

# A EFICÁCIA DOS INIBIDORES DE PCSK9 NOS DESFECHOS CARDIOVASCULARES.

*THE EFFICACY OF PCSK9 INHIBITORS IN CARDIOVASCULAR OUTCOMES.*

---

**Larissa R. Ramos**

---

Descritores: inibidores PCSK9, elovocumab, alirocumab, bococizumab.

Keywords: inhibitors PCSK9, elovocumab, alirocumab, bococizumab.

## RESUMO

**Introdução:** O uso dos inibidores de PCSK9 como terapia medicamentosa adjuvante para o controle das dislipidemias surge no cenário médico como uma inovação promissora. Tratam-se de anticorpos monoclonais humanos que agem através cujo mecanismo básico de ação é evitar a degradação dos receptores de LDL no fígado levando ao maior clearance de LDL sérico.

**Objetivo:** Avaliar os mais recentes estudos acerca do tratamento das dislipidemias visando a melhora dos desfechos cardiovasculares. **Metódos:** Foram pesquisados artigos no site do The New England Journal of Medicine, JAMA, The Lancet e SCIELO através dos descritores: inibidores de PCSK9, alirocumab, evolocumb e bococizumab. Foram encontrados um total de 128 resultados, dos quais foram selecionados 12 artigos. **Discussão:** O uso dos inibidores de PCSK9 foi testado em três grandes ensaios clínicos de relevância, MENDEL-2, SPIRE, FOURRIER e ODYSSEY OUTCOMES. Os três estudos testaram inibidores de PCSK9 em pacientes com alto risco para complicações cardiovasculares. Tratam-se de estudos clínicos randomizados com grupo placebo e análise por intenção de tratamento. **Conclusão:** A partir da análise dos estudos, fica evidente que o uso dos inibidores de PCSK9 em pacientes considerados de alto risco para eventos coronarianos são uma alternativa promissora na controle das dislipidemias. Em todos os estudos os resultados foram favoráveis, mostrando uma melhora de prognóstico considerável no grupo que fez uso da medicação.

## ABSTRACT

**Introduction:** The use of PCSK9 inhibitors as adjuvant drug therapy for the control of dislipidemias arises as a medical therapy as a promising innovation. These are monoclonal antibodies that do what is really a basic mechanism of elimination of serum LDL. **Objective:** To evaluate the most recent events in the treatment of dyslipidemias in order to improve cardiovascular outcomes. **Methods:** Articles were searched on The New England Journal of

Medicine, JAMA, The Lancet and SCIELO, inhibitors of PCSK9, alirocumab, evolocumab and bococizumab. A total of 128 results were found, 12 of them were selected. **Discussion:** The use of PCSK9 inhibitors has been tested in major clinical studies of relevance, MENDEL-2, SPIRE, FOURRIER and ODYSSEY OUTCOMES. The three studies tested were PCSK9 inhibitors in patients at high risk for cardiovascular complications. **Conclusion:** From the analysis of the studies, it is evident that the use of PCSK9 inhibitors in patients considered to be at high risk for coronary events is a promising alternative in the control of dyslipidemias. In all studies, the results were favorable, showing an improvement in the old prognosis in the group that used the medication.

## INTRODUÇÃO

A aterosclerose é uma doença caracterizada pela agressão da camada íntima das artérias de médio e grande calibre.<sup>1</sup> Trata-se de um quadro inflamatório crônico de origem multifatorial.<sup>1</sup> Inicialmente teremos lesão ao endotélio vascular por fatores como hipertensão arterial sistêmica, tabagismo e elevação das lipoproteínas aterogênicas.<sup>1</sup>

A lesão ocasionada por tais fatores acarreta em aumento da permeabilidade no endotélio fazendo com que as lipoproteínas fiquem retidas no espaço subendotelial e passem a sofrer processo de oxidação.<sup>1</sup> A formação das placas ateroscleróticas se dá principalmente pela deposição de tais lipoproteínas na íntima das artérias.<sup>1</sup>

A doença aterosclerótica tem importante relação com os desfechos cardiovasculares.<sup>2</sup> A partir de dados dos estudos de Framingham, MRFIT e PROCAM ficou demonstrado o indiscutível papel das dislipidemias e o LDL elevado no prognóstico dos desfechos cardiovasculares.<sup>2</sup>

A relação entre os níveis da lipoproteína de baixa densidade (LDL) e complicações cardiovasculares já é bem consolidada na prática médica.<sup>3</sup> Contudo, até pouco tempo atrás os valores séricos de LDL não possuíam alvos bem estabelecidos e por muito tempo foi tolerado uma certa permissividade.<sup>3</sup> No entanto, nos dias atuais já é comprovado o benefício da redução agressiva dos níveis de LDL nos desfechos cardiovasculares.<sup>3</sup> Nesse sentido, os inibidores da PCSK9 têm emergido como uma nova abordagem terapêutica.<sup>3,4</sup>

## OBJETIVO

Avaliar os mais recentes estudos a cerca do tratamento das dislipidemias visando a melhora dos desfechos cardiovasculares.

## **MÉTODOS**

Foi realizada uma revisão bibliográfica através da busca de artigos e revisões de literatura acerca do tema. As bases de dados pesquisadas foram New England Journal of Medicine, JAMA, SCIELO. Foram selecionados artigos em inglês do período de 2015-2018. A partir dos descritores foram encontrados 128 títulos dos quais 12 artigos foram selecionados de acordo com a relevância estatística e contemplação do tema na sua totalidade.

## **DISCUSSÃO**

A PCSK9 é uma enzima codificada pelo gene PCSK9 que tem por função a formação de uma pré-proteína convertase que tem como subproduto um zimogênio solúvel que exerce papel fundamental na homeostase do colesterol.<sup>3,4</sup> A inibição de tal enzima tem sido alvo de estudos para avanços nas terapias hipolipemiantes.<sup>3,4</sup> É válido ressaltar que o uso de estatinas já é bastante sedimentado na prática clínica,<sup>3,4,5</sup> no entanto, em alguns grupos específicos, a associação com inibidores de PCSK9 podem proporcionar melhora significativa do risco cardiovascular.<sup>3</sup>

Os inibidores de PCSK9 são representados pelo Alirocumab, Evolocumab e Bococizumabe.<sup>3,4</sup> Tratam-se de anticorpos monoclonais humanos que tem por objetivo a redução dos níveis séricos da lipoproteína de baixa densidade (LDL).<sup>3,4,5</sup> O mecanismo básico de ação é evitar a degradação dos receptores de LDL no fígado levando ao maior clearance de LDL sérico.<sup>3,4,5</sup>

Diversos estudos têm-se dedicado a tentar estabelecer os níveis de segurança e eficácia do uso de tais drogas, assim como as suas reais contribuições nos desfechos cardiovasculares.<sup>3,5,6</sup>

No ano de 2014 um estudo denominado MENDEL-2, publicado no Journal of American College of Cardiology testou a eficácia e segurança do anticorpo monoclonal anti-PCSK9 (evolocumab) em pacientes com hipercolesterolemia primária.<sup>6,7</sup> Trata-se de um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, duplo cego com seguimento de 12 semanas apenas.<sup>6</sup> Como critérios de inclusão determinou-se a necessidade de ter idade entre 18 e 80 anos, LDL entre 100 e 190mg/dl, triglicérides < 400mg/dl e escore de Framingham < 10%.<sup>6</sup> O único critério de exclusão foi o uso de hipolipemiantes nos últimos 3 meses.<sup>6</sup> O estudo analisou durante as 12 semanas desfechos primários (redução de LDL em 12 semanas), desfechos secundários (efeitos sobre outras partículas de lipídios) e desfechos de segurança (efeitos adversos).<sup>6</sup> Já é sabido que as estatinas têm sua eficácia bem sedimentada na prática clínica,<sup>3,6,7</sup> no entanto os autores do

estudo resolveram testar a monoterapia com inibidores de PCSK9 comparando com o uso de ezetimibe.<sup>6,7</sup> O estudo concluiu que a medicação se apresentou de forma segura, com poucos efeitos colaterais e capacidade significativa em reduzir os níveis de LDL sanguíneos.<sup>6</sup> No entanto, vale ressaltar que se trata de um estudo de curta duração e o preço elevado do evolocumab, sendo a custo efetividade um ponto ainda questionável.<sup>6</sup>

Em março de 2017 foi publicado no The New England Journal of Medicine o estudo SPIRE que avaliou a eficácia e segurança cardiovascular do bococizumab em pacientes de alto risco cardiovascular.<sup>8</sup> O Bococizumab é um anticorpo monoclonal humano que age por inibição da PCSK9 e através deste mecanismo é capaz de reduzir em até 55% os níveis de LDL.<sup>8</sup> Trata-se de um estudo randomizado, multicêntrico, placebo controlado, duplo cego, onde foram recrutados um total de 27438 pacientes e divididos em dois grupos, SPIRE1: bococizumab (n=8408) versus placebo(n=8409) e SPIRE2: bococizumab (n=5312) versus placebo(n=5309).<sup>8</sup> Para inclusão no estudo foram selecionados pacientes em evento cardiovascular prévio ou histórico de diabetes melitus, doença renal crônica ou doença arterial obstrutiva periférica com risco cardiovascular adicional ou história familiar de hipercolesterolemia primária.<sup>8</sup> A fim de aumentar os critérios de risco para coorte de prevenção primária, os pacientes também precisavam apresentar um fator de risco adicional, entre eles, tabagismo, nível de HDL<40mg/dL, PCR>2,0mg/dL, lipoproteína A>50mg/dL, microalbuminúria, evidência de estenose coronária assintomática em exame de imagem cardíaco e idade maior que 50 anos para homens e idade maior que 60 anos para mulheres.<sup>8</sup> A idade de corte para pacientes com histórico de hipercolesterolemia familiar foi >35 anos para homens e >45 anos para mulheres.<sup>8</sup> Além disso, os níveis séricos foram diferentes entre os grupos SPIRE 1 e SPIRE2, sendo >70g/dL e >100mg/dL respectivamente.<sup>8</sup> Para exclusão os critérios foram intervenção coronariana prévia(ICP ou CRM) ou outra modalidade de revascularização arterial planejada, insuficiência cardíaca congestiva NYHA IV ou fração de ejeção ventricular esquerda<25%, clearance de creatinina<30ml/min, história de acidente vascular encefálico hemorrágico e uso prévio de inibidores de PCKS9.<sup>8</sup> A análise do desfecho primário(IAM não fatal, AVE não fatal, hospitalização por angina instável com necessidade de revascularização urgente ou morte cardíaca) houve redução.<sup>8</sup> O estudo concluiu que nos dois ensaios clínicos o uso do bococizumab não mostrou nenhum benefício em relação aos eventos cardiovasculares adversos maiores nos pacientes considerados baixo risco.<sup>8</sup> No entanto, o uso da droga mostrou-se bastante efetiva nos pacientes com alto risco.<sup>8</sup>

O estudo Fourrier foi apresentado em 2017 pelo American College of Cardiology e publicado simultaneamente no The New England Journal of Medicine.<sup>9</sup> Trata-se de um estudo

divisor de águas no campo das dislipidemias e das doenças coronarianas.<sup>9,10</sup> O objetivo principal do estudo foi avaliar se a adição do evolocumab pode promover a redução de eventos cardiovasculares em um grupo de pacientes com doença coronariana já manifesta e em uso de terapia hipolipemiante otimizada.<sup>9,10</sup> Quanto a metodologia, foi um estudo multicêntrico, randomizado, duplo cego e placebo controlado.<sup>9,10</sup> O tempo de seguimento dos pacientes foi de dois anos e dois meses.<sup>9,10</sup> Os critérios para inclusão no estudo foram doença coronariana manifesta (Acidente vascular encefálico, infarto agudo do miocárdio e doença arterial obstrutiva periférica), idade maior que 40 anos, níveis de LDL maiores que 70mg/dL e o uso de terapia hipolipemiante otimizada.<sup>9</sup> Foram excluídos do estudo pacientes com IAM ou AVE com menos de 4 semanas, insuficiência cardíaca com fração de ejeção <30%, insuficiência cardíaca classe funcional III ou IV e hipertensão arterial sistêmica não controlada.<sup>9,10</sup> Dentro dos critérios estabelecidos foram selecionados 27564 pacientes e divididos em dois grupos, 13784 fizeram o uso de evolocumab e 13780 fez parte do grupo placebo.<sup>9,10</sup> Após a randomização os grupos tornaram-se bastante homogêneos.<sup>9</sup> O grupo em estudo possuía uma média de idade e sexo de 62 anos, 80% tinha histórico de síndrome coronariana aguda, 36% diabéticos, 13% com histórico de doença arterial obstrutiva periférica e 19% com histórico de acidente vascular encefálico.<sup>9,10</sup>

Após um pouco mais de dois anos de estudo foi possível concluir que o grupo em uso de evolocumab teve uma redução de cerca de 60% dos níveis de LDL, caindo de uma média de 92mg/dL para uma média de 30g/dL em pacientes que já estavam submetidos a terapia hipolipemiantes.<sup>9,10</sup> Quanto aos desfechos cardiovasculares houve uma redução de 15% nos desfechos primários, sendo composto por infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico, hospitalização por angina e revascularização.<sup>9,10</sup> Os desfechos secundários avaliados foram compostos por morte cardiovascular, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico.<sup>9,10</sup> O resultado foi ainda mais expressivo com uma redução de 20% dos eventos.<sup>9,10</sup> Dessa forma, o estudo Fourier validou cientificamente o uso do evolocumab em pacientes de alto risco e em uso de terapia hipolipemiante já otimizada<sup>9,10</sup> (Figura 1).

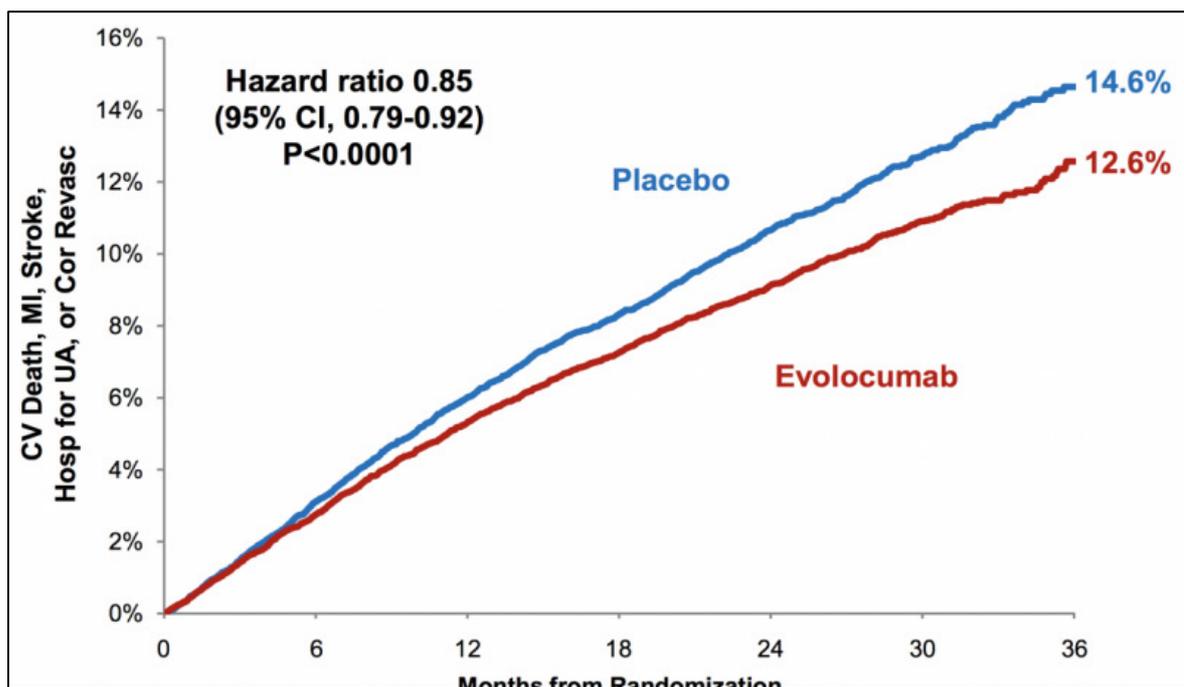


Figura 1: Comparação entre o grupo que recebeu Evolocumab e o grupo placebo. Referência: 09

O mais recente estudo no campo dos inibidores de PCSK9, feito pelo American College of Cardiology ainda neste ano, ODYSSEY OUTCOMES, analisou o uso do alirocumab nos desfechos cardiovasculares após síndrome coronariana Aguda.<sup>11</sup> Tal estudo foi multicêntrico, intercontinental, randomizado e duplo cego.<sup>11</sup> Os critérios de inclusão para participação do estudo foram idade maior do que 40 anos, evento coronariano agudo nos últimos 30 dias a 1 ano e o uso de atorvastatina ou rosuvastatina em altas doses ou dose máxima.<sup>11</sup> Já como critérios de exclusão foi estabelecido fração de ejeção ventricular esquerda < 25%, insuficiência cardíaca classe funcional III ou IV, níveis de triglicerídeos > 400mg/dL e clearance de creatinina < 30.<sup>11</sup> O estudo selecionou 18924 pacientes de acordo com os critérios supracitados, tais pacientes foram divididos em dois grupos, 9462 pacientes foram testados com alirocumab e 9462 ficaram no braço placebo.<sup>11</sup> Foram analisados os níveis séricos dos pacientes durante dois anos e dez meses.<sup>11</sup> A dose inicial era de 75mg via subcutânea a cada duas semanas.<sup>11</sup> Foi permitido ajustes cegos da dose para 150mg ou transição para placebo conforme os níveis de LDL, sempre visando que esses níveis estivessem entre 25-50mg/dL e tolerando níveis até 15mg/dL.<sup>11</sup>

Os pacientes tinham em média 58 anos e 28% eram diabéticos.<sup>11</sup> Com relação ao evento de síndrome coronariana aguda, 35% dos pacientes foram incluídos após síndrome coronariana com supra desnivelamento do segmento ST e 65% após síndrome coronariana sem o supra desnivelamento do segmento ST.<sup>11,12</sup> Destes pacientes, um total de 70% passaram por alguma terapia de revascularização, seja pelo uso de fibrinolítico ou angioplastia.<sup>11</sup> Previamente ao

estudo, 89% estava em uso de estatinas de alta potência.<sup>11</sup> Os níveis séricos de LDL tinham como média 89mg/dL e ao final do estudo o grupo placebo teve como média um LDL sérico em torno de 100mg/dL e os pacientes em uso da medicação teve como média um LDL sérico em torno de 53mg/dL.<sup>11</sup> Na Análise por intenção de tratamento o nível foi um pouco maior, 66mg/dL.<sup>11</sup>

Análise dos resultados conclui que o uso do Alirocumab reduz significativamente o desfecho combinado de morte por infarto agudo do miocárdio, infarto não fatal, angina instável e acidente vascular encefálico isquêmico.<sup>11,12</sup> Quanto aos desfechos secundários o que recebe maior destaque é a redução significativa de morte por todas as causas com o uso do imunobiológico.<sup>11</sup> Já com relação aos desfechos de segurança não houve diferenças significativas com relação a efeitos colaterais entre o grupo que fez uso da medicação e o grupo placebo, exceto pela ocorrência de irritações no local da aplicação.<sup>11</sup> É de suma importância ressaltar que não houve diferença quanto a incidência de diabetes, catarata e distúrbios cognitivos, pois tratam-se de preocupações frequentes quando se trata de terapias hipolipemiantes.<sup>11</sup>

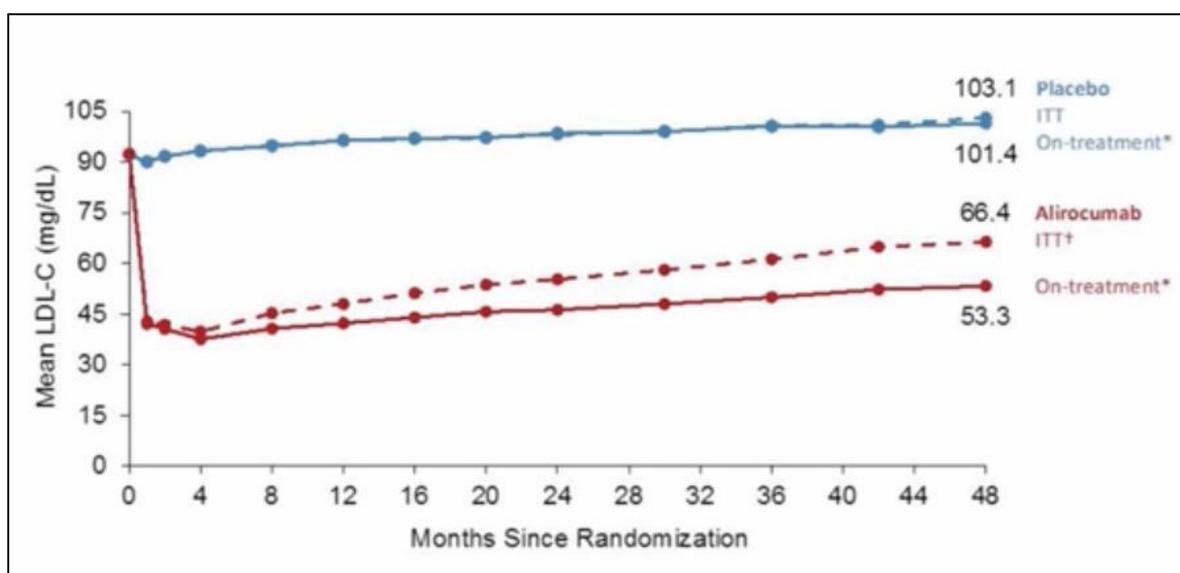


Figura 2: Comparação dos níveis de LDL entre o grupo que recebeu Alirocumab e o grupo placebo. Referência: 11

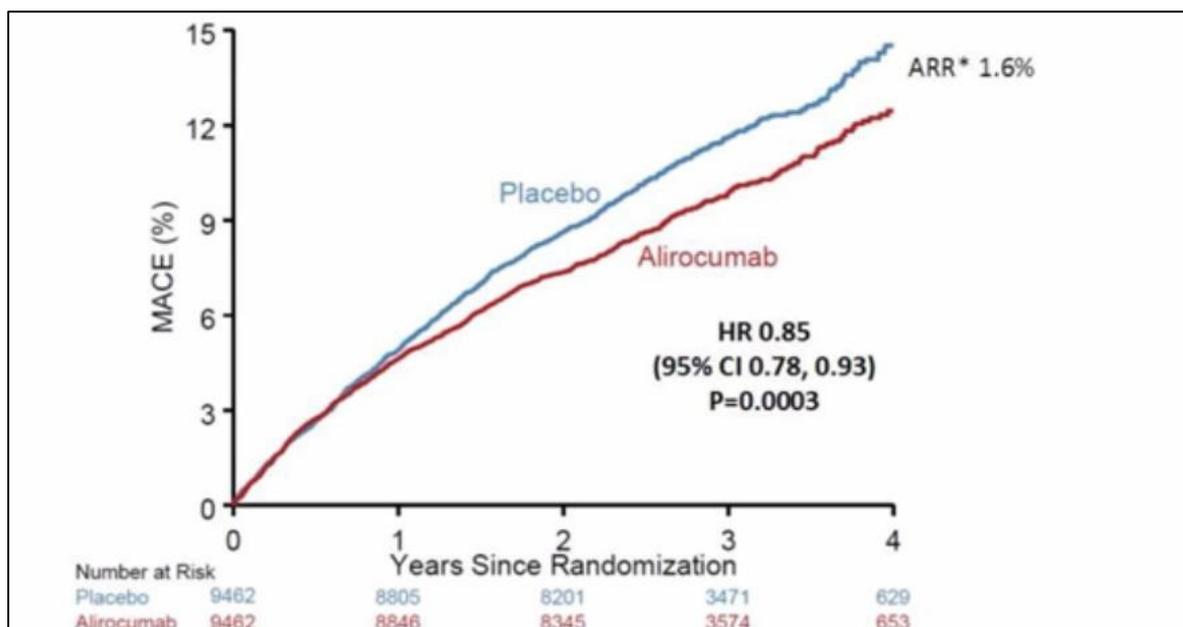


Figura 3: Comparação entre o grupo que recebeu Alirocumab e o grupo placebo. Referência: 11

## CONCLUSÃO

A partir da análise de três grandes ensaios clínicos SPIRE, FOURIER e ODYSSEY OUTCOMES, fica evidente que o uso dos inibidores de PCSK9 como terapia adjuvante no controle das dislipidemias surge como uma inovação nos pacientes considerados de alto risco para desfechos cardiovasculares. Trata-se de um tema ainda muito recente no campo da medicina, mas os resultados obtidos até o presente momento são bastante promissores. É importante destacar o custo ainda elevado destas medicações, fato que restringe a abrangência do seu uso pela população.

## AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Carlos Pereira Nunes, pelo suporte, pelas suas correções, incentivo, apoio e confiança à elaboração deste trabalho.

## REFERÊNCIAS

1. IV Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemia e Diretriz de Prevenção de Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da SBC. Sociedade Brasileira de Cardiologia.
2. Hebert PR, Gaziano JM, Chan KS, Hennekens CH. Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality. An overview of randomized trials. JAMA 1997;278:313-21.
3. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, Ferrari GM, Gaciong ZA, Ceska R, et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. THE LANCET. Vol 390, p1962-1971, 28 de outubro de 2017.

4. Behr PEB, Moriguchi EH, Castro I, Bodanese LC, Dutra OP, Leães PE, et al. : Indicações do Uso de Inibidores da PCSK9 em Pacientes com Alto Risco e Muito Alto Risco Cardiovascular. Arq. Bras. Cardiol. vol.111 no.1 São Paulo jul. 2018
5. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, et al. ODISHSSEY LONG TERM. Eficácia e segurança do Alirocumab na redução de lipídios e eventos cardiovasculares.
6. Koren MJ, Lundqvist P, Bolnese M, Neutel JM, Monsalvo M, Yang J, et al. Anti-PCSK9 Monotherapy for Hypercholesterolemia. The MENDEL-2. J Am Coll Cardiol. 17 de junho de 2014; 63 (23): 2531-2540
7. Ferreira CES, Fonseca FAH, Manguiera CLP. A PCSK9 e sua relevância clínica com os novos alvos terapêuticos contra a dislipidemia. Einstein (São Paulo) vol.10 no.4 São Paulo Out./Dez. 2012
8. Ridker PM et al Cardiovascular Efficacy and Safety of Bococizumab in High-Risk Patients. N Engl J Med 2017;376:1524-1539.
9. Fonarow GC, Keech AC, Pedersen TR, et al. Cost-effectiveness of Evolocumab Therapy for Reducing Cardiovascular Events in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease. JAMA Cardiol. 1 de outubro de 2017; 2 (10): 1069-1078
10. Segato PHP, Görtz LW, Carvalho M. Estudo Fourier: Evolocumabe e desfechos clínicos em pacientes com doença cardiovascular. Rev. Med. UFPR 4(2): 93-96 Abr-jun/2017
11. Cannon CP, Cariou B, Blom D, McKenney J, Lorenzato C, Pordy R, et al. Eficácia e segurança do Alirocumabe em pacientes de alto risco cardiovascular com hipercolesterolemia inadequadamente controlada em doses máximas toleradas de estatinas: o ensaio clínico randomizado controlado. European Heart Journal , vol. 36, ed. 19, 14 de maio de 2015, p1186–1194.
12. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab e Desfechos Cardiovasculares após Síndrome Coronariana Aguda. ODYSSEY Outcomes. Março 2018