

Inibidores de PCSK9: Importância Clínica, Mecanismos Moleculares, e Segurança na Prática Clínica

PCSK9 Inhibitors: Clinical Relevance, Molecular Mechanisms, and Safety in Clinical Practice

Filipe Ferrari,^{1,2} Ricardo Stein,^{1,2,3,4,6} Marcelo Trotte Motta,⁵ Emilio Hideyuki Moriguchi^{1,6,7}

Programa de Pós-Graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares - Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS),¹ Porto Alegre, RS – Brasil

Grupo de Pesquisa em Cardiologia do Exercício (CardioEx) - Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS),² Porto Alegre, RS – Brasil

Faculdade de Medicina - Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS),³ Porto Alegre, RS – Brasil
Vitta Centro de Bem-Estar Físico,⁴ Porto Alegre, RS – Brasil

Universidade Estadual de Feira de Santana,⁵ Feira de Santana, BA – Brasil

Divisão de Medicina Interna - Hospital de Clínicas de Porto Alegre,⁶ Porto Alegre, RS – Brasil

Departamento de Medicina Interna - Escola de Medicina - Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS),⁷ Porto Alegre, RS – Brasil

Resumo

A doença arterial coronariana (DAC) é uma das principais causas de mortalidade. Níveis circulantes elevados de lipoproteína de baixa densidade (LDL) no sangue estão associados com mortalidade cardiovascular, seja por um papel etiológico ou por sua associação com a progressão da DAC em si. Estudos clínicos randomizados mostram que, quando os níveis de LDL são reduzidos, o risco cardiovascular também é reduzido, o que reforça tal associação. O primeiro ensaio importante envolvendo um agente hipolipemiante da família da estatina, o estudo *Scandinavian Simvastatin Survival Study* (4S), foi publicado em 1994 e encontrou uma redução significativa na mortalidade de pacientes com risco cardiovascular elevado. Contudo, mesmo em estudos subsequentes com diferentes estatinas, observou-se um risco residual persistente, o qual aparentemente não mudou ao longo dos anos. Especula-se que esse risco se deve à intolerância às estatinas. Nesse cenário, existe um potencial para novos agentes hipolipemiantes que levem a uma verdadeira revolução no tratamento das dislipidemias. A descoberta recente dos inibidores de PCSK9 (PCSK9i), uma classe de anticorpos monoclonais, é extremamente promissora. A inibição da PCSK9 é capaz de promover uma redução média nos níveis de LDL de até 60%, com potencial para repercussões clínicas muito significativas, já que para cada redução de 38 mg/dL, parece haver uma redução de 22% no risco cardiovascular. Esta revisão aborda uma breve história dos PCSK9i, os principais ensaios envolvendo esses medicamentos, desfechos cardiovasculares, e aspectos relacionados a sua eficácia e segurança. Finalmente, os mecanismos moleculares e possíveis efeitos pleiotrópicos dos PCSK9i são também discutidos.

Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares/fisiopatologia; Doença Arterial Coronariana/mortalidade; Pró-Proteína Convertase 9; LDL-Colesterol; Lipoproteínas Anticoleserolêmiantes.

Correspondência: Emilio Hideyuki Moriguchi •

Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Av. Paulo Gama, 110, CEP 90040-060, Farroupilha, Porto Alegre, RS – Brasil
E-mail: emoriguchi@hcpa.edu.br

Artigo recebido em 23/09/2018, revisado 28/10/2018, aceito em 01/11/2018

DOI: 10.5935/abc.20190029

Introdução

As doenças cardiovasculares são responsáveis por quase metade das mortes em pessoas com idade inferior a 70 anos em todo o mundo. No Brasil, foram responsáveis por quase 30% das mortes em 2013.¹ Nas últimas décadas, evidências crescentes mostraram uma forte ligação entre os níveis de lipoproteína de baixa densidade (LDL) e a incidência de doença arterial coronariana (DAC).^{2,3} A captação inadequada de LDL pelo fígado resulta em níveis aumentados de LDL e consequente incidência prematura de DAC.⁴

O tratamento de dislipidemias envolve muitos fatores e, nesse contexto, mudanças no estilo de vida deveriam fazer parte de todas as prescrições médicas. Intervenções não farmacológicas, tais como exercício físico regular, não fumar (ou parar de fumar), e uma dieta saudável podem ter um impacto significativo no perfil lipídico. No entanto, uma parcela substancial de pacientes necessita de drogas hipolipemiantes (p.ex. estatinas, ezetimiba, fibratos) além das mudanças no estilo de vida para alcançar os níveis recomendados de LDL.⁵

Nos últimos anos, foram alcançados avanços consideráveis nos medicamentos hipolipemiantes.⁶ Quando usados adequadamente, esses agentes exercem um papel preponderante na prevenção de eventos cardiovasculares (CVs) adversos.⁷ A terapia para a redução de níveis de LDL usando estatinas parece ter um impacto tanto na prevenção primária como na prevenção secundária de aterosclerose em pacientes com alto risco CV.⁸ Contudo, alguns pacientes não alcançam níveis desejados de LDL mesmo com máximas doses de estatinas (como monoterapia ou até terapia tripla), ou mesmo quando a ezetimiba foi adicionada à terapia com estatina. Tal fato resulta em um risco residual importante para eventos CVs.^{9,10} Assim, a busca por alternativas terapêuticas que possam reduzir os níveis de LDL de maneira mais agressiva, objetivando o alcance de melhores desfechos, continua.

Entre os avanços recentes, talvez a classe de novos agentes hipolipemiantes que mais se destaca seja os de inibidores da pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9).¹¹ A PCSK9 é uma proteína que promove a degradação de receptores hepáticos de LDL, levando à hipercolesterolemia.^{6,7} Os inibidores dessa proteína consistem em anticorpos monoclonais que aumentam a disponibilidade dos receptores de LDL. Quando a PCSK9 é inibida, ocorre

uma maior captação de LDL por seus respectivos receptores presentes nos hepatócitos, com redução de níveis séricos e plasmáticos de LDL.^{12,13}

Um ponto importante sobre a relação causal entre os níveis de LDL e desfechos CVs é o comportamento dose-resposta observado. Uma vez que altos níveis de LDL aumentam o risco CV, quando seus níveis são reduzidos, a taxa de desfechos CVs adversos também reduz. Por exemplo, o estudo JUPITER demonstrou que o uso de estatina (rosuvastatina) por dois anos promoveu importante proteção aos pacientes, especialmente àqueles com níveis de LDL abaixo de 45 mg/dL.¹⁴

Importância clínica

O risco CV pode ser significativamente diminuído por reduções substanciais nos níveis de LDL. Quanto maior o risco, mais baixo é o nível de LDL que se estabelece como alvo. Nenhuma outra classe de agentes hipolemiantes havia estabelecido tal relação desde a descoberta das estatinas,¹⁵ uma vez que os inibidores de PCSK9 (PCSK9i) conseguem promover uma redução adicional de até 60% nos níveis de LDL em comparação às estatinas.⁹

O estudo FOURIER,⁸ um ensaio clínico randomizado (ECR) publicado em 2017, incluiu mais de 27 mil pacientes com doença CV aterosclerótica e níveis de LDL ≥ 70 mg/dL. Os participantes, todos em tratamento com estatina, foram alocados aleatoriamente para receber terapia adicional com evolocumabe ou placebo por um período médio de 2,2 anos. No grupo que recebeu evolocumabe, houve uma redução média nos níveis de LDL de 30 mg/dL do basal; em valores absolutos, houve uma redução média de 56 mg/dL em comparação ao grupo placebo. Mais importante, uma redução de 15% foi encontrada para o desfecho primário – infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral, hospitalização por angina instável, e mortalidade CV – e uma redução de 20% no desfecho duro composto secundário – morte por doença CV, IAM não fatal e acidente vascular cerebral não fatal. No final do estudo, observou-se uma redução no risco de 1,5% para ambos os desfechos primário e secundário, que se refletiu em uma redução no número necessário para tratar (NNT) de aproximadamente 67.

Mais recentemente, o estudo ODYSSEY Outcomes¹⁶ comparou o uso de alirocumabe mais estatina com o uso de somente estatina, na dose máxima tolerada, em aproximadamente 19 mil pacientes com risco CV muito alto durante 2,8 anos. Os níveis de LDL foram 53,3 mg/dL no grupo que recebeu alirocumabe e estatina em comparação a 101,4 mg/dL no grupo estatina, com redução de 54,7%. O desfecho primário foi ocorrência de eventos CV adversos importantes, o qual também foi significativamente mais baixo no grupo que recebeu terapia combinada. Além disso, ocorreu uma surpreendente redução de 15% nas mortes por todas as causas nesse grupo (NNT de aproximadamente 63). No estudo ODYSSEY Outcomes,¹⁶ o LDL diminuiu 47 mg/dL após um ano de acompanhamento. Esse valor, com base nas análises do CTT (*Cholesterol Treatment Trialists*),¹⁷ representaria uma redução de 24% no risco relativo de eventos CV importantes. No entanto, na prática, observou-se uma redução de somente 15%. Tal divergência pode ser explicada

pela diferença no tempo de acompanhamento entre o estudo ODYSSEY Outcomes (2,5 anos) e nas análises do CCT (5 anos). De fato, os dados dos CTT apresentaram menor magnitude do benefício quanto à redução no LDL no primeiro ano.¹⁷

Na análise do estudo FOURIER,¹⁸ os benefícios clínicos do evolocumabe variaram conforme a gravidade e a extensão da DAC. Primeiramente, o evolocumabe reduziu os níveis de LDL em 61%. Segundo, os pacientes com perfil para maior risco foram os que mais se beneficiaram do uso de PCSK9i: observaram-se reduções no risco relativo de 20%, 18% e 21% para aqueles com IAM mais recente, múltiplos IAMs prévios, e doença de múltiplos vasos, respectivamente, versus 5%, 8% e 7%, respectivamente, naqueles sem essas complicações. Nos subgrupos de pacientes com alto risco, as reduções no risco absoluto em três anos foram superiores a 3% (3,4%; 3,7% e 3,6%, respectivamente), versus aproximadamente 1% no grupo com baixo risco (0,8%; 1,3% e 1,2%, respectivamente). Portanto, o NNT para prevenir o desfecho primário em um período de 3 anos foi 27-30 em cada um dos grupos de alto risco versus 54 em todos os pacientes com história de IAM, e 70-130 nos subgrupos de baixo risco.¹⁸ Assim, em pacientes de manejo mais difícil e com maior risco de eventos, a redução no risco CV com evolocumabe foi maior. Nesse contexto, seria razoável, assim, direcionar esse tipo de terapia preferencialmente aos pacientes com dislipidemia mais grave, considerando as reduções nos níveis de LDL e, conseqüentemente, mais benefícios e melhor custo efetividade.

Outro aspecto a ser considerado relaciona-se à regressão do volume do ateroma. Reduções importantes nos níveis de LDL podem promover tal efeito, como sugerido pelo estudo GLAGOV.¹⁹ Nesse experimento, 968 pacientes foram incluídos em 226 centros de 32 países. Os participantes com DAC sintomática foram diagnosticados por angiografia coronária por tomografia computadorizada e receberam mensalmente evolocumabe (420 mg) ou placebo por 76 semanas, além de estatinas. No início do estudo, o nível médio de LDL dos participantes foi 93 mg/dL; ao final, os pacientes alocados para receberem evolocumabe atingiram níveis de 29 mg/dL versus 90 mg/dL nos controles. Ainda, o grupo evolocumabe apresentou maior regressão das placas ateroscleróticas (64,3% vs. 47,3%; $p < 0,0001$), fazendo com que o estudo GLAGOV tenha sido o primeiro a demonstrar os benefícios dos PCSK9i nas placas ateroscleróticas.¹⁹ Esses resultados parecem ser relevantes para a prática clínica e ter validade externa.

Estudos com animais têm papel fundamental no desenvolvimento de novas drogas. Em experimentos com camundongos, a administração de alirocumabe (3 ou 10 mg/kg) por 18 semanas reduziu os níveis circulantes de lipídios, atenuou o desenvolvimento de aterosclerose e melhorou a morfologia da placa. Quando usado em combinação com atorvastatina (3,6 mg/kg/dia), houve maior redução da gravidade das lesões ateroscleróticas, de maneira dose dependente.²⁰ Contudo, estudos envolvendo amostras maiores, especialmente com seres humanos, ainda são escassos.

Estima-se que 24 milhões de pacientes somente nos EUA são considerados elegíveis para a terapia com PCSK9i.²¹ Apesar de não existirem esses dados para a população

brasileira, a eficácia e a segurança desses agentes foram reconhecidas por agências reguladoras no país. Dois PCSK9i foram aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e estão disponíveis comercialmente – o Praluent® (alirocumabe) e o Repatha™ (evolocumabe).²² Suas indicações aprovadas no Brasil, dosagens e magnitude de redução de LDL alcançada estão resumidas na tabela 1.

Recomendações gerais para o uso de PCSK9i em diretrizes clínicas

Diversas diretrizes, incluindo as citadas nos parágrafos subsequentes, são unânimes em indicar o uso terapêutico de PCSK9i para os pacientes considerados em risco alto ou muito alto, e aqueles que não foram capazes de alcançarem os níveis desejáveis de LDL mesmo após uso de terapia hipolipemiante (tal como estatina na dose máxima tolerada, ou estatina mais ezetimiba).

O Instituto Nacional para a Excelência em Saúde do Reino Unido (NICE, *National Institute for Health and Care Excellence*) não recomenda o uso de PCSK9i para pacientes com hipercolesterolemia não familiar primária ou dislipidemia mista sem evidência de doença CV, independentemente da concentração de LDL. Em pacientes com alto risco CV, esses medicamentos são recomendados somente se a concentração de LDL persistir acima de 4,0 mmol/L (aproximadamente 154 mg/dL). Se o paciente for considerado de risco CV muito alto, a terapia com PCSK9i é recomendada somente se a concentração de LDL persistir acima de 3,5 mmol/L (aproximadamente 135 mg/dL).²³

Por outro lado, a Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose²⁴ adotou uma abordagem muito menos conservadora. Naqueles pacientes com alto risco para doença CV, o objetivo terapêutico deve ser níveis de LDL abaixo de 70 mg/dL, ao passo que naqueles considerados em risco muito alto, a meta são níveis de LDL abaixo de 50 mg/dL. Corroborando essa medida, o consenso do *American College of Cardiology* de 2017 afirma que, para pacientes com risco mais elevado (tais como aqueles com síndrome coronária aguda ou DAC de múltiplos vasos), pode-se considerar como alvo um nível de LDL menor que 50 mg/dL.²⁵ Associações americanas de endocrinologia (*American Association of Clinical Endocrinologists* e o *American College of Endocrinology*) recomendam um nível de LDL < 55 mg/dL

como alvo terapêutico para: a) pacientes com doença CV aterosclerótica progressiva; b) pacientes com doença CV aterosclerótica em associação com diabetes e/ou doença renal crônica em estágio 3 ou 4; c) pacientes com hipercolesterolemia familiar (HF) heterozigótica; e aqueles com d) doença CV aterosclerótica prematura.

O consenso das sociedades europeias de cardiologia e aterosclerose (*European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force*) recomenda a terapia com PCSK9i quando os níveis de LDL estiverem ≥ 140 mg/dL e o paciente já estiver em terapia combinada (estatina e ezetimiba); ou quando os níveis de LDL forem ≥ 100 mg/dL nos casos de rápida progressão de doença CV aterosclerótica.²⁶ Nesses indivíduos, a terapia com PCSK9i é recomendada, objetivando-se atingir níveis de LDL abaixo de 70 mg/dL.²⁷

Pacientes com e sem diabetes mellitus

Estudos epidemiológicos clínicos e pré-clínicos mostraram uma associação dos níveis de PCSK9 com resistência insulínica e o risco de desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 (DM2).^{28,29} Apesar de estudos genéticos apresentarem resultados contraditórios, parece existir uma associação positiva entre os níveis de PCSK9 e a incidência de DM2.²⁸ No estudo Dallas Heart,²⁹ os níveis de PCSK9 eram significativamente mais altos nos pacientes com DM2. O uso regular de estatinas e fibratos pode aumentar os níveis plasmáticos de PCSK9,^{30,31} sendo que os fibratos podem aumentar esses níveis em até 25%.³¹ Tal fato deve ser levado em consideração.

As estatinas também podem aumentar a incidência de DM2. Uma metanálise incluindo mais de 91 mil pacientes acompanhados por quatro anos relatou um aumento de 9% no risco de DM2 com o uso de estatinas.³² De fato, os dados mostram que o ganho de função no gene do receptor de LDL é capaz de impedir a capacidade secretora de insulina das células beta pancreáticas.³³ Portanto, é natural que o aumento de LDL pela inibição da PCSK9 possa induzir a um declínio na liberação da insulina e, assim, facilite o desenvolvimento de DM2. Com base nessa hipótese, uma metanálise que avaliou a terapia com PCSK9i em curto prazo (1,5 ano) relatou um aumento pequeno, mas significativo nos níveis plasmáticos de glicose e hemoglobina glicada. Além disso, tal aumento foi proporcional à redução no LDL, mas não foi suficiente para causar um impacto no surgimento de novos casos de DM2.³⁴

Tabela 1 – Indicações para o uso de inibidores da pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9i) no Brasil, segundo a Diretriz Brasileira de Dislipidemias²⁴

Pacientes em alto risco para evento cardiovascular	
Em tratamento com estatinas na maior dose tolerada	
Terapia com estatina ou estatina + ezetimiba	
Intolerantes à estatina ou que não alcançaram as doses recomendadas de LDL ou não-HDL	
↓	
Evolocumabe (Repatha™)	Alirocumabe (Praluent®)
140 mg por injeção subcutânea a cada duas semanas ou 420 mg uma vez por mês	75 mg ou 150 mg por injeção subcutânea a cada duas semanas
Ambas as doses reduzem LDL em aproximadamente 60% ²⁵	As doses 75-mg e 150-mg estão associadas com reduções médias no LDL de 45% e 60%, respectivamente ²⁵

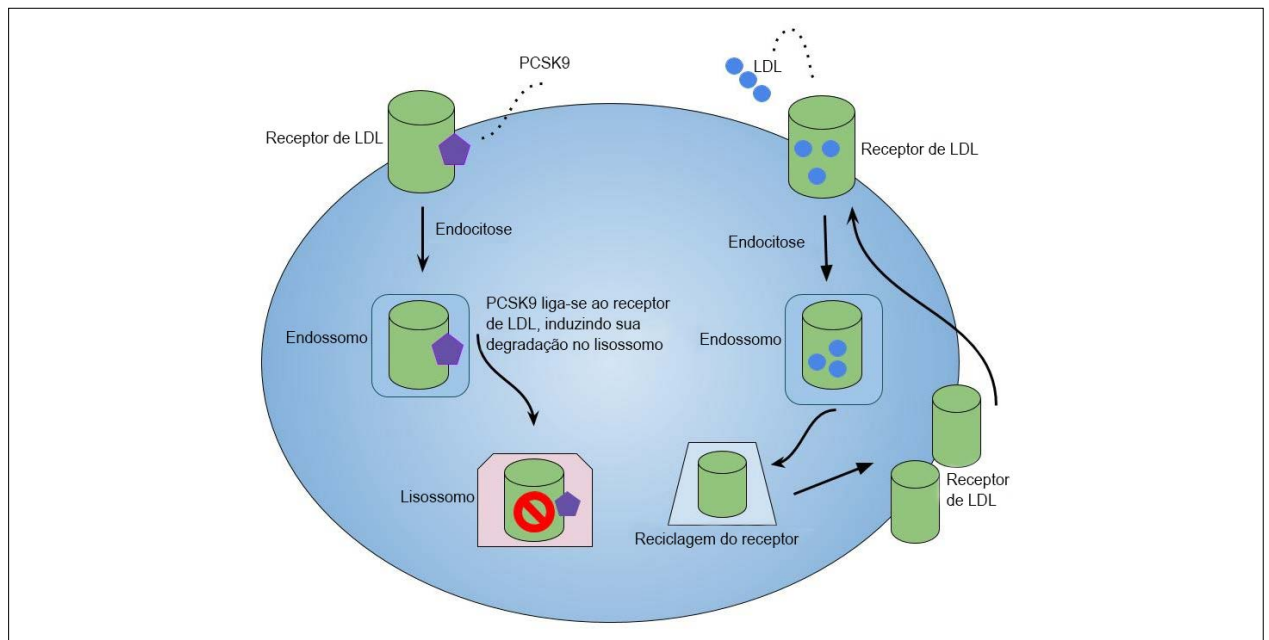


Figura 1 – Mecanismos do envolvimento da pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 no metabolismo de LDL.

A segurança da terapia com PCSK9i também foi avaliada. Em uma metanálise pré-definida do estudo FOURIER, a eficácia e a segurança do evolocumabe foram investigadas em pacientes com e sem DM2, além do efeito do evolocumabe sobre a glicemia e o risco de desenvolvimento de DM2.³⁵ Entre os indivíduos já com DM2, oito mil apresentavam dados disponíveis, e 25% deles estavam em tratamento com insulina. Entre os pacientes sem a doença, 38% tinham pré-diabetes e 22% eram normoglicêmicos. Ambos os grupos eram homogêneos em termos de terapia com estatina, com 70% deles recebendo doses máximas.³⁵ O tratamento com evolocumabe reduziu significativamente o risco CV em ambos os grupos, e não aumentou o risco de desenvolvimento de DM2. Não houve piora nos níveis de glicose. Esses dados sugerem que a terapia com evolocumabe é segura e efetiva em pacientes com doença aterosclerótica. Ainda, o número necessário para prevenir um evento CV primário em um período de três anos em paciente com DM2 foi de apenas 37. Assim, o uso de PCSK9i em pacientes com doença CV aterosclerótica e DM2 pode ser particularmente atrativo do ponto de vista de custo-benefício.³⁵

Possíveis mecanismos anti-inflamatórios e efeitos pleiotrópicos

O potencial de ação anti-inflamatório dos PCSK9i é incerto. Diferente das estatinas, não há evidências sobre um potencial papel dos PCSK9i na redução dos níveis de proteína C reativa (PCR), especialmente quando medidos por métodos ultrasensíveis (PCR-us). Duas metanálises recentes que avaliaram aproximadamente sete mil pacientes^{36,37} não confirmaram essa hipótese.

Apesar de a relação entre a PCSK9 e a espessura da camada íntima-média da carótida em pacientes saudáveis ser controversa, ela pode ter um papel no processo inflamatório,

contribuindo para a doença aterosclerótica por mecanismos independentes do LDL.³⁸ Ainda não está definido se esses anticorpos monoclonais interagem com outras vias para induzir uma resposta anti-inflamatória, sendo necessárias mais investigações.

A relação dos níveis séricos de PCSK9 com características da placa aterosclerótica também tem sido estudada. Em um estudo,³⁹ 581 pacientes com DAC foram analisados utilizando ultrassonografia intravascular com técnica de histologia virtual, e mostrou que níveis mais elevados de PCSK9 esteve associado com uma maior fração e quantidade de tecido necrótico central na aterosclerose coronária, independente dos níveis de LDL e terapia com estatina.³⁹ Assim, a PCSK9 parece exercer um papel além da regulação do LDL.

Em outra subanálise do estudo FOURIER,⁴⁰ o evolocumabe foi eficaz em reduzir o risco inflamatório inicial em 27 564 pacientes com alto risco CV. Vale a pena ressaltar que o benefício relativo da terapia com essa droga para a prevenção de eventos CVs foi independente dos níveis basais de PCR. Apesar de os pacientes com níveis mais elevados de PCR terem apresentado maior susceptibilidade a eventos CVs, esses pacientes também tenderam a obter maior benefício absoluto da terapia com evolocumabe.⁴⁰

Evidências sugerem que as células do músculo liso vascular produzem maior quantidade de PCSK9 em comparação a células endoteliais, principalmente em um microambiente inflamatório. Nas regiões em que há menor estresse de cisalhamento (força da fricção causada pelo sangue contra a íntima arterial), a expressão de PCSK9 está aumentada nas células musculares lisas. Além disso, LDL oxidado parece estar envolvido na regulação da expressão de PCSK9 modulando-se a secreção de citocinas pró-inflamatórias, tais como interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α).⁴¹ Corroborando esses achados,

Ricci et al.,⁴² testaram a hipótese de uma relação entre a PCSK9 e os efeitos pró-inflamatórios em macrófagos. Os autores inicialmente realizaram uma série de experimentos com concentrações crescentes de PCSK9 humano recombinante. Observou-se uma correlação positiva entre os níveis de PCSK9 e resposta inflamatória em macrófagos, induzindo a expressão de TNF- α , IL-1, IL-6, bem como de quimiocinas tais como a proteína quimioatrativa de monócitos-1 (MCP-1). Ainda, observou-se uma resposta inflamatória quando macrófagos THP-1 foram cocultivados com células HepG2 que expressam PCSK9,⁴² o que fornece mais uma evidência de um efeito pró-inflamatório da PCSK9.

Recentemente, Bernelot Moens et al.,⁴³ avaliaram as respostas a PCSK9i em monócitos (mediadores-chaves desse processo inflamatório) de pacientes com HF, que não recebiam estatinas devido à dor muscular. Foram observadas várias alterações pró-inflamatórias e migratórias nesses monócitos. Após seis meses de tratamento com PCSK9i, a capacidade migratória, o teor lipídico, e a capacidade de resposta inflamatória dos monócitos reduziram a níveis observados em pacientes com HF em tratamento estável com estatinas. A redução no teor lipídico com PCSK9i atenuou o fenótipo pró-inflamatório dos monócitos.⁴³ Esses achados são importantes, uma vez que enfatizam que outros mediadores, além da PCR, estão envolvidos na inflamação.

Finalmente, deve-se destacar que os PCSK9i possuem efeitos pleiotrópicos, podendo ser usados com outros fins terapêuticos além do já conhecido efeito hipolipidêmico.

Segurança

Em 2012, a agência americana FDA (*Food and Drug Administration*) anunciou um alerta sobre os potenciais efeitos adversos do tratamento com estatinas.⁴⁴ Dois anos depois, a agência solicitou aos pesquisadores que atuavam no desenvolvimento de PCSK9i para avaliar possíveis eventos adversos desses medicamentos, especialmente quanto ao surgimento de novos casos de déficit cognitivo.⁴⁵ Essa recomendação foi baseada em relatos que alertavam um possível aumento no risco de eventos neurocognitivos com o uso de PCSK9i. De fato, existe certa plausibilidade biológica em se afirmar que uma acentuada redução nos níveis de lipídios pode afetar negativamente a função cognitiva, independentemente da capacidade do medicamento em atravessar a barreira hematoencefálica.^{46,47}

Até o presente momento, a principal avaliação do risco de déficits cognitivos com o uso de PCSK9i (evolocumabe) mais estatinas, em comparação a placebo mais estatinas, é o estudo EBBINGHAUS.⁴⁸ Nesse estudo, 1974 pacientes, com idade média de 63 anos, foram randomizados e acompanhados por aproximadamente 19 meses. Todos os participantes realizaram todos os testes do *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery* aos 6, 12 e 24 meses de tratamento. Não foram observadas diferenças entre os grupos quanto à função cognitiva, escores nos testes de função cognitiva, ou na autoavaliação sobre a capacidade cognitiva diária.⁴⁸

Em uma análise secundária pré-definida do estudo FOURIER, Giugliano et al.,⁴⁹ analisaram aproximadamente 26 mil pacientes, com especial atenção à relação entre os

níveis de LDL alcançados em quatro semanas e os desfechos CVs. Não houve redução na segurança em níveis muito baixos de LDL durante um período de dois anos.

No estudo MENDEL-2,⁵⁰ um grande ensaio com monoterapia com evolocumabe, observou-se um rápido e marcante decréscimo nos níveis de LDL e apolipoproteína B em 12 semanas, em comparação a placebo ou ezetimiba. Reduções no LDL superiores a 50% foram relatadas em 72% dos pacientes que receberam evolocumabe. Efeitos adversos graves ocorreram em taxas similares entre os grupos. Além disso, reações no local de injeção foram pouco frequentes com evolocumabe e também não foram diferentes entre os grupos. A administração quinzenal e mensal de evolocumabe levou a reduções comparáveis nos níveis de LDL, com boa tolerância e segurança.⁵⁰

O estudo LAPLACE-2⁵¹ comparou evolocumabe versus ezetimiba versus placebo em pacientes com hipercolesterolemia recebendo doses estáveis de estatina. Eventos adversos foram similares nos três grupos (36% nos pacientes tratados com estatina mais evolocumabe, 40% nos tratados com estatina mais ezetimiba, e 39% nos tratados com estatina mais placebo). Sintomas musculoesqueléticos e cefaleia foram os eventos mais comuns. Eventos adversos relativos à intolerância ao medicamento, que resultaram em interrupção do tratamento ocorreram em 1,9%, 1,8% e 2,2% dos participantes dos grupos evolocumabe, ezetimiba e placebo, respectivamente. Eventos adversos graves foram relatados em 2,1% dos pacientes com evolocumabe, 0,9% dos tratados com ezetimiba, e 2,3% do grupo controle. Eventos neurocognitivos foram relatados em um paciente tratado com evolocumabe, em comparação a três pacientes tratados com ezetimiba e nenhum paciente do grupo controle. Vale ressaltar que o estudo foi conduzido por um curto período (três meses) e que, apesar de alguns eventos adversos, os benefícios parecem ter superado o risco da terapia com PCSK9i.⁵¹

O estudo GAUSS-2⁵² avaliou evolocumabe versus ezetimiba em pacientes dislipidêmicos intolerantes a estatinas durante um período de três meses. A taxa de eventos adversos que levou à descontinuação do tratamento foi 8% no grupo evolocumabe – menor que no grupo ezetimiba (13%). Dor muscular ocorreu somente em 8% dos pacientes tratados com evolocumabe, versus 18% daqueles tratados com ezetimiba. A descontinuação por efeitos colaterais musculoesqueléticos ocorreu em 5% dos pacientes do grupo evolocumabe, taxa também inferior ao grupo ezetimiba (6%).⁵² No estudo GAUSS-3,⁵³ pacientes intolerantes a estatinas foram tratados com evolocumabe 420 mg (com placebo ezetimiba) ou ezetimiba 10 mg por dia (com placebo evolocumabe). Mialgia foi relatada por aproximadamente 29% dos pacientes tratados com ezetimiba, e 21% dos tratados com evolocumabe. No entanto, sintomas musculares que levaram à interrupção do tratamento foi muito pouco frequente no grupo evolocumabe, ocorrendo somente em 1 dos 145 pacientes tratados.⁵³ Tal fato parece ser muito relevante, uma vez que sugere que a terapia com PCSK9i pode ser usada com sucesso em indivíduos com intolerância à estatina.

Um dado interessante é o relato de indivíduos com mutação nula do gene PCSK9. Uma mulher americana herdou uma mutação de seu pai e outra de sua mãe que culminou na eliminação da função da PCSK9.⁵⁴ A média dos níveis de LDL

durante sua vida era de apenas 14 mg/dL e, mais importante, parece levar uma vida saudável. Em outras palavras, mesmo em condições em que ocorrem reduções do LDL a níveis extremamente baixos, nesse caso, devido a uma mutação genética, não há evidências de nenhum efeito negativo importante à saúde do indivíduo.

Outro fator que vale a pena mencionar é a medida dos níveis de vitamina E. Sabe-se que as lipoproteínas estão envolvidas no transporte de vitamina E,⁵⁵ e que são necessárias para a esteroidogênese. Portanto, quando níveis de LDL são extremamente baixos, devem-se dosar os níveis de vitamina E para avaliar a necessidade de suplementação.⁵⁶ De fato, os dados do estudo DESCARTES⁵⁷ mostraram que a redução substancial no LDL em pacientes tratados com evolocumabe também levou à redução dos níveis de vitamina E. No entanto, não houve alterações nos níveis tissulares de vitamina E, e a redução não foi clinicamente significativa. Ainda, não há evidência de comprometimento da síntese de hormônios esteroidais, adrenais ou gonadais, mesmo em pacientes com níveis de LDL extremamente baixos.⁵⁷ Em geral, esses dados corroboram o fato de que mesmo concentrações muito baixas de LDL causadas pela inibição da PCSK9 não leva a um risco aumentado. Além desses resultados, dados preliminares de uma análise com aproximadamente três mil pacientes incluídos nos estudos DESCARTES e OSLER-1 não indicaram aumento de ocorrência de eventos adversos e nenhum caso de acidente vascular hemorrágico em pacientes com níveis de LDL abaixo de 40 mg/dL.⁵⁰

Duas extensões abertas (*open-label*) do estudo FOURIER, delineadas para avaliar a segurança em longo prazo do evolocumabe em aproximadamente 6600 pacientes, estão em andamento.⁴⁹ Esses resultados certamente fornecerão uma evidência mais clara sobre a segurança dos PCSK9i.

Custo-efetividade

Apesar das atuais evidências em favor da superioridade dos PCSK9i na redução das concentrações de LDL em comparação a estatinas e ezetimiba, não se pode ignorar sua razão custo-efetividade. Estimativas sugerem que o uso desses agentes esteja associado com gasto significativos em pacientes de diferentes cenários: a) €78 485,00 para pacientes com história familiar de hipercolesterolemia; b) €176 735,00 para pacientes com risco CV de dez anos superior a 30%; e c) €295 543,00 para pacientes com doença CV e DM2, todos por anos de vida ajustados pela qualidade (*quality-adjusted life-years* – QALY).⁵⁸ Ainda, o custo anual estimado do tratamento é de 14 mil dólares americanos.⁵⁹ Isso torna-se de particular importância ao considerar a disposição a pagar (implícita e estimada) no Brasil, que parece flutuar entre 25 e 185 mil reais por QALY.⁶⁰ As razões custo-efetividade e custo-utilidade indicam valores muito mais altos que os limiares estimados no Brasil e, pelo menos, do ponto de vista dos terceiros pagadores, essas drogas deverão permanecer algum tempo no mercado para seus preços caírem o suficiente para serem consideradas. Segundo a curva de Moore, quando uma nova tecnologia é incorporada, existe um gap no tempo para a redução no preço estimado que não pode ser desconsiderado (por exemplo, de 60 a 70% do valor atual).⁶¹⁻⁶³ Assim, é importante avaliar o custo-efetividade e o custo-utilidade dos PCSK9i e seus preços de mercado antes

de serem recomendados como opção terapêutica – nesse momento, ainda sob a perspectiva somente do paciente.

Considerações finais

Desde a descoberta dos efeitos dos PCSK9i sobre os níveis de LDL, esses agentes têm sido objeto de grande interesse na pesquisa. A clara associação entre fatores de risco CVs e a redução significativa no LDL obtida com seu uso tem direcionado o desenvolvimento de novos algoritmos para o tratamento de dislipidemias e doenças CVs.

Avanços importantes no tratamento da DAC foram alcançados nas décadas recentes. Entre eles, o maior entendimento da importância do LDL como fator causal tem sido particularmente relevante. Os resultados dos ECRs descritos neste artigo forneceram a base de evidência para o uso de PCSK9i, bem como os níveis de LDL a serem alcançados. Cada paciente deve ter seu risco avaliado adequadamente, considerando-se o custo efetividade do tratamento e as medicações mais apropriadas para sua condição clínica. A inibição da PCSK9 representa uma nova abordagem na redução de LDL e prevenção de eventos CVs adversos em pacientes de alto risco que não alcançaram níveis de LDL recomendados apesar do uso de um arsenal terapêutico efetivo.

Finalmente, é importante frisar que o uso de PCSK9i não deve ser indiscriminado, e a decisão de quais pacientes realmente se beneficiariam de seu uso deve ficar a critério dos médicos. Por outro lado, aos pacientes em alto risco e àqueles intolerantes a estatinas – além daqueles que podem pagar pela terapia – certamente os PCSK9i são uma opção de tratamento que se mostrou segura e atrativa até o momento.

Agradecimentos

Apoio financeiro foi concedido pelo Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Ferrari F, Moriguchi EH; obtenção de dados, análise e interpretação dos dados e redação do manuscrito: Ferrari F, Stein R, Motta MT, Moriguchi EH; revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Stein R, Moriguchi EH.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém nenhum estudo com seres humanos ou animais realizados pelos autores.

Referências

- Schlatter RP, Hirakata VN, Polanczyk CA. Estimating the direct costs of ischemic heart disease: evidence from a teaching hospital in BRAZIL, a retrospective cohort study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017;17(1):180.
- Ballantyne CM. Low-density lipoproteins and risk for coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1998;82(9A):3Q-12Q.
- Chaudhary R, Mathew D, Bliden K, Tantry US, Sharma T, Gesheff MG, et al. Low-density lipoprotein 4: a novel predictor of coronary artery disease severity. *Curr Med Res Opin.* 2017;33(11):1979-84.
- Khera AV, Kathiresan S. Genetics of coronary artery disease: discovery, biology and clinical translation. *Nat Rev Genet.* 2017;18(6):331-44.
- Kopin L, Lowenstein C. Dyslipidemia. *Ann Intern Med.* 2017;167(11):ITC81-ITC96.
- Sabatine MS. Advances in the treatment of dyslipidemia. *Cleve Clin J Med.* 2016;83(3):181-6.
- Rodriguez F, Harrington RA. Cholesterol, cardiovascular risk, statins, PCSK9 inhibitors, and the future of LDL-C lowering. *JAMA.* 2016;316(19):1967-8.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1713-22.
- Landmesser U, Chapman MJ, Stock JK, Amarencu P, Belch JFF, Borén J, et al. 2017 Update of ESC/EAS Task Force on practical clinical guidance for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition in patients with atherosclerotic cardiovascular disease or in familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J.* 2018;39(14):1131-43.
- Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afiune A Neto, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol.* 2017;109(2Supl.1):1-76.
- Chaudhary R, Garg J, Shah N, Sumner A. PCSK9 inhibitors: a new era of lipid lowering therapy. *World J Cardiol.* 2017;9(2):76-91.
- Stein EA, Raal F. Reduction of low-density lipoprotein cholesterol by monoclonal antibody inhibition of PCSK9. *Annu Rev Med.* 2014;65:417-31.
- Schmidt AF, Pearce LS, Wilkins JT, Overington JP, Hingorani AD, Casas JP. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Apr 28;4:CD011748.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008;359(21):2195-207.
- Stossel TP. The discovery of statins. *Cell.* 2008;134(6):903-5.
- American College of Cardiology. ODYSSEY Outcomes: Results Suggest Use of PCSK9 Inhibitor Reduces CV Events, LDL-C in ACS Patients [Internet]. Washington DC: American College of Cardiology; 2018. [citado 15 mar. 2018]. Disponível em: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2018/03/05/15/53/sat-9am-odyssey-outcomes-cv-outcomes-with-alirocumab-after-acs-acc-2018>.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376(9753):1670-81.
- Sabatine MS, De Ferrari GM, Giugliano RP, Huber K, Lewis BS, Ferreira J, et al. Clinical benefit of evolocumab by severity and extent of coronary artery disease. *Circulation.* 2018;138(8):756-766.
- Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, Ballantyne CM, Cho L, Kastelein JJ, et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: The GLAGOV randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;316(22):2373-84.
- Kühnast S, van der Hoorn JW, Pieterman EJ, van den Hoek AM, Sasiela WJ, Gusarova V, et al. Alirocumab inhibits atherosclerosis, improves the plaque morphology, and enhances the effects of a statin. *J Lipid Res.* 2014;55(10):2103-12.
- Choi J, Khan AM, Jarmin M, Goldenberg N, Glueck CJ, Wang P. Efficacy and safety of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9) inhibitors, alirocumab and evolocumab, a post-commercialization study. *Lipids Health Dis.* 2017;16(1):141.
- Weintraub WS, Gidding SS. PCSK9 inhibitors: a technology worth paying for? *Pharmacoeconomics.* 2016;34(3):217-20.
- Mayor S. NICE recommends PCSK9 inhibitors for patients not responding to statins. *BMJ.* 2016 May 8;353:i2609.
- Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afiune A Neto, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol.* 2017;109(2 Supl.1):1-76.
- Rosenson RS, Hegele RA, Fazio S, Cannon CP. The evolving future of PCSK9 inhibitors. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(3):314-29.
- Baum SJ, Toth PP, Underberg JA, Jellinger P, Ross J, Wilemon K. PCSK9 inhibitor access barriers-issues and recommendations: improving the access process for patients, clinicians and payers. *Clin Cardiol.* 2017;40(4):243-54.
- Landmesser U, John Chapman M, Farnier M, Gencer B, Gielen S, Hovingh GK, et al. European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2017;38(29):2245-55.
- Momtazi AA, Banach M, Pirro M, Stein EA, Sahebkar A. PCSK9 and diabetes: is there a link? *Drug Discov Today.* 2017;22(6):883-95.
- Lakoski SG, Lagace TA, Cohen JC, Horton JD, Hobbs HH. Genetic and metabolic determinants of plasma PCSK9 levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(7):2537-43.
- Welder G, Zineh I, Pacanowski MA, Troutt JS, Cao G, Konrad RJ. High-dose atorvastatin causes a rapid sustained increase in human serum PCSK9 and disrupts its correlation with LDL cholesterol. *J Lipid Res.* 2010;51(9):2714-21.
- Konrad RJ, Troutt JS, Cao G. Effects of currently prescribed LDL-C-lowering drugs on PCSK9 and implications for the next generation of LDL-C-lowering agents. *Lipids Health Dis.* 2011 Feb 28;10:38.
- Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet.* 2010;375(9716):735-42.
- Roehrich ME, Mooser V, Lenain V, Herz J, Nimpf J, Azhar S, et al. Insulin-secreting beta-cell dysfunction induced by human lipoproteins. *J Biol Chem.* 2003;278(20):18368-75.
- de Carvalho LSF, Campos AM, Sposito AC. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors and incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis with over 96,000 patient-years. *Diabetes Care.* 2018;41(2):364-67.
- Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, Giugliano RP, Deedwania P, De Ferrari GM, et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(12):941-50.
- Sahebkar A, Di Giosia P, Stamerra CA, Grassi D, Pedone C, Ferretti G, et al. Effect of monoclonal antibodies to PCSK9 on high-sensitivity C-reactive protein levels: a meta-analysis of 16 randomized controlled treatment arms. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;81(6):1175-90.
- Cao YX, Li S, Liu HH, Li JJ. Impact of PCSK9 monoclonal antibodies on circulating hs-CRP levels: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open.* 2018;8(9):e022348.

38. Urban D, Poss J, Bohm M, Laufs U. Targeting the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 for the treatment of dyslipidemia and atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(16):1401-8.
39. Cheng JM, Oemrawsingh RM, Garcia-Garcia HM, Boersma E, van Geuns RJ, Serruys PW, et al. PCSK9 in relation to coronary plaque inflammation: results of the ATHEROREMO-IVUS study. *Atherosclerosis*. 2016 May;248:117-22.
40. Bohula EA, Giugliano RP, Leiter LA, Verma S, Park JG, Sever OS, et al. Inflammatory and cholesterol risk in the FOURIER trial. *Circulation*. 2018;138(2):131-40.
41. Libérale L, Montecucco F, Camici GG, Dallegri F, Vecchie A, Carbone F, et al. Treatment with proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors to reduce cardiovascular inflammation and outcomes. *Curr Med Chem*. 2017;24(14):1403-16.
42. Ricci C, Ruscica M, Camera M, Rossetti L, Macchi C, Colciago A, et al. PCSK9 induces a pro-inflammatory response in macrophages. *Sci Rep*. 2018;8(1):2267.
43. Bernelet Moens SJ, Neele AE, Kroon J, van der Valk FM, Van den Bossche J, Hoeksema MA, et al. PCSK9 monoclonal antibodies reverse the pro-inflammatory profile of monocytes in familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J*. 2017;38(20):1584-93.
44. Mefford MT, Rosenson RS, Cushman M, Farkouh ME, McClure LA, Wadley VG, et al. PCSK9 variants, low-density lipoprotein cholesterol, and neurocognitive impairment: reasons for geographic and racial differences in stroke study (REGARDS). *Circulation*. 2018;137(12):1260-69.
45. Harvey PD, Sabbagh MN, Harrison JE, Ginsberg HN, Chapman MJ, Manvelian G, et al. No evidence of neurocognitive adverse events associated with alirocumab treatment in 3340 patients from 14 randomized Phase 2 and 3 controlled trials: a meta-analysis of individual patient data. *Eur Heart J*. 2018;39(5):374-81.
46. Ott BR, Daiello LA, Dahabreh IJ, Springate BA, Bixby K, Murali M, et al. Do statins impair cognition? a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gen Intern Med*. 2015;30(3):348-58.
47. Khan AR, Bavishi C, Riaz H, Farid TA, Khan S, Atlas M, et al. Increased risk of adverse neurocognitive outcomes with proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 inhibitors. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017;10(1):pii:e003153.
48. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, Kurtz C, Im K, Kanevsky E, et al. Cognitive function in a randomized trial of evolocumab. *N Engl J Med*. 2017;377(7):633-43.
49. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, De 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. *Lancet*. 2017;390(10106):1962-71.
50. Koren MJ, Lundqvist P, Bolognese M, Neutel JM, Monsalvo ML, Yang J, et al. Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolemia: the MENDEL-2 randomized, controlled phase III clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(23):2531-40.
51. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, Fialkow J, Neutel JM, Ramstad D, et al. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311(18):1870-82.
52. Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, Civeira F, Rosenson RS, Watts GF, et al. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(23):2541-8.
53. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, Rosenson RS, Lehman SJ, Sattar N, et al. Efficacy and tolerability of evolocumab vs ezetimibe in patients with muscle-related statin intolerance: the GAUSS-3 randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315(15):1580-90.
54. Hall SS. Genetics: a gene of rare effect: a mutation that gives people rock-bottom cholesterol levels has led geneticists to what could be the next blockbuster heart drug. *Nature* [periódicos na Internet]. 2013 [acesso 16 abr 2018];496(7444). Disponível em: <https://www.nature.com/news/genetics-a-gene-of-rare-effect-1.12773>.
55. Hacquebard M, Carpentier YA. Vitamin E: absorption, plasma transport and cell uptake. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2005;8(2):133-8.
56. Qamar A, Bhatt DL. Effect of low cholesterol on steroid hormones and vitamin E levels: just a theory or real concern? *Circ Res*. 2015;117(8):662-4.
57. Blom DJ, Djedjos CS, Monsalvo ML, Bridges I, Wasserman SM, Scott R, et al. Effects of evolocumab on vitamin E and steroid hormone levels: results from the 52-Week, phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled DESCARTES study. *Circ Res*. 2015;117(8):731-41.
58. Stam-Slob MC, van der Graaf Y, de Boer A, Greving JP, Visseren FLJ. Cost-effectiveness of PCSK9 inhibition in addition to standard lipid-lowering therapy in patients at high risk for vascular disease. *Int J Cardiol*. 2018 Feb 15;253:148-54.
59. McDonagh M, Peterson K, Holzhammer B, Fazio S. A systematic review of PCSK9 inhibitors alirocumab and evolocumab. *J Manag Care Spec Pharm*. 2016;22(6):641-653q.
60. Soares PCD, Novaes HMD. Cost-effectiveness thresholds and the Brazilian Unified National Health System. *Cad. Saude Publica*. 2017;33(4):e00040717.
61. Kazi DS, Penko J, Coxson PG, Moran AE, Ollendorf DA, Tice JA, et al. Updated cost-effectiveness analysis of PCSK9 inhibitors based on the results of the FOURIER trial. *JAMA*. 2017;318(8):748-50.
62. Fonarow GC, Keech AC, Pedersen TR, Giugliano RP, Sever PS, Lindgren P, et al. Cost-effectiveness of Evolocumab Therapy for reducing cardiovascular events in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *JAMA Cardiol*. 2017;2(10):1069-78.
63. Arrieta A, Hong JC, Khera R, Virani SS, Krumholz HM, Nasir K. Updated cost-effectiveness assessments of PCSK9 inhibitors from the perspectives of the health system and private payers: insights derived from the FOURIER trial. *JAMA Cardiol*. 2017;2(12):1369-74.

