

Eficácia dos Inibidores da PCSK9

Kerginaldo Paulo Torres¹, Samara Gomes Torres^{2,3}

Departamento de Farmacologia Cardiovascular – UFRN¹, Departamento de Clínica Médica – Universidade Potiguar², RN; Residência de Cardiologia da UERJ³, RJ BA - Brasil

Quando o colesterol sanguíneo está elevado, a melhor conduta para reduzi-lo consiste em manter um estilo de vida adequado, no qual se recomenda uma dieta saudável, como a dieta mediterrânea, e a prática regular de exercícios físico, entretanto muitos indivíduos para atingir o alvo necessário necessitam da ajuda de fármacos, sendo nesse caso as estatinas as drogas de primeira linha, desde o final dos anos 1980. Essas drogas mostraram ser capazes de prevenir ataques cardíacos em uma ampla gama de indivíduos em risco. No entanto em aproximadamente uma em cada cinco pessoas, as estatinas não são suficientes para reduzir o colesterol em intensidade suficiente, e a adição de um segundo medicamento para reduzir o colesterol, frequentemente também tem se mostrado ineficiente. Outros pacientes não toleram as estatinas em virtude dos efeitos colaterais, apresentando dor muscular ou comprometimento hepático. Em virtude dessas dificuldades tem sido frequente a busca por novas medidas visando atingir esses objetivos.

Durante os últimos anos, tem sido frequente o surgimento de fármacos e medidas que se acredita serem avanços para o tratamento das dislipidemias e da doença aterosclerótica, entretanto a maioria termina não conseguindo a redução desejada ou o fazem às custas de efeitos colaterais que tornam seu uso inviável. Porém recentemente foi divulgado na reunião anual do American College of Cardiology, e publicados no New England Journal of Medicine, resultados de três estudos de novos medicamentos prometendo acrescentar redução na colesterolemia de pacientes que já estivessem utilizando estatinas mesmo em doses plenas. Esses medicamentos, fazem parte de um grupo chamado de inibidores da PCSK9 (proprotein convertase subtilisin–kexin type 9), anticorpos monoclonais, tendo como alvo inativar essa proteína específica no fígado, e assim reduzir o nível de colesterol LDL.

Em um dos estudos (**Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events**), se avaliou a Eficácia e Segurança de Evolocumab na redução de Lipídios e de eventos cardiovasculares. Nesse ensaio foram randomizados, 4.465, onde um grupo recebeu evolocumab (140 mg a cada duas semanas ou 420 mg ao mês), além de terapia padrão e outro grupo fez uso da terapia padrão isolada. Os pacientes foram acompanhados por uma média de 11,1 meses, com avaliação dos níveis lipídicos, da segurança, e

da ocorrência de eventos cardiovasculares, incluindo morte, infarto do miocárdio, angina instável, revascularização coronariana, acidente vascular cerebral, ataque isquêmico transitório, e insuficiência cardíaca.

Ao final do estudo, observou-se que em comparação com a terapia padrão, o evolocumab reduziu o nível de colesterol LDL em 61%, a partir de uma mediana de 120 mg por decilitro para 48 mg por decilitro ($p < 0,001$). Foram observados alguns eventos adversos com frequência semelhante nos dois grupos, embora os eventos neurocognitivos tenham sido mais frequentes no grupo evolocumab. A taxa de eventos cardiovasculares foi reduzida de 2,18% no grupo de terapia padrão para 0,95% no grupo evolocumab. ($p = 0,003$).

Com esses resultados os autores concluíram que em aproximadamente um ano de terapia, o uso do evolocumab acrescido à terapia padrão, em comparação com a terapia padrão isoladamente, reduziu significativamente os níveis de colesterol LDL e a incidência de eventos cardiovasculares.

Já o estudo **Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular**, randomizou 2.341 pacientes com alto risco para eventos cardiovasculares, com níveis de colesterol LDL de 70 mg por decilitro ou mais e que estivessem recebendo tratamento com estatinas em dose máxima tolerada, com ou sem outra terapia de redução de lipídios. Nesse ensaio, os pacientes foram distribuídos aleatoriamente, para receber alirocumab (150 mg) ou placebo por injeção subcutânea de 1 ml a cada 2 semanas durante 78 semanas. O desfecho primário de eficácia foi a variação percentual do nível de colesterol LDL do início do tratamento, comparado com o nível observado na 24ª. Semana. No final do estudo, a diferença média do colesterol LDL entre os grupos alirocumab e tratamento convencional foi de 62% ($p < 0,001$), tendo o efeito do tratamento permanecido consistente durante um período de 78 semanas. O grupo alirocumab, em comparação com o grupo placebo, teve maiores taxas de reações no local da injeção (5,9% vs. 4,2%), mialgia (5,4% vs. 2,9%), eventos neurocognitivos (1,2% vs. 0,5%), e eventos oftalmológicos (2,9% vs. 1,9%). Em análise post hoc, a taxa de eventos cardiovasculares maiores (morte por doença coronariana, infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral isquêmico fatal ou não fatal ou angina instável requerendo

hospitalização) foram menores com alirocumab do que com placebo (1,7% vs. 3,3%); $p = 0,02$.

Nesse estudo os pesquisadores concluíram que num período de 78 semanas, o alirocumab, quando adicionado ao tratamento com estatinas na dose máxima tolerada, reduziu significativamente os níveis de colesterol LDL, e em análise post hoc, observou-se evidências de redução significativa na taxa de eventos cardiovasculares no grupo que recebeu alirocumab.

Nesse terceiro estudo, **Atorvastatin with or without an Antibody to PCSK9 in Primary Hypercholesterolemia**, que utilizou o anticorpo monoclonal da PCSK9, totalmente humano, o REGN727 / SAR236553, envolveu 92 pacientes que tinham níveis de colesterol LDL de 100 mg por decilitro ou mais, após o tratamento com 10 mg de atorvastatina por pelo menos 7 semanas. Os pacientes foram a seguir distribuídos aleatoriamente em 3 grupos, para um período de observação de 8 semanas. No 1º grupo foi administrado 80 mg de atorvastatina por dia, mais o anticorpo SAR236553 uma vez a cada 2 semanas, No 2º grupo se utilizou 10 mg de atorvastatina por dia, mais SAR236553 uma vez a cada duas semanas, e no 3º grupo, foi usado 80 mg de atorvastatina diariamente mais placebo uma vez a cada duas semanas. Após o período estabelecido constatou-se uma redução média em relação ao colesterol LDL basal, de $73,2 \pm 3,5$ no grupo que recebeu 80 mg de atorvastatina mais SAR236553, em comparação com $66,2 \pm 3,5$ no grupo que usou 10 mg de atorvastatina mais o anticorpo SAR236553, e $17,3 \pm 3,5$, no grupo onde se administrou 80 mg de atorvastatina mais placebo ($p < 0,001$). Observou-se ainda que 100% dos pacientes que receberam SAR236553, em comparação com 52% dos que receberam 80 mg de atorvastatina mais placebo, atingiram nível de colesterol LDL menor que 100 mg por decilitro, e pelo menos, 90% dos pacientes que receberam o anticorpo SAR236553, chegaram a níveis de colesterol LDL inferior a 70 mg por decilitro, quando comparado com 17% dos que receberam 80 mg de atorvastatina mais placebo.

Os investigadores desse estudo concluíram que a esses pacientes com hipercolesterolemia primária, acrescentando

o anticorpo SAR236553 a 10 mg de atorvastatina ou 80 mg de atorvastatina resultou em uma redução significativamente maior no colesterol LDL do que o atingido com 80 mg de atorvastatina isoladamente.

Esses estudos clínicos analisados, sugerem que esses novos medicamentos, mostram ser bastante eficientes na redução do colesterol, podendo ter surgido algo inovador que agregue importantes benefícios não só na redução lipídica, mas que também adicione redução marcante na ocorrência de eventos cardiovasculares. Os estudos também indicam que os inibidores da PCSK9 são agentes redutores de colesterol extremamente poderosos, pois em todos esses estudos os participantes já faziam uso de uma estatina, onde muitos dos participantes recebiam doses máximas.

Em cada um dessas investigações o tempo de intervenção foi bastante reduzido, sendo de apenas 1 ano em média, mesmo assim os níveis de LDL foram 60% mais baixos nos grupos que fizeram uso do inibidor da PCSK9, em comparação com os grupos que receberam a terapia convencional. Entre as pessoas tratadas com evolocumab, o valor médio do LDL colesterol, após um ano de tratamento foi de 48 miligramas por decilitro de sangue, um nível extremamente baixo, o que não foi obtido em ensaios onde se fez tratamento com drogas convencionais mesmo quando se atingiu doses máximas.

Na análise conjunta, os participantes que tomaram os inibidores da PCSK9 tiveram 50% menos probabilidade de ter tido um ataque cardíaco ou acidente vascular cerebral ou desenvolver insuficiência cardíaca no seguimento de um ano, apesar alguns efeitos indesejáveis como transtornos cognitivos, confusão mental ou problemas de atenção tenham sido observados nos pacientes que receberam os inibidores da PCSK9,

Se aprovados, acreditamos que esses medicamentos deverão beneficiar principalmente os pacientes com dislipidemias mais graves, aquelas pessoas com risco elevado para a doença cardiovascular, ou indivíduos que não respondem às estatinas, podendo ainda ser a opção para aquelas que apresentem efeitos colaterais mais intensos aos tratamentos atualmente disponíveis.

Referências

1. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2015; 372:1500-1509
2. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2015; 372(16):1489-99
3. Roth EM, McKenney JM, Hanotin C, Asset G, Stein EA. Atorvastatin with or without an antibody to PCSK9 in primary hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2015; 372:1891-1900