

Sofia Ferreira Lopes

Papel dos inibidores da PCSK9 no tratamento da dislipidemia

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2021

Sofia Ferreira Lopes

Papel dos inibidores da PCSK9 no tratamento da dislipidemia

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2021

Sofia Ferreira Lopes

Papel dos inibidores da PCSK9 no tratamento da dislipidemia

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa

como parte dos requisitos para obtenção do grau de

Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Sofia Ferreira Lopes

RESUMO

A dislipidemia, definida como a elevação dos valores de lípidos no sangue, é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, nomeadamente a aterosclerose. Considera-se das maiores causas de morte a nível global, tendo um impacto bastante negativo na vida humana.

O seu controlo constitui um aspeto fundamental para a prevenção da doença, existindo fatores modificáveis que podem ser controlados, como os hábitos alimentares, a prática regular de exercício físico, o tabagismo e o alcoolismo. É necessário que se adotem medidas preventivas e estratégias para o combate destas patologias, tentando desta forma atuar na redução do colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (c-LDL).

As medidas farmacológicas existentes concentram-se maioritariamente no uso de estatinas. Porém, há indivíduos que desenvolvem efeitos adversos, o que pode resultar de uma intolerância às mesmas e um insucesso no tratamento, refletindo-se efetivamente numa necessidade de procura por uma nova terapêutica hipolipemiante.

Com base nessa procura, a evolução no âmbito da ciência permitiu incitar ao desenvolvimento dos inibidores da pró-proteína convertase subtilina queixina tipo 9 (PCSK9), que se revelaram bastante promissores no combate às dislipidemias.

Os inibidores PCSK9 são anticorpos monoclonais e a sua atuação passa por não permitirem a degradação do LDLR pela PSCK9, regulando dessa forma os níveis plasmáticos do c-LDL.

Os principais inibidores PCSK9 alvo de estudo são Evolocumab e Alirocumab. Demonstraram uma eficácia de aproximadamente 60% na redução do c-LDL como monoterapia e, quando adicionados às com estatinas, essa redução atingiu os 75%. Desta forma, consideram-se atualmente uma terapêutica muito efetiva, de segunda linha, reservada para os doentes que não toleram ou não respondem de forma cabal a outros fármacos, nomeadamente nos casos de dislipidemia de causa genética, como a hipercolesterolemia familiar.

Palavras-Chave: “Dislipidemias”, “Colesterol”, “Inibidores PCSK9”, “Lipoproteínas de alta e baixa densidade”, “Tratamento das dislipidemias”, “hipercolesterolemia”.

ABSTRACT

Dyslipidemia, defined as the elevation of blood lipids, is one of the main risk factors for the development of cardiovascular diseases, namely atherosclerosis. It is considered one of the biggest causes of death globally, having a very negative impact on human life.

Its control is a fundamental aspect for the prevention of the disease, with modifiable factors that can be controlled, such as eating habits, regular physical exercise, smoking and alcoholism. It is necessary to adopt preventive measures and strategies to combat these pathologies, trying in this way to act in the reduction of low-density lipoprotein cholesterol (c-LDL).

Existing pharmacological measures are mostly focused on the use of statins. However, there are individuals who develop adverse effects, which may result from intolerance to them and treatment failure, effectively reflecting a need to search for a new lipid-lowering therapy.

Based on this search, the evolution in the field of science allowed for the development of inhibitors of the proprotein convertase subtilin kexin type 9 (PCSK9), which proved to be very promising in combating dyslipidemia.

PCSK9 inhibitors are monoclonal antibodies and their action involves not allowing the degradation of LDLR by PCSK9, thus regulating the plasma levels of c-LDL.

The main PCSK9 inhibitors to be studied are Evolocumab and Alirocumab. They demonstrated an efficacy of approximately 60% in reducing c-LDL as monotherapy and when added to those with statins, this reduction reached 75%. Thus, they are currently considered a very effective second-line therapy, reserved for patients who do not tolerate or do not fully respond to other drugs, particularly in cases of genetically caused dyslipidemia, such as familial hypercholesterolemia.

Keywords: “Dyslipidemia”, “Cholesterol”, “PCSK9 inhibitors”, “High and low density lipoprotein”, “Treatment of dyslipidemias”, “Hypercholesterolemia”.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço de forma sincera a todos aqueles que contribuíram, de alguma forma, para que fosse possível a realização desta dissertação.

Agradeço em particular aos meus pais e avós, que fizeram com que um dos meus maiores sonhos e ambições se realizasse, por nunca me deixarem desistir e pelo seu apoio incondicional, repleto de carinho e amor.

Foram anos de crescimento e evolução, aprendizagens constantes e muita luta. Sou grata por nunca terem deixado de acreditar em mim ou no meu potencial e por reconhecerem o meu valor.

Agradeço aos meus amigos e amigas que me acompanharam de forma gradual neste processo, não só nas alegrias e conquistas, mas que o fizeram igualmente nas alturas menos sorridentes.

Aproveito também para agradecer à minha orientadora, Professora Doutora Carla Matos, que sempre se disponibilizou para me ajudar na elaboração desta dissertação e pela sua dedicação à mesma, aconselhando-me da melhor forma e direcionando-me no caminho certo.

Por fim agradeço a todos os docentes que se cruzaram no meu percurso académico e por toda a transmissão de conhecimentos que me foram devidamente passados, permitindo que me tornasse numa boa profissional no futuro.

A todos vocês, um grande obrigado.

ÍNDICE

RESUMO	v
ABSTRACT	vi
AGRADECIMENTOS	vii
ÍNDICE DE FIGURAS	xi
ÍNDICE DE TABELAS	xii
LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E ACRÓNIMOS	xiii
I. INTRODUÇÃO	1
1. Materiais e Métodos	1
II. DESENVOLVIMENTO	2
1. Dislipidemias.....	2
2. Dislipidemias e doenças cardiovasculares	4
i. Lípidos e o colesterol.....	4
ii. Biossíntese do colesterol	5
iii. Lipoproteínas	7
iv. Transporte das lipoproteínas	8
v. Via exógena e via endógena	8
vi. Tratamento das Dislipidemias.....	9
3. Inibidores do PCSK9.....	11
i. PCSK9	11

ii.	Estrutura química e biológica	11
iii.	Desenvolvimento do fármaco	12
iv.	Mecanismo de ação.....	14
v.	Novas estratégias face aos inibidores PCSK9	15
vi.	Anticorpos monoclonais	16
	a) O que são?.....	16
	b) Anticorpos monoclonais usados no tratamento das dislipidemias.....	17
	c) Desenvolvimento dos mAbs	18
	d) Anticorpos monoclonais versus estatinas	18
	e) Indicação terapêutica do Evolocumab e Alirocumab	19
vii.	Evolocumab	20
	a) Farmacocinética e Farmacodinâmica.....	21
	b) Farmacocinética e Farmacodinâmica em populações específicas	23
	c) Ensaio clínico.....	24
	d) Estudos de segurança e eficácia a longo prazo	31
	e) Segurança.....	34
	f) Efeitos Adversos	34
viii.	Alicorumab	35
	a) Farmacocinética e Farmacodinâmica.....	35
	b) Ensaio clínico.....	36
	c) Efeitos Adversos	42

d) Segurança.....	43
III. CONCLUSÃO	44
BIBLIOGRAFIA.....	46

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	Fórmula estrutural do colesterol	4
Figura 2	Biossíntese do colesterol (Adaptado de Cerqueira <i>et al.</i> , 2016)	6
Figura 3	LDL, o principal transportador de colesterol da corrente sanguínea (Adaptado de Voet, Voet e Pratt, 2019).....	7
Figura 4	Mecanismo de ação da PCSK9 no metabolismo de LDL. (Adaptado de Ferrari <i>et al.</i> , 2019).....	15
Figura 5	.Benefício clínico das terapêuticas para diminuição do c-LDL (Adaptado de Mach <i>et al.</i> , 2020)	19

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 Características das maiores classes de lipoproteínas no plasma humano (Adaptado de Voet, Voet e Pratt, 2019).....	8
--	---

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E ACRÓNIMOS

Acetil-CoA	Acetil-coenzima A
Acetoacetil-coA	Acetoacetil-coenzima A
AMP	Monofosfato de adenosina
Apo	Apolipoproteínas
Apo A	Apolipoproteína A
ApoA1	Apolipoproteína A1
Apo B	Apolipoproteína B
apoB-48	Apolipoproteína B48
ApoB-100	Apolipoproteína B100
apo-C-II	Apolipoproteína C-II
Apo E	Apolipoproteína E
ASCVD	Doença cardiovascular aterosclerótica
ASO	Oligonucleotídeos antissense
c-HDL	Colesterol HDL
c-LDL	Colesterol LDL
C-terminal	Carboxiterminal
DAC	Doença arterial coronária
DCV	Doenças cardiovasculares
DNA	Ácido desoxirribonucleico

EAS	<i>European Atherosclerosis Society</i>
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FOURIER	<i>Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk),</i>
h	Horas
HDL	<i>High density protein</i> (Lipoproteína de alta densidade)
HeHF	Hipercolesterolemia familiar heterozigótica
HF	Hipercolesterolemia familiar
HMG-CoA	Hidroximetilglutaril-Coenzima A
HoHF	Hipercolesterolemia familiar homozigótica
HTA	Hipertensão arterial sistémica
IDL	Lipoproteína de densidade intermédia
IV	Injeção intravenosa
IgG	Imunoglobulina G
kDa	Quilo Dalton
LDL	<i>Low density protein</i> (Lipoproteína de baixa densidade)
LDLR	Recetor LDL
Lp (a)	Lipoproteína (a)
MAbs	Anticorpos monoclonais totalmente humanos

mg	Miligrama
mg/dl	Miligrama por decilitro
PCSK9	Pro-proteína convertase subtilisina quexina do tipo 9
PPAR-α	Proliferadores peroxissomais
RE	Retículo endoplasmático
RNA	Ácido ribonucleico
SiRNA	<i>Small interfering RNA</i>
SREBP-2	<i>Sterol Regulatory Element Binding Protein 2</i>
UE	União Europeia
VLDL	<i>Very low density protein</i> (Lipoproteína de muito baixa densidade)
vs.	<i>Versus</i>

I. INTRODUÇÃO

O objetivo deste trabalho, sob o tema “Papel dos inibidores PCSK9 no tratamento da dislipidemia”, é a descrição e discussão do desenvolvimento, mecanismo de ação, efeitos adversos e usos terapêuticos destes compostos, nomeadamente a sua utilização para o tratamento de dislipidemias.

Pretende-se compreender pormenorizadamente como estes inibidores podem ser uma terapêutica adicional face a todas as outras já conhecidas, relacionando-os com as doenças cardiovasculares, que são, por sua vez, doenças cada vez mais comuns e com maior incidência de mortalidade, gerando uma preocupação acrescida com o culminar do tempo.

1. Materiais e Métodos

Em termos metodológicos, e tendo por base os objetivos delineados, procedeu-se à pesquisa bibliográfica de artigos científicos e outras publicações, num período o mais recente possível e que compreendeu os 5 últimos anos. Foram também incluídos outros trabalhos publicados anteriormente que se mostraram importantes para o estudo a efetuar, utilizando como fontes de pesquisa científica *PubMed*, *Science Direct*, *Medline* e *b-On*. Os termos usados para a pesquisa foram: “inibidores PCSK9”, “dislipidemias”, “colesterol” “lipoproteínas de alta e baixa densidade”, “triglicédeos” “tratamento de dislipidemias”. Os artigos foram selecionados tendo em conta a sua relevância para o tema em estudo.

Foram, ainda, consultadas as *Guidelines* para as dislipidemias da *European Society of Cardiology*.

Tencionou-se, também, abordar alguns estudos, o FOURIER e o ODYSSEY como sendo mais específicos, que mencionam uma possível redução face a eventos cardiovasculares com o uso dos inibidores em estudo.

II. DESENVOLVIMENTO

1. Dislipidemias

A dislipidemia (ou hiperlipidemia) inclui um conjunto de anomalias dos lípidos no sangue. Tais alterações face aos lípidos podem aumentar e potenciar o risco de doenças cardiovasculares (DCV) (Silva *et al.*, 2018). Podem estar relacionadas com o aumento do valor da LDL (do inglês, *low-density lipoprotein*) ou dos triglicéridos, assim como pela diminuição do valor HDL (do inglês, *high-density lipoprotein*), ou ainda por uma combinação destes fatores (Pereira *et al.*, 2013).

A dislipidemia é um fator de risco clínico maior no desenvolvimento de DCV, relacionando-se com diversas patologias a elas associadas. Encontra-se diretamente implicada na génese da aterosclerose, condição na qual ocorre uma acumulação exacerbada, anormal e progressiva de lípidos nas paredes das artérias, dando origem à formação de placas constituídas não só por colesterol, como por tecido fibroso (ateromas). A contínua e crescente formação destas placas pode obstruir e dificultar a passagem do fluxo sanguíneo, originando um evento cardiovascular agudo (acidente vascular cerebral ou enfarte agudo do miocárdio, por exemplo) e até colmatar numa morte súbita (Silva *et al.*, 2018).

As alterações no perfil lipídico contribuem para o desenvolvimento da aterosclerose, assim como para a doença arterial coronária (DAC), a hipertensão arterial sistémica (HTA), sendo também secundárias à obesidade, podendo surgir durante a infância e desenvolver-se notoriamente ao longo da vida, de acordo com a combinação de outros fatores, como os hábitos alimentares, o estilo de vida e a história familiar (Souza *et al.*, 2019).

Existem diferentes tipos de dislipidemias: a hipercolesterolemia (aumento significativo do colesterol), a hipertrigliceridemia (valores elevados face aos triglicéridos), a dislipidemia mista (que compreende o aumento de ambos os fatores referidos anteriormente) e a hipolipidemia (diminuição do colesterol HDL). Quanto à classificação, classificam-se como sendo primárias ou secundárias (Silva *et al.*, 2018).

As dislipidemias primárias, etiologicamente, derivam principalmente de fatores genéticos e hereditários. Há a ocorrência de mutações genéticas e que participam ativamente na produção excessiva dos triglicerídeos e LDL, ou ainda podem ser geradoras de uma baixa concentração do HDL (Rang *et al.*, 2016; Davidson, 2018).

Face às dislipidemias secundárias, é de realçar fatores relacionados com o estilo de vida dos indivíduos. Estudos epidemiológicos prospectivos de longo prazo têm demonstrado consistentemente que pessoas com estilos de vida mais saudáveis têm menos fatores de risco para DCV e, particularmente, pessoas com perfis lipídicos favoráveis têm incidências mais baixas de DCV (Kopin e Lowenstein, 2017).

De acordo com as *Guidelines* da *European Society of Cardiology* (ESC), a idade, o género, o colesterol total e o tabagismo são fatores que aumentam o risco de doenças cardiovasculares e que necessitam de maior atenção (Mach *et al.*, 2020).

Os doentes são divididos em grupos de risco quanto à probabilidade de desenvolverem doenças cardiovasculares globais. Consideram-se grupos de risco muito elevado, elevado, moderado ou, ainda, de baixo risco. De notar que os doentes que apresentem um estado clínico de diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 ou doença renal crónica enquadram-se dentro do grupo de risco elevado ou muito elevado (Mach *et al.*, 2020).

Definiram-se limites face aos níveis de colesterol que devem ser tidos em conta como um possível alerta quando fora desses parâmetros, para prevenir a ocorrência de eventos relacionados com as dislipidemias de modo a que seja possível assegurar uma melhoria na saúde e, conseqüentemente, na qualidade de vida de cada indivíduo. Em setembro de 2019, as diretrizes relativas aos valores em que se deviam situar os níveis de colesterol foram alteradas e novas recomendações foram estabelecidas pela *European Society of Cardiology* (ESC) e *European Atherosclerosis Society* (EAS) (Atar *et al.*, 2020).

Nos indivíduos com risco muito elevado, os valores do colesterol LDL devem ser inferiores a 55 mg/dl enquanto que, nos indivíduos pertencentes ao grupo elevado, o objetivo é que os valores se situem abaixo dos 70 mg/dl. Quando o risco é moderado ou baixo, espera-se que o colesterol total se mantenha inferior a 190mg/dl e que o colesterol LDL, por sua vez, seja inferior a 115 mg/dl (Atar *et al.*, 2020).

Para favorecer um perfil lipídico razoável, a inclusão de uma dieta saudável, exercícios físicos regulares e evitar o fumo do tabaco podem ajudar os pacientes a prevenir ou reduzir a dislipidemia (Kopin e Lowenstein, 2017).

2. Dislipidemias e doenças cardiovasculares

i Lípidos e o colesterol

Os lípidos desempenham um papel indispensável na estrutura da célula e no seu metabolismo. São substâncias de origem biológica e são solúveis em solventes orgânicos, mas são apenas moderadamente solúveis em água. Classificam-se em triacilgliceróis (também referidos como triglicerídeos), esfingolípidos, glicerofosfolípidos (ou fosfolipídeos), ácidos gordos ou, ainda, como colesterol (Voet, Voet e Pratt, 2019).

O colesterol é o principal esteroide presente nos tecidos animais. Além de ser um componente estrutural das membranas, o colesterol também atua como um precursor para a biossíntese de vários compostos, como ácidos biliares, vitamina D, hormonas e diversos esteróides (Cerqueira *et al.*, 2016).

O colesterol é uma molécula lipídica policíclica de 27 carbonos, organizada em quatro anéis fundidos numa conformação plana. Possui uma ligação dupla insaturada (C5-C6), uma substituição β -hidroxila (C3) e uma cauda alifática simples de 8 carbonos (figura 1). Essas características estruturais são essenciais, uma vez que pequenas modificações impedem o funcionamento biológico do colesterol (Cortes *et al.*, 2014).

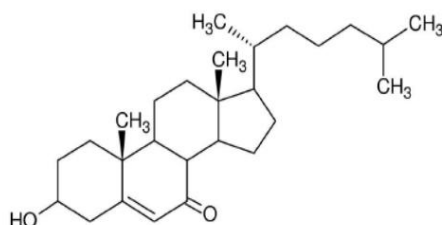


Figura 1 Fórmula estrutural do colesterol

ii **Biossíntese do colesterol**

Num organismo saudável, é mantido um equilíbrio entre a biossíntese, o transporte e a utilização do colesterol, minimizando o dano (Voet, Voet e Pratt, 2019).

A biossíntese do colesterol (figura 2) começa quando o acetato é convertido em melanoato. De realçar que todos os átomos de carbono do colesterol são derivados do acetato.

Primeiramente, ocorre a condensação de duas moléculas de acetil-coenzima A (acetil-CoA) até que ocorra a formação da acetoacetil-coA e que é mediada pela enzima tiolase. De seguida, dá-se uma reação entre o acetoacetil-coA e outra molécula de acetil-CoA, que se traduz na obtenção de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA), catalizada pela enzima HMG-CoA sintetase (Cerqueira *et al.*, 2016).

Consecutivamente, ocorre a redução de HMG-CoA a mevalonato, que, por sua vez, se converte em isoprenóides, o pirofosfato de isopentenila e o pirofosfato de dimetilalila. Posto isto, os isoprenóides originam o esqualeno e este o lanosterol, que, finalmente, é convertido em colesterol (Cortes *et al.*, 2014).

O HMG-CoA é um precursor chave na biossíntese do colesterol e é também precursor de dois intermediários isoprenóides, o pirofosfato de isopentenila e o pirofosfato de dimetilalila (Voet, Voet e Pratt, 2019).

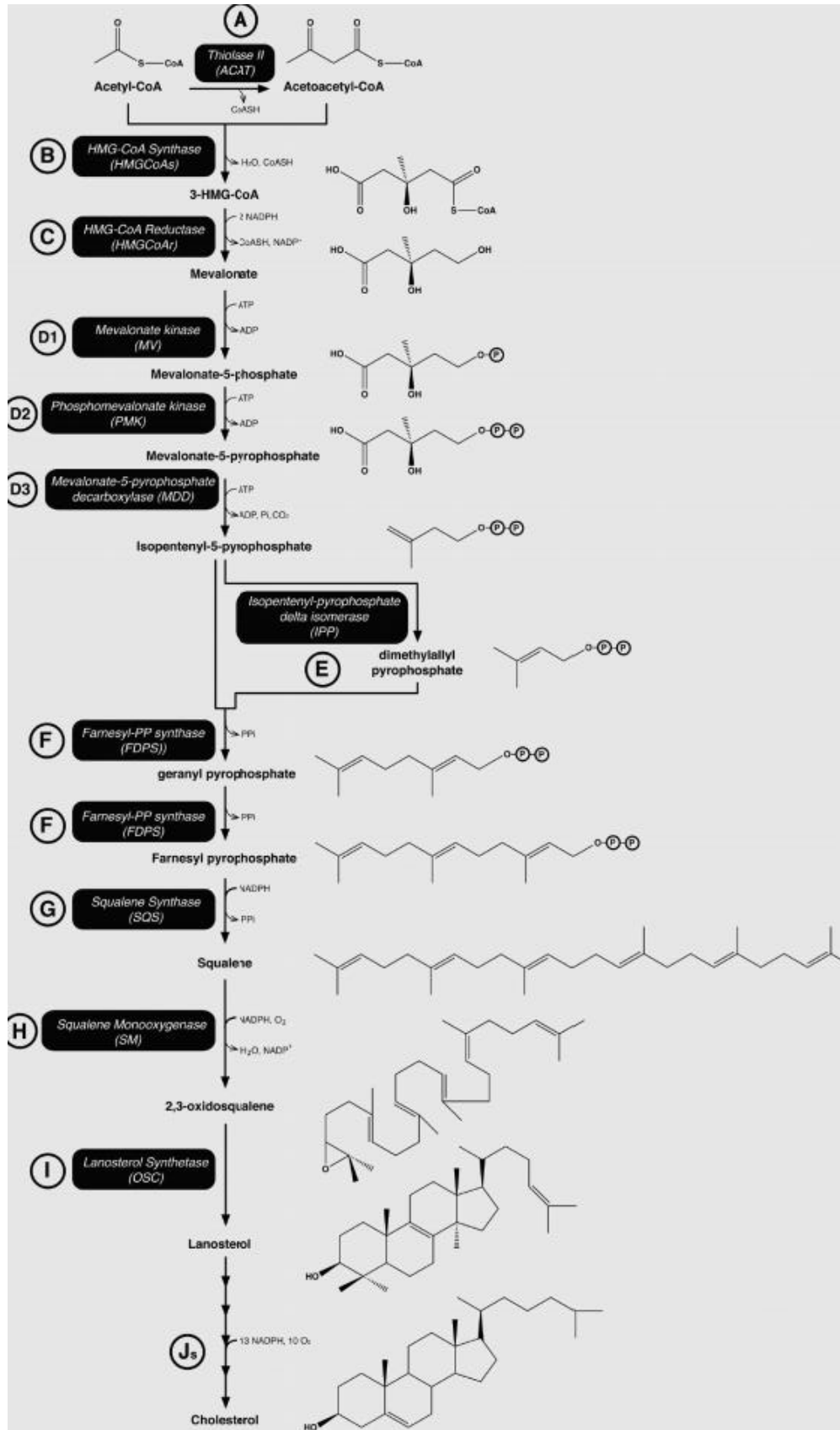


Figura 2 Biossíntese do colesterol (Adaptado de Cerqueira *et al.*, 2016)

iii. Lipoproteínas

Proteínas e lípidos associam-se de forma não covalente para formar lipoproteínas, cuja função no plasma sanguíneo é a de veículo de transporte para triacilgliceróis e para o colesterol (Voet, Voet e Pratt, 2019). Esse complexo que se forma consiste num núcleo central de lípidos hidrofóbicos (incluindo os ésteres de colesterol e os triglicéridos), que estão envolvidos por uma capa de fosfolípidos polares, colesterol livre e por moléculas proteicas - as chamadas apoproteínas ou apolipoproteínas (apo) (Rang *et al.*, 2016).

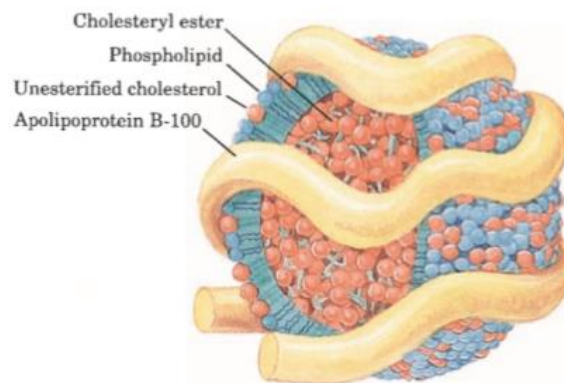


Figura 3. LDL, o principal transportador de colesterol da corrente sanguínea (Adaptado de Voet, Voet e Pratt, 2019)

As principais classes de lipoproteínas diferem quanto à proporção relativa dos lípidos, a densidade e o tipo de apolipoproteína (diferentes tipos de apoA e apoB) (Rang *et al.*, 2016).

As lipoproteínas foram classificadas em cinco grandes categorias, com base nas suas propriedades físicas e funcionais (tabela 1):

Quilomícrons, que transportam os triglicéridos exógenos e o colesterol dos intestinos para os tecidos.

Lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL), lipoproteínas de densidade intermédia (IDL) e lipoproteínas de baixa densidade (LDL), são um grupo de lipoproteínas que

transportam triacilgliceróis endógenos (produzidos internamente) e colesterol do fígado para os tecidos.

As LDL possuem principalmente a proteína designada por apoproteína B-100 (apoB-100).

Lipoproteínas de alta densidade (HDL), que transportam o colesterol endógeno dos tecidos para o fígado. As HDL têm como principais apolipoproteínas as apoA-I e apoA-II e são formadas maioritariamente por ésteres de colesterol.

	Chylomicrons	VLDL	IDL	LDL	HDL
Density ($\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$)	<0.95	<1.006	1.006–1.019	1.019–1.063	1.063–1.210
Particle diameter (Å)	750–12,000	300–800	250–350	180–250	50–120
Particle mass (kD)	400,000	10,000–80,000	5000–10,000	2300	175–360
% Protein ^a	1.5–2.5	5–10	15–20	20–25	40–55
% Phospholipids ^a	7–9	15–20	22	15–20	20–35
% Free cholesterol ^a	1–3	5–10	8	7–10	3–4
% Triacylglycerols ^b	84–89	50–65	22	7–10	3–5
% Cholesteryl esters ^b	3–5	10–15	30	35–40	12
Major apolipoproteins	A-I, A-II, B-48, C-I, C-II, C-III, E	B-100, C-I, C-II, C-III, E	B-100, C-I, C-II, C-III, E	B-100	A-I, A-II, C-I, C-II, C-III, D, E

^aSurface components.

^bCore lipids.

Tabela 1. Características das maiores classes de lipoproteínas no plasma humano (Adaptado de Voet, Voet e Pratt, 2019)

iv. Transporte das lipoproteínas

O chamado transporte reverso compreende o movimento do colesterol dos tecidos para o fígado, através do plasma, e no qual estão envolvidas as HDL. Quando presente no fígado, o colesterol em excesso é degradado e eliminado por secreção biliar, podendo também ser reciclado (Lima e Couto, 2006).

v. Via exógena e via endógena

Os lípidos podem ser obtidos mediante duas vias: pela via exógena, são provenientes da alimentação; enquanto que, pela via endógena, têm uma origem hepática.

Na via exógena, a homeostase face ao colesterol envolve a transferência do mesmo do fígado para os tecidos periféricos, por meio de lipoproteínas contendo apoB (Chapman, 2006).

Quando ingeridos, os triglicerídeos e o colesterol sofrem ação por parte da enzima lipase pancreática no intestino, passando a existir colesterol livre e, posteriormente, os lípidos mais simples são absorvidos nos enterócitos. É neste local que se produzem os quilomícrons, ricos em triglicerídeos e que contêm, por sua vez, a apoB-48 como principal apoproteína estrutural (Gonçalves e Maranhão, 1999). Os triglicerídeos, após sofrerem hidrólise pela lipoproteína lipase, que é ativada quando os quilomícrons adquirem a apo-C-II na circulação sistêmica em trocas com a HDL, formam os quilomícrons remanescentes (partículas menores) que irão ser absorvidos pelo fígado após uma ligação específica que reconhece o componente da apoproteína E. Os quilomícrons e os seus remanescentes, que contêm a apoproteína B-48 como sua apoproteína estrutural, são completamente processados no fígado e sofrem exocitose (Chait e Brunzell., 1990; Sales *et al.*, 2003).

Na via endógena, esta inicia-se com a secreção hepática da lipoproteína VLDL no plasma. Esta lipoproteína de muito baixa densidade contém a apoproteína B-100 (apoB-100) como apoproteína estrutural e, ainda, a apoproteína E (apoE). Medeia o transporte do colesterol e dos triglicerídeos para os vasos periféricos, originando ácidos gordos e glicerol após serem hidrolisados pela LPL em superfícies endoteliais (Chait e Brunzell., 1990). As apoproteínas C e E são resultantes da troca existente entre as VLDL e HDL no plasma (Sales, Peluzio e Costa, 2003). Continuamente, as VLDL passam a ser identificadas como IDL e há a possibilidade de seguirem dois caminhos distintos: por um lado, uma percentagem de IDL é degradada no fígado quando captada; e, por outro lado, ocorre uma reação mediada pela lipase hepática e após hidrólises sucessivas dão origem às LDL (Sales *et al.*, 2003).

vi. Tratamento das Dislipidemias

As medidas não farmacológicas são bastante cruciais quando se faz referência às dislipidemias. Porém, há casos em que não são suficientemente eficazes e há a necessidade de recorrer a fármacos específicos para um melhor combate à doença. Farmacologicamente, destacam-se os medicamentos hipolipemiantes. São eles as estatinas, os inibidores da absorção intestinal do

colesterol, os sequestradores de ácidos biliares, os inibidores PCSK9, os fibratos, lomitapida, mipomerson e ácidos gordos ômega 3 (Botet *et al.*, 2020).

Quanto às estatinas, as que são amplamente mais utilizadas como terapêutica em dislipidemias são a atorvastatina, rovastatina e pitavastatina (Botet *et al.*, 2020). Podem ser usadas isoladamente ou, dependendo dos casos, em sinergia com ezetimiba ou com os inibidores de PCSK9. Até ao momento, são consideradas a primeira escolha terapêutica quando se deseja prevenir eventos cardiovasculares, havendo, no entanto, uma maior adesão presentemente em relação a outros fármacos (Mach *et al.*, 2020).

A ezetimiba é um inibidor da absorção intestinal do colesterol e é usado como segunda linha de terapêutica quando a dose máxima tolerável de estatina não é fortemente eficaz, não atingindo os níveis de c-LDL pretendidos ou, ainda, quando a estatina não pode ser prescrita devido a alguma interação com a mesma por parte do paciente (Mach *et al.*, 2020).

Por sua vez, os fibratos são agonistas do recetor PPAR- α (recetor ativado com a proliferação de peroxissomas alfa). Tem efeito sobre uma queda percentual significativa dos triglicédeos e, por essa razão, são usados maioritariamente para o tratamento da hipertrigliceridemia (Botet *et al.*, 2020; Mach *et al.*, 2020).

Já mipomerson trata-se de um oligonucleótido anti-sense, com afinidade para uma possível ligação ao RNA mensageiro da Apo-100. Embora esteja aprovado pela norte-americana *Food and Drug Administration*, o mesmo não se aplica à Agência Europeia do Medicamento (Mach *et al.*, 2020).

A lomitapida é um inibidor da proteína de transferência de triglicédeos microsossomais e é utilizada maioritariamente em casos onde os pacientes apresentam hipercolesterolemia familiar homozigótica (HoHF), tendo também um efeito favorável em pacientes que detêm hipercolesterolemia sem HoHF e hipertrigliceridemia moderada (Botet *et al.*, 2020).

3. Inibidores do PCSK9

i. PCSK9

Amplamente conhecida como PCSK9, a pro-proteína convertase subtilisina quexina do tipo 9 é uma enzima que, como o nome indica, pertence ao nono grupo da família das pro-proteínas convertases. Trata-se de uma serina protease circulante, que por sua vez se liga ao recetor LDL, regulando a sua expressão e levando à sua degradação, quando direcionado para o lisossoma (Banerjee *et al.*, 2016).

A PCSK9 participa na homeostase do colesterol e relaciona-se com o metabolismo lipídico. É produzida nos hepatócitos e enterócitos e sintetizada no retículo endoplasmático (RE). Apesar de os hepatócitos serem o local predominante para a produção de PCSK9, também se expressa no sistema nervoso central, nas células mesenquimais dos rins e no fígado (Banerjee *et al.*, 2016; Chaudhary *et al.*, 2017).

A proteína PCSK9 é um importante regulador dos níveis circulantes do colesterol LDL (C-LDL), por meio da sua ação inibitória na reciclagem do recetor de LDL (LDLR), ao modelar a expressão desse mesmo recetor (Handelsman e Lopor, 2018).

Os inibidores da PCSK9 são anticorpos monoclonais totalmente humanos (mAbs) que se ligam ao PCSK9, inibindo-o, o que leva a um aumento do nível de recetores de LDL na membrana do hepatócito, diminuindo assim os níveis séricos de LDL - reduzindo em cerca de 60% o risco de enfarte de miocárdio e de acidente vascular cerebral em 20% (Shapiro *et al.*, 2018).

Antes de se ter um melhor conhecimento sobre o papel dos inibidores PCSK9, julgava-se que todos os sistemas que regulavam a homeostase do colesterol eram unicamente intracelulares. A comunidade científica percebeu que o PCSK9 tanto modelava o metabolismo lipoproteico dentro, como fora da célula (Shapiro *et al.*, 2018).

ii. Estrutura química e biológica

A PCSK9 é sintetizada predominantemente no fígado, mas também no intestino, rins e sistema nervoso, como enzima inativa com 75 kDa, sendo composta na totalidade por 692 aminoácidos.

É regulado pela proteína de ligação ao elemento regulador de esterol 2 (SREBP-2, do inglês *Sterol Regulatory Element Binding Protein 2*) (Gu e Zhang, 2015). Consiste numa sequência de sinal, formada por três domínios, um prodomínio, um domínio catalítico e um domínio carboxiterminal (C-terminal), contendo cisteína e histidina com 279 aminoácidos. Estes domínios advêm de uma proteína heterodímero resultante da remoção do péptido de sinal. O heterodímero origina-se pelos pró-peptídeos 13 kDa e 62 kDa (Horton *et al.*, 2007; Gu e Zhang, 2015).

No prodomínio (aminoácidos 31-152), é sintetizado como zimogénio e sofre clivagem autocatalítica no RE para que ocorra a ativação da enzima e esta se torne madura. Ao sofrer maturação, a enzima PCSK9 move-se para fora do retículo endoplasmático das células hepáticas onde será direcionada para o complexo de Golgi, ocorrendo, por sua vez, modificações pós-tradução, como glicosilação e sulfatação. Posteriormente irá entrar na circulação (Gupta, 2016; Shapiro *et al.*, 2018).

O prodomínio da PCSK9 permanece ligado à proteína madura durante a secreção, o que faz com que, aparentemente, tal acontecimento seja a causa para a inibição catalítica (Horton *et al.*, 2007).

Verificou-se, em estudos estruturais, que o prodomínio clivado se liga de forma não covalente ao domínio catalítico vizinho anterior. Esta ligação vai impedir a atividade proteolítica, que embora PSCK9 seja uma serina protease, a sua ação proteolítica parece limitar-se à ocorrência da clivagem autolítica (Malo *et al.*, 2020).

iii. Desenvolvimento do fármaco

Durante anos, alguns dos tratamentos mais usados para controlo e prevenção de doenças cardiovasculares eram as estatinas (inibidores da 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA redutase), que tinham especial interesse visto terem uma participação importante na etapa limitante da biossíntese do colesterol. Contudo, continuavam a ocorrer eventos cardiovasculares em certos pacientes já medicados com estatinas em doses máximas e existiam alguns que manifestavam efeitos colaterais notáveis (Chaudhary *et al.*, 2017).

Só no início dos anos 2000 é que surgiram novos estudos, que remetiam para a existência de uma nova proteína, que por sua vez se relacionava com a hipercolesterolemia familiar (HF). A HF caracteriza-se por ser uma doença hereditária autossômica dominante, com níveis elevados do colesterol LDL, devido a mutações em genes que codificam o recetor da LDL ou também em genes codificadores da apoB e da PCSK9. De notar que esta última, a PCSK9, passou a ser conhecida somente nesses mesmos anos de 2000, após se verificar que a doença que envolvia especificamente determinadas famílias não tinha qualquer relação com mutações nos genes que codificam o recetor da LDL ou a apoB, que eram as únicas mutações conhecidas até à época.

Surgiu, então, a terceira causa de hipercolesterolemia familiar, a PCSK9, que foi caracterizada por Seidah e Chretien e que está também associada à DCV na infância (Chaudhary *et al.*, 2017; Rosenson *et al.*, 2018).

As mutações genéticas podem apresentar-se sob o fenótipo heterozigótico, em que apenas é herdado um gene defeituoso e um outro dito normal, ou pelo fenótipo homozigótico, em que são transmitidos à descendência dois genes defeituosos. Relativamente à mutação homozigótica, o que acontece é um aumento do colesterol LDL a nível plasmático e é considerada uma patologia mais severa (Leite, 2016).

Face a esta descoberta, surgiu um maior interesse por novos desenvolvimentos neste âmbito, tendo surgido, então, os anticorpos monoclonais contra a PCSK9 com efeito na redução de eventos cardiovasculares (Carvalho *et al.*, 2019).

A nível da PCSK9 ocorrem mutações com ganho de função ou perda de função. As que dizem respeito ao ganho de função, estão associadas a níveis elevados de colesterol LDL sérico e eventuais doenças cardíacas. Já quando há referência às mutações por perda de função, estas estão relacionadas com níveis mais reduzidos do C-LDL sérico e uma aparente correlação na diminuição substancial de eventos cardiovasculares, como, por exemplo, a redução da doença cardíaca coronária (Handelsman e Lepor, 2018).

iv. Mecanismo de ação

Sabe-se que a proteína PCSK9 coopera de forma importante regulando os níveis plasmático do c-LDL, pela inibição aquando da reciclagem do LDLR. As partículas de LDL são geradas graças a um processo dinâmico em que se verifica a sua maturação e a ocorrência de permutas de material entre várias lipoproteínas. A LDL contém a apoB-100, resultante das referidas trocas de materiais existentes e é esta proteína que vai participar na internalização do recetor da LDL (LDLR). O LDLR, presente na superfície das células do fígado, liga-se ao LDL circulante. Este complexo que se forma (LDLR/LDL) sofre processamento pelo sistema endossomal-lisossomal. No lisossoma, as partículas de LDL são recicladas a colesterol esterificado e triglicerídeos, onde futuramente seguem para o citosol e passam a desempenhar diversas funções a nível celular (Gallego-Colon *et al.*, 2020).

O complexo formado é também internalizado para os endossomas e o LDLR é reciclado de volta para a superfície da célula, o que ocorre até 150 vezes. Este processo faz com que seja possível que várias centenas de LDL sejam novamente reintroduzidas no hepatócito. A PCSK9 atua, inibindo, deste modo, a reciclagem do LDLR, ligando-se e competindo com todos os outros ligantes de LDL. Ao ligar-se, vai ocorrer uma degradação do LDLR nos lisossomas e uma consequente diminuição iminente do número de LDLR nos hepatócitos, ou seja, na superfície celular (figura 4) (Chaudhary *et al.*, 2017; Handelsman e Lepor, 2018). Basicamente, a PCSK9 deixa de permitir que o LDLR escape à digestão lisossomal, gerando uma diminuição da sua densidade como recetor, o que vai acarretar um aumento de colesterol LDL plasmático muito significativo – o oposto do que realmente se pretende para minimizar o risco de eventos cardiovasculares (Shapiro *et al.*, 2018).

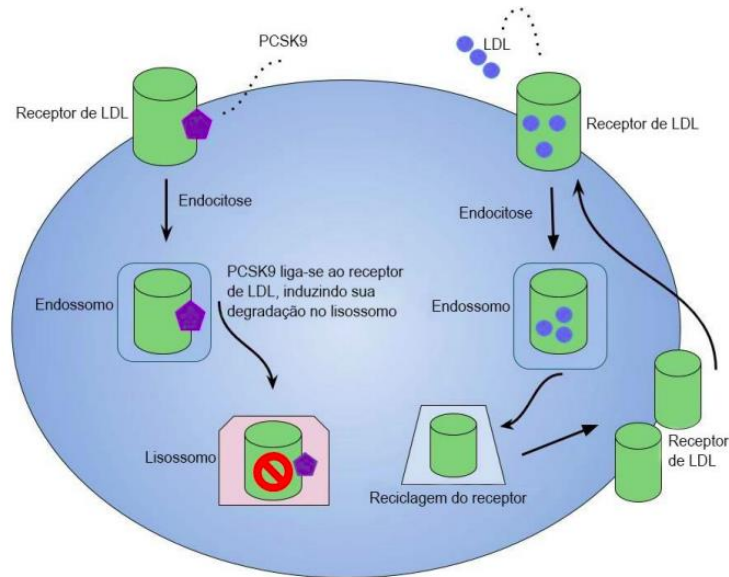


Figura 4 Mecanismo de ação da PCSK9 no metabolismo de LDL. (Adaptado de Ferrari *et al.*, 2019)

O aparecimento dos inibidores PCSK9 veio alterar o cenário que até então se apresentava. Estes inibidores vão-se ligar à proteína PCSK9 impedindo, desta forma, que suceda a suposta ligação entre PCSK9 e os LDLR. O número de LDLR na superfície celular passa a aumentar significativamente, havendo facilidade de recaptção de LDL da circulação (Handelsman e Lepor, 2018).

v. Novas estratégias face aos inibidores PCSK9

Diversas são as formas atuais que podem interferir com a ação normal da PCSK9. As mais comumente utilizadas são os anticorpos monoclonais. Contudo, não se deve desprezar os também reconhecidos oligonucleotídeos antisense (ASO), os péptidos miméticos e as adnectinas (ou monocorpos) (Shapiro *et al.*, 2018).

As adnectinas são proteínas sintéticas e a sua estrutura assenta num domínio de fibronectina. Ainda não avançaram para além dos ensaios de fase I, mas aparentaram resultados prometedores, quando estudadas em animais. Já os péptidos miméticos caracterizam-se por inibir a proteína PCSK9, ao se ligarem a ela pela sua ação de mimetização dos seus domínios de ligação ao LDLR. Agem, por isso, de forma competitiva. Ambos têm como alvo a proteína

PCSK9, assim como os mAbs, e são uma outra classe de inibidores desta proteína (Malo *et al.*, 2020).

Relativamente aos ASO, vários foram descontinuados com estudos de fase I a serem encerrados. Um dos estudos relativamente aos ASO demonstrou a existência de alguns efeitos adversos, nomeadamente uma aparente reação no local de ação e nefrotoxicidade (Malo *et al.*, 2020).

Outros métodos também foram dados como terminados, não tendo ultrapassado os ensaios pré-clínicos (Malo *et al.*, 2020).

Para além dos métodos já referidos, em que alguns mostraram ser bastante auspiciosos, surgiu uma nova estratégia que visa inibir a proteína PSCK9, ao produzir anticorpos endógenos que a inibem. Trata-se de uma vacina e concluiu-se com sucesso os ensaios iniciais (Malo *et al.*, 2020).

Existe, também, uma outra abordagem farmacológica que passa pelo silenciamento do gene PCSK9 usando o RNA interferente pequeno (siRNA, do inglês *small interfering RNA*), onde há o bloqueio da transcrição do ácido ribonucleico (RNA). Esta abordagem exibiu em macacos caranguejeiros (conhecidos como *Cynomolgus*) uma redução significativa no plasma de PSCK9 e, conseqüentemente, de c-LDL (Chaudhary *et al.*, 2017; Malo *et al.*, 2020).

vi. Anticorpos monoclonais

a) O que são?

Os anticorpos pertencem à classe das imunoglobulinas e são proteínas que se geram naturalmente pelo sistema imunológico em resposta a substâncias que aparentam ser estranhas ao corpo humano, os antigénios. Os anticorpos monoclonais têm origem num único clone de um linfócito B (Silva *et al.*, 2008).

São várias as tecnologias usadas para desenvolvimento de mAbs e realça-se a tecnologia do hibridoma descrita e proposta por Kohler e Milstein, que veio permitir um importante progresso no que diz respeito aos mAbs. Nesta técnica, obtém-se uma célula híbrida de ratinhos

domésticos através de um linfócito B pela sua fusão prévia quando há a ação de um antigénio que se pretende em particular, ou seja, recolhe-se essa célula que produz os anticorpos relativos ao baço do ratinho e funde-se com uma outra célula aparentemente cancerosa (mieloma). Consequentemente, a descendência desses ratinhos irá secretar o produto da célula imune (Silva *et al.*, 2008).

b) Anticorpos monoclonais usados no tratamento das dislipidemias

Os anticorpos monoclonais, usados particularmente para efeitos pretendidos face à redução de eventos cardiovasculares, destacam-se por serem fármacos antilipídicos de elevada potência com ação inibitória da PCSK9, sendo por isso bastante promissores na diminuição do LDL. Alguns dos exemplos que se destacam são o Praluent[®] (também conhecido como Alirocumab), produzido por Regeneron e Aventis, dependendo da zona geográfica, o Repatha[®] (Evolocumab), que por sua vez foi desenvolvido pela Amgen e, por último, o Bococizumab, fabricado pela Pfizer (Gupta, 2016). Infelizmente, o Bococizumab acabou por ser descontinuado em 2016, por induzir uma elevada imunogenicidade e reduzir variavelmente o c-LDL (Malo *et al.*, 2020).

Tanto o Evolocumab como o Alirocumab são anticorpos monoclonais totalmente humanos, sendo que o Bococizumab não se integra totalmente nesta classe, pois considera-se um anticorpo monoclonal humanizado (Malo, Parajuli e Walker, 2020). De realçar que os dois primeiros foram pioneiros quando se faz referência aos inibidores da PCSK9 e foram reconhecidos tanto pela Agência Europeia de Medicamentos como pela FDA, em 2015 (*Food and Drug Administration* norte-americana), tendo concluído os estudos de fase III e demonstrado uma forte eficácia mesmo a longo prazo (Gupta, 2016).

Como descrito anteriormente, os inibidores da PCSK9 inibem fortemente a PCSK9, nomeadamente o Alirocumab e o Evolocumab, que têm como alvo bem definido a PCSK9, que por sua vez atua na internalização do LDLR nos lisossomas e remete esse mesmo recetor para a sua destruição. Ao prevenir a destruição que seria passível de ocorrer sem estes inibidores da PCSK9, é possível uma redução dos níveis de colesterol LDL (Chaudhary *et al.*, 2017).

c) Desenvolvimento dos mAbs

O Evolocumab e o Alirocumab foram produzidos através de culturas de células ováricas de uma espécie, a do hamster chinês, tendo sido usada a tecnologia do ácido desoxirribonucleico (DNA, do inglês *deoxyribonucleic acid*) recombinante para originar os referidos anticorpos monoclonais (Gallego-Colon *et al.*, 2020).

d) Anticorpos monoclonais versus estatinas

O mecanismo dos mAbs e das estatinas diferem quanto ao modo como atuam, mas ambos têm como alvo fulcral inibir o c-LDL e, concludentemente, os eventos cardiovasculares.

As estatinas atuam inibindo a enzima HMG-CoA redutase e aumentam a expressão do LDLR. Já os mAbs inibem a PCSK9 e evitam a destruição desse mesmo recetor (Gupta, 2016).

Ensaio clínicos recentes demonstram que a conjugação de estatinas com inibidores PCSK9 pode colmatar em resultados positivos e reduzir favoravelmente mais os níveis de colesterol LDL, em cerca de 64%. Todavia, estes inibidores podem ser usados isoladamente, como monoterapia, ou ainda de forma combinada com uma estatina. São bastante promissores, sobretudo quando a dose máxima de estatinas não surte efeito ou quando os indivíduos são intolerantes de alguma forma às estatinas (Gallego-Colon *et al.*, 2020).

Salienta-se que, atualmente, as estatinas continuam a ser a primeira escolha quando se trata das doenças hipercolesterolemias, embora os inibidores da PCSK9 evidenciem ser mais potentes e eficazes (Gallego-Colon, Daum e Yosefi, 2020). Quando há uma terapêutica complementar e se administra um inibidor PCSK9 juntamente com estatina e ezetimiba, o resultado face aos níveis de c-LDL demonstra ser bastante mais favorável e eficaz (figura 5) (Mach *et al.*, 2020).

Intensidade do tratamento hipolipemiante	
Tratamento	Redução média do C-LDL
Estatina de intensidade moderada	≈ 30%
Estatina de alta intensidade	≈ 50%
Estatina de alta intensidade mais ezetimiba	≈ 65%
Inibidor da PCSK9	≈ 60%
Inibidor da PCSK9 mais estatina de alta intensidade	≈ 75%
Inibidor da PCSK9 mais estatina de alta intensidade mais ezetimiba	≈ 85%

Figura 5 Benefício clínico das terapêuticas para diminuição do c-LDL (Adaptado de Mach *et al.*, 2020)

e) **Indicação terapêutica do Evolocumab e Alirocumab**

São indicados em adultos com dislipidemia mista ou hipercolesterolemia primária, quando combinados com uma estatina, e sempre que o objetivo primordial não é atingido, que é a redução considerável do c-LDL, aquando do uso isolado de estatina e da utilização de uma dose máxima tolerável. Pode ainda ser estabelecido o seu uso como monoterapia para os que são intolerantes às Estatinas, como já foi referido anteriormente, e também para adolescentes com idade superior a 12 anos que apresentem hipercolesterolemia familiar homozigótica, juntamente com outras terapias hipolipemiantes (Steffens *et al.*, 2020).

São administrados sob a forma de injetáveis subcutaneamente.

O Evolocumab, de nome comercial Repatha, pode ser administrado por injeção subcutânea de três maneiras possíveis: a cada duas semanas, através de um auto injetor (SureClick) com dispositivo portátil, que é pré enchido com uma dose de 140 mg/ml e de uso único (onde é viável que o indivíduo se possa auto injetar no conforto de sua casa em apenas alguns segundos, podendo escolher o local de injeção no seu corpo, no estômago, coxa ou ainda na região superior do braço, com auxílio); mensalmente, por um sistema Pushtronex de dosagem 420 mg/3,5 ml, que se trata de um infusor corporal de uso isolado com cartucho pré-cheio (sendo que também pode ser administrado em casa em alguns minutos e nos mesmos locais do corpo acima descritos, com a vantagem de poder fazer atividades físicas moderadas, como caminhadas, por exemplo, durante o momento da injeção); ou através de uma seringa pré-cheia de uso único que também se encontra disponível, de 140 mg/ml (Repatha, 2021).

Está disponível para injeção subcutânea em diferentes doses: 75 mg ou 150 mg quinzenalmente e 300 mg mensalmente. Quem recorre a este medicamento pela primeira vez, pode começar com a dose mais baixa, não sendo excluída a iniciação com a dose mais alta. Recomenda-se

que se vigie o paciente 14 dias após a dose que tomou anteriormente e que consiste no intervalo mínimo de dosagem (Rosenson *et al.*, 2018).

Quanto ao Alirocumab, está disponível recorrendo ao formato de uma caneta pré-cheia em diferentes doses e que pode ser manipulada em casa pelo próprio indivíduo. A sua toma é feita a cada duas semanas (75 ou 150 mg) e mensalmente (300 mg), com duas injeções separadas, mas feitas consecutivamente em locais diferentes de injeção (Praluent, 2021).

Este fármaco tem de ser reservado no frigorífico até ao momento em que é usado. É necessário que uma preparação prévia seja feita para o uso posterior de Alirocumab, começando por se retirar do frio para que este atinja a temperatura ambiente, o que demorará aproximadamente 30-40 minutos. A observação antes de ser administrado é importante, sendo que não deve ser usado se na janela se visualizar uma cor amarela sólida ao invés de incolor ou amarelo muito ténue. Posto isto, o próximo passo será efetivamente escolher e preparar o local de injeção, que deverá ser na parte superior da coxa ou na barriga, se for auto injeção, ou, no caso de cuidadores, na parte externa superior do braço (Praluent, 2021).

vii. Evolocumab

É um anticorpo monoclonal totalmente humano da imunoglobulina G (IgG), de subclasse 2. Atua bloqueando a ligação habitual de PCSK9 ao LDLR, possibilitando, desta forma, uma maior captação de c-LDL, ao regular a expressão do LDLR. Ao ligar-se, evita a destruição do LDLR e faz com que seja possível que este sofra de novo uma reciclagem para a superfície hepática, reduzindo assim as concentrações séricas de c-LDL. No caso da União Europeia (UE), foi o primeiro a ser autorizado, enquanto que, nos Estados Unidos da América (EUA), foi o segundo a ter aprovação por parte das entidades reguladoras (Kasichayanula *et al.*, 2018).

Em estudos com ratos domésticos, verificou-se que uma única injeção intravenosa (IV) de Evolocumab, com dosagem de 10 mg/kg, reduziu o colesterol total em cerca de 20% em 24h, 26% em 72h e 28% em 144h (Kasichayanula *et al.*, 2018).

Este fármaco foi também indicado para tratamentos diversos que se relacionam com enfarte do miocárdio, revascularização coronária em adultos com DCV já estabelecida e acidente vascular cerebral, com base no estudo FOURIER (Rosenson *et al.*, 2018).

Em tempo alargado e continuado (cerca de 48 meses), o Evolocumab obteve resultados bastante eficazes, mantendo o c-LDL reduzido em 54,7% (Carvalho *et al.*, 2019).

Integra uma importante terapêutica que tem vindo a edificar-se, ao mostrar com diversos estudos que se trata de um fármaco que atua de forma consistente na redução do c-LDL e que apresenta uma boa tolerabilidade, independentemente do género, raça e origens étnicas e também das diferenças apresentadas a nível de patologias que possam estar ou não inerentes em determinados indivíduos (Koren *et al.*, 2019).

a) Farmacocinética e Farmacodinâmica

Foram diversos os estudos realizados que forneceram informações relevantes sobre a farmacocinética e farmacodinâmica deste fármaco *in vivo*. Apurou-se a evolução das concentrações plasmáticas do fármaco após o momento da injeção, tanto em indivíduos saudáveis como nos que apresentavam alguma patologia associada, dislipidemia mista ou hiperlipidemia primária e, ainda, em indivíduos com insuficiência hepática ou renal (Kasichayanula *et al.*, 2018).

O fármaco teve um papel importante na redução do c-LDL em pacientes com doenças relacionadas, como hiperlipidemia primária, familiar ou não familiar e dislipidemia mista, que foram, por sua vez, evidenciadas por ensaios clínicos quer de fase II como de fase III. Fez diminuir também os valores de outros causadores de desequilíbrios no organismo e que se relacionam diretamente com as DCV, como os triglicerídeos, embora não o tenha feito tão eficazmente. O c-HDL viu-se aumentado quando administrado o Evolocumab assim como a apolipoproteína A1 (ApoA1). A apolipoproteína B decresceu 50% (Kasichayanula *et al.*, 2018).

A realização de uma outra análise que envolveu cerca de dez estudos integrados e os seus respetivos dados mostrou, ainda, que Evolocumab limitava os níveis de lipoproteína (a) (Lp (a)) em sensivelmente 20-25% (Kasichayanula *et al.*, 2018).

O Evolocumab, assim como o Alirocumab, são bem absorvidos após o instante da injeção, que diz respeito ao momento em que entram em circulação, atingindo o pico após poucas horas. Posteriormente a se ligarem ao seu alvo, ou seja, a PCSK9, ocorre uma descida da concentração dos mAbs e estes são progressivamente eliminados através do sistema reticuloendotelial, processo que poderá prolongar-se pelo período de algumas semanas. A PCSK9 total aumenta no plasma devido à sua ligação com os mAbs, contudo a PCSK9 livre diminui, podendo, em algumas horas, ser reduzida em mais de 99%. Aqui, é atingido o objetivo que se pretende verdadeiramente, com uma redução do c-LDL em alguns dias, em consequência deste processo. O c-LDL normaliza em 60% após a primeira inoculação, isto enquanto houver mAbs suficientes para manter o PCSK9 livre suprimido (Turner e Stein, 2015).

Os mAbs são facilmente eliminados e dependem em tudo da sua concentração no plasma. Quando há uma concentração diminuta, a eliminação ocorre por meio da ligação de saturação com o alvo PCSK9 e, quando há uma maior concentração, os mAbs são eliminados recorrendo a um processo de depuração de IgG endógena, uma via proteolítica não saturável (Kasichayanula *et al.*, 2018; Wiggins *et al.*, 2018).

Resulta que uma única dose de fármaco Evolocumab faz baixar o pico do c-LDL em 14 e 21 dias, dependendo da opção de dosagem, 140 mg ou 420 mg, respetivamente. Já com doses repetidas, os valores de c-LDL tiveram tendência a descer, mas voltavam de seguida à linha de base, no intervalo de dosagem correspondente (Kasichayanula *et al.*, 2018).

Posto isto, foi possível verificar que a dose era um marcador importante quando se relacionava com a concentração do c-LDL que diminuía. O que acontece fundamentalmente é que, a partir do momento em que toda a PCSK9 livre estiver devidamente ligada, não irão surgir adicionalmente mais efeitos positivos para além daqueles que se manifestaram até então, isto com as doses mais altas que foram terapêuticamente equivalentes, a de 140 mg a cada duas semanas e a de 420 mg mensal, em comparação com uma dose de 70 mg, que denotou uma menor resposta face às anteriormente apresentadas (Turner e Stein, 2015 ; Kasichayanula *et al.*, 2018). Doses inferiores a 140 mg, como a de 70 mg, caracterizam-se por apresentarem uma farmacocinética não linear e carecem dos efeitos sustentados que se pretendem com as doses mais elevadas e que assumem, por sua vez, uma farmacocinética linear (Chaudhary *et al.*, 2017).

A eliminação pode ocorrer de forma linear ou não linear, sendo que, para as doses que foram já autorizadas, tanto a de 140 mg a cada duas semanas como a de 420 mg a cada mês, consideram-se que são eliminadas de forma linear (Wiggins *et al.*, 2018).

Alguns resultados de suporte face à farmacocinética foram obtidos a partir de ensaios de fase II nas semanas 0, 2, 4, 6, 8, 10 e 12 sendo que, os de fase III, apenas coletaram resultados nas semanas 0, 2, 10 e 12 (Kasichayanula *et al.*, 2018).

Sabe-se, pelos estudos mais recentes, que a concentração máxima sérica foi atingida após 3-4 dias e que a supressão máxima de PCSK9 livre ocorreu no período de 4h após o momento de administração, sendo que detém um tempo de semi-vida considerado longo, compreendido de 11 a 17 dias, e cerca de 72% de biodisponibilidade (Wiggins *et al.*, 2018).

b) Farmacocinética e Farmacodinâmica em populações específicas

• Em Pacientes com Insuficiência Hepática

Nos pacientes que se caracterizam por ter insuficiência hepática leve ou moderada, não foi necessário ajustar a dose, pois a exposição a que foram sujeitos com 140 mg deste mesmo fármaco foi substancialmente menor (entre 40-50%), quando comparados com indivíduos que apresentavam uma resposta hepática normal e totalmente funcional. Desconhece-se quais os fatores que medeiam a ocorrência deste evento e conclui-se que o perfil de segurança é o mesmo tanto para indivíduos com alguma insuficiência hepática associada, como para os que não apresentam qualquer tipo de problema de insuficiência hepática (Kasichayanula *et al.*, 2018).

• Em Pacientes com Insuficiência Renal

Tal como acontece nos pacientes com insuficiência hepática, também os com insuficiência renal não mostraram necessitar de um ajuste quanto à dose administrada. Pôde verificar-se que os doentes com insuficiência renal grave, e também os que se encontravam em fase terminal da doença, tiveram uma exposição diminuta face aos indivíduos que não apresentavam qualquer perturbação renal, com apenas uma dose de Evolocumab de 140 mg (Kasichayanula *et al.*, 2018).

- **Género, Raça, Peso corporal e Idade**

Não foi necessário qualquer tipo de ajuste de dose para nenhum destes aspetos em cima referidos.

Embora haja uma exposição menor nos indivíduos com maior peso corporal, há que ter em consideração a variabilidade de cada um. Não foi, por isso, observado nenhum aspeto face ao peso em que se considere fundamental ter de reformular e ajustar consequentemente a dose (Kasichayanula *et al.*, 2018).

Em estudos de fase I, indivíduos saudáveis japoneses foram comparados com indivíduos saudáveis brancos, tendo-se apurado que ambos tinham características semelhantes de farmacocinética e farmacodinâmica (Kasichayanula *et al.*, 2018).

Quanto ao género masculino e feminino, estudos de fase II e III possibilitaram algumas conclusões. Apesar de se terem encontrado disparidades nas concentrações séricas mínimas entre os dois géneros, de 48% quando administrados com 140 mg a cada duas semanas e de 18% aquando de uma toma única mensal de 420 mg para o sexo feminino, as mesmas não eram vistas como motivo de alteração de dose, uma vez que se espera que pacientes do sexo feminino tenham um peso corporal menor e, por isso, concentrações mais altas.

Relativamente à idade, estiveram envolvidos pacientes com idades entre os 18 e 80 anos e não houve pormenores relevantes em estudos realizados de fase II e III. A farmacocinética, assim como a farmacodinâmica, foram semelhantes mesmo com as discrepâncias de idades (Kasichayanula *et al.*, 2018).

c) Ensaios clínicos

Evolocumab, também designado como AMG 145, foi submetido a estudos de fases (I, II e III), sendo que é importante relembrar que, para se poder proceder ao início desses estudos, o fármaco terá de ter passado previamente pelos ensaios pré-clínicos.

- **Fase I**

Esta fase envolveu estudos com dois ensaios, o ensaio I a) e o ensaio I b).

Na fase I do ensaio I a), foram avaliados indivíduos saudáveis e verificou-se que a diminuição do c-LDL tinha uma relação que dependia diretamente da dosagem que lhes era administrada. Os sujeitos participantes receberam uma dose única subcutânea e que variou entre os 7 mg e os 420 mg, ou uma dose intravenosa que variou entre os 21 mg ou 420 mg. Com isto, foi possível apurar que o c-LDL teve um decréscimo entre os 31%, face a uma dose de 21 mg subcutânea, e os 64%, para uma dose de 420 mg, quando comparadas com o placebo (Verbeek *et al.*, 2015).

Na fase I b), procedeu-se ao estudo com pacientes que apresentavam hipercolesterolemia, nomeadamente os com hipercolesterolemia familiar heterozigótica (HeHF) e que já haviam sido medicados com estatinas. Foram inoculados subcutaneamente de três maneiras dissemelhantes: um grupo recebeu aleatoriamente 6 doses a cada duas semanas, de 14 a 35 mg; outro foi administrado com doses de 140 ou 280 mg, por 3 vezes, quinzenalmente; o último recebeu 2 doses, de forma mensal, de 420 mg. O primeiro grupo teve uma quebra do c-LDL em torno dos 54%, enquanto que o segundo grupo apontou para uma redução do c-LDL de aproximadamente 75%, ambos em comparação com o placebo. O último grupo teve percentagens idênticas face ao segundo grupo e houve uma conformidade quando relacionados com pacientes que recebiam doses altas, moderadas ou baixas de estatinas (Verbeek *et al.*, 2015).

- **Fase II**

Os ensaios de fase II que envolveram este medicamento foram diversos. De realçar os denominados MENDEL-1, GAUSS, TESLA-A, LAPLACE-TIMI-56, RUTHERFORD e OSLER, com a duração de 12 semanas cada um (Wiggins *et al.*, 2018). Todos eles mostraram ter benefícios no que se refere ao c-LDL, quando utilizados com estatinas (Chaudhary *et al.*, 2017).

É de realçar o estudo referente a OSLER, que é um estudo que se mantém aberto a longo prazo para controlo percentual do c-LDL. Trata-se de um estudo contra placebo, com doses variáveis, que abrangeu indivíduos de diversos grupos, incluindo os que apresentavam doenças relacionadas com as dislipidemias (Wiggins *et al.*, 2018).

Apuraram-se variações em todos os principais estudos efetuados na semana 12, em torno dos 37 a 69%, no que concerne às diminuições do c-LDL, quando administrados quinzenalmente com uma dose aparente de 140 mg. Foram envolvidos diversos pacientes e tais diminuições foram possíveis independentemente do tipo de medicação que lhes haviam sido imposta relativamente ao abaixamento dos lípidos (possivelmente estatinas) e do seu potencial risco ou não para doenças cardiovasculares. Quando se difundiu o fármaco mensalmente e com dosagem de 420 mg, reduções semelhantes foram observadas, tendo havido uma percentagem, por sua vez, de 26 a 64%. Houve também melhorias quanto ao colesterol total, c-HDL, apolipoproteína B, apolipoproteína A1 e na lipoproteína (a) (Wiggins *et al.*, 2018).

GAUSS

No estudo GAUSS, o Evolocumab foi estudado como monoterapia para cerca de 160 pacientes com hipercolesterolemia e que apresentavam níveis de c-LDL acima dos 190 mg/dl, com risco elevado ou muito elevado de desenvolver DCV, mas que eram intolerantes, de alguma forma, ao tratamento com estatinas, com reduções posteriores do c-LDL a rondar os 40 a 50%, com doses mensais de Evolocumab 420 mg e com adição possível de ezetimiba. Os indivíduos que receberam ezetimiba concomitantemente obtiveram uma redução de 63%, enquanto que aqueles que receberam unicamente a ezetimiba apenas conseguiram ver reduzido o seu c-LDL em 14%. Houve, portanto, uma relação positiva e benéfica nos indivíduos que, embora intolerantes às estatinas, conseguiram uma boa resposta com esta nova terapêutica que lhes foi promovida (Verbeek *et al.*, 2015; Chaudhary *et al.*, 2017).

LAPLACE-TIMI-57

No LAPLACE-TIMI 57 (NCT01380730), foram abrangidos, por sua vez, pacientes que não conseguiam atingir níveis de c-LDL inferiores a 85 mg/dl, mesmo com Estatinas, e com ou sem ezetimiba (10 mg/dia). Durante 12 semanas, foi-lhes incutido um tratamento de 70, 105 ou 140 mg de forma quinzenal ou 280, 350 ou 420 mg mensalmente. Os resultados mostraram-se bastante positivos em relação às estatinas, tendo reduzido o c-LDL face ao placebo em 42 e 66%, no grupo quinzenal, e, no mensal, de 42 a 50%. Não ocorrem efeitos graves relacionados com a terapia (Verbeek *et al.*, 2015).

MENDEL

MENDEL integrou participantes que apresentavam o c-LDL elevado (entre 100 mg/dl e 190 mg/dl) e que, até então, não tinham recebido qualquer tratamento hipolipemiante. As doses utilizadas de Evolocumab para administração foram as mesmas que haviam sido usadas no ensaio LA PLACE-TIMI 57, com ou sem ezetimiba ou, ainda, com placebo. Os 406 indivíduos que foram admitidos para este ensaio admitiram uma redução do c-LDL que dependia diretamente da dose, tendo havido uma redução de 37%, face ao placebo, nos pacientes que receberam uma dosagem inferior a cada duas semanas (70 mg) e uma redução de 53% nos que recebiam, por sua vez, doses de 420 mg. Aos que se adicionava ezetimiba, e quando comparados, as percentagens eram de 27% e 34%, se em semanas alternadas, ou a cada quatro semanas, respetivamente (Verbeek *et al.*, 2015).

RUTHFORD

Outro estudo desenvolvido foi o RUTHFORD, com um total de 168 indivíduos que apresentavam por sinal HF heterozigótica e onde o c-LDL ultrapassava os 100 mg/dl, com terapia de estatinas direcionada e com a opção sobre o uso adicional de ezetimiba. Receberam, por sua vez, 350 ou 420 mg do medicamento ou placebo e, tal como nos restantes estudos, foi notável uma redução do c-LDL após a 12^a semana, envolvendo percentagens que se incluíam entre os 44% e os 56% (Verbeek *et al.*, 2015).

TESLA

No estudo TESLA, que incluiu indivíduos com HF homozigótica (HoHF), relacionou-se a redução do c-LDL com a possível ausência/presença do LDLR. Não houve uma resposta fiável o suficiente, sendo que a resposta naqueles que detinham LDLR negativo era nula e, nos que apresentavam defeito, era escassa (Gupta, 2016).

- **Fase III**

Incluíram-se ensaios de fase III, sendo estes muito importantes para a conclusão da segurança e viabilidade de qualquer tipo de medicamento.

Com bases nos ensaios de fase II, foram desenvolvidos os estudos da fase seguinte, e que foram conduzidos com as doses de 140 mg a cada duas semanas e 420 mg por cada mês consecutivo. Foram escolhidas, especificamente, estas doses, após se ter verificado anteriormente que eram

dosagens que permitiam a diminuição máxima do c-LDL. Conseguiu-se abranger um amplo número de pacientes e com diversas disparidades entre eles, sendo que eram, ainda, independentes face à terapêutica utilizada por cada um e também quanto ao seu risco associado de desenvolver doenças que perturbem o normal funcionamento do sistema cardiovascular (Wiggins *et al.*, 2018).

As percentagens relativas ao c-LDL ficaram integradas num intervalo entre os 37 e os 76%. (Wiggins *et al.*, 2018).

Foi também avaliado, na fase III, o PROFICIO, que se caracteriza por ser um programa para reduzir o c-LDL e os eventos cardiovasculares após a inibição da PCSK9 em diferentes populações. Este programa inclui 14 ensaios e envolve: a combinação de doentes com dislipidemias e o uso de estatinas como primeira escolha de tratamento (LA-PLACE-2 e YUKAWA-2); pacientes que detêm intolerância às estatinas (GAUSS-2 e GAUSS-3); pacientes com HoHF (TESLA); os que apresentam hiperlipemia primária ou distúrbio de colesterol misto (THOMAS-1 e THOMAS-2). Para além destes ensaios apresentados, também se incluíram estudos de segurança e eficácia do fármaco a longo prazo: FOURIER, DESCARTES, OSLER-2, GLAGOV e TAUSSIG (Chaudhary *et al.*, 2017).

Houve, também, um outro estudo incluído e que merece atenção por parte dos investigadores, o MENDEL-2.

MENDEL-2

Nesta investigação, fez-se por avaliar indivíduos hiperlipémicos, com o c-LDL entre os 100 mg/dl e os 190 mg/dl, através de monoterapia de Evolocumab *vs.* com ezetimiba *vs.* placebo, tendo havido reduções do c-LDL de 57%, <1% e 18%. respetivamente (Wiggins *et al.*, 2018).

Ao fim de 12 semanas, foi possível observar uma redução abrupta do c-LDL, o que culminou num efeito aparentemente bastante benéfico para os pacientes que utilizaram meramente Evolocumab. As percentagens na redução dos níveis do c-LDL mostraram ser bastante favoráveis: cerca de 72% dos envolvidos conseguiu obter uma redução nesses mesmos níveis superior a 50% (Ferrari *et al.*, 2019).

LA-PLACE-2

Integrou 1896 pacientes de três formas e características: estando estes em jejum e ainda sem a toma de qualquer tipo de medicação, especificamente sem ainda terem recorrido ao uso de estatinas naquele dia, apresentando um valor de c-LDL superior a 150 mg/dl; fazendo uso de Estatinas, ainda que de forma moderada, exibindo um valor de c-LDL mais elevado do que 100 mg/dl; e, também, utilizando as estatinas como terapêutica intensiva, mas com valores de c-LDL aumentados face aos 70 mg/dl (Chaudhary *et al.*, 2017).

Diariamente, eram-lhes facultadas estatinas como terapêutica e, após quatro semanas, a terapia alterou-se, tendo sido elegido e selecionado, adicionalmente, o fármaco que é alvo de estudo, o Evolocumab. Não só foi possível optar-se pelo fármaco de estudo, como também foi administrado ezetimiba ou placebo (Chaudhary *et al.*, 2017).

Os ensaios obtiveram bons resultados na redução efetiva do c-LDL, tendo sido possível atingir níveis entre os 66% e os 75% no regime de semanas alternadas, ou seja, a cada duas semanas, e dos 63% aos 75%, utilizando a terapia unicamente por uma vez ao mês. Ambos os resultados são semelhantes e com boa eficácia, quando comparados ao placebo nos grupos que usavam estatinas de forma intensa ou moderada. Sinteticamente, os valores baixam ainda mais quando existe uma sinergia entre o Evolocumab e as estatinas de alta ou média intensidade (Chaudhary *et al.*, 2017).

YUKAWA-2

Foi um estudo que obteve resultados semelhantes ao estudo que se apresentou anteriormente (LA-PLACE-2) e que incluía uma população de indivíduos japoneses. Porém, em vez da comparação efetuada com alta e média intensidade das estatinas face ao Evolocumab, recorreu-se a comparação com uma estatina de baixa intensidade, ao que, curiosamente, se pôde verificar que reduzia identicamente o c-LDL. Constatou-se que a dose utilizada de estatina era um parâmetro independente quando se relaciona com a redução do c-LDL, que pode ser atingido quer por doses mais altas e/ou moderadas de estatinas, quer por doses mais baixas (Chaudhary *et al.*, 2017).

GAUSS-2 e GAUSS-3

As estatinas, em determinados pacientes, têm de ser descontinuadas devido aos efeitos adversos que exibem, sendo que um dos efeitos mais comuns para se interromper o uso de estatina se

prende maioritariamente com sintomas musculares. Pela razão de haver pacientes com intolerância às estatinas, procedeu-se à realização de alguns estudos com objetivo de analisar a segurança e eficácia de outros fármacos, neste caso, os inibidores PCSK9. Dois dos estudos desenvolvidos foram o GAUSS-2 e o GAUSS-3 (Rosenson *et al.*, 2018).

No estudo referente ao GAUSS-2 foram analisados indivíduos com hipercolesterolemia (cerca de 307), que não tinham tolerância a Estatinas, e o efeito aparente que demonstravam após a toma de Evolocumab *vs.* ezetimiba. Os resultados mostraram que, nos indivíduos medicados com o fármaco alvo de estudo principal, o Evolocumab, as reduções, quando comparadas à ezetimiba face ao c-LDL, eram por sinal de 37 a 39%, caso a toma fosse de forma quinzenal ou mensal, respetivamente. De notar que o Evolocumab foi bem tolerado por proximamente 96% dos envolvidos (Verbeek *et al.*, 2015; Wiggins *et al.*, 2018).

No GAUSS-3, os ensaios tiveram uma maior durabilidade e englobaram pacientes que apresentavam novamente uma intolerância às estatinas, como o estudo referido anteriormente, mas com a particularidade de que foram submetidos a uma reintrodução das mesmas, de forma cega e controladas por placebo. Fez-se o uso de 20 mg de atorvastatina para este feito, numa fase inicial do estudo, e pôde verificar-se uma redução do c-LDL em 38%, quando ajustado para a ezetimiba (Wiggins *et al.*, 2018).

Com base num questionário realizado aos inquiridos, foram descritos alguns efeitos adversos musculares, embora muito pouco frequentes, não justificando, por isso, a sua descontinuação. Com Evolocumab, esses efeitos rondaram os 12% e, com ezetimiba, a percentagem foi de 23% (Verbeek *et al.*, 2015).

RUTHFORD-2

Foram sujeitos a este estudo, em particular, os indivíduos que apresentavam hipercolesterolemia familiar heterozigótica (HeFH) e que faziam uso específico de Estatinas, de modo a que a sua patologia apresentasse melhorias, não tendo este efeito sido notado, ao não ser possível atingir níveis aceitáveis de c-LDL. Calculou-se quais as reduções que se faziam sentir com a toma de Evolocumab *vs.* placebo e estimou-se que ficaram compreendidas entre os 59 e 61%, quando corrigidas com o placebo, ao ser administrado de forma quinzenal ou mensal, respetivamente (Wiggins *et al.*, 2018).

TESLA-B

Durante 12 semanas, 50 pacientes com HoHF foram observados de forma concisa. Recebiam uma terapia hipolipemiante e foi-lhes ministrado, aleatoriamente, uma dose adicional de 420 mg do mAbs que está em estudo ou, simplesmente, placebo. Quando ambos os estudos foram confrontados e comparados entre si, constatou-se que os que tomavam suplementarmente o Evolocumab haviam reduzido o c-LDL em 31%, face ao placebo (Chaudhary *et al.*, 2017).

d) Estudos de segurança e eficácia a longo prazo

OSLER-1 e OSLER-2

Foram estudos de longo prazo de 5 anos, onde os inscritos concluíram pelo menos um dos ensaios de fase I ou fase II anteriormente descritos. Gerou a participação de 4465 pacientes, sendo de realçar que, aproximadamente 80% dos envolvidos, tinha ainda outros fatores de risco cardiovascular associados, como hipertensão, diabetes *mellitus*, tabagismo ou, ainda, história na família de doença coronária na infância (Shapiro *et al.*, 2018).

A diminuição do c-LDL teve um impacto positivo, tendo baixado em média dos 120 mg/dl para os 48 mg/dl, refletindo-se numa redução percentual de 61% (Shapiro *et al.*, 2018).

Outro aspeto a realçar foi relativamente aos desfechos primários, em que morte, enfarte de miocárdio, angina instável requerendo hospitalização, revascularização coronária, acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca requerendo hospitalização tiveram apenas uma ocorrência de 1% no grupo de Evolocumab, contra 2% para a terapia-padrão (Shapiro *et al.*, 2018).

Foi o estudo onde a administração de Evolocumab foi mais longa e onde se verificou que os níveis do c-LDL se mantiveram consoante pretendido e consistentemente seguros (Koren *et al.*, 2019).

DESCARTES

Cerca de 901 pacientes com hiperlipidemia (com c-LDL em jejum superior a 75 mg/dl) foram alvo de estudos por um período de 52 semanas, recorrendo ao Evolocumab inoculado mensalmente de forma subcutânea a 420 mg, com acréscimo também de uma terapêutica base que atua na redução de lípidos vs. placebo e novamente a terapêutica de redução lipídica. A diferença entre os dois baseia-se unicamente na existência ou não de Evolocumab, em vez do placebo (Chaudhary *et al.*, 2017).

Fazendo referência à terapia de redução de lípidos, esta abrangeu uma dieta isolada ou, ainda, uma dieta onde se somava a atorvastatina de três formas: a 10 mg por dia (baixa intensidade); a 80 mg por dia (alta intensidade); ou, ainda, atorvastatina 80 mg conjugada com 10 mg de ezetimiba (Verbeek *et al.*, 2015).

Quando comparado com a adição de Evolocumab à terapia redutora de lípidos, denotou-se que, no grupo de indivíduos com dieta isolada, o seu c-LDL era favoravelmente reduzido em 51 a 60%. Já no grupo com atorvastatina de baixa intensidade, o decréscimo foi de 59 a 64% e, no que constituía o grupo de alta intensidade, foi possível ter em conta uma redução percentual de 51 a 62%. No último grupo, ao qual se juntou a ezetimiba, as percentagens ficaram entre os 43 e 54% (Chaudhary *et al.*, 2017).

A evolução geral do perfil lipídico que se pode verificar com a toma de Evolocumab foi bastante positiva.

FOURIER

FOURIER, pesquisa de resultados cardiovasculares adicionais com inibição de PCSK9 em indivíduos de estudo de alto risco (da sigla em inglês *Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk*), tratou-se de um ensaio clínico com participação de mais de 27.000 indivíduos de 49 países, controlado por placebo, randomizado e duplo-cego, com uma duração de aproximadamente 2 anos. Os pacientes selecionados foram preparados para serem administrados com injeções subcutâneas do fármaco ora com uma dose de 140 mg, a cada duas semanas, ora com 420 mg, de forma mensal, ou, ainda, com placebo (Wiggins *et al.*, 2018).

Estes pacientes teriam ASCVD característica e clinicamente evidenciada, sendo que só assim seriam elegíveis para o ensaio e admitiam como tratamento o uso de estatina em dose máxima

tolerável e de alta intensidade. Apesar desta dose máxima que lhes era inculcada, o c-LDL continuava a não ser inferior a 70 mg/dl e o colesterol não HDL a 100 mg/dl, que são os valores para os quais se aceitam que estejam compreendidos os seus níveis de colesterol (Rosenson *et al.*, 2018).

Houve uma redução em cerca de 59% do c-LDL, tendo este baixado de uma média de 92 mg/dl para apenas 30 mg/dl (Rosenson *et al.*, 2018). Foram descritos alguns desfechos primários, nomeadamente a mortalidade cardiovascular, acidentes vasculares cerebrais, enfarte do miocárdio, hospitalização por angina instável ou revascularização coronária. Com base nos desfechos apresentados, avaliou-se a ocorrência e a aparente incidência de eventos cardiovasculares adversos de maior amplitude (Sabatine *et al.*, 2017; Gallego-Colon *et al.*, 2020).

A idade média dos pacientes foi de 63 anos e 24,6% eram do sexo feminino. Inicialmente, a 69,3% dos indivíduos era administrada uma terapia de estatina de alta intensidade, 30,4% com intensidade moderada e 5,2% faziam uso de ezetimiba (Sabatine *et al.*, 2017).

Em comparação com o placebo, Evolocumab demonstrou que, em 48 semanas, o c-LDL foi reduzido em 59% e houve também uma redução nos desfechos primários de 11,3% para 9,8%, quando administrados com placebo ou Evolocumab, respetivamente (Gallego-Colon *et al.*, 2020).

Foi possível relacionar a magnitude do efeito que Evolocumab apresentava aos pacientes em função do tempo, ou seja, com o decorrer do mesmo havia consequentemente uma maior redução dos desfechos primários. Esta redução verificou-se percentualmente dos 12%, no primeiro ano, para os 19%, após esse período (Gallego-Colon, Daum e Yosefi, 2020). Particularmente, 74 indivíduos necessitaram de estar medicados sob o efeito do Evolocumab durante 2 anos, para prevenir a morte cardiovascular, enfarte de miocárdio ou acidente vascular cerebral (Sabatine *et al.*, 2017).

Descobriu-se que, com a adição de estatina à terapia em estudo, os desfechos dos *endpoints* primários, nomeadamente morte cardiovascular, enfarte de miocárdio, acidente vascular cerebral, hospitalização por angina instável ou revascularização coronária, eram inferiores em

cerca de 15%, enquanto que, nos desfechos dos *endpoints* secundários, eram em cerca de 20% (Gallego-Colon *et al.*, 2020).

Em suma, Evolocumab apresentou um benefício consistente mesmo quando utilizado como monoterapia ou quando se fazia uso adicional de estatina (Sabatine *et al.*, 2017).

e) Segurança

Os estudos de fase II e III que envolveram o Evolocumab permitiram traçar um perfil de segurança adequado e fiável. A segurança foi assegurada, assim como a tolerância por parte dos pacientes, em relação a este novo medicamento proposto, tanto em indivíduos que apresentavam HF (HoHF ou HeHF), como nos que, por sua vez, apresentavam hiperlipidemia primária ou dislipidemia mista. Este perfil não se modificou com a toma complementar de uma outra terapia de redução de lípidos (Wiggins *et al.*, 2018).

f) Efeitos Adversos

As reações que podem ocorrer adversamente são alvo de um estudo de extrema importância, visto que interferem com o normal funcionamento do organismo e podem comprometer o mesmo.

No caso do Evolocumab, verificou-se que os efeitos adversos que mais se faziam sentir nos pacientes eram sobretudo: nasofaringites, infeções do trato respiratório superior, dor nas costas e náuseas. Para além destes, e embora de forma não tão frequente, também se constatou a ocorrência de distúrbios cardíacos em 2,4% dos inquiridos, incluindo palpitações, angina de peito e extrassístoles ventriculares (Chaudhary *et al.*, 2017).

Houve, ainda, relatos por parte dos investigadores do estudo FOURIER referentes a uma potencial reação alérgica no local de inoculação (Gallego-Colon *et al.*, 2020).

Um estudo complementar foi realizado para avaliar eventuais correlações de efeitos neurocognitivos com o uso de inibidores PCSK9, o EBBINGHAUS, que envolveu um

subconjunto de pacientes do estudo FOURIER (Rosenson *et al.*, 2018). Dos eventos neurocognitivos fazem parte os delírios, distúrbios cognitivos de atenção, de pensamento ou até mesmo distúrbios mentais, possível demência e ainda amnésia (Rosenson *et al.*, 2018). Contudo, e após um acompanhamento que durou em média 19,8 meses, não se verificou uma taxa considerável e significativa desses mesmos eventos aquando da utilização de Evolocumab vs. placebo (Shapiro *et al.*, 2018; Wiggins *et al.*, 2018).

viii. Alicorumab

Estes anticorpos terapêuticos foram alvo de diversos ensaios e estudos aprofundados, sendo que, em 2015, tornou-se no primeiro inibidor da PCSK9 nos EUA a revelar contribuições reduzidas para os eventos cardiovasculares.

É uma imunoglobulina totalmente humana, assim como o Evolocumab, com isótopo G1 (Verbeek *et al.*, 2015).

Este fármaco faculta um abaixamento do c-LDL a longo prazo, ao ser usado tanto em combinação com estatinas como isoladamente, como monoterapia (Steffens *et al.*, 2020).

a) Farmacocinética e Farmacodinâmica

Uma única dose de Alirocumab é capaz de atingir em apenas 3-7 dias uma concentração máxima sérica e a supressão máxima de PCSK9 livre alcança-se num intervalo de 4-8h (Chaudhary *et al.*, 2017).

Tal como Evolocumab, também Alirocumab tem uma eliminação dependente da concentração: se esta for baixa, a sua expulsão é feita por via saturável com ligação a PCSK9 e, se for alta, ocorre por meio de uma via proteolítica não saturável. A sua biodisponibilidade é de 85% e a sua meia vida média foi de 17 a 20 dias (Chaudhary *et al.*, 2017).

b) Ensaios clínicos

- **Fase I**

Alirocumab foi previamente submetido a ensaios clínicos de fase I, para que pudesse posteriormente prosseguir para ensaios mais avançados.

Os estudos de fase I a que foi sujeito contaram com uma participação voluntária de 72 sujeitos saudáveis, ao que se seguiu a averiguação da resposta dos mesmos ao receberem uma terapia de dose única de Alirocumab, de forma intravenosa, com doses a variar dos 0,3 mg/kg aos 12 mg/kg e também recorrendo à via subcutânea, variando, por sua vez, dos 50 mg aos 200 mg. Em alguns pacientes, foram administradas, ao invés de Alirocumab, doses de placebo (Verbeek *et al.*, 2015).

Em comparação com o placebo, tanto no grupo intravenoso como subcutâneo realçaram-se reduções notáveis do c-LDL e que dependiam diretamente da dose, tendo alcançado percentagens de 65% e 46%, respetivamente (Verbeek *et al.*, 2015).

Houve, ainda, um terceiro estudo referente a esta fase, que incluiu 21 sujeitos com HeHF, juntando também mais 40 pacientes com hipercolesterolemia não familiar, dos quais 30 foram submetidos a doses de atorvastatina em simultâneo e os restantes 10 a uma dieta singular modificada (Verbeek *et al.*, 2015).

Nos primeiros dois estudos, os indivíduos apresentaram uma melhoria relativa ao c-LDL de 65% face a doses envolventes máximas. No terceiro estudo, houve também uma percentagem a mencionar de 65%, quando adicionado à estatina, e de 60%, quando foram sujeitos à dieta (Chaudhary *et al.*, 2017).

Foi ainda possível apurar que o medicamento era eficaz prolongadamente e sem o uso necessário de uma estatina para contribuir para a sua eficácia (Chaudhary *et al.*, 2017).

- **Fase II**

Alusivos a esta fase, podemos relatar três ensaios que tiveram uma maior relevância para o desenvolvimento do fármaco: foram eles o estudo STEIN, ROTH e McKENNEY (Gupta, 2016).

STEIN

Decorreu durante 12 semanas e incluiu 77 pacientes com HeHF que, por sinal, apresentavam níveis de c-LDL superiores a 100 mg/dl, mesmo fazendo uso habitual de estatinas na sua rotina. A evolução dos seus parâmetros séricos, face ao c-LDL, foi relatada como sendo dependente da dose aplicada, uma vez que foi demonstrado que a terapêutica tinha uma maior vantagem ao ser administrada com doses de 150 mg a cada duas semanas (com uma redução aparente de 70%), do que quando eram mantidas em doses de 300 mg mensais (redução de apenas 43%) (Chaudhary *et al.*, 2017).

McKENNEY

Foi semelhante ao estudo anterior, tendo incluído cerca de 183 indivíduos elegíveis, voltando a ser possível confirmar a vantagem subjacente ao facto de aplicarem a terapêutica quinzenalmente, ao invés de mensalmente. A melhoria foi igualmente de 70% (Chaudhary *et al.*, 2017).

ROTH

ROTH ficou marcado pelo facto de a junção de atorvastatina (10 a 80 mg por dia) a Alirocumab não fortalecer ou suscitar uma redução acrescida e significativa do c-LDL. Os níveis do c-LDL, em 92 pacientes, foram reduzidos independentemente da toma de atorvastatina (Chaudhary *et al.*, 2017).

- **Fase III**

ODYSSEY

No ODYSSEY está implícito um conjunto de diversos estudos: ODYSSEY LONG TERM, ODYSSEY OUTCOMES, ODYSSEY FH I, ODYSSEY FH II, ODYSSEY HIGH FH, ODYSSEY COMBO I e II, ODYSSEY OPTIONS I e II, ODYSSEY MONO e ODYSSEY ALTERNATIVE (Chaudhary *et al.*, 2017). Cada ensaio ODYSSEY tem particularidades e especificidades características.

ODDYSEY LONG TERM

ODYSSEY LONG TERM trata-se de um ensaio de segurança e tolerabilidade de longo prazo, admitindo doentes com alto risco cardiovascular e com hipercolesterolemia, sem uma terapia subjacente e adequada de redução de lípidos e que passaram a ser administrados conjuntamente com Alirocumab, ou placebo, para verificação de quais os efeitos que manifestavam face aos níveis de c-LDL. É randomizado e duplo-cego, controlado por placebo e executado em diferentes continentes - África, Europa, América do Sul e América do Norte (Robinson *et al.*, 2015).

A população-alvo foram indivíduos com hipercolesterolemia heterozigótica (17,7%) ou com doença cardíaca coronária associada (68,9%) e que compreendiam valores de c-LDL iguais ou superiores a 70 mg/dl, tendo estado a fazer uso de estatinas em dose máxima tolerável sem efeito desejado e que, ao fim de 3 semanas, começaram a receber Alirocumab quinzenalmente, com dose de 150 mg, ou placebo. Teve uma duração de 78 semanas e incluiu cerca de 1553 pacientes para serem inoculados com Alirocumab e 788 com placebo (Robinson *et al.*, 2015).

Ao fim de um período de 24 semanas, as médias relativas às percentagens dos níveis de c-LDL tiveram um declínio de menos 61%, quando administrados com Alirocumab, face a 0,8%, quando comparados com o placebo. Já no que concerne a meta imposta para níveis de c-LDL inferiores a 70 mg/dl, esta foi alcançada por aproximadamente 79% dos indivíduos, enquanto que, relativamente ao placebo, denotou-se um decréscimo de apenas 8% (Robinson *et al.*, 2015).

Constatou-se, ainda, uma redução dos níveis de c-LDL com Alirocumab na semana 24 e na conseqüente semana 78, de 61% e 52,4% respetivamente. Tal acontecimento deveu-se ao processo de descontinuação no tratamento (Robinson *et al.*, 2015).

ODYSSEY OUTCOMES

ODYSSEY OUTCOMES foi um estudo que avaliou e abordou os resultados cardiovasculares após uma síndrome coronária aguda durante o tratamento com Alirocumab, ou seja, foi estudado devido à síndrome ser considerada um desfecho primário e dotado de uma importância acrescida de compreensão por parte dos investigadores, para uso futuro. Foi igualmente um estudo randomizado e duplo cego de longo prazo, tal como o que ocorreu com o Evolocumab - o FOURIER (Gallego-Colon *et al.*, 2020).

Teve a participação de 18.924 indivíduos de 57 países, com a singularidade de ter sucedido síndrome coronária aguda com dose máxima tolerada de estatina no intervalo de 1 a 12 meses anteriores (Rosenson *et al.*, 2018).

Foram sujeitos a placebo ou ao fármaco que é alvo do estudo, Alirocumab. Os pacientes receberam doses de 75 mg de Alirocumab quinzenalmente e, nos casos onde o c-LDL não desceu para valores pretendidos e inferiores a 50 mg/dl, a terapêutica era alterada para 150 mg a cada duas semanas (Rosenson *et al.*, 2018).

Os pacientes que haviam sido tratados anteriormente com estatinas e que, após hospitalização, foram inoculados com Alirocumab tiveram uma redução relativa de 15% em desfechos primários e uma redução do c-LDL basal inferior a 70 mg/dl, sendo que anteriormente ao tratamento com Alirocumab o c-LDL era superior a 70 mg/dl ou o c-HDL superior a 100 mg/dl (Mach *et al.*, 2020).

ODYSSEY FH I, FH II E HIGH FH

Contabilizando ambos os estudos, ODYSSEY FH I e II, tiveram integralmente 735 pacientes envolvidos com HeHF associada. Antes da ocorrência destes estudos, havia-lhes sido aplicada uma terapêutica hipolipemiante que não surtia o efeito deveras desejado para controlo do c-LDL. Subdividiram-se os pacientes em dois grupos de tomas diferenciais. A um dos grupos foi-lhes ministrado Alirocumab e ao segundo placebo, sendo que em ambos se incluiu o tratamento complementar de terapia de redução de lípidos (Chaudhary *et al.*, 2017).

Na 24^a semana, compararam-se os resultados de ambos os grupos e pôde-se relatar em qual deles se desencadeou uma melhor resposta relativamente ao c-LDL (Chaudhary *et al.*, 2017).

Em ODYSSEY FH I, a quebra percentual de c-LDL que foi mencionada entre Alirocumab e placebo foi de 48,8% e 9,1%, respetivamente. Já em ODYSSEY FH II, o Alirocumab teve uma redução do c-LDL de 48,7% enquanto que o placebo teve uma redução de somente 2,8%.

Em ODYSSEY HIGH FH, participaram 105 pacientes com HF e com um valor de c-LDL consideravelmente elevado, sendo este superior a 160 mg/dl apesar da sua medicação diária incluída de estatinas, em dose máxima tolerável (Chaudhary *et al.*, 2017).

Mais uma vez, analisou-se a percentagem de c-LDL na 24^a semana e houve uma diferença de 39,1% entre os pacientes que foram administrados com Alirocumab, face aos que, por sua vez, haviam sido administrados com placebo. Com Alirocumab foi possível verificar uma quebra de 45,7% no c-LDL e, com o placebo, a quebra manteve-se nos 6,6% (Chaudhary *et al.*, 2017).

ODYSSEY OPTION I e II

No estudo ODYSSEY OPTION I, foram avaliados em torno de 800 pacientes que apresentavam hipercolesterolemia não controlada. Foi analisado o resultado da ação conjunta quer de Alirocumab e atorvastatina, com dosagem de 20 mg ou 40 mg, quer de ezetimiba e atorvastatina, também com doses referentes de 20 ou 40 mg. Existiram, ainda, outros ensaios que envolveram atorvastatina a 80 mg e rouvastatina de 40 mg, como diferente escolha terapêutica para redução lipídica (Chaudhary *et al.*, 2017).

As percentagens correspondentes à 24^a semana relataram uma redução significativa do c-LDL. Face ao placebo, os pacientes que receberam a terapia sinérgica de Alirocumab e atorvastatina tiveram uma redução de 44,1%, quando a dose de atorvastatina foi de 20 mg, ao passo que, quando a mesma foi de 40 mg, a redução foi de 54%. Quando se recorreu à combinação de ezetimiba com atorvastatina a 20 mg, a redução rondou os 20,5%, enquanto que, com a mesma combinação de fármacos mas com elevação da dose de atorvastatina para 40 mg, a redução foi de aparentemente 22,6%. Se se optasse por rouvastatina, ao invés da atorvastatina, a redução que se refletia era 21,4% e, no caso da dose de atorvastatina ter sido duplicada dos 40 mg para os 80 mg, o decréscimo era de 5% e 4,8%, respetivamente (Chaudhary *et al.*, 2017).

A redução mais acentuada que se pôde verificar, face a todos os fármacos envolvidos e previamente referidos, foi a da combinação de Alirocumab com atorvastatina, independentemente da dose ser de 20 mg ou 40 mg (Chaudhary *et al.*, 2017).

Relativamente ao estudo ODYSSEY OPTION II, o foco foi direcionado particularmente para os efeitos apresentados da rouvastatina na redução do c-LDL, com eventual conjugação de Alirocumab (Chaudhary *et al.*, 2017).

O procedimento foi semelhante ao de ODYSSEY OPTION I, tendo-se utilizado amplamente a rouvastatina em vez da atorvastatina. Conjugou-se Alirocumab com rouvastatina 10 mg ou 20

mg vs. ezetimiba com rovastatina 10 mg ou 20 mg e comparou-se esses resultados com rovastatina isolada a 20 mg ou ainda a 40 mg.

No primeiro caso, com Alirocumab, constatou-se haver uma redução do c-LDL em 50,6% face a doses de 10 mg de rovastatina e 36,3% para as doses de 20 mg vs. 14,4% e 11% de ezetimiba com doses de 10 mg ou 20 mg, respetivamente. Separadamente, a rovastatina isolada a 20 mg mostrou ter uma redução de 16,3%, enquanto que a dosagem de 40 mg sugeriu uma redução de 20,3%. Conclui-se que os resultados que motivaram um melhor efeito no c-LDL foram aqueles que incluíram Alirocumab (Chaudhary *et al.*, 2017).

ODYSSEY COMBO I e II

ODYSSEY COMBO I incluiu 316 indivíduos e ODYSSEY COMBO II cerca de 720. Ambos foram estudos randomizados e duplo-cegos. Os pacientes apresentavam o c-LDL superior a 70 mg/dl e um risco cardiovascular muito elevado, apesar da toma máxima tolerável de estatinas, com dose estável até 4 semanas antes do momento da triagem (Chaudhary *et al.*, 2017).

No ensaio referente ao COMBO I, na semana 24^a denotou-se uma melhoria do c-LDL em 50% com Alirocumab, quando comparado por sua vez com placebo, que apenas tinha uma percentagem relativa de 2% (Chaudhary *et al.*, 2017).

Em COMBO II, foram analisados os efeitos de melhoria do c-LDL com Alirocumab e ezetimiba, para verificar qual o que tinha maior relevância e atuava mais eficazmente nesse controlo do colesterol. O abaixamento do c-LDL revelou ter uma maior incidência nos pacientes em que a terapêutica administrada se fez com Alirocumab, em vez de ezetimiba. Esse abaixamento foi de 50% no caso de Alirocumab, contra 20% quando a opção foi a toma de ezetimiba (Chaudhary *et al.*, 2017).

ODYSSEY MONO

Foi um estudo que admitiu pacientes com a particularidade de serem intolerantes a estatinas e, por isso, utilizarem Alirocumab como monoterapia e comparando com os que utilizavam somente a ezetimiba. O risco cardiovascular era moderado nestes pacientes. Foi relatado que o

c-LDL baixou em cerca de 47% no grupo de estudo com Alirocumab, enquanto que o grupo pertencente à ezetimiba baixou apenas 16% (Chaudhary *et al.*, 2017).

ODYSSEY ALTERNATIVE

Reuniu 314 pacientes com HeHF primária associada a um risco cardiovascular moderado, alto ou muito alto e, ainda, quem detinha algum tipo de intolerância às estatinas (possivelmente efeitos musculares adversos), comparando o uso de Alirocumab a cada duas semanas com doses de 75 mg, face ao uso de ezetimiba 10 mg ou, ainda, de atorvastatina 20 mg. A todos eles se adicionou ainda placebo (Chaudhary *et al.*, 2017).

Teve uma duração de 24 semanas, sendo que, nesta última, o desfecho que se verificou foi de uma quebra percentual do c-LDL em 45% com Alirocumab, contra apenas 15% com ezetimiba (Chaudhary *et al.*, 2017).

Cerca de 98% dos pacientes foi capaz de tolerar a terapêutica com Alirocumab no período de tratamento de 2 anos (Rosenson *et al.*, 2018).

c) Efeitos Adversos

No caso de Alirocumab, foram relatados alguns indícios adversos mais comuns, que passam por dor orofaríngea, rinorreia, espirros, prurido, alguma reação alérgica no local escolhido para efetuar a administração, do trato urinário, diarreia, mialgia e espasmos musculares (Chaudhary *et al.*, 2017).

É contraindicado em indivíduos que desenvolvam algum tipo de reação de hipersensibilidade grave em que seja necessária a sua consequente hospitalização e destaca-se, em particular, a vasculite de hipersensibilidade como patologia em que o doente não deve de fazer uso do fármaco Alirocumab, devido à possibilidade de ocorrência de determinadas reações indesejadas no organismo (Chaudhary *et al.*, 2017).

Existiram, ainda, pesquisas que envolveram o fármaco em questão e que tinham como objetivo avaliar a incidência e ocorrência de efeitos neurocognitivos. Nessas pesquisas, participaram pacientes que estiveram envolvidos em estudos de fase II ou III com Alirocumab. Relatou-se

que 22 indivíduos, correspondente a 0,9%, tiveram a ocorrência de algum tipo de efeito neurocognitivo com Alirocumab, face a 0,7% dos com placebo, quando controlados também com placebo. Já com Alirocumab *vs.* ezetimiba, a percentagem foi de 1,2% e 1,3%, respetivamente (Shapiro *et al.*, 2018).

d) Segurança

De salientar que não há estudos suficientes sobre os possíveis efeitos adversos que podem suscitar em indivíduos com idade superior a 75 anos, visto apenas 200 terem tido uma participação. quer em estudos referentes a Alirocumab, quer a Evolocumab. Contudo, não parece haver nenhum aspeto que sobressaia, quando comparados com indivíduos mais jovens, em relação à segurança e eficácia do fármaco (Malo *et al.*, 2020).

III. CONCLUSÃO

Diversos são os aspetos que podemos melhorar concomitantemente no nosso estilo de vida e devemos continuamente sustentar e adotar medidas não farmacológicas como sendo medidas preventivas e também complementares na ajuda ao combate das dislipidemias.

A finalidade que se pretende assegurar, com estas novas descobertas e evidências científicas que vão surgindo, está sem dúvida relacionada com a redução das patologias e complicações que se manifestam com as doenças cardiovasculares e que visam diminuir significativamente a taxa de mortalidade e morbidade.

Estas diminuições são o principal motivo pelo qual nos debatemos infindavelmente para progredir e evoluir a cada dia, considerando-se que estes inibidores, em específico, podem ser potencialmente valiosos no combate às então conhecidas dislipidemias, que inúmeros danos podem causar no nosso organismo.

Há um interesse desmedido por descobrir novas terapêuticas e espera-se que este progresso constante que acompanhamos, face a todas as investigações feitas e adquiridas, possa ser sinónimo de cada vez mais benefícios para o ser humano, conduzindo a uma melhor qualidade de vida.

As estatinas continuam a ser a primeira escolha terapêutica para o tratamento das dislipidemias, porém, em determinados casos, não exercem o seu efeito eficazmente, mesmo em doses máximas toleráveis por um período apreciável de tempo. Salienta-se, também, os casos relatados de efeitos adversos comuns, como mialgias e alterações hepáticas, que têm um efeito negativo e direto na terapêutica, fazendo com que a mesma seja interrompida. Por estes motivos, os inibidores PCSK9 parecem ter um papel fulcral, quer como monoterapia, quer como terapêutica hipolipemiante combinada.

Com o objetivo presente de se fazer uma reflexão mais detalhada sobre os inibidores PCSK9, e apoiando-se nos benefícios que poderão trazer como nova terapêutica, há que realçar que tanto Alirocumab como Evolocumab demonstraram ter um efeito bastante positivo e consistente na redução do c-LDL, como mostram os diversos estudos referidos ao longo desta dissertação.

O principal alvo a alcançar é a diminuição das concentrações plasmáticas do c-LDL e espera-se, sobretudo, que os fármacos tenham a menor incidência de efeitos adversos possíveis a longo prazo.

Epiloga-se que os inibidores PCSK9 são a terapêutica mais avançada até ao momento, trazendo com eles uma esperança acrescida e reforçada para todos aqueles que não podem fazer uso de outras terapêuticas.

BIBLIOGRAFIA

Atar, D., *et al.* (2020). New cardiovascular prevention guidelines: How to optimally manage dyslipidaemia and cardiovascular risk in 2021 in patients needing secondary prevention?. *Atherosclerosis*, 319, pp. 51-61.

Banerjee, Y., *et al.* (2016). Targeting PCSK9 for therapeutic gains: Have we addressed all the concerns?. *Atherosclerosis*, 248, pp. 62-75.

Botet, J. P., *et al.* (2020). Triglycerides, HDL cholesterol and atherogenic dyslipidaemia in the 2019 European guidelines for the management of dyslipidaemias. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis (English Edition)*, 32(5), pp. 209-218.

Carvalho, R. F., *et al.* (2019). Guia prático para a utilização dos inibidores da PCSK9 em Portugal. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 38(6), pp. 391-405.

Cerqueira, N. M., *et al.* (2016). Cholesterol biosynthesis: a mechanistic overview. *Biochemistry*, 55(39), pp. 5483-5506.

Chait, A., e Brunzell, J. D. (1990). Acquired Hiperlipidemia (Secondary Dyslipoproteinemias), Endocrinology and Metabolism. *Clinics of North America*, 19 (2), pp. 259-278.

Chapman, M. J. (2006). Therapeutic elevation of HDL-cholesterol to prevent atherosclerosis and coronary heart disease. *Pharmacology & Therapeutics*, 111(3), pp. 893-908.

Chaudhary, R., *et al.* (2017). PCSK9 inhibitors: a new era of lipid lowering therapy. *World Journal of Cardiology*, 9(2), pp. 76-91.

Cortes, V. A., *et al.* (2014). Physiological and pathological implications of cholesterol. *Frontiers in Bioscience*, 19, pp. 416-428.

Davidson, M. H. (2019). Dislipidemia. Manual MSD. [Em linha]. Disponível em <<https://www.msmanuals.com/pt-pt/profissional/dist%20C3%BArbios-end%20C3%B3crinos-e-metab%20C3%B3licos/dist%20C3%BArbios-lip%20C3%ADdicos/dislipidemia>>.

Ferrari, F., *et al.* (2019). Inibidores de PCSK9: Importância Clínica, Mecanismos Moleculares, e Segurança na Prática Clínica. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 112, pp. 453-460.

Gallego-Colon, E., Daum, A., e Yosefy, C. (2020). Statins and PCSK9 inhibitors: A new lipid-lowering therapy. *European Journal of Pharmacology*, 878, 173114.

Gonçalves, R. P., e Maranhão, R. C. (1999). Cinética de remoção plasmática de quilomícrons artificiais em pacientes portadores de doença de hodgkin em linfoma não hodgkin, *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, 31, pp. 3-9.

Gu, H. M., e Zhang, D. W. (2015). Hypercholesterolemia, low density lipoprotein receptor and proprotein convertase subtilisin/kexin-type 9. *Journal of Biomedical Research*, 29(5), pp. 356-381.

Gupta, S. (2016). Development of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors and the clinical potential of monoclonal antibodies in the management of lipid disorders. *Vascular Health and Risk Management*, 12, p. 421.

Handelsman, Y., e Lepor, N. E. (2018). PCSK9 inhibitors in lipid management of patients with diabetes mellitus and high cardiovascular risk: a review. *Journal of the American Heart Association*, 7(13), e008953.

Horton, J. D., Cohen, J. C., e Hobbs, H. H. (2007). Molecular biology of PCSK9: its role in LDL metabolism. *Trends in Biochemical Sciences*, 32(2), pp. 71-77.

Kasichayanula, S., *et al.* (2018). Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of evolocumab, a PCSK9 inhibitor. *Clinical Pharmacokinetics*, 57(7), pp. 769-779.

Kopin, L., e Lowenstein, C. J. (2017). Dyslipidemia. *Annals of Internal Medicine*, 167(11), pp. ITC81-ITC96.

Koren, M. J., *et al.* (2019). Long-term efficacy and safety of evolocumab in patients with hypercholesterolemia. *Journal of the American College of Cardiology*, 74(17), pp. 2132-2146.

Leite, F. B. T. (2016). Diagnóstico genético da hipercolesterolemia familiar. Associação Hipercolesterolemia Familiar. [Em Linha] Disponível em <<http://www.ahfcolesterol.org/prevencao-e-tratamento/diagnostico-genetico-da-hipercolesterolemia-familiar/>>.

Lima, E. S., e Couto, R. D. (2006). Estrutura, metabolismo e funções fisiológicas da lipoproteína de alta densidade. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 42(3), pp. 169-178.

Mach, F., *et al.* (2020). 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal*, 41(1), pp. 111-188.

Malo, J., Parajuli, A., e Walker, S. W. (2020). PCSK9: from molecular biology to clinical applications. *Annals of Clinical Biochemistry*, 57(1), pp. 7-25.

Pereira, M., *et al.* (2013). Dislipidemia. [Em linha]. Disponível em: <<http://ufn.med.up.pt/wp-content/uploads/2015/06/dislipidemia.pdf>> [Consultado em 12/02/2021].

Praluent (2021). How to Take Praluent. Praluent. [Em Linha] Disponível em: <<https://www.praluent.com/how-to-use-praluent/#taking>> [Consultado em 19/02/2021].

Rang, R., *et al.* (2016). *Rang & Dale Farmacologia*. Elsevier, pp. 680-698.

Repatha (2021). How to Take Repatha®. Repatha. [Em Linha] Disponível em: <<https://www.repatha.com/how-to-start-repatha-injection>> [Consultado em 18/02/2021].

Robinson, J. G., *et al.* (2015). Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *New England Journal of Medicine*, 372(16), pp. 1489-1499.

Rosenson, R. S., *et al.* (2018). The evolving future of PCSK9 inhibitors. *Journal of the American College of Cardiology*, 72(3), pp. 314-329.

Sabatine, M. S., *et al.* (2017). Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *New England Journal of Medicine*, 376(18), pp. 1713-1722.

Sales, R. L., Peluzio, M. C. G., e Costa, N. M. B. (2003). Lipoproteins: a review of its metabolism and implications on the progress of cardiovascular diseases. *Journal of the Brazilian Society Food Nutrition*, 25, pp. 71-86.

Shapiro, M. D., Tavori, H., e Fazio, S. (2018). PCSK9: From Basic Science Discoveries to Clinical Trials. *Journal of the American Heart Association*, 122(10), pp. 1420-1438.

Silva, F. A., Corte-Real, S., e Goncalves, J. (2008). Recombinant antibodies as therapeutic agents. *BioDrugs*, 22(5), pp. 301-314.

Silva, C. B., *et al.* (2018). Dislipidemias: Caracterização e Tratamento Nutricional. Associação Portuguesa da Nutrição. Disponível em: <<https://www.apn.org.pt/documentos/ebooks/Dislipidemias07.pdf>>. [Consultado em: 10/02/2021].

Souza, N. A. D., *et al.* (2019). Dislipidemia familiar e fatores associados a alterações no perfil lipídico em crianças. *Ciência & Saúde Coletiva*, 24, pp. 323-332.

Steffens, D., *et al.* (2020). PCSK9 inhibitors and cardiovascular outcomes. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 20(1), pp. 35-47.

Turner, T., e Stein, E. A. (2015). Non-statin treatments for managing LDL cholesterol and their outcomes. *Clinical Therapeutics*, 37(12), pp. 2751-2769.

Verbeek, R., Stoekenbroek, R. M., e Hovingh, G. K. (2015). PCSK9 inhibitors: Novel therapeutic agents for the treatment of hypercholesterolemia. *European Journal of Pharmacology*, 763, pp. 38-47.

Voet, D., Voet, J. G., e Pratt, C. W. (2019). *Textbook of Biochemistry, 3rd Edition*. John Wiley & Sons.

Wiggins, B. S., *et al.* (2018). Evolocumab: considerations for the management of hyperlipidemia. *Current Atherosclerosis Reports*, 20(4), pp. 1-13.