se tornasse realidade. À Universidade Fernando Pessoa e aos docentes do meu curso pelo apoio e pela elevada qualidade do ensino oferecido. À minha orientadora, Doutora Adriana Pimenta, pela sua orientação, apoio e disponibilidade. Agradeço de igual forma à Doutora Rita Catarino pela coorientação e pelos conhecimentos transmitidos. A todos os meus amigos, agradeço a amizade e o carinho que sempre me disponibilizaram. Aos meus colegas de curso e de mestrado com quem partilhei ideias, conhecimentos e experiências ao longo deste percurso. E por último, um agradecimento muito especial aos meus pais e à minha irmã, pelo apoio incondicional e por me incentivarem e demonstrarem interesse pelo meu trabalho.

Índice geral

Resumo.....	v
Abstract	vi
Agradecimentos	viii
Índice de figuras	xi
Índice de tabelas	xii
Lista de abreviaturas e acrónimos.....	xiii
I. Introdução	1
1.1. Motivação.....	3
1.2. Objetivos	4
1.3. Metodologia	4
II. Doenças cardiovasculares e aterosclerose	6
2.1. Metabolismo lipoproteico	11
2.1.1. O papel da PCSK9 no metabolismo dos lípidos	14
2.2. Hipercolesterolemia	17
2.3. Causas da hipercolesterolemia	18
2.3.1. Mutações no gene PCSK9	19
2.4. Classificação da hipercolesterolemia.....	20
2.5. Tratamento da hipercolesterolemia.....	22
2.5.1. Tratamento não farmacológico	24
2.5.2. Tratamento farmacológico.....	25
III. Inclisiran	29
3.1. Estrutura química.....	30
3.2. Mecanismo de ação.....	32
3.3. Farmacocinética.....	33
3.4. Dose e forma de administração	34
3.5. Efeitos adversos.....	35
3.6. Indicações e Contraindicações	36

3.7. Considerações sobre o acesso e custos	38
3.8. Avaliação de eficácia e segurança	39
3.8.1. Ensaios de Fase I.....	40
i. Ensaio clínico NCT02314442.....	40
ii. ORION-6	40
iii. ORION-7	41
iv. ORION-12	42
3.8.2. Ensaios de Fase II.....	43
i. ORION-1	43
ii. ORION-2	44
iii. ORION-3	45
3.8.3. Ensaios de Fase III	46
i. ORION-5	46
ii. ORION-9	46
iii. ORION-10 e -11.....	47
iv. ORION-8	50
3.8.4. Outros estudos publicados	54
3.8.5. Ensaios clínicos em curso	58
IV. Conclusão	61
V. Bibliografia	63

Índice de figuras

Figura 1- Progressão típica da aterosclerose em humanos, adaptado de (Zhao <i>et al.</i> , 2020)	9
Figura 2- Metabolismo e regulação do colesterol, adaptado de (Caponio <i>et al.</i> , 2021).....	13
Figura 3- Função da PCSK9 em diferentes órgãos, adaptado de (Ahamad <i>et al.</i> , 2022a)	15
Figura 4- O papel da PCSK9 no metabolismo dos lípidos, adaptado de (Nishikido, 2023).....	16
Figura 5- Estrutura química do inclisiran nos hepatócitos, adaptado de (Migliorati <i>et al.</i> , 2022)	31
Figura 6- Mecanismo de ação do inclisiran nos hepatócitos, adaptado de (Samuel <i>et al.</i> , 2023)	32
Figura 7- Esquema de administração do inclisiran	34
Figura 8- Linha do tempo e dos estudos relacionados ao inclisiran, adaptado de (Wilkinson <i>et al.</i> , 2024).	39

Índice de tabelas

Tabela 1- Tabela de objetivos de C-LDL com base nas Diretrizes ESC/EAS 2019.....	7
Tabela 2- Distúrbios na homeostase do colesterol causados por doenças genéticas, adaptado de (Luo <i>et al.</i> , 2020).	19
Tabela 3- Estratégias de intervenção para o tratamento da hipercolesterolemia, adaptado de (European Society of Cardiology, 2019).....	23
Tabela 4- Comparação das indicações de uso do inclisiran entre as autorizações da EMA e da FDA	37
Tabela 5- Resumo das características e resultados dos ensaios clínicos de fase III do inclisiran publicados.....	51

Lista de abreviaturas e acrónimos

ACAT2 - Acil-CoA: colesterol aciltransferase isoforma 2

Acetil-CoA - Acetilcoenzima A

ADA - *Antidrug antibodies*

Ago - Proteína Argonauta

Apo(a) - Apolipoproteína(a)

ApoA –I - Apolipoproteína A-I

ApoB - Apolipoproteína B

ASGPR - Recetores asialoglicoproteicos, do inglês *asialoglycoprotein receptors*

AVC - Acidente vascular cerebral

C-HDL - Colesterol de lipoproteínas de alta densidade

CICr - Clearance da creatinina

C-LDL - Colesterol de lipoproteínas de baixa densidade

C-não-HDL - Colesterol não HDL

CT - Colesterol total

CV - Cardiovasculares

C-VLDL - Colesterol de lipoproteína de densidade muito baixa

DCV - Doenças cardiovasculares

DCVA - Doença cardiovascular aterosclerótica

DNA - Ácido desoxirribonucleico, do inglês *deoxyribonucleic acid*

EAM - Enfarte agudo do miocárdio

EAS - Sociedade Europeia de Aterosclerose, do inglês *European atherosclerosis society*

EGF-A - Fator de crescimento epidérmico A, do inglês *Epidermal growth factor A*

EMA - Agência Europeia de Medicamentos, do inglês *European Medicines Agency*

ESC - Sociedade Europeia de Cardiologia, do inglês *European society of cardiology*

FDA - *Food and drug administration*

FR - Fatores de risco

GalNAc - N-acetilgalactosamina, do inglês *N-Acetylgalactosamine*

HDL - Lipoproteínas de alta densidade, do inglês *High density lipoprotein*

HF - Hipercolesterolemia familiar

HFHe - Hipercolesterolemia familiar heterozigótica

HFHo - Hipercolesterolemia familiar homozigótica

HMG-CoA redutase - 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA redutase

HP - Hipercolesterolemia poligénica

IDL - Lipoproteínas de densidade intermediária, do inglês *Intermediate density lipoproteins*

LDL - Lipoproteína de baixa densidade, do inglês *Low-density lipoproteins*

LDL-ox - Lipoproteínas de baixa densidade oxidadas, do inglês *Oxidized Low Density Lipoprotein*

LDLRAP - Proteína adaptadora do recetor de lipoproteínas de baixa densidade, do inglês *Low-density lipoprotein receptor adapter protein*

Lp(a) - Lipoproteína (a)

LPL - Lipoproteína lípase, do inglês *Lipoprotein lipase*

MACE – Eventos cardiovasculares adversos maiores, do inglês *Major adverse cardiovascular events*

mAbs - Anticorpos monoclonais

NARC-1 - *Neural apoptosis-regulated convertase 1*

NPC1L1 - Proteína Niemann-Pick tipo C1, do inglês *Niemann–Pick C1 protein*

PCSK9 - Pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9, do inglês *Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*

PCSK9i - Inibidores de PCSK9, do inglês *PCSK9 Inhibitors*

R-LDL - Recetores de lipoproteínas de baixa densidade

RISC - *RNA-induced silencing complex*

RNA - Ácido ribonucleico, do inglês *Ribonucleic acid*

RNA_m - RNA mensageiro

RNase - Ribonuclease

SC - Subcutânea

siRNA – Ácido ribonucleico de pequena interferência, do inglês *Small interfering RNA*

TEAEs - *Treatment emergent adverse events*

TESAEs - *Treatment-emergent serious adverse events*

VLDL-Lipoproteína de densidade muito baixa, do inglês *Very low-density lipoprotein*

I. Introdução

Em Portugal e nos países desenvolvidos as doenças cardiovasculares (DCV) continuam a ser uma das principais causas de mortalidade e morbidade (Bettencourt *et al.*, 2022), estimando-se que anualmente ocorram 17,9 milhões de mortes em todo o mundo. Destas mortes, mais de 80% foram atribuídas à doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA). Esta é causada pela acumulação de colesterol e de outras substâncias nas paredes arteriais, o que resulta no estreitamento e endurecimento das artérias, diminuindo o fluxo sanguíneo para o coração e para os outros órgãos. Em Portugal, a DCVA teve um impacto económico em 2016 de 1,9 mil milhões de euros, o que corresponde a 11% das despesas em saúde, já nos Estados Unidos entre 2017 e 2018 estima-se que teve um impacto económico de 378 mil milhões de dólares (Rosoff *et al.*, 2022; Ferreira *et al.*, 2023; Wilkinson *et al.*, 2023).

Ao longo das últimas décadas, foram identificados diversos fatores de risco (FR) fortemente associados ao desenvolvimento de DCV. Esses fatores são características biológicas ou comportamentais presentes num indivíduo, que aumentam a probabilidade de desenvolver DCV. Além da idade e dos antecedentes familiares de DCV prematura, os principais FR incluem tabagismo, dieta inadequada, inatividade física, obesidade, hipertensão arterial, dislipidemias, diabetes e consumo excessivo de álcool (Mendes, 2023).

A dislipidemia é uma doença metabólica crónica com várias etiologias, que se define por uma concentração anormal de lípidos, por elevadas concentrações de colesterol total (CT), colesterol de lipoproteínas de baixa densidade (C-LDL), triglicédeos ou por uma baixa concentração plasmática de colesterol de lipoproteínas de alta densidade (C-HDL), ou ainda uma combinação destas características (Pirillo *et al.*, 2021; Sindi, 2023).

Como já referenciado, a dislipidemia contribui significativamente para o desenvolvimento e para a progressão das DCV e a hipercolesterolemia, os níveis elevados de CT ou de C-LDL é um dos principais fatores da DCVA. A sua prevalência varia de região para região, com valores mais elevados na Europa e na América, o que

evidência a importância global da gestão desta dislipidemia. A redução do C-LDL é uma estratégia consensual para reduzir o risco de DCVA (Olatunji *et al.*, 2024).

A pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) é uma proteína predominantemente expressa no fígado, sendo um alvo terapêutico promissor no tratamento da hipercolesterolemia devido ao seu papel no metabolismo lipídico e na regulação dos níveis de colesterol plasmático (Lamb, 2021). Esta proteína desempenha um papel regulador na degradação dos receptores de lipoproteínas de baixa densidade (R-LDL) presentes na superfície das células hepáticas. Ao se ligar aos R-LDL, a PCSK9 promove a sua degradação nos lisossomas, resultando na diminuição do número de receptores disponíveis para a remoção do C-LDL da circulação. A inibição da PCSK9 apresenta, portanto, a capacidade de aumentar a expressão dos R-LDL, contribuindo para a redução dos níveis de C-LDL (Zhang *et al.*, 2023).

Dado o papel desta proteína, foram sugeridas intervenções farmacológicas que visam diretamente a inibição da PCSK9 (Raschi *et al.*, 2023). Existem duas abordagens atualmente disponíveis: os anticorpos monoclonais (mAbs) e o inclisiran, uma molécula sintética de ácido ribonucleico de interferência (siRNA). Os anticorpos monoclonais, a terapêutica concebida previamente ao inclisiran, conectam-se à PCSK9 e bloqueiam a interação desta com os R-LDL. Por outro lado, o inclisiran, um siRNA, silencia a expressão do gene PCSK9 nas células hepáticas, inibindo, assim, a produção e libertação de PCSK9 (Rosoff *et al.*, 2022; Ray *et al.*, 2023b).

O inclisiran, que tem mostrado um bom perfil de segurança, pode ser uma estratégia, para se obter um adequado controlo da hipercolesterolemia (Ferreira *et al.*, 2023). Vários estudos, incluindo o ensaio clínico de extensão aberto de 6,8 anos, ORION-8, demonstraram que uma dosagem semestral de 300 mg inclisiran reduz os níveis de C-LDL em 49,4 %. O estudo envolveu 3.274 pacientes com DCVA ou risco equivalente, tais como, indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 e hipercolesterolemia familiar (HF) (Wright *et al.*, 2024).

1.1. Motivação

Atualmente, são diversas as interações relacionadas com a Saúde Pública entre o farmacêutico comunitário e a população. Por este motivo, o seu conhecimento técnico-científico aliado à acessibilidade e proximidade à população, coloca o profissional de Saúde numa posição de grande relevância para uma melhor consciencialização para a prevenção, deteção e resolução de problemas de Saúde Pública, como é o caso da hipercolesterolemia. A escolha deste tema é motivada pelo reconhecimento da relevância da saúde cardiovascular e pela necessidade de intervenções precoces e eficazes, nas quais o farmacêutico tem um papel fundamental na prevenção de doenças crónicas e na promoção da saúde.

A literatura científica tem demonstrado que os farmacêuticos são mais frequentemente procurados para uma melhor gestão da doença, deste modo o seu papel é fulcral na educação do doente, aconselhamento terapêutico e identificação de situações que requerem intervenção médica (Ordem farmaceuticos, 2024).

A intervenção ativa do farmacêutico na promoção de uma otimização e resolução face aos problemas associados à hipercolesterolemia é crucial no acompanhamento e gestão dos pacientes, incluindo o aconselhamento sobre a medicação adequada, estilo de vida e adesão ao tratamento e em outros casos na orientação da terapêutica farmacológica. Este profissional assume-se como um membro integrante da equipa de saúde para a promoção da saúde cardiovascular e também na prevenção de possíveis complicações associadas à hipercolesterolemia. Além disso, os farmacêuticos desempenham um papel fundamental na monitorização da eficácia e segurança dos tratamentos. Estão aptos a identificar interações medicamentosas, ajustar doses quando necessário e fornecer informações claras sobre os efeitos colaterais dos medicamentos. Esta monitorização contínua é essencial para garantir que os pacientes obtenham os melhores resultados possíveis de seus tratamentos.

Os farmacêuticos têm também a oportunidade de contribuir para a Saúde Pública por meio de campanhas de educação em saúde. Podem organizar *workshops*, palestras e outras atividades educativas que visam aumentar a consciencialização sobre a hipercolesterolemia, os seus fatores de risco e as medidas preventivas que podem ser adotadas. Essas atividades educacionais são fundamentais para capacitar a população a tomar decisões informadas sobre sua saúde.

A acessibilidade dos farmacêuticos nas farmácias comunitárias torna-os um recurso valioso para a triagem inicial e a orientação sobre quando buscar atendimento médico especializado. Podem realizar medições de colesterol e fornecer orientação sobre mudanças no estilo de vida, como dieta e exercício físico, que são essenciais para o controle da hipercolesterolemia.

Em suma, o farmacêutico é um elo crucial na cadeia de cuidados de saúde, incluindo na gestão da hipercolesterolemia. A sua experiência técnica, combinada com a proximidade ao público, permite-lhes desempenhar um papel vital na prevenção, deteção e manuseio dessa condição. A colaboração com outros profissionais de saúde e a atuação proativa na educação e monitorização dos pacientes reforçam a importância do farmacêutico na promoção da saúde cardiovascular e na prevenção de complicações graves, contribuindo significativamente para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes.

1.2. Objetivos

Consideram-se os principais objetivos resumir os dados relevantes sobre a utilização clínica do inclisiran e as recomendações, adaptadas à realidade portuguesa, sobre o perfil de doentes que mais podem beneficiar desta terapêutica. Para a prossecução destes objetivos será interpretada a informação mais recente dos ensaios clínicos que apontam evidências para os benefícios decorrentes da utilização deste fármaco, bem como os possíveis efeitos adversos e questões de segurança associados ao seu uso.

1.3. Metodologia

Para garantir uma avaliação abrangente dos ensaios clínicos que investigam a eficácia e segurança da tecnologia de siRNA na terapêutica da hipercolesterolemia, foi elaborada uma estratégia de pesquisa exaustiva. Este processo reuniu evidências representativas das pesquisas mais recentes e pertinentes até setembro de 2024. As principais bases de dados eletrónicas utilizadas incluíram *PubMed*, *B-on*, *Science Direct*, *ClinicalTrials.gov*, Sociedade Portuguesa de Cardiologia, e *Google Scholar*. O processo de busca envolveu a aplicação de termos do *Medical Subject Headings* (MeSH) e combinações de palavras-chave, com termos de busca principais como “atherosclerosis”, “hypercholesterolaemia”, “PCSK9”, “siRNA” e “inclisiran”.

Para assegurar a rigorosa seleção dos ensaios clínicos para esta revisão, foram definidos critérios específicos de inclusão e exclusão, focando os aspetos críticos da eficácia e segurança do inclisiran no tratamento da hipercolesterolemia.

Foram considerados os estudos que avaliam o inclisiran no tratamento da hipercolesterolemia. Incluíram-se os que tinham objetivos de pesquisa específicos, alinhados com a avaliação da segurança e eficácia do inclisiran, e os estudos que envolviam seres humanos, para garantir a aplicação à prática clínica. Para assegurar uma análise ampla, apenas foram considerados os estudos com artigos de texto completo disponíveis e publicados em revistas com revisão por pares.

Estudos anteriores a 2019 foram excluídos para garantir a avaliação das evidências mais recentes, salvo exceções de artigos científicos mais antigos que se revelaram significantes para a contextualização. Foram também excluídos todos os artigos em que não foi possível aceder ao texto integral.

Esta metodologia foi concebida para fornecer uma análise detalhada e crítica das evidências disponíveis sobre a eficácia e segurança do inclisiran no tratamento da hipercolesterolemia, facilitando uma melhor compreensão e aplicação clínica desta terapia inovadora.

Dos artigos pesquisados, foram analisados 138, dos quais 47 foram descartados por não fornecerem informações relevantes para o desenvolvimento deste trabalho. Foram citados 89 artigos científicos e também se recorreu a 2 livros de texto.

II. Doenças cardiovasculares e aterosclerose

As DCV são alterações que afetam o coração e os vasos sanguíneos, englobando diversas patologias cardíacas, cerebrovasculares e a doença arterial periférica. Estas condições podem ser agudas, como o enfarte do miocárdio (EAM) e os acidentes vasculares cerebrais (AVC), ou crônicas, como a insuficiência cardíaca e a fibrilação atrial. As DCV são a principal causa de morte globalmente, acarretando significativos encargos para a saúde e a economia, que continuam a aumentar (Mendes, 2023).

A DCVA tem sua origem na aterosclerose, um processo caracterizado pela formação de lesões fibrolipídicas nas artérias. Essas lesões estão presentes de forma subclínica em cerca de 63% dos adultos entre os 40 e 54 anos. Dependendo da localização arterial afetada, a aterosclerose pode manifestar-se através de eventos clínicos como morte súbita, EAM, AVC isquêmico, claudicação intermitente ou até mesmo gangrena (Ferreira *et al.*, 2023).

Vários estudos correlacionam a hipercolesterolemia com desfechos clínicos desfavoráveis, isto é, quanto maior for o aumento da quantidade de lípidos presentes no sangue, maior será o risco cardiovasculares (CV). Também foi demonstrado que a hipercolesterolemia vai levar ao aumento da concentração de neutrófilos e monócitos em circulação que acabam por aglomerar nas lesões levando ao aumento da aterosclerose, contribuindo para o aumento do risco de DCVA (Libby, 2021; Mercep *et al.*, 2022; Rozanski *et al.*, 2022).

Por esta razão, a redução dos níveis de C-LDL é uma abordagem farmacológica estabelecida e eficaz para reduzir o risco de DCVA e prevenir outras DCV. As atuais diretrizes recomendam parâmetros de C-LDL baseados no risco, com o intuito de manter concentrações mais baixas de C-LDL a longo prazo para os doentes com maior risco de futuros eventos relacionados com DCVA (Civeira *et al.*, 2022; Luo *et al.*, 2023).

Em agosto de 2019, a Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC)/ Sociedade Europeia de Aterosclerose (EAS) atualizou as orientações para incorporar uma abordagem mais agressiva com novos objetivos mais baixos para a redução da lipoproteína de baixa densidade (LDL). A tabela 1 sintetiza as orientações da ESC/EAS de 2019 para a gestão do C-LDL em diferentes categorias de risco cardiovascular. Os objetivos são mais

agressivos para pacientes de muito alto risco e incluem recomendações específicas para o uso de inibidores de PCSK9 (PCSK9i) em casos onde os objetivos de C-LDL não são alcançados com a terapia máxima tolerada de estatinas (Gallego-Colon *et al.*, 2020; Grzesk *et al.*, 2022).

Tabela 1- Tabela de objetivos de C-LDL com base nas Diretrizes ESC/EAS 2019

Categoria de Risco	Objetivo de Redução de C-LDL	C-LDL Alvo	População Alvo
Risco Muito Elevado	Redução $\geq 50\%$ a partir da linha de base	<55 mg/dl (1,4 mmol/l)	Inclui pacientes com DCVA documentada, DM com lesão de órgão-alvo, DRC grave (<30 ml/min/1,73 m ²). Em pacientes que não atingem o objetivo com estatina e ezetimiba nas doses máximas toleradas, recomenda-se adicionar PCSK9i. Para pacientes com SCA, considerar PCSK9i se o objetivo não for alcançado em 4-6 semanas.
Risco Muito Elevado (após 2º evento vascular)	Redução $\geq 50\%$ a partir da linha de base	<40 mg/dl (1,0 mmol/l)	Pacientes que experimentam um segundo evento vascular (EAM, AVC, revascularização) dentro de 2 anos sob terapia com estatina em dose máxima tolerada.
Risco Elevado	Redução $\geq 50\%$ a partir da linha de base	<70 mg/dl (1,8 mmol/l)	Inclui pacientes com fatores de risco acentuadamente elevados (CT >8 mmol/l, LDL-C >4,9 mmol/l, PA $\geq 180/110$ mmHg), HF sem outros fatores de risco <i>major</i> , DM sem lesão de órgão-alvo com duração ≥ 10 anos ou outros fatores de risco adicionais, DRC moderada (TFGe 30-59 ml/min/1,73 m ²).
Risco Moderado	-	<100 mg/dl (2,6 mmol/l)	Inclui pacientes jovens com DM (DMT1 <35 anos, DMT2 <50 anos) com duração <10 anos e sem outros fatores de risco.

Risco Baixo	-	<115 mg/dl (3,0 mmol/l)	Pacientes com um SCORE calculado <1% para risco de DCV fatal em 10 anos.
------------------------	---	----------------------------	--------------------------------------------------------------------------

CT= colesterol total; DM= diabetes mellitus; DRC= doença renal crónica; PA= pressão arterial; PCSK9i=inibidores da PCSK9; TFGe = taxa de filtração glomerular estimada; SCA = síndrome coronária aguda; SCORE = *Systematic Coronary Risk Estimation*;

Todavia, em Portugal, o estudo DYSIS (*Dyslipidemia International Study-Portugal*) demonstrou que 63% dos portugueses não atingem os valores recomendados de C-LDL. Existem múltiplos fatores que podem explicar este mau controlo dos valores de C-LDL, tais como a má adesão à terapêutica, a inércia clínica, a variabilidade interindividual e a eficácia limitada da terapêutica atual (Fontes-Carvalho *et al.*, 2019).

A aterosclerose é uma doença crónica sistémica, que se define pela acumulação de lípidos e linfócitos nas paredes vasculares com uma ação inflamatória, que envolve múltiplos tipos de células e citocinas. Esta patologia pode causar danos no endotélio, anomalias lipídicas, provocando a ativação do sistema imunitário, a transformação de monócitos em macrófagos e a proliferação de células do músculo liso vascular, o que pode conduzir a trombose (Soehnlein *et al.*, 2013; Rogula *et al.*, 2021).

Resumidamente (Figura 1), a patogénese da aterosclerose é iniciada pela acumulação de lipoproteínas (principalmente LDL) no subendotélio ou na íntima. À medida que os triglicéridos são hidrolisados, as lipoproteínas encolhem e são subsequentemente enriquecidas em colesterol. Estas partículas de lipoproteínas mais pequenas são capazes de atravessar a parede arterial, onde são facilmente modificadas por oxidação, acetilação e agregação. Estas lipoproteínas alteradas vão, posteriormente, ativar a produção de citocinas pró-inflamatórias chamando os leucócitos para o local, acabando por serem capturadas por macrófagos ou células musculares lisas. A acumulação de colesterol vai transformar os macrófagos em células espumosas e induzem uma resposta inflamatória (Song *et al.*, 2021).

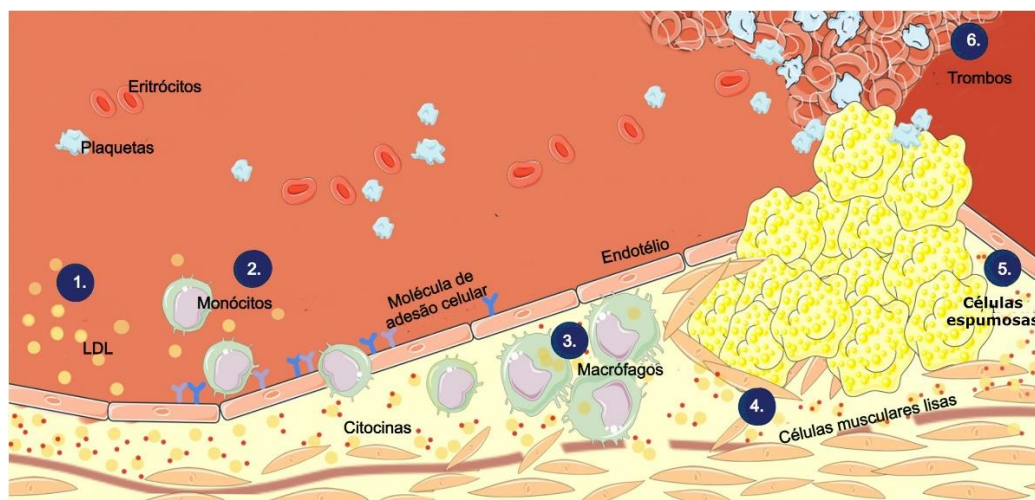


Figura 1- Progressão típica da aterosclerose em humanos, adaptado de (Zhao *et al.*, 2020)

Estas placas ateroscleróticas são constituídas por uma camada fibrosa e um núcleo lipídico, composto principalmente por lipoproteínas de baixa densidade oxidadas (LDL-ox). A estabilidade da placa depende principalmente da espessura da capa fibrosa, uma vez que a exposição do material do núcleo ao sangue pode desencadear a ativação plaquetária. Assim lesões estáveis têm um pequeno núcleo lipídico e uma capa fibrosa espessa, enquanto lesões vulneráveis têm a capa fibrosa relativamente fina e o núcleo lipídico grande. A rutura da camada fibrosa que cobre a placa de ateroma leva a formação de um trombo que vai ocluir o lúmen arterial e interromper o fluxo sanguíneo, fenómeno responsável pela maior parte da morbidade e mortalidade da aterosclerose (Zhao *et al.*, 2020; Di Costanzo *et al.*, 2023).

A importância da lipoproteína (a) (Lp(a)) na aterosclerose tem vindo a ser estudada. A Lp(a), sintetizada pelos hepatócitos, é constituída por uma fração semelhante à LDL ligada covalentemente à apolipoproteína(a) (Apo(a)). A porção semelhante à LDL contém um núcleo lipídico central constituído por ésteres de colesterol e triglicerídeos, um invólucro exterior de fosfolípidos e colesterol livre não esterificado, e uma apolipoproteína B (ApoB). A Apo(a) é altamente homóloga ao plasminogénio. De interesse específico é a capacidade única da Lp(a) para se ligar fortemente e transportar fosfolípidos oxidados, devido a possuir uma estrutura similar ao plasminogénio (Kim *et al.*, 2022).

Embora o papel fisiológico da Lp(a) não seja bem conhecido, parece desempenhar um papel protetor para os macrófagos e as plaquetas, levando à ativação da fibrina e à

cicatrização das lesões. Por outro lado, o aumento dos níveis plasmáticos de Lp(a) parece estar envolvido no desenvolvimento de aterosclerose, DCV e estenose aórtica (Martinez-Hervas *et al.*, 2019). Os níveis de Lp(a) no plasma são hereditários e predominantemente ditados pelo gene hereditário APOA (Ahamad *et al.*, 2022b). Dados epidemiológicos e genéticos apoiam a ideia de que a concentração sérica da Lp(a) acima dos 50 mg/dl (125 nmol/l) é considerada um fator de risco genético independente para DCV e estenose aórtica. Este risco deve-se não só aos efeitos pró-aterogênicos do componente semelhante à LDL da Lp(a), como também às ações pró-trombóticas e pró-inflamatórias mediadas pelo componente, semelhante ao plasminogênio, da Lp(a). A diminuição da síntese de Lp(a) está associada à diminuição da disponibilidade de ApoB e ao aumento dos R-LDL (Grzesk *et al.*, 2022; Parham *et al.*, 2022; Carugo *et al.*, 2023).

Uma opção habitual e razoável para os doentes em risco com Lp(a) elevada é um tratamento intensivo dos fatores de risco modificáveis, incluindo o C-LDL. A redução da Lp(a) só pode ser conseguida com alguns fármacos hipolipemiantes. Os inibidores da PCSK9 e o ácido nicotínico reduzem a Lp(a) em até 30%. Outra opção com uma redução mais intensa dos níveis circulantes de Lp(a) até 80% são os fármacos *antisense* que têm como alvo o gene LPA (Kim *et al.*, 2022).

A aterosclerose pode conduzir a insuficiência cardíaca, causada normalmente por cardiomiopatia isquêmica, EAM e/ou AVC, o que pode originar restrições da parte cognitiva, fala, e/ou mobilidade do paciente. Tais consequências traduzem-se em perda de autonomia do indivíduo. A doença arterial periférica vai diminuir a atividade o que pode levar a amputação de membros (Libby, 2021).

A aterosclerose precede toda a DCVA, por isso, o tratamento é dirigido de forma a interferir com a formação ou o crescimento de placas ateroscleróticas. A retenção de C-LDL e outras lipoproteínas contendo ApoB na parede arterial ao longo do tempo impulsiona o desenvolvimento da placa de ateroma através de um processo de oxidação, inflamação, necrose, fibrose e calcificação (Soffer *et al.*, 2022).

Estudos sugerem que no local da inflamação, as células do músculo liso vascular produzem grandes quantidades de PCSK9 em comparação com as células endoteliais. Para além disso, a LDL-ox está envolvida na regulação da expressão de PCSK9,

modulando a secreção de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-1 (IL-1), a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral (TNF- α) (Grzesk *et al.*, 2022). Estudos efetuados nos últimos anos confirmaram que a PCSK9 acelera o desenvolvimento da aterosclerose devido ao mecanismo associado ao aumento da concentração plasmática de C-LDL, mas também por influência direta nas células que constroem as paredes arteriais e as placas ateroscleróticas. A análise das vias metabólicas e das funções da PCSK9 nas paredes vasculares permite prever os efeitos anti ateroscleróticos potencialmente benéficos associados à utilização terapêutica dos PCSK9i (Maligłowska *et al.*, 2022).

2.1. Metabolismo lipoproteico

O colesterol compreende 20-40 % dos lípidos nas membranas plasmáticas dos animais e tem um impacto importante nas propriedades biofísicas das membranas lipídicas. O colesterol diminui a permeabilidade das membranas à água, aos íons, a pequenas moléculas neutras como a glicose e gases como o oxigênio, tornando estas membranas mais compactas. O colesterol é um elemento-chave na formação de jangadas lipídicas (em inglês, *lipid rafts*), que são regiões da membrana que consistem em colesterol densamente compactado. Estes domínios apresentam menos fluidez do que a membrana plasmática circundante e, são essenciais para a maioria das cascatas de sinalização associadas à membrana (De Geest *et al.*, 2023).

Este componente ambíguo das membranas celulares dos mamíferos, desempenha um papel indispensável na regulação da sua fluidez, permeabilidade e microestruturas. É também um precursor essencial para a síntese de ácidos biliares e hormonas esteroides. No entanto, o excesso de colesterol pode diminuir a fluidez da membrana, perturbar microdomínios da membrana, alterar a função das proteínas da membrana e, em última análise, levar à disfunção e morte celular, o que indica que o excesso de colesterol é tóxico (Song *et al.*, 2021).

As lipoproteínas são agregados macromoleculares que contêm lípidos e proteínas. Os constituintes lipídicos incluem colesterol livre e esterificado, triglicerídeos e fosfolípidos. Os componentes proteicos, conhecidos como apolipoproteínas ou apoproteínas, proporcionam estabilidade estrutural às lipoproteínas e também podem

funcionar como vínculos nas interações lipoproteína-recetor ou como cofatores em processos enzimáticos que regulam o metabolismo das lipoproteínas (Brunton *et al.*, 2011). Os lípidos hidrofóbicos, como os triglicéridos e os ésteres de colesterol, necessitam de um solvente para circularem num meio aquoso, como o sangue. Estes lípidos insolúveis são revestidos por um invólucro de lípidos mais polares e solúveis em água (apoproteínas, fosfolípidos e colesterol não esterificado) (Libby *et al.*, 2022).

As células epiteliais intestinais produzem as lipoproteínas designadas quilomícrons, a partir dos ácidos gordos dos triglicéridos e do colesterol provenientes da dieta. Os triglicéridos dos quilomícrons são hidrolisados pela lipoproteína lípase (LPL) e os ácidos gordos livres resultantes são captados e utilizados pelos tecidos periféricos. A interação entre os quilomícrons e a LPL requer a apoC-II como cofator absoluto (Brunton *et al.*, 2011). A absorção intestinal do colesterol da dieta é mediada pela proteína Niemann-Pick tipo C1 (NPC1L1), localizada na superfície apical dos enterócitos, sendo este colesterol da dieta incorporado nos quilomícrons (Luo *et al.*, 2020).

No fígado o colesterol, exógeno ou endógeno, é incorporado nas lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDLs), que são secretadas na corrente sanguínea (Figura 2). Após processamento na corrente sanguínea, as VLDLs geram LDL, que podem ser captadas pelas células periféricas através de endocitose mediada por recetores (Luo *et al.*, 2020).

O colesterol endógeno é sintetizado a partir da acetilcoenzima A (acetil-CoA) através de mais de 30 reações enzimáticas, o que faz desta via um processo que consome muito tempo e energia (Figura 2). O principal órgão que sintetiza o colesterol é o fígado, produzindo aproximadamente 1 g de colesterol por dia. A enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA redutase (HMG-CoA redutase) catalisa a conversão da HMG-CoA em mevalonato e desempenha um papel importante como enzima limitadora na via de síntese do colesterol (Sato, 2020).

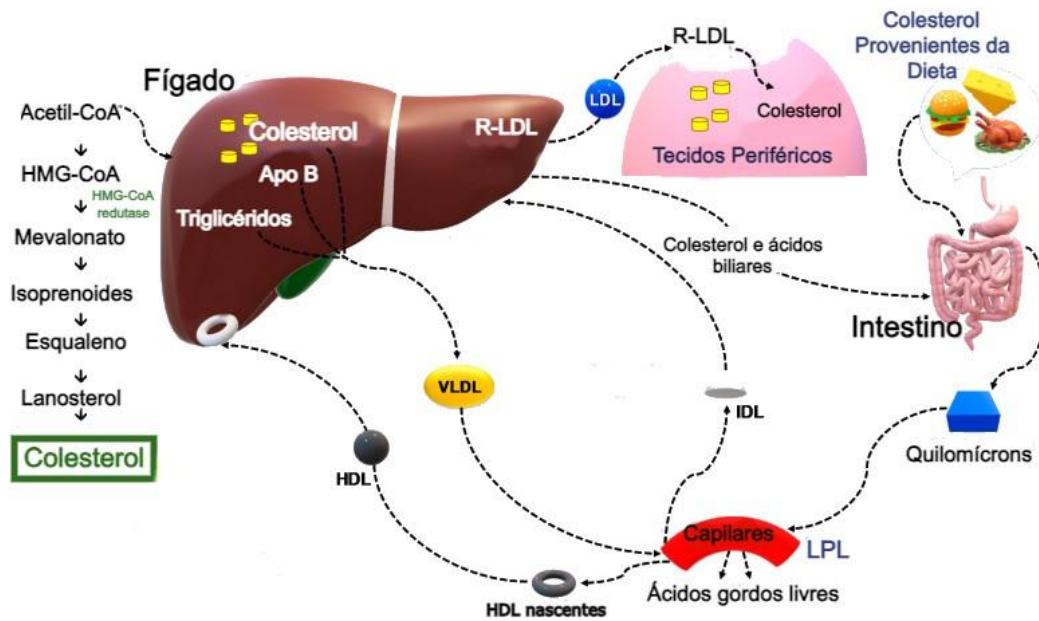


Figura 2- Metabolismo e regulação do colesterol, adaptado de (Caponio *et al.*, 2021).

No fígado, as moléculas de colesterol são esterificadas com ácidos gordos pela enzima acil-CoA:colesterol aciltransferase isoforma 2 (ACAT2), formando os ésteres de colesterol. Este passo fornece gotículas de lípidos que servem para armazenamento nos hepatócitos. Parte do colesterol é combinado com as VLDLs, que depois são secretadas para o sangue (Caponio *et al.*, 2021).

Após serem secretadas na circulação, as VLDLs passam por um processo de lipólise mediado pela LPL, que remove os triglicerídeos, resultando na formação de lipoproteínas de densidade intermediária (IDL). As IDL podem ser rapidamente captadas pelo fígado ou continuar a perder triglicerídeos para se converterem em LDL, que são ricas em colesterol e desempenham um papel crucial no transporte de colesterol para os tecidos periféricos (Feingold KR, 2024).

O colesterol excedente pode ser exportado para a apolipoproteína A-I (apoA-I), livre de lípidos ou pobre em lípidos, produzida pelo fígado, intestino e pâncreas através de mecanismos passivos ou ativos, para gerar as lipoproteínas de alta densidade (HDLs). As HDLs são depois transportadas dos tecidos periféricos para o fígado e o intestino, onde o colesterol é reciclado ou eliminado, assim como para os órgãos esteroidogénicos, onde é utilizado para gerar hormonas esteroides (Luo *et al.*, 2020).

O transportador ABCA1 vai regular a homeostase do colesterol intracelular, pois vai transferir o colesterol presente nas membranas para as partículas de HDL nascentes. Já o

transportador ABCG1 vai transportar o colesterol para as partículas HDL maduras. A destruição destes transportadores contribui para o incremento da aterosclerose e da leucocitose (Soehnlein *et al.*, 2013).

Os R-LDL estão presentes na principal via de eliminação do C-LDL, em condições fisiológicas normais o LDL circulante liga-se aos R-LDL presentes na superfície dos hepatócitos, e é internalizado nos hepatócitos através endocitose mediada por clatrina como um complexo recetor-ligante, sendo o complexo processado pelo sistema endossomal-lisossomal. O pH baixo no endossoma leva à dissociação do LDL do seu recetor, e o LDL é degradado no lisossoma, dando origem a colesterol esterificado e triglicéridos esterificados que são posteriormente transportadas para o citosol para desempenharem vários papéis dentro da célula enquanto o R-LDL retornará a superfície das células hepáticas para voltar a repetir o mesmo processo (Xu *et al.*, 2019; Samuel *et al.*, 2023).

2.1.1. O papel da PCSK9 no metabolismo dos lípidos

A concentração plasmática de C-LDL depende da dieta, da síntese endógena e da remoção das partículas LDL do sangue para o fígado. A recaptção de LDL pelo hepatócito depende do número de R-LDL. Um dos principais reguladores da disponibilidade hepática de R-LDL é a proteína PCSK9, por vezes designada por NARC-1 (do inglês, *neural apoptosis-regulated convertase 1*) (Grzesk *et al.*, 2022).

Embora a PCSK9 seja expressa principalmente no fígado, também se encontra noutros tecidos e órgãos com funções distintas (Figura 3). Por exemplo, a PCSK9 é expressa na parede vascular, no intestino, nos rins e no cérebro, onde foi sugerido que contribui para uma infinidade de funções, tais como o envolvimento na neurogénese e apoptose neural entre outras (Ahamad *et al.*, 2022a).

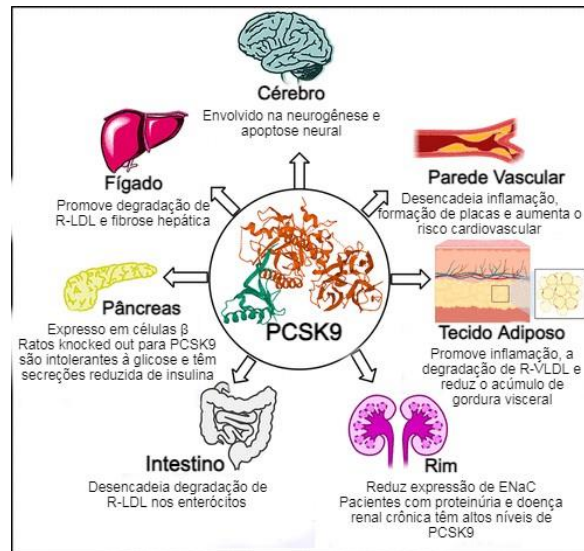


Figura 3- Função da PCSK9 em diferentes órgãos, adaptado de (Ahamad *et al.*, 2022a)

A PCSK9 é membro de uma família de serina proteases secretoras que desempenha um papel essencial na maturação proteolítica de várias proteínas secretoras, como neuropeptídeos, fatores de crescimento, citocinas e pró-hormonas. Os membros das PCSK clivam resíduos de aminoácidos e modulam a atividade das proteínas precursoras. Além disso, alguns membros da PCSK estão envolvidos na regulação da atividade de importantes moduladores do metabolismo lipídico (PCSK1, PCSK3, PCSK5, PCSK6 e PCSK9) (Castilla-Guerra *et al.*, 2019).

O gene PCSK9 localiza-se no cromossomo 1p32.3, apresenta 22-kb de comprimento, é composto por 12 exões e está sujeito a elevado número de polimorfismos, que promovem ganho ou perda de função e alterações na expressão da proteína relacionada. Tais mutações são responsáveis por síndromas graves. Em particular, 2,3% dos casos de HF são mediados por mutações no gene PCSK9 (Scicchitano *et al.*, 2021). O gene PCSK9 codifica uma pró-convertase inativa com 692 aminoácidos. A PCSK9 é constituída por um péptido sinal, um pro-domínio, um domínio catalítico e um domínio C-terminal. Após um processo de maturação que envolve a clivagem auto-catalítica no hepatócito, a PCSK9 é secretada para o plasma (Sabouret *et al.*, 2019; Dec *et al.*, 2023).

Como mostra a figura 4, a PCSK9 desempenha um papel importante na modulação dos níveis plasmáticos de C-LDL através de um mecanismo pós-transcricional, atuando como um inibidor do R-LDL. No plasma, a PCSK9 madura liga-se ao domínio de repetição do fator de crescimento epidérmico A (EGF-A) do R-LDL (Castilla-Guerra *et al.*, 2019). O complexo PCSK9-R-LDL é internalizado em vesículas revestidas de clatrina, e entregue para os endossomas. O baixo pH do endossoma aumenta a afinidade da PCSK9 para o R-LDL, impedindo que o recetor seja reciclado para a superfície celular. Na ausência de PCSK9 os R-LDL são geralmente reciclados cerca de 150 vezes, em vez disso, na sua presença o complexo é direcionado para o lisossoma, onde o R-LDL é concomitantemente degradado juntamente com a partícula de LDL complexada (Xu *et al.*, 2019; Luo *et al.*, 2020).

Na presença de PCSK9, o resultado líquido é uma diminuição da população hepática de R-LDL. Por conseguinte, com menos R-LDL à superfície das células hepáticas para eliminar os C-LDL, os níveis sanguíneos de C-LDL aumentarão, conduzindo à hipercolesterolemia (Castilla-Guerra *et al.*, 2019). O que aumenta o risco de várias doenças cardiovasculares, como AVCs, DCVA e DCV (Bao *et al.*, 2024).

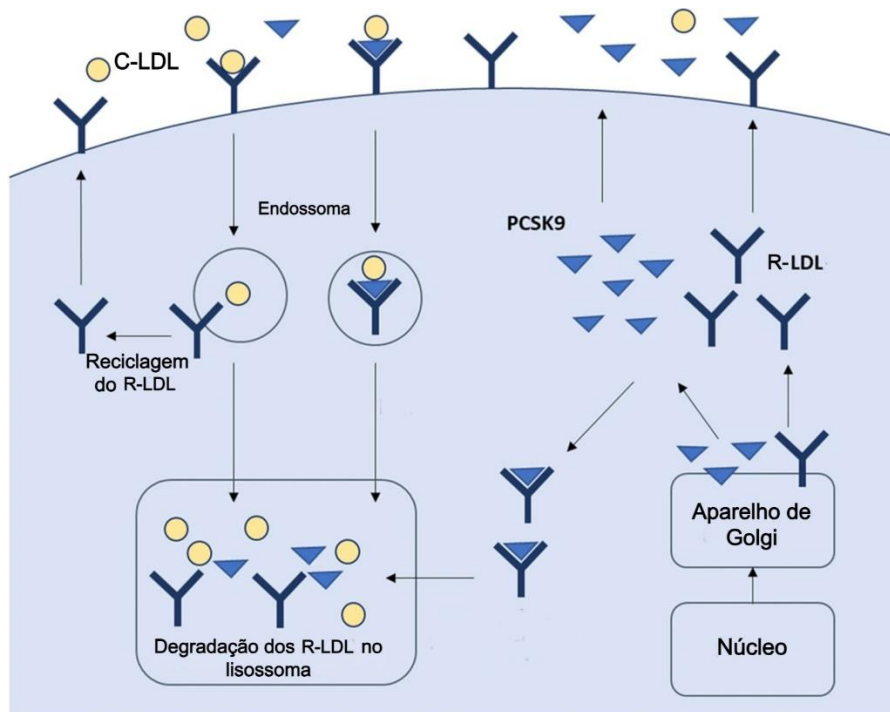


Figura 4- O papel da PCSK9 no metabolismo dos lípidos, adaptado de (Nishikido, 2023).

2.2. Hipercolesterolemia

Em Portugal, a hipercolesterolemia apresenta uma prevalência de 63,3% entre os 25 e os 74 anos (Ferreira *et al.*, 2023). Esta é um tipo de dislipidemia, caracterizado pela presença de valores elevados de colesterol plasmático, devido ao aumento da LDL. Assim, de acordo com os níveis plasmáticos de CT ou dos valores de C-LDL pode-se diagnosticar hipercolesterolemia (Martinez-Hervas *et al.*, 2019).

As concentrações de CT consideradas normais no plasma humano variam entre 120 e 200 mg/dl o que engloba o C-LDL, o C-HDL e o colesterol de lipoproteína de densidade muito baixa (C-VLDL). As concentrações de colesterol biliar são ainda mais elevadas, cerca de 390 mg/dl, uma vez que os dois transportadores de colesterol, ou seja, os ácidos biliares e fosfolípidos, formam micelas e vesículas, que aumentam ainda mais a solubilização do colesterol na biliar (Caponio *et al.*, 2021).

A hipercolesterolemia resulta de uma alteração do metabolismo das lipoproteínas, o que leva a uma elevação do CT, do C-LDL ou dos triglicéridos e/ou a uma redução do C-HDL (Espinheira Mdo *et al.*, 2013). O *US National Cholesterol Education Program* (NCEP) dos EUA e o *Adult Treatment Panel* (ATP) definiu que um indivíduo com hipercolesterolemia apresenta os valores de CT superiores a 200 mg/dl ($> 5,2$ mmol/l), com concentração plasmática de C-LDL ≥ 130 mg/dl ($\geq 3,4$ mmol/l) e/ou colesterol não HDL (C-não-HDL) ≥ 160 mg/dl ($\geq 4,1$ mmol/l). Estes valores de perfil lipídico, podem variar conforme o sexo e a idade, como por exemplo, os níveis médios de C-LDL de uma pessoa saudável de 50 anos seriam extremamente elevados para um jovem de 18 anos (Civeira *et al.*, 2022).

Atualmente, não existe uma definição clara e universalmente aceite de “hipercolesterolemia”, pois o limiar de C-LDL que desencadeia o início ou a intensificação do tratamento com medicamentos hipolipemiantes em doentes de risco é muito diferente do C-LDL que define um doente com um diagnóstico de hiperlipidemia clínica (Civeira *et al.*, 2022).

A concentração de colesterol aterogénico sérico é principalmente determinada pelo nível circulante de colesterol transportado pelas lipoproteínas que contêm ApoB, representadas pelas LDL, VLDL, pelas IDL e pela Lp(a) (Yelnik *et al.*, 2021).

O C-não-HDL é uma medida que inclui todas as lipoproteínas que contêm ApoB, exceto a HDL. Isso inclui LDL, IDL, VLDL, partículas remanescentes de VLDL e quilomícrons e Lp(a). O colesterol não-HDL é calculado subtraindo-se os níveis de C-HDL dos níveis de CT. É considerado um marcador importante para avaliar o risco de DCV, pois abrange todas as partículas aterogênicas que podem contribuir para o desenvolvimento de placas arteriais (Bays *et al.*, 2016).

A apolipoproteína característica do LDL, a ApoB, que atua como ligante para ligação aos R-LDL, circunda aproximadamente o equador da partícula de LDL. As partículas de LDL podem conter uma mistura diferente de apolipoproteínas e quantidades variáveis de outros constituintes, tais como fosfolípidos, vitaminas lipossolúveis, etc., referindo-se à partícula como LDL e a sua carga de colesterol/éster de colesterol como C-LDL (Libby *et al.*, 2022).

O C-LDL é um tipo de colesterol com potencial de danificar as artérias e aumentar o risco de aterosclerose. É o principal transportador de colesterol na corrente sanguínea, podendo ser captado pelas células da parede arterial através dos R-LDL. Tal captação contribui, significativamente, para a formação de placas e desencadeamento de processos inflamatórios. Este processo pode culminar na progressão da aterosclerose e no desenvolvimento de DCV (Zhang *et al.*, 2023).

2.3. Causas da hipercolesterolemia

A hipercolesterolemia pode ter uma origem genética ou ambiental (Dec *et al.*, 2023). Os fatores ambientais que promovem o desenvolvimento da hipercolesterolemia incluem excesso de peso, obesidade, inatividade, síndrome metabólica ou pré-diabetes, diabetes, dietas ricas em gorduras insaturadas, doença renal crônica, consumo de álcool superior a 30g/dia, ou uso de certos fármacos (por exemplo, estrogênios, corticosteroides, diuréticos tiazídicos, antipsicóticos atípicos, retinoides, progestagênios ou interferões) (Civeira *et al.*, 2022).

Já no caso de fatores genéticos, a tabela 2 resume os distúrbios na homeostase do colesterol causados por doenças genéticas, destacando os mecanismos subjacentes, sintomas característicos e os genes mutantes envolvidos (Luo *et al.*, 2020).

Tabela 2- Distúrbios na homeostase do colesterol causados por doenças genéticas, adaptado de (Luo *et al.*, 2020).

Doença	Mecanismo Subjacente	Sintomas Característicos	Genes Mutantes
Doença de Niemann–Pick tipo C	Acumulação de colesterol dentro dos lisossomas	Neurodegeneração; fígado e baço aumentados	NPC1, NPC2
Hipercolesterolemia Familiar	Captação de LDL mediada pelo LDLR prejudicada	Níveis plasmáticos marcadamente elevados de C-LDL; doença coronariana precoce	R-LDL, APOB, PCSK9, ARH
Doença de Tangier	Efluxo de colesterol mediado pelo ABCA1 prejudicado	HDL e apoA-I extremamente baixos; deposição maciça de ésteres de colesterol em tecidos ricos em macrófagos; risco aumentado de doença arterial coronariana	ABCA1
Sitosterolemia	Efluxo de colesterol mediado pelo ABCG5 e ABCG8 prejudicado	Níveis plasmáticos e teciduais elevados de esteróis vegetais e colesterol; xantomas; doença cardiovascular precoce	ABCG5, ABCG8

2.3.1. Mutações no gene PCSK9

Mutações que causem a sobreexpressão da PCSK9 ou mutações que causem a perda da função do R-LDL, vão resultar numa diminuição da metabolização do LDL e vai aumentar a degradação do R-LDL e/ou afetar a ligação do R-LDL ao LDL. (Marques *et al.*, 2022).

As mutações de ganho de função na PCSK9 são uma causa de HF, enquanto as mutações de perda de função, clinicamente causam hipocolesterolemia dominante,

reduzindo o risco de DCV, comparativamente a pessoas que não têm mutações de perda de função. (Michos *et al.*, 2019; Ebenezer *et al.*, 2023).

Foi constatado que indivíduos com mutações graves de perda de função no gene PCSK9 são aparentemente saudáveis, sem comprometimento físico e neurológico, apesar dos níveis muito baixos de C-LDL (< 14 mg/dl) desde o nascimento. Estes resultados sugeriram que a PCSK9 seria um alvo terapêutico promissor para a redução do nível de C-LDL para a prevenção de DCVA (Nishikido, 2023).

2.4. Classificação da hipercolesterolemia

Do ponto de vista etiológico, a hipercolesterolemia pode ser classificada como primária quando os distúrbios do metabolismo lipídico são derivados de causa genética, familiar (muitos casos na mesma família) ou em casos isolados, sem mutação genética conhecida ou sem associação familiar, e quando as causas secundárias foram descartadas. Incluem-se neste grupo a HF e hipercolesterolemia poligênica (HP) (Martinez-Hervas *et al.*, 2019).

Já a hipercolesterolemia secundária surge como consequência de fatores ambientais ou de outras doenças que causam dislipidemia: hipotireoidismo, síndrome nefrótica, colestase, porfiria aguda assintomática, anorexia nervosa, hepatoma, a ingestão muito elevada de gorduras saturadas, diferentes fármacos: ciclosporina, progestagênios, diuréticos tiazídicos, etc. Estas perturbações resultam geralmente num aumento da concentração de LDL em $> 20\%$ (Civeira *et al.*, 2022).

O tipo mais comum de distúrbio lipídico primário é a HP, que resulta de uma interação de múltiplos fatores genéticos não identificados, acompanhada por um estilo de vida considerado não benéfico para a saúde, tal como a falta de atividade física e uma dieta inadequada, associada a um aumento da ingestão de hidratos de carbono (especialmente monossacáridos) e de gordura saturada, incluindo ácidos gordos *trans* (Dec *et al.*, 2023).

A HP tem sido associada a um efeito aditivo de alelos comuns que têm um efeito mínimo no aumento do colesterol LDL quando estão presentes isoladamente. No entanto, a acumulação de diferentes variações de nucleótido único com efeito hipercolesterolémico pode causar um fenótipo clinicamente semelhante ao da HF,

embora o padrão autossômico dominante não possa ser demonstrado (Martinez-Hervas *et al.*, 2019).

Entre as influências genéticas, a HF é a causa mais comum de hipercolesterolemia, afetando 1 em cada 250 indivíduos em todo o mundo. Esta doença genética autossômica dominante resulta de mutações no gene, principalmente do gene do R-LDL, realçando o papel crítico da genética nesta doença (Kılıç, 2023).

Em doentes com HF, foram descritas mutações importantes em quatro genes que codificam as proteínas envolvidas no metabolismo das LDL: O R-LDL (mais comum), a ApoB, a proteína adaptadora do recetor de lipoproteínas de baixa densidade (LDLRAP) e a PCSK9. Os pacientes com níveis muito elevados de C-LDL sem mutações nos genes acima mencionados são suscetíveis de ter um polimorfismo de nucleótido único ou um defeito genético não identificado (Dec *et al.*, 2023).

A FH caracteriza-se por níveis plasmáticos elevados de C-LDL no plasma, xantomas, arco corneano, placas de ateroma coronário e doença cardiovascular prematura. Esta divide-se em 2 subtipos, a hipercolesterolemia familiar heterozigótica (HFHe) e a homozigótica (HFHo). A HFHe representa o subtipo mais comum, é provocada por uma única alteração no ácido desoxirribonucleico (DNA) que é herdada de um dos progenitores (Samuel *et al.*, 2023). Enquanto a HFHo é menos comum, afeta 1 em cada 300 mil pessoas em todo o mundo, e resulta de duas alterações no DNA, uma de cada progenitor, e os indivíduos afetados pela HFHo têm uma forma mais grave da doença. Esta caracteriza-se pelas elevadas concentrações de C-LDL desde o nascimento e está associado DCVA e a morte súbita se não tratada (Raal *et al.*, 2024). Em indivíduos com HFHo, a via do R-LDL é marcadamente defeituosa ou não funcional. Como consequência, os níveis plasmáticos de C-LDL plasmático aumentam quatro a oito vezes acima da média (> 500 mg/dl) e os doentes apresentam xantomas cutâneos e tuberosos graves. Nos casos mais graves, o colesterol pode depositar-se nos tendões e nas articulações, provocando tendinites e dores articulares, sendo necessária à sua remoção cirúrgica. Outra manifestação importante é a DCV, caracterizada por aterosclerose acelerada. Esses pacientes apresentam manifestações clínicas como EAM, necessidade de revascularização ou morte súbita, ocorrendo na primeira década de vida (Martinez-Hervas *et al.*, 2019).

Os indivíduos com HFHe apresentam níveis plasmáticos de C-LDL duas a três vezes acima da média. Os xantomas tendinosos, especialmente nos tendões extensores tendinosos, tendões extensores da mão, joelhos e tendão de Aquiles, arco corneano e DCV aparecem mais tardiamente. Existe uma maior variabilidade das manifestações clínicas em função da idade, do tipo de mutação do gene R-LDL (nula ou defeituosa), da interação com outros genes e da presença de FR adicionais (hipertensão, tabagismo, etc.) (Martinez-Hervas *et al.*, 2019).

2.5. Tratamento da hipercolesterolemia

Como referido anteriormente, os valores de C-LDL que desencadeiam o início ou a intensificação do tratamento com medicamentos hipolipemiantes em doentes de risco é muito diferente dos valores de C-LDL que define um doente com um diagnóstico de hiperlipemia clínica. Contudo, os indivíduos que recebem tratamento para baixar os lípidos são muitas vezes mal classificados ou considerados como tendo hipercolesterolemia, apesar de o seu perfil lipídico não corresponder efetivamente a qualquer objetivo específico (Civeira *et al.*, 2022).

A participação dos farmacêuticos na triagem, início e acompanhamento da terapêutica é crucial para obter resultados clínicos positivos em pacientes com FR e doenças DCV. Eles podem identificar e monitorizar indivíduos com risco CV elevado, prevenindo DCV (prevenção primária) e evitando novos eventos em pacientes com DCV prévia (prevenção secundária). A intervenção farmacêutica ajuda na prevenção e controle dos FR, reduz a carga de DCV por meio de programas de rastreio, aconselhamento, educação para a saúde, gestão da terapêutica e promoção da adesão. O despiste oportuno de FR nas farmácias comunitárias identifica e encaminha pacientes que desconheciam esses fatores (Mendes, 2023).

Os obstáculos à adesão à terapêutica hipolipemiante incluem a inconveniência da administração de medicamentos, o seu alto custo, a baixa literacia em saúde, a falta de consciencialização do problema e a inércia clínica. Para melhorar a adesão terapêutica na prática diária devem ser evitados regimes complexos, dosagens frequentes e elevado número de medicamentos. A adesão aos regimes terapêuticos de dosagem constitui um desafio devido à necessidade diária das tomas de medicamentos de administração oral, mas também devido à administração subcutânea (SC) mensal ou quinzenal dos mAbs

anti-PCSK9, que podem exigir autoinjeção ou assistência de um profissional. Além disso, os mAbs anti-PCSK9 são fármacos mais dispendiosos, o que pode dificultar a adesão ao tratamento (Nishikido, 2023).

Uma mudança no estilo de vida, associada a um tratamento farmacológico, podem reduzir a mortalidade relacionada à DCV em até 40% (Karen *et al.*, 2016). A tabela 3 apresenta estratégias de intervenção em função do risco CV global e do nível do C-LDL não tratado. Esta abordagem é baseada em evidências de múltiplas meta-análises e ensaios clínicos randomizados, mostrando que a redução do risco relativo é proporcional à redução absoluta do C-LDL. Esta tabela auxilia os profissionais de saúde a personalizar o tratamento para reduzir efetivamente o risco CV dos pacientes, destacando a importância de uma abordagem integrada que considera tanto os fatores de risco individuais quanto os níveis de C-LDL (European Society of Cardiology, 2019).

Tabela 3- Estratégias de intervenção para o tratamento da hipercolesterolemia, adaptado de (European Society of Cardiology, 2019).

Risco Cardiovascular Global	Níveis de C-LDL (mg/dL)	Estratégias de Intervenção
Baixo	< 116	Aconselhamento sobre o estilo de vida
	116 - 189	Intervenção no estilo de vida, se não controlado considerar adicionar fármaco
	≥ 190	Intervenção no estilo de vida e intervenção farmacológica concomitante
Moderado	< 100	Aconselhamento sobre o estilo de vida
	100 - 189	Intervenção no estilo de vida, se não controlado considerar

Silenciamento de genes para o tratamento da hipercolesterolemia

		adicionar fármaco
Elevado	≥ 190	Intervenção no estilo de vida e intervenção farmacológica concomitante
	< 70	Aconselhamento sobre o estilo de vida
	70 - 99	Intervenção no estilo de vida, se não controlado considerar adicionar fármaco
	≥ 100	Intervenção no estilo de vida e intervenção farmacológica concomitante
Muito Elevado	< 55	Intervenção no estilo de vida, se não controlado considerar adicionar fármaco
	≥ 55	Intervenção no estilo de vida e intervenção farmacológica concomitante

2.5.1. Tratamento não farmacológico

A base para o controle do colesterol sérico é promover um estilo de vida saudável, incluindo manutenção de peso adequado, com um IMC ≤ 25 kg/m² e um perímetro abdominal < 94 cm nos homens e < 80 cm nas mulheres (European Society of Cardiology, 2019).

Uma dieta adequada é fundamental para o controle da hipercolesterolemia. Aconselha-se uma dieta rica em fibras (30-45g/dia), uma vez que a fibra dietética presente nos legumes, frutas, vegetais e cereais integrais tem uma ação hipocolesterolemia, e

constitui uma boa opção como substituto das gorduras saturadas na dieta. É também indicado limitar o consumo de sal (5g/dia), controlar a ingestão de carnes vermelhas, para um máximo de 350-500g/semana, preferir peixes em particular peixe com elevado teor de ácidos gordos ómega-3 (1-2 vezes/semana), que em doses terapêuticas reduzem os níveis de triglicédeos. Restringir o açúcar a menos de 10% das calorias diárias, é crucial, especialmente em casos de hipertrigliceridemia e sobrepeso, assim como moderar o consumo de café (Michos *et al.*, 2019; Sociedade Portuguesa de Aterosclerose, 2019; Ferreira *et al.*, 2023; Mendes, 2023).

O consumo de álcool deve ser inferior a 10 g /dia, uma vez que o seu consumo está relacionado com o desenvolvimento de eventos CV (Michos *et al.*, 2019; Sociedade Portuguesa de Aterosclerose, 2019; Ferreira *et al.*, 2023; Mendes, 2023).

O tabagismo é um fator significativo de mortalidade CV e geral, responsável por metade das mortes evitáveis em fumadores, com muitas delas relacionadas à DCVA. Os fumadores com menos de 50 anos têm um risco cardiovascular cinco vezes maior em comparação aos não fumadores. Além disso, a exposição passiva ao tabaco também aumenta o risco de DCV (Michos *et al.*, 2019; Sociedade Portuguesa de Aterosclerose, 2019; Ferreira *et al.*, 2023; Mendes, 2023).

O aumento da atividade física melhora os níveis lipídicos e diminui o risco CV, recomenda-se que os adultos pratiquem exercícios aeróbicos, como caminhada, corrida, ciclismo, natação, entre outros, de 150 a 300 minutos por semana com intensidade moderada, ou de 75 a 150 minutos por semana com intensidade vigorosa, distribuídos ao longo dos dias (Michos *et al.*, 2019; Sociedade Portuguesa de Aterosclerose, 2019; Ferreira *et al.*, 2023; Mendes, 2023).

2.5.2. Tratamento farmacológico

Atualmente, as estatinas continuam a ser os fármacos de eleição no tratamento dos distúrbios lipídicos. Reduzem os níveis endógenos de colesterol através da inibição competitiva da enzima limitadora da sua síntese no fígado, ou seja, inibem a enzima HMG-CoA redutase. A redução da disponibilidade intracelular de colesterol aumenta a expressão dos R-LDL na superfície dos hepatócitos, o que resulta numa maior captação de C-LDL circulante e na diminuição dos níveis circulantes de C-LDL e de outras lipoproteínas ricas em ApoB, diminuindo também os triglicédeos. O efeito varia

consoante o tipo de molécula e a sua dosagem, mas, em média, as estatinas reduzem o C-LDL em 30-50%, e os triglicéridos em 10-20%, porém, e de forma semelhante a outros medicamentos, aumentam marginalmente a Lp(a). Além disso, as estatinas são conhecidas pelas suas características pleiotrópicas, incluindo a melhoria da função endotelial, a melhoria da estabilidade das placas ateroscleróticas e as propriedades anti-inflamatórias e anti-trombóticas (Parham *et al.*, 2022; Dec *et al.*, 2023; Di Costanzo *et al.*, 2023).

A resposta de redução do C-LDL à terapia com estatinas varia de acordo com a idade, sexo, raça, níveis basais de C-LDL, diversidade genética e vários factores metabólicos (Nishikido, 2023). Nos doentes de alto risco, a monoterapia com estatinas resulta em apenas 20-40% pacientes que conseguem atingir os valores de C-LDL recomendados. Nos casos em que o objetivo de C-LDL não é atingido, deve-se associar os medicamentos de segunda linha que incluem a ezetimiba e os PCSK9i. A ezetimiba inibe a absorção do colesterol dietético e biliar através da inibição da proteína NPC1L1 expressa nas células intestinais e nos hepatócitos. A incapacidade de atingir os objetivos de C-LDL recomendados pelas *guidelines* pode ser de etiologia multifatorial, no entanto, na maioria dos casos, tem sido relacionada com uma baixa adesão à terapêutica. Os fatores que levam a uma baixa adesão podem incluir a frequência de dosagem, o número e o custo dos medicamentos e a intolerância aos efeitos adversos. Neste contexto, importa reforçar que a fraca adesão às estatinas está associada a aumentos significativos da mortalidade total, bem como da morbilidade e mortalidade cardiovasculares (Kosmas *et al.*, 2020; Rakocevic *et al.*, 2023; Ray *et al.*, 2023b).

Para além disso, nos indivíduos com os níveis mais elevados de C-LDL e HF, as estatinas de alta intensidade, isoladamente ou em combinação com ezetimiba, são insuficientes para atingir os níveis desejados de C-LDL < 70 mg/dl (Ahamad *et al.*, 2022a).

Em termos de segurança, as estatinas são geralmente bem toleradas. Os efeitos adversos mais comuns, são os sintomas musculares, sendo o termo miopatia utilizado para caracterizar todos os sintomas musculares, desde os efeitos mais ligeiros, tais como, as mialgias e a fraqueza muscular até aos efeitos mais graves e raros como a miosite e a rabdomiólise. Os sintomas musculares ou o receio dos sintomas musculares associados

às estatinas são fatores-chave que levam à descontinuação das mesmas (Almeida *et al.*, 2020; Kallend *et al.*, 2022b; Wilkinson *et al.*, 2023).

Em termos de potenciais efeitos secundários, a literatura referencia uma variedade de eventos adversos, incluindo hepatotoxicidade, miopatia, cataratas e AVC hemorrágico. As estatinas também podem causar efeitos adversos na homeostase da glicose e aumentar modestamente o risco de diabetes de início recente em indivíduos com FR predisponentes, incluindo aqueles com pré-diabetes. São contraindicadas em doentes com doença hepática ativa de acordo com as informações de prescrição da *Food and Drug Administration* (FDA) (Almeida *et al.*, 2020; Kallend *et al.*, 2022b; Wilkinson *et al.*, 2023).

As resinas sequestrantes de ácidos biliares podem reduzir o nível de C-LDL em aproximadamente 18% a 25% na dose máxima. No entanto, os efeitos adversos gastrointestinais limitam a sua utilidade prática (Ferreira *et al.*, 2023).

Os fibratos são prescritos, principalmente, para diminuir os níveis de triglicédeos e não são recomendados para a prevenção de DCVA. No entanto, em indivíduos que estão a ser tratados com estatinas e já atingiram as metas de C-LDL, os fibratos podem ser considerados se os níveis de triglicédeos continuarem acima de 200 mg/dl (Ferreira *et al.*, 2023).

Inicialmente, a inibição da PCSK9 foi conseguida com mAbs que impedem a sua interação com o R-LDL e a eliminam da circulação através do sistema reticuloendotelial (Frampton, 2023). Os PCSK9i mais eficazes, evolocumab e alirocumab, são mAbs totalmente humanizados (isotipo IgG1) produzidos por tecnologia de DNA recombinante em cultura de suspensão de células de ovário de hamster. Através de uma ligação seletiva de alta afinidade, os PCSK9i impedem que a PCSK9 circulante se ligue ao R-LDL (Gallego-Colon *et al.*, 2020). No entanto, possuem uma curta duração de efeito, o que faz com que necessite uma administração SC relativamente frequente, a cada 2-4 semanas, acumulando aproximadamente 26 injeções por ano, o que pode levar a uma baixa adesão terapêutica (Luo *et al.*, 2023).

Na administração SC de evolocumab de 140 mg a cada duas semanas, ou 420 mg mensais, o pico médio das concentrações séricas é atingido em 3-4 dias, a média da

semi-vida aparente alcançada no estado estacionário é de 11-17 dias com uma biodisponibilidade absoluta estimada de 72% e a inibição máxima da PCSK9 circulante livre ocorre em 4 horas. No caso da terapêutica com alirocumab a dose única SC administrada é de 75 mg uma vez a cada 2 semanas, ou 300 mg mensais. Se a resposta do C-LDL for inadequada, a dose pode ser ajustada para 150 mg administrados de 2 em 2 semanas. Após uma dose única SC, as concentrações séricas máximas são atingidas em 3-7 dias e a inibição máxima de PCSK9 circulante livre ocorre dentro de 4-8 h, com uma biodisponibilidade absoluta estimada de 85% e uma semi-vida efetiva de 17-20 dias (Gallego-Colon *et al.*, 2020; Raschi *et al.*, 2023).

A injeção SC de mAbs anti-PCSK9, proporciona uma redução notável dos níveis de C-LDL, até cerca de 60%, sem efeitos adversos graves em pacientes submetidos à terapia com estatinas na dose máxima tolerada. Mais importante ainda, dois grandes ensaios clínicos randomizados e controlados, os ensaios FOURIER e ODYSSEY, demonstraram não só uma redução de 50-60% nos níveis de C-LDL, mas também uma redução do risco de eventos CV de aproximadamente 15-20% em pacientes que receberam terapia com estatina para prevenção secundária (Nishikido, 2023). Demonstrou-se que os inibidores da PCSK9 não só reduzem os níveis de C-LDL em pacientes com DCVA e HF, como também diminuem a incidência de eventos CV em indivíduos com DCVA (Frampton, 2023). A redução da concentração plasmática da Lp(a) não é atingida por todos os fármacos hipolipemiantes, mas os PCSK9i diminuem até 30% a Lp(a) (Martinez-Hervas *et al.*, 2019).

A administração destes agentes pode causar uma reação local, como eritema, tumefação ou prurido, geralmente leve, com incidência variando entre 2,1% e 10,4% (Fontes-Carvalho *et al.*, 2019).

O custo elevado deste tratamento pode limitar a futura aplicabilidade na prevenção primária ou secundária de DCVA. No ano de 2015, o preço do alirocumab e do evolocumab era de 14.000 dólares anuais, o que tornava o fármaco apenas rentável para prevenção secundária. No ano de 2018 os fabricantes de alirocumab e evolocumab anunciaram uma redução do custo de ambos passando para 8.000 dólares anuais para o alirocumab e para 5.850 dólares anuais para o evolocumab. Esta redução de custo poderá vir a alargar o espectro de ação, abrindo potencialmente a porta à monoterapia

com PCSK9i para a prevenção primária da DCVA (Dhruva *et al.*, 2018; Gallego-Colon *et al.*, 2020).

O inclisiran surgiu posteriormente aos mAbs inibidores da PCSK9, como uma nova alternativa para inibir a PCSK9, através da inibição da sua síntese a nível intracelular. Este siRNA *first-in-class* mostra-se um agente promissor para o tratamento da hipercolesterolemia (Ray *et al.*, 2020).

III. Inclisiran

A interferência do ácido ribonucleico (RNA) é um fenómeno molecular que ocorre naturalmente com micro RNAs e alguns RNAs longos não codificantes que exercem a sua função com elevada especificidade a partir do emparelhamento de bases complementares com os seus RNA mensageiros (RNAm) alvo (Carugo *et al.*, 2023). O inclisiran é um novo agente terapêutico que atua através da interferência do RNA, um processo que ajuda a regular a expressão de genes codificadores de proteínas. Liga-se ao precursor do RNAm da PCSK9, inibindo a sua síntese hepática, resultando numa redução significativa da concentração da PCSK9 e no aumento da reciclagem e da expressão dos R-LDL disponíveis na superfície das células hepáticas, causando uma diminuição da concentração de C-LDL, levando assim a um aumento do número de R-LDL (Ray *et al.*, 2020; Katsiki *et al.*, 2023).

A magnitude da redução do C-LDL com o inclisiran é de $\approx 50\%$, ligeiramente inferior aos níveis alcançados com mAbs anti-PCSK9 e superior aos do ácido bempedoico em monoterapia e também em combinação com ezetimiba (Wilkinson *et al.*, 2023).

A principal diferença entre o inclisiran e os PCSK9i disponíveis (evolocumab e alirocumab) é que o inclisiran atua a nível intracelular para aumentar a regulação dos recetores de C-LDL, enquanto os PCSK9i atuam a nível extracelular para se ligarem e bloquearem a proteína PCSK9 circulante. A abordagem teórica sugere que o inclisiran pode ter um efeito semelhante ao dos PCSK9i na estabilização e deterioração da placa aterosclerótica (Coward *et al.*, 2023).

A terapia com inclisiran apresenta vantagens em comparação com os outros fármacos que reduzem o C-LDL (ou seja, estatinas, ezetimiba e anticorpos inibidores da PCSK9),

uma vez que oferece um efeito prolongado e significativo de redução do C-LDL e, como até agora demonstrado, com um perfil de segurança muito bom. Assim, é intuitivo esperar que a posologia pouco frequente de inclisiran possa representar uma opção atrativa para ultrapassar a não adesão à terapêutica hipolipidémica, que é uma das principais causas de não se atingirem os objetivos do C-LDL com as terapêuticas existentes. Além disso, os profissionais de saúde podem administrar o inclisiran durante as consultas de seguimento semestrais dos seus doentes, minimizando assim o risco de uma não adesão à terapêutica e de uma técnica de administração incorreta do medicamento por parte do doente (Katsiki *et al.*, 2023).

O facto de o inclisiran atuar a montante da síntese da proteína PCSK9, agindo especificamente no gene PCSK9 localizado nos hepatócitos, leva a uma redução sustentada da produção desta proteína no fígado. Este mecanismo de ação contrasta com os mAbs inibidores da PCSK9, os quais visam especificamente a proteína PCSK9 circulante e, portanto, requerem uma administração mais frequente para manter a supressão da PCSK9, uma vez que a síntese de novo da proteína PCSK9 é rapidamente iniciada (Soffer *et al.*, 2022).

Em estudos clínicos foi demonstrado que os doentes que receberam inclisiran, em comparação com os que receberam um placebo, relataram melhorias no funcionamento físico, social e também na saúde mental. Estas melhorias mantiveram-se ao longo de 18 meses de tratamento. Estes resultados sugerem que o inclisiran pode também melhorar a qualidade de vida em doentes com hipercolesterolemia ou dislipidemia (Kılıç, 2023).

3.1. Estrutura química

O inclisiran é o primeiro fármaco que tem por alvo diminuir a síntese hepática de PCSK9. É uma siRNA, de cadeia dupla, com 44 nucleótidos, 21-bases na cadeia *sense* (ou cadeia passageiro) e 23-bases na cadeia *antisense* (ou cadeia guia) (Figura 5) (Ferreira *et al.*, 2023).

Este fármaco incorpora modificações químicas que o tornam resistente às enzimas nucleases, evitam reações imunogénicas, aumentam a estabilidade química e a especificidade hepática, aumentando a sua entrega nas células-alvo (Rogula *et al.*, 2021;

Parham *et al.*, 2022). Para proteger o siRNA da rápida degradação pelas nucleases são incluídos nucleótidos modificados nas cadeias de RNA: 1 nucleótido 2'-desoxi, 12 nucleótidos 2'-fluoro, 31 nucleótidos 2'-O-metil e modificações 5'-fosforotioato, nos 3 nucleotídeos terminais localizados nas extremidades não conjugadas das cadeias de RNA. Estas modificações foram projetadas para prevenir a desfosforilação no interior das células e para facilitar o carregamento no *RNA-induced silencing complex* (RISC) (Figura 5). A conjugação com um complexo ternário de N-acetilgalactosamina (GalNAc) na extremidade 3' da cadeia passageiro permite a entrada rápida e seletiva nos hepatócitos, o que reduz o risco de efeitos fora do alvo e permite doses cumulativas baixas (Rogula *et al.*, 2021; Parham *et al.*, 2022).

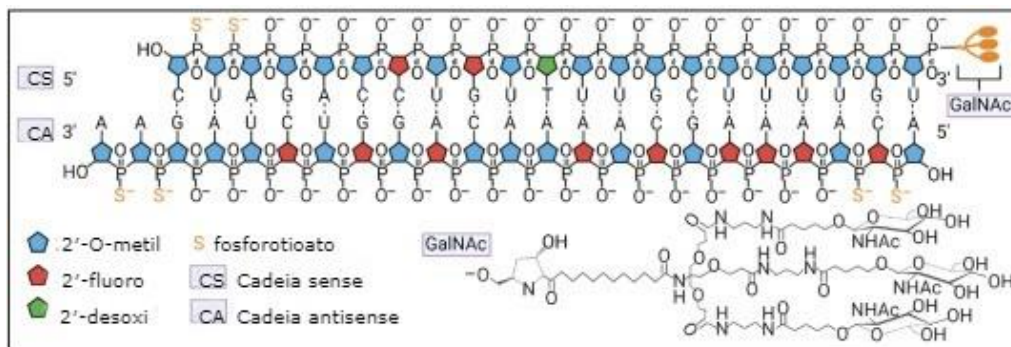


Figura 5-Estrutura química do inclisiran nos hepatócitos, adaptado de (Migliorati *et al.*, 2022)

É constituído por duas cadeias de RNA complementares com diferentes funções, a cadeia *antisense* (guia), que contém a informação de sequência necessária para o reconhecimento do gene-alvo, e uma cadeia *sense* (passageiro), que suporta a geometria necessária para que o siRNA seja carregado no RISC (Rogula *et al.*, 2021). A extremidade 3' da cadeia passageiro é conjugada ao GalNAc, uma molécula de açúcar que possui uma alta afinidade para os recetores asialoglicoproteicos (ASGPR), expressos principalmente na superfície dos hepatócitos (Nishikido, 2023). Passadas 24 horas, não se consegue observar inclisiran no plasma devido à rápida captação pelo hepatócito através da formação de um complexo entre a porção GalNAc do inclisiran e os ASGPR (Nishikido *et al.*, 2018).

3.2. Mecanismo de ação

O siRNA entra nos hepatócitos através da interação do resíduo GalNAc com os recetores ASGPR, o que permite uma recaptação hepática precisa e rápida (Figura 6). Uma vez no citoplasma do hepatócito, o inclisiran é desenrolado em duas cadeias simples e curtas de RNA, uma das quais atua como cadeia-guia, enquanto a outra se torna a cadeia passageiro, que não tem mais nenhum papel a desempenhar, sendo posteriormente degradada. A cadeia-guia liga-se à proteína Argonauta (Ago) do RISC formando um complexo (Henney *et al.*, 2021; Soffer *et al.*, 2022).

O RISC é uma família de complexos de ribonucleoproteínas que incorpora uma cadeia de siRNA ou microRNA e utiliza-a como modelo para identificar o RNAm complementar. Após a localização do RNAm complementar, o inclisiran permite que o RISC ative a ribonuclease (RNase) para clivar o RNAm da PCSK9, o que leva à sua degradação e inibe consequentemente a tradução da PCSK9 (Rogula *et al.*, 2021; Samuel *et al.*, 2023).

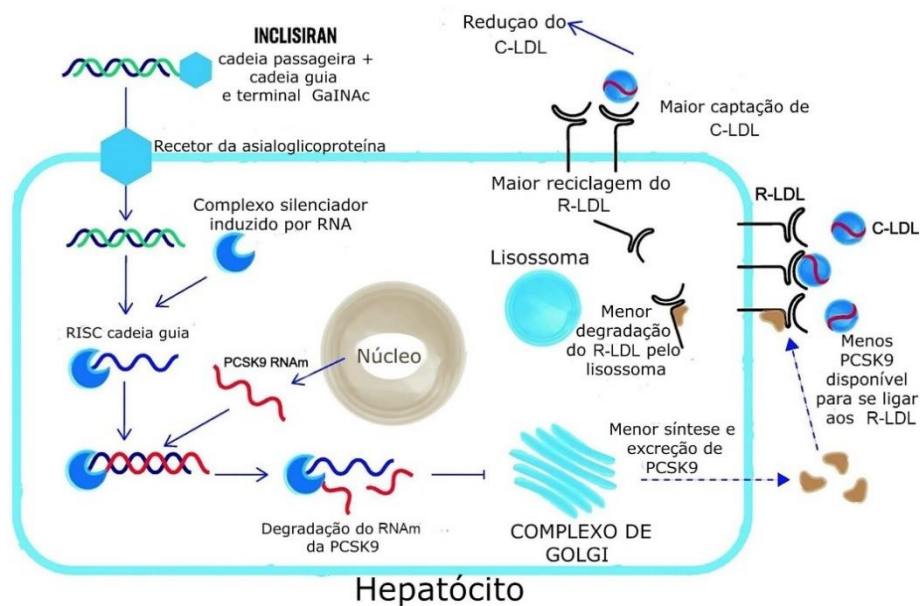


Figura 6-Mecanismo de ação do inclisiran nos hepatócitos, adaptado de (Samuel *et al.*, 2023)

Com uma síntese reduzida da proteína PCSK9, a concentração de C-LDL no plasma sanguíneo fica também diminuída. Após a clivagem do RNAm, o complexo inclisiran/RISC permanece intacto e mantém a sua atividade para continuar a degradar múltiplos RNAs da PCSK9, o que significa que uma única molécula de siRNA inclisiran tem uma eficácia considerável. Embora apenas uma pequena percentagem do inclisiran

administrado se torne ativo nos hepatócitos, o que integra o complexo inclisiran/RISC apresenta uma semi-vida muito longa, o que permite estabelecer uma posologia de seis em seis meses. Além disso, a especificidade hepática mediada por GalNAc permite a utilização de doses cumulativas mais baixas, o que pode explicar o seu efeito sustentado (Rakocevic *et al.*, 2023; Zhang *et al.*, 2023).

3.3. Farmacocinética

Após uma única administração SC, o inclisiran apresenta uma farmacocinética linear e proporcional à dose num intervalo de doses de 25 a 800 mg. O seu pico de concentração plasmática (C_{max}) é atingido cerca de 4 horas após a administração da dose recomendada, 284 mg, e as concentrações não são detetáveis nas 24 a 48 horas após a sua administração. Não se observou acumulação com doses múltiplas. O volume de distribuição após a administração de uma dose única de 284 mg é de aproximadamente 500 L. A semi-vida de eliminação terminal do inclisiran é de cerca de 9 horas, sendo 16% eliminado por via renal (Lamb, 2021; Albosta *et al.*, 2023).

Tem uma semi-vida plasmática curta devido à sua rápida e específica captação pelos hepatócitos, o que leva a uma diminuição do risco de possíveis efeitos adversos em outros órgãos, como o risco teórico de inibição fora do alvo, uma vez que a PCSK9 também se encontra noutros tecidos, incluindo os pulmões, o pâncreas e o cérebro. O fármaco é rapidamente eliminado da circulação através da recaptação hepática e da eliminação renal e não é detetável em amostras de plasma 48 horas após a administração em indivíduos com função hepática normal. Considera-se que não é necessário ajustar a dose de inclisiran em doentes com disfunção hepática ligeira a moderada, uma vez que é indetetável no plasma passado 48 horas, independentemente da função hepática (Kallend *et al.*, 2022b; Mercep *et al.*, 2022; Rakocevic *et al.*, 2023).

Foi demonstrado que o inclisiran apresenta elevada recaptação e seletividade hepática, sendo este, principalmente, metabolizado por nucleases não específicas em nucleótidos mais curtos e inativos. Pensa-se que não seja um substrato, nem um indutor/inibidor de transportadores de fármacos ou de enzimas do citocromo P450. Por conseguinte, não se esperam interações fármaco-fármaco clinicamente significativas com outros medicamentos, incluindo as estatinas (Frampton, 2023).

A sua farmacocinética não é significativamente afetada pela idade, sexo, peso corporal ou raça. Do mesmo modo, não são necessários ajustes da dose em doentes com insuficiência renal com *clearance* da creatinina (ClCr) 60-89 ml/min ligeira, moderada (ClCr 30-59 ml/min) ou grave (ClCr 15-29 ml/min), ou em doentes com insuficiência hepática ligeira (Child-Pugh classe A) ou moderada (classe B de Child-Pugh). A utilização em doentes com insuficiência hepática grave (classe C de Child-Pugh) não foi estudada (Lamb, 2021).

Na prática clínica, não é necessário qualquer ajuste da dose em doentes com doença renal ou com disfunção hepática ligeira a moderada, sendo recomendada uma utilização cautelosa em doentes com disfunção hepática grave (Fusco *et al.*, 2022).

3.4. Dose e forma de administração

Tanto na União Europeia como nos EUA, a dose recomendada é de 300 mg de inclisiran sódico (correspondente a 284 mg de inclisiran) administrada como uma injeção SC. O medicamento é administrado por um profissional de saúde, deve ser administrado como dose inicial, depois administrado novamente ao fim de 3 meses e, em seguida, consecutivamente com intervalos de 6 meses (ou seja, no dia 1, no dia 90 e, posteriormente, de 6 em 6 meses) (Figura 7).

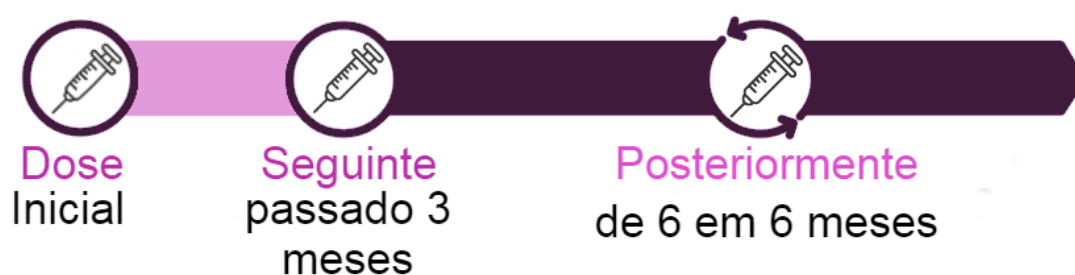


Figura 7- Esquema de administração do inclisiran

Comparativamente, os PCSK9i requerem injeções mais frequentes (a cada 2-4 semanas). O local preferencial da injeção é o abdómen, mas, em alternativa, pode também ser administrado na parte superior do braço ou na coxa, com exclusão de áreas onde a pele esteja danificada ou irritada (Libby, 2021; Dec *et al.*, 2023; Wilkinson *et al.*, 2023).

É administrado na forma farmacêutica de solução injetável (seringa pré-cheia contendo 300 mg de inclisiran sódico em 1,5 ml de água para injetáveis para administração SC). O medicamento deve ser conservado a temperatura ambiente controlada (20-25°C), com temperaturas permitidas entre 15°C e 30°C, e tem um prazo de validade de 2 anos (Soffer *et al.*, 2022).

3.5. Efeitos adversos

Os resultados dos ensaios clínicos ORION mostraram que o inclisiran reduz os níveis de C-LDL com um bom perfil de segurança. A maioria dos efeitos adversos relatados foram ligeiros e relacionados com reações no local da injeção, como eritema (vermelhidão) ou tumefação (inchaço), geralmente de natureza leve, com incidência variando entre 2,1% e 10,4%. Outros efeitos observados durante a sua utilização incluíram respostas sistêmicas semelhantes a sintomas infecciosos, por exemplo, febre, dores músculo-esqueléticas, dores de garganta, dores de cabeça, fadiga ou nasofaringite (Mercep *et al.*, 2022; Dec *et al.*, 2023; Ferreira *et al.*, 2023).

Uma das preocupações sobre os fármacos siRNA são os seus possíveis efeitos fora do alvo. No entanto, o inclisiran foi desenvolvido para reduzir estes riscos usando uma sequência de siRNA altamente específica e estável, que se encontra conjugada com um resíduo de um GalNAc, o que melhora a entrega às células do fígado. O fármaco apresenta um bom perfil de segurança global. Apesar disso, recentemente, foram relatadas reações adversas, como diarreia e dores de cabeça, o que suscitou preocupações quanto à sua segurança a longo prazo. (Zhang *et al.*, 2023).

Para além disso, não causou qualquer toxicidade significativa nas funções hepática, renal, muscular e plaquetária. Os exames laboratoriais mostraram que não se registaram alterações nos níveis de alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, creatinina, creatinaquinase ou contagem de plaquetas após o tratamento com inclisiran. Também não afetou o sistema cardiovascular. Não se registaram diferenças na pressão arterial, frequência cardíaca ou parâmetros do eletrocardiograma entre o grupo do inclisiran e o grupo do placebo. Por conseguinte, parece ser um fármaco seguro e bem tolerado para baixar os níveis de C-LDL em pacientes com hipercolesterolemia ou dislipidemia mista (Zhang *et al.*, 2023).

A elevação dos níveis de creatina quinase, embora pouco frequente, é um marcador de miopatia identificado com as estatinas. Nesta análise, não houve evidência de incidência excessiva de níveis elevados de creatina quinase ou eventos relacionados com o músculo em pacientes tratados com inclisiran em comparação com placebo. Da mesma forma, não houve evidência de diabetes associada ao inclisiran, em comparação com placebo. Estes resultados terão de ser confirmados em estudos a longo prazo (Wright *et al.*, 2023).

Outros medicamentos baseados em siRNA já estão a ser utilizados no tratamento de certas doenças raras, como a amiloidose associada à transtirretina e a porfiria. A aprovação do inclisiran, veio alargar o potencial terapêutico do siRNA e introduziu estes nucleicidas na terapia de doenças mais comuns (Rakocevic *et al.*, 2023).

3.6. Indicações e Contraindicações

Com base nos dados dos ensaios de fase III (ORION-9, -10 e -11), que confirmaram a tolerabilidade e a eficácia do inclisiran a longo prazo, este fármaco foi aprovado pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) em 2020 e pelo FDA em 2021 (Nishikido, 2023).

A EMA autorizou o seu uso em pacientes com hipercolesterolemia primária (HFHe e não familiar), ou dislipidemia mista, em associação com as doses máximas toleradas de medicamentos hipolipemiantes, isoladamente ou com outros agentes hipolipemiantes, ou em pacientes que apresentaram intolerância ou contraindicações às estatinas (Scicchitano *et al.*, 2021; Soffer *et al.*, 2022).

Já a FDA autorizou a sua utilização como um complemento à dieta e à terapia máxima tolerada das estatinas para o tratamento de adultos com HFHe ou DCVA que necessitam redução adicional de C-LDL (Scicchitano *et al.*, 2021; Soffer *et al.*, 2022). A tabela 4 compara as indicações de uso do inclisiran entre as autorizações da EMA e da FDA.

Tabela 4- Comparação das indicações de uso do inclisiran entre as autorizações da EMA e da FDA

Indicação	EMA	FDA
Autorização	Dezembro de 2020	Dezembro de 2021
Tipo de Paciente	Adultos com hipercolesterolemia (HFHe e não familiar) ou dislipidemia mista	Adultos com HFHe ou DCVA primária
Medicações anteriores permitidas	Doses máximas toleradas de medicamentos hipolipemiantes, isoladamente ou com outros agentes hipolipemiantes	Estatinas (complemento à dieta e à terapia máxima tolerada)
Intolerância ou contraindicações a estatinas	Sim	Sim

Após a terapêutica com estatinas, ou sua tentativa, o inclisiran pode ser considerado como uma alternativa aos PCSK9i em doentes incapazes de tolerar ou aderir ao evolocumab ou ao alirocumab (Cowart *et al.*, 2023).

No entanto, existem limitações ao inclisiran como opção de tratamento para a hipercolesterolemia e a dislipidemia. Só está aprovado para utilização em adultos com idade igual ou superior a 18 anos. Embora seja eficaz na redução dos níveis de C-LDL, ainda não é claro se esta redução se traduz numa melhoria dos resultados cardiovasculares, como a redução do risco de EAM ou AVC. Os benefícios a longo prazo são ainda incertos e é necessária mais investigação para determinar se pode melhorar os resultados dos pacientes ao longo do tempo (Kılıç, 2023).

Deve existir precaução na utilização de inclisiran em doentes com insuficiência renal grave devido à experiência limitada nesta população. Como é eliminado pelos rins, devem ser evitadas sessões de hemodiálise nas 72 horas seguintes à administração. Também deve ser utilizado com precaução em doentes com insuficiência hepática grave (classe C de Child-Pugh) devido também à ausência de dados nesta população (Frampton, 2023).

3.7. Considerações sobre o acesso e custos

Comparar a relação custo-eficácia do inclisiran com outros tratamentos para a hipercolesterolemia e a dislipidemia é essencial para compreender o seu potencial impacto na prática clínica. A análise custo-efetividade avalia tanto os custos como os benefícios para a saúde de várias terapêuticas, oferecendo uma avaliação imparcial dos seus méritos. Assim, a relação custo-eficácia do inclisiran no tratamento de doentes CV ateroscleróticos com C-LDL elevado apesar da terapia com estatinas foi estudada (Kılıç, 2023).

O inclisiran possui um preço de venda ao público (PVP) de 3.250 dólares por dose. Ao avaliar o custo-benefício do tratamento, foi calculado com um rácio de custo-eficácia incremental (ICER) de 51.686 dólares, esse valor demonstra que o medicamento é considerado economicamente viável, ou "rentável", uma vez que está abaixo do limiar de 100.000 dólares por ano de vida ajustado à qualidade (QALY), que é o valor máximo que geralmente se está disposto a pagar para melhorar a qualidade de vida de um paciente. Além disso, o ICER do inclisiran é comparável ao das terapias atuais com PCSK9i (Cowart *et al.*, 2023).

A administração da injeção por um serviço de saúde profissional também permite que o reembolso da terapia seja direcionado pela via do benefício médico, que pode facilitar um acesso mais fácil e copagamentos reduzidos para pacientes elegíveis (Albosta *et al.*, 2023).

Globalmente, o custo anual do tratamento com inclisiran (6.500 dólares) é ligeiramente superior ao do alirocumab (5.850 dólares) e inferior ao do evolocumab (8.000 dólares),

dois mAbs que têm o mesmo alvo biológico e uma eficácia semelhante (Cowart *et al.*, 2023).

Com base em várias características do siRNA, incluindo custos de processo de fabricação mais baixos e maior facilidade de armazenamento e distribuição do medicamento devido à sua estabilidade à temperatura ambiente, é de esperar, num futuro próximo, uma melhor relação custo-eficácia com o tratamento com inclisiran em comparação com os anticorpos monoclonais (Fusco *et al.*, 2022).

3.8. Avaliação de eficácia e segurança

Estudos pré-clínicos e estudos piloto indicaram um perfil farmacocinético e farmacodinâmico favorável do inclisiran, o que impulsionou o seu programa de desenvolvimento clínico como um promissor agente para o tratamento da hipercolesterolemia (Figura 8) (Gallego-Colon *et al.*, 2020).

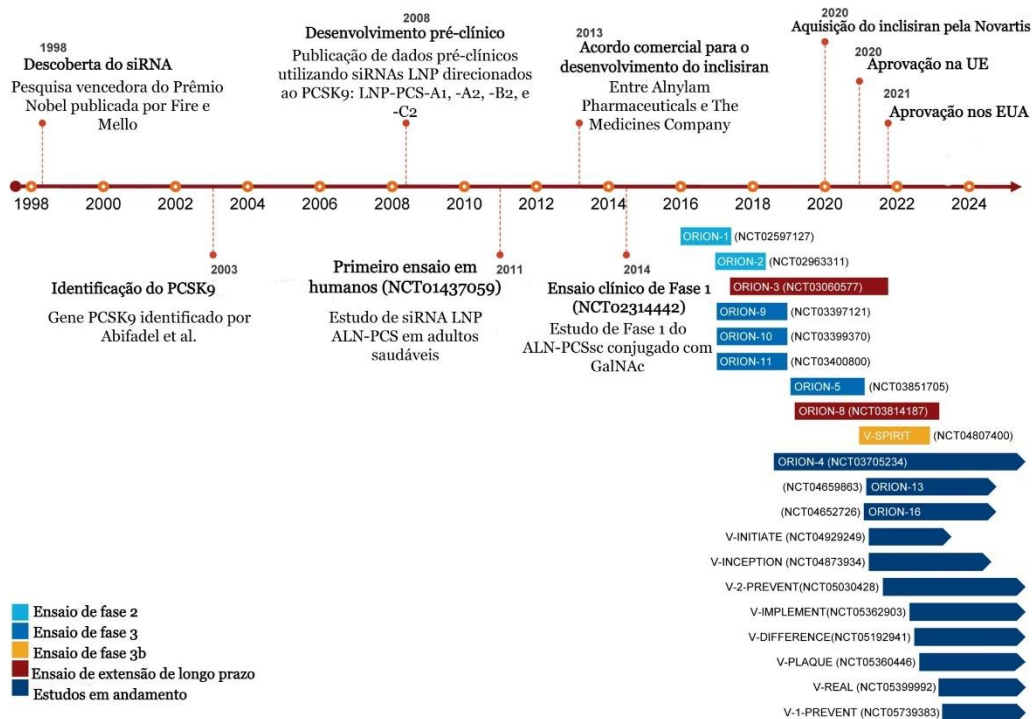


Figura 8- Linha do tempo e dos estudos relacionados ao inclisiran, adaptado de (Wilkinson *et al.*, 2024).

A seguir serão descritos e analisados os resultados dos estudos clínicos publicados sobre o inclisiran, bem como os dados preliminares dos estudos em curso. Esta análise permitirá avaliar a eficácia, segurança e o impacto do inclisiran no tratamento da hipercolesterolemia, com base na evidência científica disponível.

3.8.1. Ensaios de Fase I

i. Ensaio clínico NCT02314442

No primeiro ensaio clínico de fase I (NCT02314442), voluntários saudáveis com níveis de C-LDL acima de 100 mg/dl receberam inclisiran SC em dose única (25-800 mg) ou em doses múltiplas (125-500 mg) com intervalos de pelo menos 1 semana (Fitzgerald *et al.*, 2017).

No dia 84, uma dose única de 300 mg reduziu os níveis de PCSK9 em 74,5%, e uma dose de 500 mg reduziu os níveis de C-LDL em 50,6%. Os regimes de doses múltiplas reduziram os níveis de C-LDL e PCSK9 em até 59,7% e 83,8%, respectivamente. Doses de 300 mg ou superiores mantiveram a redução de C-LDL e PCSK9 por pelo menos 180 dias. Não houve eventos adversos graves em comparação com o placebo. Este ensaio de fase I foi considerado uma demonstração do efeito do inclisiran na redução do C-LDL, tendo conduzido ao desenvolvimento do ensaio clínico de fase II ORION-1 para avaliar a sua eficácia e segurança (Nishikido, 2023).

O estudo ORION-1, um estudo de fase II, insere-se no vasto programa de ensaios ORION, que inclui diversos ensaios clínicos que decorreram, ou ainda decorrem, a nível mundial e que avaliam a eficácia terapêutica e a segurança clínica do inclisiran em populações específicas, como aquelas com elevado risco DCA ou com diagnóstico de DCA e HF (Gallego-Colon *et al.*, 2020).

Posteriormente ao ensaio de Fase II ORION-1, outros ensaios de fase I foram desenvolvidos para avaliar o perfil de segurança do inclisiran em grupos específicos de pacientes, tais como doentes com insuficiência hepática (ORION-6) e doentes com insuficiência renal (ORION-7). Os efeitos a nível cardíaco do uso de uma dose supraterapêutica foi também estudado em indivíduos saudáveis num outro estudo de fase I (ORION-12).

ii. ORION-6

O estudo ORION-6 foi um estudo de fase I, aberto e de grupos paralelos, com 28 participantes entre 18 e 79 anos, teve duração de 60 dias incluindo indivíduos com insuficiência hepática ligeira (Child-Pugh A), moderada (Child-Pugh B) e função

hepática normal. Foram excluídos indivíduos com doenças graves não controladas, histórico de DCV, respiratórias, renais, entre outras, fumadores (> 20 cigarros/dia), hemoglobina < 9 g/dL ou plaquetas $< 35 \times 10^9/L$. O objetivo primário do estudo foi quantificar o efeito de diferentes graus de insuficiência hepática no perfil farmacocinético e farmacodinâmico do fármaco, e o objetivo secundário foi avaliar a segurança e tolerabilidade do inclisiran nestes pacientes (Kallend *et al.*, 2022b).

Os participantes receberam uma dose SC única de inclisiran sódico (300 mg). O inclisiran atingiu concentração plasmática máxima em 4-6 horas e não foi detetável no plasma após 48 horas na maioria dos participantes (Kallend *et al.*, 2022b).

A exposição ao inclisiran foi maior em indivíduos com insuficiência hepática ligeira (1,24 vezes) e moderada (2,03 vezes) comparado àqueles com função hepática normal (Kallend *et al.*, 2022b).

Os níveis de C-LDL e PCSK9 diminuíram em todos os grupos, com redução de C-LDL semelhante (cerca de 50%) nos grupos de função hepática normal e insuficiência hepática ligeira, e uma redução menor (cerca de 40%) no grupo de insuficiência hepática moderada. Já o PCSK9 teve uma redução percentual de cerca de 40% no grupo de insuficiência hepática moderada comparado com os grupos com função hepática normal e insuficiência hepática leve que tiveram uma redução de cerca de 70% (Kallend *et al.*, 2022b).

O inclisiran foi geralmente seguro e bem tolerado mesmo nos grupos de insuficiência hepática ligeira ou moderada, não sendo necessário qualquer ajuste da dose (Kallend *et al.*, 2022b).

iii. ORION-7

O estudo ORION-7 (NCT03159416) foi um estudo de fase I, aberto, com dose única de 300 mg de inclisiran sódico, analisando participantes (n=31) entre 18 e 80 anos com função renal normal ou insuficiência renal de ligeira a grave. O objetivo principal foi avaliar as propriedades farmacodinâmicas do inclisiran em indivíduos com função renal normal e com comprometimento renal (Wright *et al.*, 2020).

Foram excluídos indivíduos com doença renal aguda, transplante renal, incontinência urinária sem cateterismo, necessitando de hemodiálise, rim amiloide, C-LDL < 60 mg/dl, e com doenças hepáticas, cardíacas ou pulmonares significativas, entre outras condições. Participaram 31 indivíduos e o estudo durou 180 dias, com uma distribuição quase igual entre os diferentes graus de função renal (Wright *et al.*, 2020).

Os valores de PCSK9 no dia 60 foram reduzidos em 68,1% (função renal normal), 74,2% (insuficiência renal ligeira), 79,8% (insuficiência renal moderada) e 67,9% (insuficiência renal grave). Os níveis de C-LDL também foram significativamente reduzidos: 57,6% (normal), 35,1% (ligeira), 53,1% (moderada) e 49,2% (grave), com reduções persistindo até o final do estudo (Wright *et al.*, 2020).

A exposição ao inclisiran foi maior em indivíduos com insuficiência renal crescente, mas indetetável no plasma 48 horas após a administração (Wright *et al.*, 2020).

O perfil de segurança e efeitos farmacodinâmicos foram semelhantes em todos os grupos, sem necessidade de ajuste de dose nos pacientes com comprometimento renal (Wright *et al.*, 2020).

iv. ORION-12

O estudo ORION-12 foi um estudo de Fase I, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, envolvendo uma dose supraterapêutica de inclisiran. O objetivo principal foi avaliar os efeitos da inclisiran na repolarização e condução cardíaca em voluntários saudáveis (Kallend *et al.*, 2022a).

Foram excluídos indivíduos com histórico de doenças cardíacas, hepáticas ou renais significativas, além de outras condições que poderiam interferir nos resultados do estudo. O estudo incluiu 48 voluntários saudáveis, que foram distribuídos aleatoriamente para receber uma dose supraterapêutica de 900 mg de inclisiran sódico, placebo ou moxifloxacina (400 mg) como controle positivo, com um período de *washout* mínimo de 7 dias entre os tratamentos (Kallend *et al.*, 2022a).

Os voluntários foram monitorados continuamente por eletrocardiograma (ECG) desde 60 minutos antes da administração até 48 horas após a dosagem para avaliar a

repolarização cardíaca, medida pelo intervalo QT corrigido (QTcF) usando a fórmula de Fridericia. A principal descoberta foi que o inclisiran, em dose supraterapêutica, não teve efeito clinicamente significativo no intervalo QTcF, com uma mudança máxima corrigida por placebo e linha de base de 2,5 ms próximo à concentração plasmática máxima em 4 horas. Além disso, o inclisiran não apresentou efeitos significativos em outros intervalos do ECG ou na morfologia das ondas ST e T. A moxifloxacina demonstrou as mudanças esperadas no intervalo QTcF, confirmando a sensibilidade adequada do estudo (Kallend *et al.*, 2022a).

O inclisiran foi bem tolerado e o perfil de segurança foi consistente com estudos anteriores. Não houve necessidade de ajustes de dose em função da avaliação dos parâmetros cardíacos. Uma dose supraterapêutica de inclisiran (900 mg) não teve efeito no intervalo QTcF ou em outros parâmetros do ECG, proporcionando mais evidências e segurança sobre o perfil de inclisiran. Este estudo oferece tranquilidade adicional quanto à segurança cardíaca do inclisiran (Kallend *et al.*, 2022a).

3.8.2. Ensaio de Fase II

i. ORION-1

O ensaio ORION-1 (NCT02597127), um estudo de fase II, multicêntrico, duplo-cego e controlado por placebo, avaliou o efeito de redução do C-LDL com diferentes doses de inclisiran em 501 indivíduos com alto risco de DCVA e níveis elevados de C-LDL. Cerca de 73% dos participantes estavam em terapia com estatinas (Ray *et al.*, 2017).

Os pacientes foram randomizados para receber uma dose em injeção única de 200, 300 ou 500 mg de inclisiran ou placebo, ou duas doses de 100, 200 ou 300 mg de inclisiran ou placebo (nos dias 1 e 90). O *endpoint* primário foi a alteração dos níveis de C-LDL desde a linha de base até ao dia 180 (Ray *et al.*, 2017).

No dia 30, após a primeira dose, os níveis de PCSK9 reduziram 66,2-74,0% e os níveis de C-LDL reduziram 44,5-50,5%, dependendo da dose. No dia 180, os que receberam uma dose única de inclisiran tiveram uma redução média de C-LDL de 27,9-41,9%, enquanto os que receberam duas doses tiveram reduções de 35,5-52,6%. A maior redução foi observada com duas doses de 300 mg, com 48% dos pacientes alcançando

níveis de C-LDL < 50 mg/dl no dia 180. Os efeitos mantiveram-se até o dia 240. Com base nestes resultados, o regime recomendado para ensaios subsequentes foi de 300 mg nos dias 1 e 90, e a cada 6 meses (Ray *et al.*, 2017; Nishikido, 2023).

A incidência de eventos adversos foi semelhante entre os grupos de inclisiran e placebo, com reações no local da injeção ocorrendo em 4% dos que receberam uma dose e em 7% dos que receberam duas doses (Ray *et al.*, 2017; Nishikido, 2023).

ii. ORION-2

O estudo ORION-2 (NCT02963311) foi um ensaio clínico de fase II, serviu como prova de conceito para avaliar a eficácia e segurança do inclisiran em pacientes adultos com HFHo. Este estudo teve como objetivo confirmar a dose e o regime apropriados para o subsequente ensaio de fase III, ORION-5 (Hovingh *et al.*, 2020).

É um estudo aberto, de braço único e multicêntrico, envolvendo pacientes com HFHo que estavam em terapia hipolipemiantes nas doses máximas toleradas (estatinas e ezetimibe). Um total de 5 indivíduos foi inscrito, mas um retirou o consentimento antes do tratamento, deixando 4 participantes que completaram o estudo. Inclisiran sódico 300 mg foi administrado por via SC no dia 1, e uma segunda dose foi administrada no dia 90, ou no dia 104 se os níveis de PCSK9 não estivessem suficientemente suprimidos (Hovingh *et al.*, 2020).

Os *endpoints* primários de eficácia foram avaliados pela variação percentual em relação ao início nos níveis de C-LDL nos dias 90 e 180. Os *endpoints* secundários incluíram a mudança absoluta nos níveis de C-LDL e variações nos níveis de PCSK9 ao longo do tempo. Foram observadas reduções robustas e duradouras nos níveis de PCSK9 em todos os participantes (48,7%–83,6% no dia 90, 40,2%–80,5% no dia 180). Três participantes (B, C e D) alcançaram reduções duradouras no C-LDL (11,7%–33,1% no dia 90, 17,5%–37,0% no dia 180). Um participante (A) não apresentou redução nos níveis de C-LDL, apesar da redução duradoura no PCSK9, provavelmente devido a um histórico de má resposta a outros PCSK9i (Hovingh *et al.*, 2020).

Não foram relatados eventos adversos relacionados ao medicamento ou reações no local da injeção. Inclisiran sódico 300 mg foi eficaz na redução dos níveis de PCSK9 e C-

LDL em pacientes com HFHo, com uma redução do C-LDL semelhante aos mAbs, todavia com uma duração de efeito mais prolongado. O estudo forneceu dados suficientes para justificar a progressão para o ensaio de fase III ORION-5 (NCT03851705) para investigar a eficácia e segurança a longo prazo do inclisiran nessa população de pacientes (Hovingh *et al.*, 2020).

iii. ORION-3

ORION-3 (NCT03060577) foi um estudo aberto e de extensão de longo prazo do ORION-1, que avaliou a eficácia e segurança do inclisiran durante 4 anos. Participaram 382 indivíduos, com idade média de 63 anos, majoritariamente homens (64%). Dos 370 que receberam inclisiran no ORION-1, 290 participaram no ORION-3 e receberam 300 mg de inclisiran SC, duas vezes ao ano (Ray *et al.*, 2023b).

Dos 127 que receberam placebo no ORION-1, 92 continuaram no ORION-3, recebendo inicialmente evolocumab (140 mg a cada 2 semanas por um ano) e depois inclisiran. O ORION-3 foi um estudo aberto e incluiu dois braços de tratamento: o braço apenas inclisiran e o braço de mudança. No braço apenas inclisiran, o C-LDL foi reduzido em 47,5% no dia 210 e sustentado por 1440 dias, com uma redução média de 44,2% ao longo de 4 anos e redução de PCSK9 entre 62,2%-77,8%. No braço de mudança, evolocumab reduziu o C-LDL em 61% no primeiro ano. Após a transição para inclisiran, a redução média anual do C-LDL foi de 45,3% ao longo de 3 anos. Independentemente da transição, as reduções de C-LDL e PCSK9 foram semelhantes ao braço apenas inclisiran nos anos 2-4. A redução de >50% do C-LDL foi maior durante o tratamento com evolocumab (Ray *et al.*, 2023b).

Os efeitos adversos mais comuns com inclisiran foram nasofaringite (19%) e reações no local da injeção (14%) (Ray *et al.*, 2023b).

O inclisiran mostrou uma redução sustentada do C-LDL de 47,5% até o dia 210, mantida por 4 anos, demonstrando um efeito duradouro em comparação com o evolocumab (Ray *et al.*, 2023b).

3.8.3. Ensaios de Fase III

i. ORION-5

O estudo ORION-5, de fase III e multicêntrico, avaliou a segurança, eficácia e tolerabilidade do inclisiran em doentes com HFHo (Raal *et al.*, 2024).

Incluiu 56 indivíduos com idade ≥ 18 anos e níveis elevados de C-LDL, apesar do uso de estatinas na dose máxima tolerada. Excluíram-se pacientes que receberam terapêutica anti-PCSK9 nos 90 dias anteriores ao rastreio. O estudo teve duas partes: a primeira parte, consistiu numa fase de 6 meses, duplo-cego controlado por placebo, na qual os doentes elegíveis foram aleatorizados 2:1 para receber 300 mg de inclisiran sódico ou placebo nos dias 1 e 90. A segunda parte, consistiu numa fase de 18 meses, aberto, onde todos os doentes receberam inclisiran nos dias 180, 270, 450, 630 e 720. A idade média dos participantes foi de 42,7 anos, sendo 60,7% mulheres (Raal *et al.*, 2024).

Relativamente aos *endpoints* primários (tabela 5), a diminuição dos níveis de C-LDL até o dia 150 foi de 1,68%, sem diferença significativa entre os grupos. A diminuição dos níveis de PCSK9 foi de 60,6% com inclisiran e sustentada ao longo do estudo. Não houve diferenças significativas nos níveis de outros lipídios e lipoproteínas (ApoB, CT e C-não-HDL) (Raal *et al.*, 2024).

Os efeitos adversos não diferiram entre os grupos. O inclisiran foi bem tolerado, e os resultados da segurança foram consistentes com estudos anteriores (Raal *et al.*, 2024).

Os autores do estudo concluíram que o inclisiran não reduziu significativamente os níveis de C-LDL em pacientes com HFHo, apesar da redução substancial dos níveis de PCSK9 (Raal *et al.*, 2024).

ii. ORION-9

O ORION-9 (NCT03397121) consistiu num ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, que foi efetuado para avaliar a eficácia e segurança do inclisiran em pacientes com HFHe (Raal *et al.*, 2020).

Foram elegíveis indivíduos com valores séricos de C-LDL $\geq 2,6$ mmol/l mesmo após serem medicados com uma estatina e com ou sem ezetimiba. Indivíduos que tivessem

feito terapia com anticorpos contra a PCSK9 foram excluídos. Neste estudo participaram 482 indivíduos de ambos os sexos (com uma representatividade equivalente), com idade média de 56 anos, sendo que cerca de um quarto apresentava DCVA. O estudo teve uma duração de 540 dias. A maioria dos indivíduos (90%) fazia terapia com estatinas e cerca de metade com ezetimiba. Os pacientes foram randomizados em dois grupos, para receber inclisiran sódico 300 mg nos dias 1, 90, 270 e 450 ou placebo (Raal *et al.*, 2020).

Relativamente aos *endpoints* primários, conseguiu-se visualizar no dia 510 uma redução média de 39,7% dos níveis de C-LDL para o grupo tratado com inclisiran. Relativamente ao grupo tratado com placebo teve um aumento de 8,2%. No que concerne aos níveis de PCSK9 estes foram reduzidos em 61% no grupo do inclisiran, ao passo que ocorreu um aumento de 18% no grupo placebo (tabela 5). Constatou-se, ainda, que o inclisiran casou uma pequena subida dos níveis séricos de C-HDL e diminui os níveis dos triglicéridos e da Lp(a) (Doggrell, 2020; Samuel *et al.*, 2023).

O subestudo envolvendo a genotipagem da HFHe dos participantes do ORION-9 indicou que o inclisiran permite reduções consistentes do C-LDL entre todos os diferentes tipos de defeitos genéticos (Doggrell, 2020; Samuel *et al.*, 2023).

O único efeito adverso mais frequente com o inclisiran do que com o placebo foram as reações no local da injeção (17,0% *vs* 1,7%); no entanto, a maioria dos efeitos (90,2%) foram ligeiros (Doggrell, 2020; Samuel *et al.*, 2023).

iii. ORION-10 e -11

Os ensaios ORION-10 (NCT03399370) e -11 (NCT03400800) foram relatados juntos, pois possuíam protocolos semelhantes, sendo dois estudos principais de fase III, randomizados, duplo-cego controlado por placebo (Ray *et al.*, 2020).

Ambos tinham como participantes indivíduos com elevados níveis de C-LDL, mesmo após receberem terapêutica com estatinas na dose máxima tolerada. No ORION-10 foram incluídos indivíduos com histórico de DCVA e C-LDL ≥ 70 mg/dl (1,8 mmol/l). Já no caso do ORION-11 foram elegíveis indivíduos com histórico de DCVA e

indivíduos com elevado risco de DCVA (como diabetes, HF, entre outros) e com C-LDL \geq 100 mg/dl (2,6 mmol/l) (Ray *et al.*, 2020).

Foram excluídos os indivíduos que já tinham feito terapêutica com anticorpos contra PCSK9. Nestes estudos participaram 3.178 indivíduos, 1.561 dos EUA e 1.617 da União Europeia e da África do Sul nos ensaios ORION-10 e ORION-11, respetivamente, com uma idade média de 65 anos, sendo a maioria do sexo masculino (70%). Os estudos tiveram uma duração de 540 dias. No ensaio ORION-10, 100% dos participantes possuíam DCVA, enquanto no ORION-11 a percentagem era de aproximadamente 87%. A maioria (~90%) dos indivíduos encontrava-se medicado com estatinas e apenas ~8% fazia terapêutica com ezetimiba (Ray *et al.*, 2020).

Os indivíduos foram randomizados em dois grupos, para receber inclisiran 284 mg (equivalente a 300 mg de inclisiran sódico) ou placebo por administração SC nos dias 1, 90, 270 e 450 (Ray *et al.*, 2020).

No dia 510 (tabela 5), os grupos que receberam inclisiran apresentaram uma descida dos valores séricos de C-LDL no sangue de 52,3% e 49,9%, respetivamente nos ensaios ORION-10 e ORION-11, em comparação com os grupos de placebo. Os níveis de PCSK9 tiveram uma descida de 69,8% e 63,6% nos grupos do inclisiran em comparação com os grupos de placebo. Adicionalmente, nos grupos inclisiran observou-se uma pequena subida dos níveis séricos de C-HDL e ApoB e uma diminuição dos níveis dos triglicéridos e da Lp(a) (Ray *et al.*, 2020; Bao *et al.*, 2024).

Um *endpoint* exploratório pré-especificado foi avaliar quaisquer sinais ou sintomas de paragem cardíaca, EAM não fatal, ou AVC. Os eventos CV foram menos frequentes para o inclisiran comparado com placebo. No ORION-10 foi de 7,4% para inclisiran e 10,2% do placebo, já no ORION-11 foi de 7,8% e 10,3%, respetivamente. No entanto, o número total de eventos CV observado foi muito pequeno, para retirar quaisquer conclusões (Ray *et al.*, 2020; Bao *et al.*, 2024).

Os efeitos adversos foram geralmente semelhantes nos grupos inclisiran e placebo, embora as reações no local da injeção tenham sido mais frequentes com inclisiran do que com placebo (2,6% vs. 0,9% no ensaio ORION-10 e 4,7% vs. 0,5% no ensaio

ORION-11). Estas reações foram geralmente leves e nenhuma foi grave ou persistente (Ray *et al.*, 2020; Bao *et al.*, 2024).

No ano 2022, os resultados isolados do ensaio clínico ORION-11 foram publicados. Este estudo avaliou o efeito do inclisiran na prevenção primária em pacientes com níveis elevados de C-LDL, apesar do uso de estatinas. Foram incluídos 203 indivíduos com risco de eventos CV, mas sem histórico prévio, e com C-LDL $\geq 2,6$ mmol/l, mesmo com o uso máximo de estatinas toleradas. Os participantes foram tratados com inclisiran 284 mg ou placebo administrado nos dias 1, 90, e a cada 6 meses até o dia 540 (Ray *et al.*, 2022).

Os *endpoints* primários foram a mudança percentual do C-LDL do início até o dia 510 e a mudança ajustada pelo tempo do C-LDL. A segurança foi avaliada ao longo de 540 dias. No Dia 510, a redução percentual do C-LDL com inclisiran foi de 43,7%, e a redução ajustada pelo tempo foi de 41,0%. A redução absoluta ajustada pelo placebo foi de 1,5 mmol/l, e a redução ajustada pelo tempo foi de 1,3 mmol/l (Ray *et al.*, 2022).

Além disso, inclisiran reduziu significativamente o C-não-HDL e a ApoB em comparação com o placebo. Inclisiran foi bem tolerado, com eventos adversos emergentes do tratamento sendo principalmente leves e no local da injeção (Ray *et al.*, 2022).

Em conclusão, inclisiran foi bem tolerado em pacientes de prevenção primária com C-LDL elevado, proporcionando reduções significativas nos níveis de lipoproteínas aterogênicas com doses de manutenção semestrais. Inclisiran apresenta-se como uma terapia eficaz e segura para a redução de C-LDL em pacientes de prevenção primária, complementando as terapias tradicionais de controle lipídico e oferecendo uma nova abordagem para a redução do risco cardiovascular (Ray *et al.*, 2022).

Três importantes estudos ORION de fase III (ORION-9, -10 e -11) confirmaram a eficácia do inclisiran (284 mg) na redução a longo prazo do C-LDL com redução dos níveis plasmáticos de PCSK9 em cerca de 80% em doentes com risco CV muito elevado, assim com a sua tolerabilidade (Barale *et al.*, 2021). Tendo como sustentação estes ensaios a EMA, em 2020, e a FDA, em 2021, aprovaram o inclisiran na hipercolesterolemia primária ou dislipidemia mista (Ray *et al.*, 2020; Bao *et al.*, 2024).

iv. ORION-8

O estudo ORION-8 (NCT03814187) foi uma extensão de longo prazo dos ensaios ORION-3, ORION-9, ORION-10 e ORION-11, focado na administração semestral de inclisiran para a redução do C-LDL em pacientes com DCVA ou com risco equivalente, incluiu 3.274 participantes, tendo uma duração 6,8 anos (Wright *et al.*, 2024).

No ORION-8, os pacientes receberam inclisiran a cada 180 dias, até o dia 990, seguido por uma visita final no dia 1080 ou ≥ 90 dias após a última dose. Entre os participantes, 2.446 (74,7%) completaram o estudo de 3 anos, enquanto 828 (25,3%) descontinuaram o tratamento. A idade média foi de 64,9 anos, com aproximadamente 83% apresentando DCVA. A exposição média cumulativa ao inclisiran foi de 3,7 anos, com um máximo de 6,8 anos (Wright *et al.*, 2024).

No final do estudo, 78,4% dos pacientes atingiram as metas pré-especificadas de C-LDL, com uma redução média de 49,4%. Não houve evidência de que a eficácia a longo prazo do inclisiran fosse diminuída pela formação de *Antidrug antibodies* (ADA) em 5,5% dos pacientes. Eventos adversos no local da injeção ocorreram em 5,9% dos pacientes tratados com inclisiran (Wright *et al.*, 2024).

Uma análise exploratória revelou que 16,3% dos pacientes que migraram do placebo para o inclisiran experimentaram eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE), em comparação aos 14,4% dos pacientes que continuaram o tratamento com inclisiran que apresentaram esse quadro de eventos. Esses dados sugerem que o início precoce do tratamento pode ser benéfico (Wright *et al.*, 2024).

Tabela 5- Resumo das características e resultados dos ensaios clínicos de fase III do inclisiran publicados.

Nome	População	Seguimento	<i>Endpoint</i> primário	<i>Endpoint</i> secundário
ORION-5 (Raal <i>et al.</i> , 2024)	Pacientes com HFHo (n=56)	19 pacientes receberam placebo e 37 receberam inclisiran 300 mg nos dias 1, 90, 270, 450 e 540.	Mudança percentual no C-LDL no dia 150: Inclisiran reduziu o C-LDL em 1,68%, enquanto o placebo não apresentou alteração significativa.	Mudança percentual nos níveis de PCSK9 do início até o dia 150: Inclisiran reduziu PCSK9 em 60,6%, enquanto o placebo não apresentou alteração significativa.
ORION-8 (Wright <i>et al.</i> , 2024)	Pacientes com DCVA ou risco equivalente (n=3.274)	3.274 participantes receberam inclisiran 300 mg a cada 180 dias até o dia 990, seguido por uma visita no final do estudo no dia 1080 ou ≥ 90 dias após a última dose.	78,4% dos pacientes atingiram as metas pré-especificadas de C-LDL. Mudança percentual média no C-LDL: 49,4%.	16,3% dos pacientes que migraram do placebo para o inclisiran experimentaram MACE, em comparação aos 14,4% dos pacientes que continuaram o tratamento com inclisiran que apresentaram esse quadro de eventos.

Silenciamento de genes para o tratamento da hipercolesterolemia

ORION-9	(Raai <i>et al.</i> , 2020)	Pacientes com HFHe (n= 482)	240 pacientes receberam placebo e 242 receberam inclisiran 300 mg nos dias 1, 90, 270 e 450.	<p>Mudança percentual no C-LDL no dia 510: Inclisiran reduziu C-LDL em 39,7%, enquanto o placebo aumentou em 8,2%.</p> <p>Tempo médio de mudança percentual no C-LDL dos dias 90 a 540: Inclisiran reduziu em 38,1%, enquanto o placebo aumentou em 6,2% .</p>	<p>Mudança absoluta média no C-LDL no dia 510: Inclisiran reduziu C-LDL em 59,0 mg/dl, enquanto o placebo aumentou em 9,9 mg/dl.</p> <p>Diferença observada média no C-LDL entre os dias 90 e 540: Inclisiran reduziu em 56,9 mg/dl, enquanto o placebo aumentou em 5,8 mg/dl. Mudança percentual no PCSK9 no dia 510: Inclisiran reduziu PCSK9 em 60,7%, enquanto o placebo aumentou em 17,7%.</p> <p>Mudança absoluta média no PCSK9 no dia 510: Inclisiran reduziu PCSK9 em 282,6 µg/l, enquanto o placebo aumentou em 54,5 µg/l .</p> <p>Diferença observada média no PCSK9 entre os dias 90 e 540: Inclisiran reduziu PCSK9 em 284,6 µg/L, enquanto o placebo aumentou em 44,0 µg/l.</p>
		Pacientes com DCVA (EUA) (n= 1.561)	780 pacientes receberam placebo e 781 receberam inclisiran 284 mg nos dias 1, 90, 270 e 450.	<p>Mudança percentual no C-LDL no dia 510: Inclisiran reduziu C-LDL em 51,3%, enquanto o placebo aumentou em 1,0%.</p> <p>Tempo médio de mudança percentual no C-LDL dos dias 90 a 540: Inclisiran reduziu em 51,3%, enquanto o placebo aumentou em 2,5%.</p>	<p>Mudança absoluta média no C-LDL no dia 510: Inclisiran reduziu C-LDL em 56,2 mg/dl, enquanto o placebo reduziu em 2,1 mg/dl.</p> <p>Diferença observada média no C-LDL entre os dias 90 e 540: Inclisiran reduziu em 53,7 mg/dl, enquanto o placebo reduziu em 0,4 mg/dl.</p> <p>Mudança percentual no PCSK9 no dia 510: Inclisiran reduziu PCSK9 em 69,8%, enquanto o placebo aumentou em 13,5%.</p>

Silenciamento de genes para o tratamento da hipercolesterolemia

<p>ORION-11 (Ray <i>et al.</i>, 2020)</p>	<p>Pacientes com DCVA ou risco equivalente (EUROPA)</p>	<p>807 pacientes receberam placebo e 810 receberam inclisiran nos dias 1, 90, 270 e 450.</p>	<p>Mudança percentual no C-LDL no dia 510: Inclisiran reduziu C-LDL em 45,8%, enquanto o placebo aumentou em 4,0% .</p>	<p>Mudança absoluta média no C-LDL no dia 510: Inclisiran reduziu C-LDL em 50,9 mg/dl, enquanto o placebo aumentou em 1,0 mg/dl.</p>
	<p>(n= 1.617)</p>	<p>Tempo médio de mudança percentual no C-LDL dos dias 90 a 540: Inclisiran reduziu em 45,8%, enquanto o placebo aumentou em 3,4%.</p>	<p>Diferença observada média no C-LDL entre os dias 90 e 540: Inclisiran reduziu em 48,6 mg/dl, enquanto o placebo aumentou em 0,3 mg/dl.</p>	<p>Mudança percentual no PCSK9 no dia 510: Inclisiran reduziu PCSK9 em 63,6%, enquanto o placebo aumentou em 15,6%.</p>

3.8.4. Outros estudos publicados

Após os primeiros resultados dos ensaios clínicos do inclisiran diversos estudos subsequentes, envolvendo revisões da literatura, metanálises, análise combinada e análise pré-especificada de subgrupos, foram publicados. Outros estudos baseados na utilização em contexto real foram reportados.

Wright *et al.*, publicaram uma análise combinada de dados de três estudos de fase III (ORION-9, -10 e -11) para avaliar a eficácia e a segurança do inclisiran em pacientes com HFHe ou DCVA. Os dados do estudo incluíram os indivíduos com HFHe, DCVA ou risco equivalente que estavam em tratamento com a dose máxima tolerada de estatinas, com ou sem outros medicamentos hipolipemiantes. Os participantes receberam inclisiran ou placebo por injeção SC no dia 1, dia 90 e a cada seis meses, totalizando 540 dias de tratamento. Os *endpoints* coprimários foram a mudança percentual corrigida pelo placebo no C-LDL desde o início até ao dia 510 e a mudança percentual ajustada pelo tempo no C-LDL desde o início até ao dia 540. Além disso, foram avaliados os níveis de outras lipoproteínas aterogénicas e os efeitos adversos emergentes do tratamento. Um total de 3.660 participantes foram randomizados nos três estudos. A mudança percentual C-LDL com inclisiran no dia 510 foi de 50,7%, enquanto a mudança ajustada pelo tempo foi de 50,5%. A segurança foi semelhante entre os grupos de tratamento e placebo, embora os efeitos adversos no local da injeção tenham sido mais frequentes com inclisiran (5,0% vs. 0,7%). Esses efeitos foram predominantemente leves e não persistentes. Não houve diferenças significativas entre os grupos nos testes de função hepática e renal, valores de creatina quinase e contagens de plaquetas. Os dados combinados, tanto de segurança como de eficácia, demonstraram que o inclisiran, administrado semestralmente, além da terapia com a dose máxima tolerada de estatinas, com ou sem outros medicamentos hipolipemiantes, é um tratamento eficaz, seguro e bem tolerado para reduzir o C-LDL em adultos com HFHe, DCVA ou risco equivalente. Esses resultados destacam a necessidade de terapias adicionais eficazes para redução do C-LDL, além das estatinas, para melhorar os resultados cardiovasculares em pacientes de alto risco (Wright *et al.*, 2021).

Uma meta-análise foi publicada incluindo os dados de três ensaios clínicos randomizados de fase III, envolvendo um total de 3.660 pacientes. Foi comparado o

inclisiran com placebo em pacientes com hipercolesterolemia, avaliando a redução percentual média dos níveis de C-LDL e os MACE, além de considerar a segurança em termos de efeitos adversos, testes de função hepática e níveis de creatina quinase. Os resultados desta meta-análise mostraram que o inclisiran reduziu os níveis de C-LDL em 51% (IC 95%, 48-53%; $p < 0.001$). Além disso, o inclisiran foi associado a uma redução de 24% (RR= 0,76; IC 95%, 0,61-0,92) MACE. Também foi observada uma diminuição significativa nos níveis de CT em 37%, ApoB em 41% e C-não-HDL em 45% (todos $p < 0.001$). No que diz respeito à segurança, não houve diferenças significativas entre o inclisiran e o placebo em termos de eventos adversos, anormalidades nos testes de função hepática ou níveis de creatina quinase. No entanto, reações leves no local da injeção foram mais frequentes no grupo do inclisiran. Os autores concluíram com esta meta-análise que o inclisiran, administrado duas vezes ao ano, mostrou-se eficaz na redução dos níveis de C-LDL em pacientes com hipercolesterolemia que não atingem os objetivos desejados apenas com estatinas. Além de reduzir significativamente o C-LDL, o inclisiran também diminuiu os MACE e foi bem tolerado, com o principal efeito colateral sendo reações leves no local da injeção. Sugeriram que o inclisiran pode ser uma alternativa valiosa para pacientes que necessitam de terapias adicionais para controle do colesterol e redução do risco cardiovascular (Khan *et al.*, 2020).

Um outro estudo avaliou a eficácia e segurança através de uma revisão sistemática e de uma análise combinada de estudos clínicos disponíveis. A pesquisa incluiu cinco ensaios clínicos randomizados (RCTs) com um total de 4.226 participantes. Os principais achados do estudo incluem uma redução significativa nos níveis séricos de PCSK9 em 78,23% e do C-LDL em 45,48% com o uso do inclisiran. Além disso, foram observadas reduções no CT (13,67%), C-não-HDL (39,45%), ApoB (34,58%) e Lp(a) (20,9%), enquanto houve um aumento no C-HDL em 8,29%. No que diz respeito à segurança, o tratamento com inclisiran foi associado a um aumento nas reações no local da injeção e casos de bronquite, mas apresentou uma redução significativa na incidência de eventos CV adversos aos 18 meses. As reações no local da injeção foram classificadas como leves, moderadas ou severas, sendo a maioria de gravidade leve a moderada. Os autores concluíram que o inclisiran se mostrou eficaz na redução dos níveis de lipídios séricos com um perfil de segurança aceitável, sendo necessárias mais

pesquisas para explorar a segurança a longo prazo desse tratamento (Cicero *et al.*, 2022).

Uma análise *post hoc* incluiu pacientes tratados com 300 mg de inclisiran sódico ou placebo nos estudos clínicos já finalizados (ORION-1, -3, -5, -9, -10 e -11) e um ensaio em curso (ORION-8) com o objetivo de fornecer evidências confiáveis sobre o perfil de segurança a longo prazo do inclisiran (Wright *et al.*, 2023). Os resultados apresentados incluíram dados de 3.576 pacientes tratados com inclisiran durante um período máximo de 6 anos e 1.968 pacientes tratados com placebo até 1,5 anos, representando aproximadamente 9.982,1 e 2.647,7 pacientes-ano de exposição, respectivamente. Os pacientes receberam 300 mg de inclisiran sódico ou placebo por injeção SC, (1 dose inicialmente, outra após 3 meses, e depois a cada 6 meses), o que totaliza cerca de 20.000 injeções (Wright *et al.*, 2023). O objetivo principal foi avaliar o perfil de segurança a longo prazo do inclisiran em pacientes com hipercolesterolemia, examinando *treatment emergent adverse events* (TEAEs), *treatment-emergent serious adverse events* (TESAEs) e a presença de ADA. O estudo monitorou TEAEs, medições laboratoriais e a incidência de ADA. As estimativas de Kaplan-Meier e as taxas de incidência ajustadas à exposição foram usadas para análise. A exposição ao inclisiran foi de até 6 anos, enquanto a exposição ao placebo foi de até 1,5 anos. Os TEAEs graves ou que levassem à descontinuação, como eventos hepáticos, musculares e renais; diabetes incidente e elevações da creatina quinase ou da creatinina, foram comparáveis entre os grupos de inclisiran e placebo. Não houve novos sinais de segurança ao longo do tempo. Houve numericamente menos eventos MACE no grupo inclisiran em comparação com o grupo placebo. A ocorrência de ADA foi rara (4,6%), com poucos casos sendo persistentes (1,4%). A presença de ADA não se correlacionou com um aumento na incidência de TEAEs que levassem à descontinuação ou de TEAEs graves. O tratamento a longo prazo com inclisiran foi bem tolerado sem novas preocupações de segurança, apoiando o seu uso em pacientes com dislipidemia. Esta análise demonstra que o inclisiran é um tratamento seguro e eficaz a longo prazo para a redução dos níveis de C-LDL, oferecendo uma opção viável para pacientes que têm dificuldade em atingir os níveis de colesterol recomendados com terapias tradicionais (Wright *et al.*, 2023).

A relação entre a redução do C-LDL com inclisiran e a diminuição do risco MACE foi objeto de estudo. Esta análise incluiu os dados dos ensaios ORION-9, -10 e -11,

envolvendo pacientes com HFHe, DCVA ou risco equivalente, todos em terapia com estatinas na dose máxima tolerada. Os pacientes foram randomizados para receber 284 mg de inclisiran ou placebo nos dias 1, 90, e a cada 6 meses, durante 18 meses. O *endpoint* exploratório predefinido incluiu MACE, desfecho paragem cardíaca, EAM não fatal e AVC fatal e não fatal. O C-LDL médio na linha de base era de 2,88 mmol/l. Os resultados mostraram que, no dia 90, a redução percentual do C-LDL foi de 50,6%, correspondendo a uma redução absoluta de 1,37 mmol/l. Durante os 18 meses de estudo com 3.655 pacientes, 303 (8,3%) experimentaram MACE, dos quais 74 (2,0%) EAM fatais e não fatais, e 28 (0,8%) AVCs fatais e não fatais. O fármaco em estudo reduziu significativamente os MACE, mas não reduziu EAM fatais e não fatais ou AVCs fatais e não fatais. A conclusão sugere que a redução do C-LDL com inclisiran pode oferecer benefícios CV, especialmente na redução de MACE, embora os efeitos sobre EAM e AVCs fatais e não fatais não tenham sido significativos. Esses achados iniciais sugerem que inclisiran é promissor como terapia adicional para a redução do risco cardiovascular em pacientes com DCVA ou risco equivalente e que já estão em tratamento com estatinas na dose máxima tolerada, e aguardam a confirmação em ensaios de maior escala e duração (Ray *et al.*, 2023a).

Foi publicado um estudo baseado na utilização do inclisiran em contexto clínico real. O objetivo principal foi analisar os efeitos do inclisiran na redução do C-LDL em um ambiente clínico real, tendo sido realizada uma análise retrospectiva dos primeiros 80 pacientes que receberam uma dose de inclisiran entre dezembro de 2021 e setembro de 2022 no Hospital Hammersmith em Londres. Os dados foram extraídos dos registos eletrónicos de saúde e os exames de sangue de referência foram realizados antes do início do tratamento e repetidos após dois meses. Os efeitos adversos também foram registrados. Dois meses após o início do tratamento o C-LDL médio reduziu de 3,5 mmol/l para 1,8 mmol/l, uma redução de 48,6%. O CT médio caiu de 5,7 mmol/l para 3,8 mmol/l, uma redução de 33,3%. O C-HDL médio aumentou 7,7% para 1,4 mmol/l e os triglicéridos médios caíram 31,3% para 1,1 mmol/l. Três pacientes relataram reações adversas (reação no local da injeção fadiga e dor de cabeça) todas resolvidas espontaneamente. O uso do inclisiran conforme as diretrizes do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) resultou em uma redução significativa do C-LDL em dois meses com eficácia comparável aos ensaios clínicos e boa tolerabilidade O

estudo destaca a necessidade de mais pesquisas para avaliar os efeitos e a segurança a longo prazo do inclisiran em ambiente clínico real (Padam *et al.*, 2022).

3.8.5. Ensaios clínicos em curso

Apesar dos ensaios de fase III e das subseqüentes análises exploratórias terem fornecido evidências robustas relativas à utilização do inclisiran, outras questões relativas à eficácia/segurança a longo prazo e o seu efeito na aterosclerose e nos desfechos cardiovasculares permanecem por desvendar.

Para clarificar estas questões vários ensaios estão a ser desenvolvidos para avaliar a implementação desta terapêutica em contexto da prática clínica real e numa população racial, étnica e socioeconómica mais diversificada.

Os resultados do ORION-4 (NCT03705234), um estudo aleatório, duplamente cego, controlado por placebo, concebido para avaliar os resultados sobre os eventos CV e que inclui 15.000 adultos com DCVA existente, não são esperados antes de 2026. O *endpoint* primário é a prevalência de eventos CV e MACE, e a duração mediana do acompanhamento deverá ser de 5 anos. No entanto, o estudo da relação do inclisiran com os MACE foi um *endpoint* exploratório pré-especificado nos ensaios ORION-9, -10 e -11 já terminados (Coward *et al.*, 2023).

O efeito do inclisiran nos eventos CV está também a ser investigado em ensaios de resultados CV de grande dimensão, a longo prazo e controlados por placebo: VICTORION-1 (NCT05739383) e VICTORION-2 (NCT05030428). A confirmação de um benefício CV do inclisiran aguarda a conclusão destes estudos. (Wright *et al.*, 2023).

Atualmente, o programa VICTORION, que inclui uma parte dos estudos ORION, está a decorrer para avaliar o benefício da terapêutica com inclisiran em doentes com DCV (Wright *et al.*, 2023).

Em particular, o VICTORION-INITIATE (NCT04929249) é um estudo de fase III que inclui 444 doentes com DCVA e C-LDL > 70 mg/dl a tomar estatinas na dose máxima tolerada, que receberão inclisiran 300 mg durante 330 dias (Wright *et al.*, 2023).

O VICTORION-INCEPTION (NCT04873934) é um estudo de fase III que envolve 384 doentes com síndrome coronária aguda (SCA) recente (no prazo de 5 semanas) que serão tratados com inclisiran 300 mg durante um período máximo de 360 dias (Wright *et al.*, 2023).

O VICTORION-2 PREVENT (NCT05030428) é o mais importante do programa de ensaios clínicos VICTORION. Este ensaio clínico de fase III, atualmente em andamento inclui 15.000 pacientes com DCV estabelecida que estão a receber inclisiran 300 mg ou placebo, com uma duração prevista de 6 anos. Este estudo avaliará não só os efeitos do inclisiran nos parâmetros lipídicos, mas também na ocorrência de MACE (EAM, AVC não fatal, morte CV, revascularização coronária urgente), bem como morte por todas as causas. A data de conclusão estimada é outubro de 2027 (Katsiki *et al.*, 2023; Nishikido, 2023).

Outros ensaios clínicos estão atualmente em fase de recrutamento como o VICTORION-REAL (NCT05399992), que avaliará a eficácia e a adesão do inclisiran em doentes com DCVA, e o VICTORION-DIFFERENCE (NCT05192941), que irá examinar a eficácia, tolerabilidade, segurança do inclisiran em doentes com hipercolesterolemia tratados com rosuvastatina, bem como a qualidade de vida desses pacientes (Katsiki *et al.*, 2023; Nishikido, 2023).

O ensaio VICTORION-IMPLEMENT (NCT05362903), atualmente a decorrer, pretende avaliar a eficácia do inclisiran, para reduzir o C-LDL, em pacientes com alto risco cardiovascular. O estudo é randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, envolvendo cerca de 14.000 participantes. O estudo começou em março de 2023 e prevê-se que termine em abril de 2029 (Katsiki *et al.*, 2023; Nishikido, 2023).

No caso do VICTORION-PLAQUE (NCT05360446) será avaliado o impacto da terapia com inclisiran na progressão da placa aterosclerótica em pacientes com DCV não-obstrutiva sem eventos CV anteriores (Katsiki *et al.*, 2023; Nishikido, 2023).

Um outro estudo clínico de fase III, o VICTORION-SPIRIT (NCT048074009), irá demonstrar se esta terapêutica pode ser efetivamente integrada nos cuidados primários de saúde e analisar o grau de satisfação dos pacientes, a adesão à terapêutica e o perfil de efeitos adversos. Os pacientes incluídos apresentam DCVA ou risco CV equivalente

e serão monitorizados num contexto de cuidados primários no Reino Unido (Katsiki *et al.*, 2023).

Estão atualmente a decorrer outros dois ensaios clínicos de fase III envolvendo pacientes menores de 18 anos de idade, com data prevista de conclusão para o final de 2024. Num dos estudos o ORION-13 (NCT04659863) o objetivo é avaliar a eficácia e a segurança da terapêutica com inclisiran em adolescentes (12-18 anos) com HFHo. Este estudo envolve 15 adolescentes que estão a receber inclisiran ou placebo durante 720 dias. No outro estudo o ORION-16 (NCT04652726) pretende-se avaliar a eficácia e a segurança do fármaco em adolescentes (12-18 anos) com HFHe. Este estudo decorre com 150 pacientes, aos quais está a ser administrado inclisiran 300 mg ou placebo durante um máximo de 720 dias (Katsiki *et al.*, 2023).

IV. Conclusão

A hipercolesterolemia é um FR significativo para DCV, que continuam a ser uma das principais causas de mortalidade global. As terapias tradicionais, como as estatinas, têm mostrado eficácia substancial na redução do C-LDL, diminuindo assim a morbidade e a mortalidade CV. No entanto, uma fração considerável de pacientes não consegue atingir os níveis lipídicos desejados com essas terapias ou não as tolera devido a efeitos adversos.

Nesse contexto, o inclisiran surge como uma solução inovadora e promissora. Este siRNA atua silenciando o gene da PCSK9, uma proteína chave no metabolismo do colesterol. A inibição da PCSK9 leva a uma maior expressão dos R-LDL na superfície dos hepatócitos, resultando em uma maior remoção do C-LDL do sangue. Ensaios clínicos, como os estudos ORION, demonstraram que o inclisiran pode reduzir os níveis de C-LDL em aproximadamente 50% em comparação com placebo, com um perfil de segurança favorável.

Uma das principais vantagens em relação às terapias convencionais é o seu regime de administração conveniente (dose inicial, após 3 meses, e posteriormente a cada 6 meses), o que pode melhorar significativamente a adesão ao tratamento.

A literatura científica destaca que, além da eficácia na redução do C-LDL, o inclisiran é bem tolerado pelos pacientes, apresentando poucos efeitos adversos significativos e o seu potencial para interações medicamentosas é considerado muito baixo. Atualmente, o inclisiran é indicado para pacientes com HF e para aqueles que não atingem os níveis desejados de C-LDL com outras terapias. No futuro, o seu uso pode ser expandido para uma gama mais ampla de pacientes com diferentes perfis de risco CV elevado, incluindo aqueles com DCVA, diabetes tipo 2, e outras condições que aumentem o risco cardiovascular.

O inclisiran pode ser combinado com outras terapias hipolipemiantes, como estatinas e ezetimiba, para maximizar a redução de C-LDL e melhorar os resultados CV.

Estudos estão em andamento para avaliar os benefícios de tais combinações, especialmente em pacientes de alto e muito alto risco CV. O ORION-4, um estudo decorrer atualmente, avalia diretamente o impacto do inclisiran na redução de MACE.

Os resultados deste estudo serão fundamentais para estabelecer definitivamente o papel do inclisiran na redução do risco CV em pacientes de alto risco.

A acessibilidade e os custos associados ao inclisiran serão fatores críticos para sua adoção generalizada. As avaliações económicas do tratamento em diferentes sistemas de saúde serão essenciais para justificar a sua implementação. A negociação de preços e políticas de reembolso favoráveis serão fundamentais para garantir que, um maior número de pacientes possa beneficiar desta terapia.

São necessários mais estudos a longo prazo para confirmar a segurança e a eficácia do inclisiran ao longo de muitos anos de uso contínuo. Esses estudos ajudarão a esclarecer os benefícios a longo prazo na prevenção de MACE, como EAM e AVC.

O papel dos profissionais de saúde, especialmente médicos e farmacêuticos, será crucial na educação dos pacientes sobre os benefícios e a administração do inclisiran. Programas de melhoria da literacia em Saúde podem melhorar a aceitação e a adesão ao tratamento, garantindo que os pacientes compreendam a importância de manter os níveis de C-LDL baixos para prevenir complicações CV.

A tecnologia de siRNA usada no inclisiran representa apenas o começo de uma nova era de terapias genéticas. Pesquisas futuras podem explorar outras aplicações de siRNA em diferentes áreas da medicina, potencialmente oferecendo soluções inovadoras para uma variedade de condições crónicas.

Em suma, o inclisiran representa um avanço significativo no tratamento da hipercolesterolemia e na prevenção das DCV associadas. Com os estudos contínuos e uma integração adequada nos sistemas de saúde, tem o potencial de transformar a abordagem terapêutica para muitos pacientes, contribuindo para uma melhor saúde CV global. As perspetivas futuras são encorajadoras, indicando que o inclisiran não só melhorará os desfechos clínicos, mas também revolucionará o campo da terapêutica antidislipidémica.

V. Bibliografia

- Ahamad, S. e Bhat, S. A. (2022a). Recent Update on the Development of PCSK9 Inhibitors for Hypercholesterolemia Treatment. *J Med Chem*, 65(23), pp. 15513-15539.
- Ahamad, S. *et al.* (2022b). Development of small-molecule PCSK9 inhibitors for the treatment of hypercholesterolemia. *Drug Discov Today*, 27(5), pp. 1332-1349.
- Albosta, M. S. *et al.* (2023). Inclisiran: A New Strategy for LDL-C Lowering and Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Vasc Health Risk Manag*, 19, pp. 421-431.
- Almeida, J. T. *et al.* (2020). [Approach to Patients with Statin Intolerance: Evidence-Based Review]. *Acta Med Port*, 33(1), pp. 49-57.
- Bao, X. *et al.* (2024). Targeting proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): from bench to bedside. *Signal Transduct Target Ther*, 9(1), p. 13.
- Barale, C. *et al.* (2021). PCSK9 Biology and Its Role in Atherothrombosis. *Int J Mol Sci*, 22(11), p. 5880.
- Bays, H. E. *et al.* (2016). National Lipid Association Annual Summary of Clinical Lipidology 2016. *J Clin Lipidol*, 10(1 Suppl), pp. S1-43.
- Bettencourt, N. *et al.* (2022). Consensus document on chronic coronary syndrome assessment and risk stratification in Portugal: A position paper statement from the [Portuguese Society of Cardiology's] Working Groups on Nuclear Cardiology, Magnetic Resonance and Cardiac Computed Tomography, Echocardiography, and Exercise Physiology and Cardiac Rehabilitation. *Rev Port Cardiol*, 41(3), pp. 241-251.
- Brunton, L. L. e. *et al.* (2011). *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. New York.
- Caponio, G. R. *et al.* (2021). Regulation of Cholesterol Metabolism by Bioactive Components of Soy Proteins: Novel Translational Evidence. *Int J Mol Sci*, 22(1), p. 227.
- Carugo, S. *et al.* (2023). Updates in Small Interfering RNA for the Treatment of Dyslipidemias. *Curr Atheroscler Rep*, 25(11), pp. 805-817.
- Castilla-Guerra, L., Fernandez-Moreno, M. C. e Rico-Corral, M. A. (2019). Cholesterol and stroke: Roll of PCSK9 inhibitors. *Neurologia (Engl Ed)*, 34(3), pp. 198-203.
- Cicero, A. F. G. *et al.* (2022). Efficacy and safety of inclisiran a newly approved FDA drug: a systematic review and pooled analysis of available clinical studies. *Am Heart J Plus*, 13, 100127.

- Civeira, F. *et al.* (2022). A mechanism-based operational definition and classification of hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*, 16(6), pp. 813-821.
- Cowart, K., Singleton, J. e Carris, N. W. (2023). Inclisiran for the Treatment of Hyperlipidemia and for Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Reduction: A Narrative Review. *Clin Ther*, 45(11), pp. 1099-1104.
- De Geest, B. e Mishra, M. (2023). New Perspectives on Cholesterol and Lipoprotein Metabolism. *Int J Mol Sci*, 24(14), 11298.
- Dec, A. *et al.* (2023). Inclisiran-A Revolutionary Addition to a Cholesterol-Lowering Therapy. *Int J Mol Sci*, 24(7), p. 6858.
- Dhruva, S. S., Ross, J. S. e Desai, N. R. (2018). Alirocumab's Price Reduction. *Circulation*, 138(15), pp. 1502-1504.
- Di Costanzo, A. *et al.* (2023). The Effects of Statins, Ezetimibe, PCSK9-Inhibitors, Inclisiran, and Icosapent Ethyl on Platelet Function. *Int J Mol Sci*, 24(14), 11739.
- Doggrell, S. A. (2020). Inclisiran, the billion-dollar drug, to lower LDL cholesterol - is it worth it? *Expert Opin Pharmacother*, 21(16), pp. 1971-1974.
- Ebenezer, O. *et al.* (2023). Development of Novel siRNA Therapeutics: A Review with a Focus on Inclisiran for the Treatment of Hypercholesterolemia. *Int J Mol Sci*, 24(4), p. 4019.
- Espinheira Mdo, C. *et al.* (2013). Hypercholesterolemia--a disease with expression from childhood. *Rev Port Cardiol*, 32(5), pp. 379-386.
- European Society of Cardiology. (2019). Recomendações de Bolso de 2019 da ESC [Em linha]. Disponível em <https://spc.pt/profissional-de-saude/wp-content/uploads/2023/03/Dislipidemias-definitivo_compressed.pdf>. [Consultado em 15/07/2024].
- Feingold KR, A. B., Blackman MR, et al. (2024). Introduction to Lipids and Lipoproteins [Em linha]. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305896/>>. [Consultado em 12/07/2024].
- Ferreira, J. *et al.* (2023). Doença Cardiovascular Aterosclerótica, Necessidades não Satisfeitas, e Inclisiran. *Medicina Interna*, 30(4), pp. 243-251.
- Fitzgerald, K. *et al.* (2017). A Highly Durable RNAi Therapeutic Inhibitor of PCSK9. *N Engl J Med*, 376(1), pp. 41-51.
- Fontes-Carvalho, R. *et al.* (2019). Practical guide for the use of PCSK9 inhibitors in Portugal. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*, 38(6), pp. 391-405.

- Frampton, J. E. (2023). Inclisiran: A Review in Hypercholesterolemia. *Am J Cardiovasc Drugs*, 23(2), pp. 219-230.
- Fusco, S. A. D. *et al.* (2022). Inclisiran: A New Pharmacological Approach for Hypercholesterolemia. *Reviews in Cardiovascular Medicine*, 23(11), p. 375.
- Gallego-Colon, E., Daum, A. e Yosefy, C. (2020). Statins and PCSK9 inhibitors: A new lipid-lowering therapy. *Eur J Pharmacol*, 878, 173114.
- Grzesk, G. *et al.* (2022). Safety of PCSK9 inhibitors. *Biomed Pharmacother*, 156, 113957.
- Henney, N. C., Banach, M. e Penson, P. E. (2021). RNA Silencing in the Management of Dyslipidemias. *Curr Atheroscler Rep*, 23(11), p. 69.
- Hovingh, G. K. *et al.* (2020). Inclisiran Durably Lowers Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Expression in Homozygous Familial Hypercholesterolemia: The ORION-2 Pilot Study. *Circulation*, 141(22), pp. 1829-1831.
- Kallend, D. *et al.* (2022a). An evaluation of a suprathreshold dose of inclisiran on cardiac repolarization in healthy volunteers: A phase I, randomized study. *Clin Transl Sci*, 15(11), pp. 2663-2672.
- Kallend, D. *et al.* (2022b). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inclisiran, a small interfering RNA therapy, in patients with hepatic impairment. *J Clin Lipidol*, 16(2), pp. 208-219.
- Karen , W. e., Richard, F. e e Thomas, A. P. e. (2016). *FARMACOLOGIA ILUSTRADA*.
- Katsiki, N. *et al.* (2023). Inclisiran, Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Lipoprotein (a). *Pharmaceuticals (Basel)*, 16(4), p. 577.
- Khan, S. A. *et al.* (2020). Meta-Analysis of Inclisiran for the Treatment of Hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*, 134, pp. 69-73.
- Kılıç, M. E. (2023). PCSK9 siRNA inhibitor inclisiran as a treatment option in hypercholesterolemia: a brief review. *Turkish Medical Student Journal*, 10(3), pp. 105-111.
- Kim, K., Ginsberg, H. N. e Choi, S. H. (2022). New, Novel Lipid-Lowering Agents for Reducing Cardiovascular Risk: Beyond Statins. *Diabetes Metab J*, 46(4), pp. 517-532.
- Kosmas, C. E. *et al.* (2020). Inclisiran for the Treatment of Cardiovascular Disease: A Short Review on the Emerging Data and Therapeutic Potential. *Ther Clin Risk Manag*, 16, pp. 1031-1037.
- Lamb, Y. N. (2021). Inclisiran: First Approval. *Drugs*, 81(3), pp. 389-395.

- Libby, P. (2021). The changing landscape of atherosclerosis. *Nature*, 592(7855), pp. 524-533.
- Libby, P. e Tokgözoğlu, L. (2022). Chasing LDL cholesterol to the bottom — PCSK9 in perspective. *Nature Cardiovascular Research*, 1(6), pp. 554-561.
- Luo, J., Yang, H. e Song, B. L. (2020). Mechanisms and regulation of cholesterol homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 21(4), pp. 225-245.
- Luo, Z. *et al.* (2023). The clinical effects of inclisiran, a first-in-class LDL-C lowering siRNA therapy, on the LDL-C levels in Chinese patients with hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*, 17(3), pp. 392-400.
- Maligłówka, M. *et al.* (2022). Insight into the Evolving Role of PCSK9. *Metabolites*, 12(3), p. 256.
- Marques, P. *et al.* (2022). Beneficial effects of PCSK9 inhibition with alirocumab in familial hypercholesterolemia involve modulation of new immune players. *Biomed Pharmacother*, 145, 112460.
- Martinez-Hervas, S. e Ascaso, J. F. (2019). Hypercholesterolemia. *Encyclopedia of Endocrine Diseases*. pp. 320-326.
- Mendes, A. P. (2023). Intervenção farmacêutica no risco cardiovascular [Em linha]. Disponível em https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/cim_e_publicacoes_fatores_de_risco_cardiovascular_199062833165842cd2960a1.pdf. [Consultado em 23/03/2024].
- Mercep, I. *et al.* (2022). Advantages and Disadvantages of Inclisiran: A Small Interfering Ribonucleic Acid Molecule Targeting PCSK9-A Narrative Review. *Cardiovasc Ther*, 2022, 8129513.
- Michos, E. D., McEvoy, J. W. e Blumenthal, R. S. (2019). Lipid Management for the Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. 381(16), pp. 1557-1567.
- Migliorati, J. M., Jin, J. e Zhong, X.-b. (2022). siRNA drug Leqvio (inclisiran) to lower cholesterol. *Trends in Pharmacological Sciences*, 43(5), pp. 455-456.
- Nishikido, T. (2023). Clinical potential of inclisiran for patients with a high risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol*, 22(1), p. 20.
- Nishikido, T. e Ray, K. K. (2018). Inclisiran for the treatment of dyslipidemia. *Expert Opin Investig Drugs*, 27(3), pp. 287-294.
- Olatunji, G. *et al.* (2024). Inclisiran siRNA technology in the management of dyslipidemia: A narrative review of clinical trials. *Curr Probl Cardiol*, 49(4), 102419.

- Ordem farmaceuticos. (2024). A Farmácia Comunitária [Em linha]. Disponível em <<https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>>. [Consultado em 12/07/2024].
- Padam, P. *et al.* (2022). Lipid lowering with inclisiran: a real-world single-centre experience. *Open Heart*, 9(2), e002184.
- Parham, J. S. e Goldberg, A. C. (2022). Review of recent clinical trials and their impact on the treatment of hypercholesterolemia. *Prog Cardiovasc Dis*, 75, pp. 90-96.
- Pirillo, A. *et al.* (2021). Global epidemiology of dyslipidaemias. *Nat Rev Cardiol*, 18(10), pp. 689-700.
- Raal, F. *et al.* (2024). Efficacy, Safety, and Tolerability of Inclisiran in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia: Results From the ORION-5 Randomized Clinical Trial. *Circulation*, 149(5), pp. 354-362.
- Raal, F. J. *et al.* (2020). Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*, 382(16), pp. 1520-1530.
- Rakocevic, J. *et al.* (2023). Small Interfering Ribonucleic Acid as Lipid-Lowering Therapy: Inclisiran in Focus. *Int J Mol Sci*, 24(6), p. 6012.
- Raschi, E. *et al.* (2023). Beyond statins: New pharmacological targets to decrease LDL-cholesterol and cardiovascular events. *Pharmacol Ther*, 250, 108507.
- Ray, K. K. *et al.* (2022). Effect of inclisiran on lipids in primary prevention: the ORION-11 trial. *Eur Heart J*, 43(48), pp. 5047-5057.
- Ray, K. K. *et al.* (2017). Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med*, 376(15), pp. 1430-1440.
- Ray, K. K. *et al.* (2023a). Inclisiran and cardiovascular events: a patient-level analysis of phase III trials. *Eur Heart J*, 44(2), pp. 129-138.
- Ray, K. K. *et al.* (2023b). Long-term efficacy and safety of inclisiran in patients with high cardiovascular risk and elevated LDL cholesterol (ORION-3): results from the 4-year open-label extension of the ORION-1 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 11(2), pp. 109-119.
- Ray, K. K. *et al.* (2020). Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med*, 382(16), pp. 1507-1519.
- Rogula, S. *et al.* (2021). Inclisiran-Silencing the Cholesterol, Speaking up the Prognosis. *J Clin Med*, 10(11), p. 2467.
- Rosoff, D. B. *et al.* (2022). Mendelian Randomization Study of PCSK9 and HMG-CoA Reductase Inhibition and Cognitive Function. *J Am Coll Cardiol*, 80(7), pp. 653-662.

- Rozanski, A. *et al.* (2022). Association between hypercholesterolemia and mortality risk among patients referred for cardiac imaging test: Evidence of a "cholesterol paradox?". *Prog Cardiovasc Dis*, 74, pp. 60-69.
- Sabouret, P., Farnier, M. e Puymirat, E. (2019). [PCSK9 inhibitors: What place in the management of dyslipidemia?]. *Presse Med*, 48(3 Pt 1), pp. 227-237.
- Samuel, E. *et al.* (2023). Inclisiran: A First-in-Class siRNA Therapy for Lowering Low-Density Lipoprotein Cholesterol. 57(3), pp. 317-324.
- Sato, R. (2020). Recent advances in regulating cholesterol and bile acid metabolism. *Biosci Biotechnol Biochem*, 84(11), pp. 2185-2192.
- Scicchitano, P. *et al.* (2021). Inclisiran in lipid management: A Literature overview and future perspectives. *Biomed Pharmacother*, 143, 112227.
- Sindi, A. A. A. (2023). Genetics, Safety, Cost-Effectiveness, and Accessibility of Injectable Lipid-Lowering Agents: A Narrative Review. *J Lipids*, 2023, 2025490.
- Sociedade Portuguesa de Aterosclerose. (2019). Abordagem das Dislipidemias à luz das Guidelines da ESC/EAS 2019 [Em linha]. Disponível em <https://spaterosclerose.org/images/pdf/AFSPA_eca31.PDF>. [Consultado em 19/04/2024].
- Soehnlein, O. e Swirski, F. K. (2013). Hypercholesterolemia links hematopoiesis with atherosclerosis. *Trends Endocrinol Metab*, 24(3), pp. 129-136.
- Soffer, D., Stoekenbroek, R. e Plakogiannis, R. (2022). Small interfering ribonucleic acid for cholesterol lowering - Inclisiran: Inclisiran for cholesterol lowering. *J Clin Lipidol*, 16(5), pp. 574-582.
- Song, Y. *et al.* (2021). Cholesterol-induced toxicity: An integrated view of the role of cholesterol in multiple diseases. *Cell Metab*, 33(10), pp. 1911-1925.
- Wilkinson, M. J. *et al.* (2024). Harnessing RNA Interference for Cholesterol Lowering: The Bench-to-Bedside Story of Inclisiran. *J Am Heart Assoc*, 13(6), e032031.
- Wilkinson, M. J., Lepor, N. E. e Michos, E. D. (2023). Evolving Management of Low-Density Lipoprotein Cholesterol: A Personalized Approach to Preventing Atherosclerotic Cardiovascular Disease Across the Risk Continuum. 12(11), e028892.
- Wright, R. S. *et al.* (2020). Effects of Renal Impairment on the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Inclisiran: An Analysis of the ORION-7 and ORION-1 Studies. *Mayo Clin Proc*, 95(1), pp. 77-89.
- Wright, R. S. *et al.* (2023). Safety and Tolerability of Inclisiran for Treatment of Hypercholesterolemia in 7 Clinical Trials. *J Am Coll Cardiol*, 82(24), pp. 2251-2261.

- Wright, R. S. *et al.* (2024). Inclisiran administration potently and durably lowers LDL-C over an extended-term follow-up: the ORION-8 trial. *Cardiovascular Research*, pp. 1–11.
- Wright, R. S. *et al.* (2021). Pooled Patient-Level Analysis of Inclisiran Trials in Patients With Familial Hypercholesterolemia or Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*, 77(9), pp. 1182-1193.
- Xu, S. *et al.* (2019). Small molecules as inhibitors of PCSK9: Current status and future challenges. *Eur J Med Chem*, 162, pp. 212-233.
- Yelnik, C. M. e Bruckert, E. (2021). [Hypercholesterolemia, from screening to treatment: Who, why and how to manage]. *Rev Med Interne*, 42(10), pp. 707-713.
- Zhang, Y. *et al.* (2023). Inclisiran: a new generation of lipid-lowering siRNA therapeutic. *Front Pharmacol*, 14, 1260921.
- Zhao, Y. *et al.* (2020). Small rodent models of atherosclerosis. *Biomed Pharmacother*, 129, 110426.