

Evidência terapêutica do inclisiran: inovação farmacológica para o controle de hipercolesterolemia

Therapeutic evidence of inclisiran: pharmacological innovation for the control of hypercholesterolemia

GABRIEL DE FREITAS PAIVA

Discente de Medicina (UNIPAM)

gabrielfp@unipam.edu.br

NATÁLIA FILARDI TAFURI

Professora orientadora (UNIPAM)

nataliaft@unipam.edu.br

Resumo: A hipercolesterolemia é um dos principais fatores de risco para a doença cardiovascular aterosclerótica, condição associada à elevada morbimortalidade. A terapia direcionada à pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) representa uma inovação no tratamento da hiperlipidemia. O inclisiran, um pequeno RNA interferente de fita dupla, atua inibindo a transcrição da PCSK9 nos hepatócitos, promovendo a redução dos níveis circulantes de colesterol LDL (LDL-c). Diferentemente de outras terapias hipolipemiantes, o inclisiran apresenta um regime posológico menos frequente, com administração semestral, o que favorece a adesão ao tratamento. Esta revisão teve como objetivo apresentar e discutir evidências científicas atuais sobre a eficácia, segurança e tolerabilidade do inclisiran no manejo da hipercolesterolemia. Os dados analisados demonstram que o fármaco proporciona reduções significativas e sustentadas nos níveis de LDL-c, além de diminuir as concentrações de PCSK9 e de outras lipoproteínas aterogênicas, configurando-se como uma alternativa promissora no tratamento da dislipidemia.

Palavras-chave: inclisiran; colesterol LDL; PCSK9; eficácia; hipercolesterolemia.

Abstract: Hypercholesterolemia is one of the main risk factors for atherosclerotic cardiovascular disease, a condition associated with high morbidity and mortality. Therapy targeting proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) represents an innovation in the treatment of hyperlipidemia. Inclisiran, a small double-stranded interfering RNA, acts by inhibiting PCSK9 transcription in hepatocytes, leading to a reduction in circulating low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels. Unlike other lipid-lowering therapies, inclisiran features a less frequent dosing regimen, with biannual administration, which favors treatment adherence. This review aimed to present and discuss current scientific evidence on the efficacy, safety, and tolerability of inclisiran in the management of hypercholesterolemia. The analyzed data demonstrate that the drug provides significant and sustained reductions in LDL-C levels, as well as decreases in PCSK9 and other atherogenic lipoproteins, positioning it as a promising alternative in dyslipidemia treatment

Keywords: inclisiran; LDL cholesterol; PCSK9; efficacy; hypercholesterolemia.

1 INTRODUÇÃO

A dislipidemia é uma condição clínica caracterizada por alterações nos níveis séricos de lipídios, manifestando-se pelo aumento de triglicerídeos, lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) e colesterol total e/ou pela redução da lipoproteína de alta densidade (HDL-c). Essas alterações podem ocorrer de forma isolada ou combinada. De acordo com a Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose (Faludi *et al.*, 2017), a hiperlipidemia mista corresponde à elevação simultânea dos níveis de LDL-c e triglicerídeos.

A dislipidemia constitui um fator de risco cardiovascular relevante, principalmente devido à sua participação no processo de aterogênese. A relação entre os níveis de colesterol total — especialmente o LDL-c — e o desenvolvimento da aterosclerose tem sido amplamente investigada por meio de estudos observacionais, experimentais, pré-clínicos, patológicos, clínicos e genéticos em diversas populações (Borges *et al.*, 2021).

Considerando a relevância das dislipidemias no contexto do risco cardiovascular, torna-se fundamental a implementação de terapias farmacológicas e não farmacológicas para seu tratamento. No que se refere às intervenções não medicamentosas, estas são direcionadas não apenas à redução dos níveis séricos de lipídios, mas também ao controle de outros fatores de risco cardiovascular. A adoção de medidas não farmacológicas deve ser recomendada a todos os pacientes com dislipidemia e inclui, como mínimo, modificações dietéticas, prática regular de atividade física e cessação do tabagismo (Faludi *et al.*, 2017).

Diversas classes de fármacos são utilizadas no tratamento das dislipidemias, sendo cada uma caracterizada por mecanismos de ação específicos voltados à redução dos lipídios plasmáticos. A escolha da terapia deve considerar o perfil lipídico individual, o grau de risco cardiovascular e demais condições clínicas associadas. Entre as principais classes terapêuticas destacam-se as estatinas, fibratos, resinas de troca iônica, ácido nicotínico, ácidos graxos ômega-3, ezetimiba e ácido bempedoico. Ademais, os inibidores da pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9), classe farmacológica mais recente, têm se mostrado promissores, com destaque para o inclisiran, aprovado como opção terapêutica inovadora (Fitzgerald *et al.*, 2017; Stein *et al.*, 2022).

Aprovado para uso clínico nos Estados Unidos pela *Food and Drug Administration* (FDA), o inclisiran apresenta um mecanismo de ação distinto em comparação às demais classes de fármacos utilizados para a redução do colesterol. Trata-se de um pequeno RNA de interferência (siRNA) que atua inibindo a síntese hepática da proteína PCSK9 (proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9), responsável pela degradação dos receptores de LDL-c (lipoproteína de baixa densidade) nos hepatócitos. Com a redução da expressão da PCSK9, há um aumento da disponibilidade desses receptores na superfície das células hepáticas, promovendo maior depuração do colesterol LDL da circulação sanguínea e, conseqüentemente, uma diminuição significativa de seus níveis plasmáticos (German; Shapiro, 2020; Fitzgerald *et al.*, 2017).

Dessa forma, o objetivo do presente estudo é evidenciar a atuação do inclisiran como uma estratégia farmacológica promissora no tratamento da hipercolesterolemia,

contextualizando a evolução das terapias hipolipemiantes e destacando a relevância clínica dos inibidores de PCSK9.

2 METODOLOGIA

A presente proposta consistiu em uma revisão integrativa da literatura, fundamentada em evidências científicas recentes e consistentes, acerca da atuação do inclisiran no tratamento da hipercolesterolemia, com ênfase em sua eficácia terapêutica. Para a elaboração da questão de pesquisa, foram seguidos os seguintes passos metodológicos: definição do tema e formulação da pergunta norteadora; estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão; identificação e seleção dos estudos; categorização das publicações elegíveis; análise crítica e interpretação dos resultados; e, por fim, síntese e apresentação do conhecimento obtido.

Com base na delimitação do problema, a busca foi realizada nas seguintes bases de dados: National Library of Medicine (PubMed), Web of Science, Scopus, Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), EBSCOhost, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Scientific Electronic Library Online (SciELO). O processo de busca ocorreu entre os meses de março e maio de 2024.

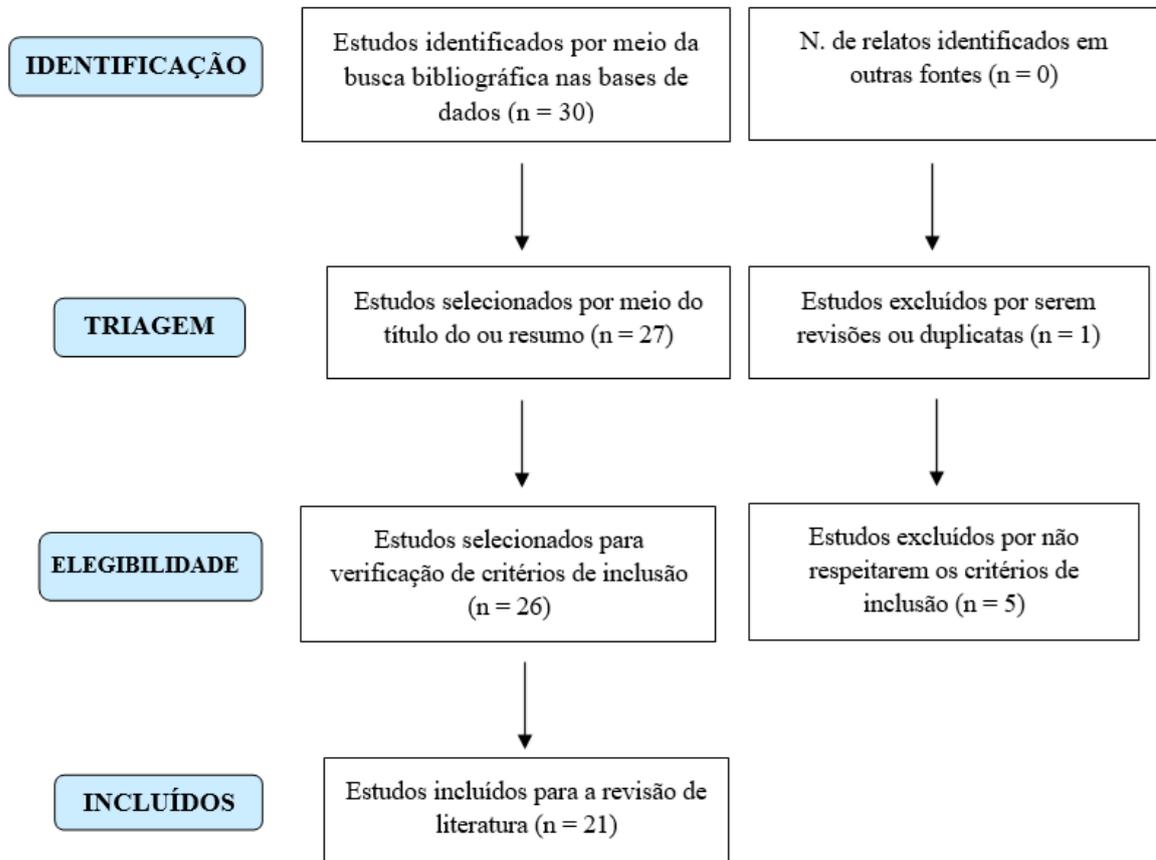
Na etapa de busca, foram utilizados cruzamentos de descritores relacionados à temática do estudo, conforme descrito: (“Dislipidemia” AND “Inclisiran”), (“Inclisiran” AND “Eficácia”), (“Inibidores de PCSK9” AND “Hipercolesterolemia”), (“Dyslipidemia” AND “Inclisiran”), (“Inclisiran” AND “Efficacy”), (“PCSK9 inhibitors” AND “Hypercholesterolemia”). Para o refinamento dos resultados, aplicaram-se filtros de acordo com os critérios previamente definidos.

Os critérios de inclusão adotados foram: estudos originais, publicados entre 2017 e 2024, nos idiomas português, inglês ou espanhol; disponíveis em acesso integral; e veiculados em periódicos científicos revisados por pares. Foram excluídos da análise os artigos duplicados e aqueles cujo conteúdo não abordava diretamente a temática da presente pesquisa.

Inicialmente, procedeu-se à leitura dos títulos de todos os artigos identificados na busca. Em seguida, realizou-se a leitura dos resumos dos estudos pré-selecionados, conforme os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos. Posteriormente, foi realizada a leitura integral dos artigos que compuseram a amostra parcial, com o objetivo de explorar detalhadamente os conteúdos e extrair os principais resultados pertinentes à temática investigada.

Na etapa inicial de busca, foram identificados 30 artigos. Desses, 27 foram pré-selecionados para análise, sendo um excluído por duplicidade. Entre os 26 restantes, cinco não atenderam aos critérios de inclusão, resultando em 21 artigos selecionados para compor a base da presente revisão, conforme detalhado na Figura 1.

Figura 1: Diagrama dos artigos incluídos e excluídos, de acordo com critérios de inclusão e exclusão estabelecidos no estudo



Fonte: dados da pesquisa, 2025

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A amostra deste estudo foi composta por 21 artigos originais, publicados entre 2017 e 2024, que abordaram evidências sobre a utilização terapêutica do inclisiran, com foco na relação clínica entre dislipidemia e eventos cardiovasculares.

Os níveis de LDL-c demonstram correlação direta com o risco de eventos cardiovasculares. Embora não exista um valor universalmente definido como "normal", há faixas de referência que orientam a prática clínica. Atualmente, níveis de LDL-c superiores a 100 mg/dL estão associados a maior risco de desenvolvimento de eventos ateroscleróticos, enquanto valores abaixo desse limiar são considerados metas terapêuticas para indivíduos com alto risco cardiovascular (Demers *et al.*, 2017). No entanto, tais níveis não eliminam o risco absoluto, dada a multifatorialidade das doenças cardiovasculares ateroscleróticas, que incluem hipertensão arterial, tabagismo, obesidade, diabetes mellitus e histórico familiar. Essa complexidade contribui para a ausência de consenso definitivo sobre os valores ideais de LDL-c para início ou definição de metas terapêuticas (Borges *et al.*, 2021).

Dessa maneira, observando a importância do controle lipídico no contexto das doenças crônicas não transmissíveis, com enfoque em parâmetros cardiovasculares, é de grande interesse médico-científico a investigação de novas terapias farmacológicas relacionadas, em busca de inovações eficazes no controle de dislipidemias.

3.1 CONTEXTO DE INCLUSÃO E AÇÃO TERAPÊUTICA

Em 9 de dezembro de 2020, o inclisiran recebeu aprovação na União Europeia (UE) para ser utilizado em adultos que apresentam hipercolesterolemia primária, tanto a forma heterozigótica familiar quanto a não familiar, ou dislipidemia mista. Essa aprovação ocorreu como um complemento à dieta. O medicamento foi destinado a ser utilizado em conjunto com uma estatina ou uma estatina em combinação com outras terapias hipolipemiantes, especialmente em pacientes que não conseguissem alcançar os níveis alvo de LDL-c, mesmo com a dose máxima tolerada de estatina. Para pacientes que não toleram estatinas ou para quem elas são contraindicadas, o inclisiran pode ser usado isoladamente ou combinado com outras terapias hipolipemiantes (Lamb, 2021).

A aprovação do inclisiran na União Europeia foi fundamentada nos resultados obtidos por meio do programa de desenvolvimento clínico ORION. Esse conjunto de estudos demonstrou a eficácia do fármaco na redução dos níveis de LDL-c em pacientes que apresentavam hipercolesterolemia persistente, mesmo após tratamento com estatinas em doses máximas toleradas (Cordero *et al.*, 2020).

O inclisiran é um pequeno RNA de interferência (siRNA), quimicamente sintetizado e de fita dupla, cujo alvo é o mRNA da enzima PCSK9. A molécula é conjugada com um resíduo triantenário de N-acetilgalactosamina (GalNAc) em sua fita sense, o que permite a ligação específica aos receptores de asialoglicoproteína (ASGPR) presentes na superfície dos hepatócitos (Khan *et al.*, 2020).

Após ser absorvido pelos hepatócitos, a fita antisense do inclisiran, complementar ao mRNA humano da PCSK9, integra-se ao complexo de silenciamento induzido por RNA (RISC). Essa associação resulta na degradação catalítica do mRNA da PCSK9, interrompendo a tradução da proteína. Estudos *in vitro* com linhagens celulares HeLa e Hep3B demonstraram que o inclisiran inibiu a síntese de PCSK9 com concentrações inibitórias médias na faixa picomolar. A inibição da produção de PCSK9 favorece a reciclagem e o aumento da expressão de receptores de LDL-c na superfície dos hepatócitos, promovendo uma captação mais eficiente de LDL-c e, consequentemente, a redução dos seus níveis circulantes (Lamb, 2021).

Após a administração única de inclisiran por via subcutânea em voluntários saudáveis, em doses variando entre 25 mg e 800 mg, observaram-se reduções significativas nos níveis plasmáticos de PCSK9, variando de 69,9% a 74,5%, bem como reduções nos níveis de LDL-c, que oscilaram entre 36,7% e 50,6%. Tais reduções foram mais expressivas nas doses de 300 mg, 500 mg e 800 mg, sendo mantidas por até seis meses após a administração das doses iguais ou superiores a 300 mg (Hovingh *et al.*, 2020).

3.2 FARMACOCINÉTICA MEDICAMENTOSA

Considerando os princípios de farmacocinética, os estudos indicam que o inclisiran administrado por via subcutânea apresenta uma relação dose-resposta proporcional entre a quantidade administrada e a concentração plasmática, no intervalo de doses entre 24 mg e 756 mg, após uma única administração. A concentração plasmática máxima é atingida, em média, cerca de quatro horas após a aplicação da dose recomendada de 284 mg, tornando-se indetectável após aproximadamente 48 horas. O fármaco não demonstrou acúmulo significativo após administrações múltiplas e apresentou elevada ligação às proteínas plasmáticas em concentrações clinicamente relevantes. Dados pré-clínicos sugerem que, após administração subcutânea, o inclisiran se acumula predominantemente no fígado, o que é compatível com seu mecanismo de ação (Catapano; Pirillo; Norata, 2021).

O inclisiran é metabolizado por nucleases não específicas, resultando em nucleotídeos inativos de menor comprimento. Não é substrato de transportadores de fármacos comumente envolvidos na farmacocinética de medicamentos e não apresenta interação relevante com enzimas do citocromo P450 ou com transportadores de membrana, o que reduz a probabilidade de interações medicamentosas clinicamente significativas, inclusive com estatinas como atorvastatina e rosuvastatina. A meia-vida de eliminação terminal do fármaco é de aproximadamente 9 horas, sendo que cerca de 16% da dose administrada é excretada pelos rins. Estudos conduzidos com indivíduos portadores de insuficiência renal ou hepática leve a moderada indicaram variações nos parâmetros farmacocinéticos, como concentração plasmática máxima e área sob a curva; no entanto, essas variações não justificam a necessidade de ajustes posológicos. O uso do inclisiran em pacientes com insuficiência hepática grave ainda não foi suficientemente investigado, devendo, portanto, ser realizado com cautela (Raal *et al.*, 2020).

3.3 EVIDÊNCIAS PARA TRATAMENTO DE DISLIPIDEMIA E INDICAÇÕES

A administração de inclisiran em pacientes com alto risco de doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA), com ou sem histórico prévio da condição ou risco equivalente, foi avaliada no estudo ORION-1, o qual incluiu 501 participantes já em uso de terapias hipolipemiantes. Esses indivíduos foram randomizados para receber uma única dose de placebo ou de 200 mg, 300 mg ou 500 mg de inclisiran, ou ainda duas doses de placebo ou de 100 mg, 200 mg ou 300 mg do fármaco (nos dias 1 e 90). Observou-se uma redução máxima dos níveis de LDL-c de 41,9% com a dose única de 500 mg e de 52,6% com o regime de duas doses de 300 mg, aos 180 dias. Destaca-se que, com as doses de 300 mg e 500 mg, o inclisiran também promoveu reduções estatisticamente significativas em outros marcadores lipídicos, como colesterol não-HDL, triglicerídeos, apolipoproteína B e lipoproteína A. No acompanhamento de 12 meses, as reduções máximas de LDL-c foram de 38,7% e 46,4%, respectivamente, sendo a maior eficácia obtida com o esquema de duas doses de 300 mg (Catapano; Pirillo; Norata, 2021).

Os estudos ORION-10 e ORION-11 foram ensaios clínicos de fase III conduzidos com o objetivo de avaliar a variação percentual dos níveis de LDL-c durante um período de acompanhamento de 540 dias. O estudo ORION-10 incluiu 1.561 pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida, enquanto o ORION-11 envolveu 1.617 pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica ou risco equivalente. Os participantes foram randomizados para receber inclisiran 284 mg ou placebo, por via subcutânea, nos dias 1 e 90, e, subsequentemente, a cada seis meses até o término do acompanhamento. Ao longo de 510 dias, observou-se uma redução média dos níveis de LDL-c de 52,3% no ORION-10 e de 49,9% no ORION-11. Esses efeitos foram sustentados durante todo o período de estudo, sem diferenças significativas na incidência de eventos adversos graves entre os grupos. Embora tenha sido realizada uma análise exploratória para investigar o impacto do inclisiran sobre os desfechos cardiovasculares, o número reduzido de eventos observados impediu conclusões definitivas (Ray *et al.*, 2020).

O ensaio clínico ORION-4 foi concebido com o objetivo de avaliar o impacto do inclisiran sobre a incidência de Eventos Cardiovasculares Maiores (MACE), por meio da inclusão de aproximadamente 15.000 indivíduos com diagnóstico prévio de doença cardiovascular aterosclerótica. Os participantes foram randomizados para receber inclisiran 300 mg a cada 180 dias ou placebo. O estudo incluiu pacientes com idade superior a 55 anos que apresentassem ao menos um dos seguintes critérios: infarto agudo do miocárdio prévio, acidente vascular cerebral isquêmico, ou doença arterial periférica (incluindo revascularização prévia dos membros inferiores ou aneurisma de aorta). Foram excluídos do estudo indivíduos com síndrome coronariana aguda recente (menos de quatro semanas antes da inclusão), acidente vascular cerebral recente, revascularização coronariana planejada, doença hepática crônica conhecida, pacientes em diálise ou com histórico de transplante, bem como aqueles previamente expostos ao inclisiran ou a inibidores de PCSK9 (Ray *et al.*, 2019).

O ensaio ORION-4 teve como objetivo principal avaliar a ocorrência de Eventos Cardiovasculares Maiores (MACE) ao longo de um período de cinco anos, considerando como desfecho primário um composto de mortalidade por doença coronariana, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral isquêmico (fatal ou não fatal) e procedimentos urgentes de revascularização coronariana. Como desfechos secundários, o estudo considerou a incidência de MACE em pacientes que estavam em regime de estatina de alta intensidade no início da pesquisa, definidos como morte por doença coronariana, infarto agudo do miocárdio ou morte de causa cardiovascular. A divulgação dos resultados estava prevista até dezembro de 2024 ou antes, conforme a conclusão dos parâmetros de avaliação. No entanto, até o presente momento, não foram disponibilizados relatos com acesso público dos achados do estudo (Ray *et al.*, 2018).

Um estudo que avaliou a eficácia do inclisiran com base nos dados do ensaio ORION-1, estratificados conforme o histórico de diabetes mellitus, demonstrou reduções substanciais nos níveis de LDL-c entre o dia 14 e o dia 210 após o início do tratamento, independentemente do status glicêmico basal dos pacientes. Além disso, o uso do fármaco também promoveu reduções nos níveis de colesterol total (CT), apolipoproteína B (Apo-B), colesterol não-HDL e lipoproteína(a) [Lp(a)], acompanhadas por uma tendência de aumento nos níveis de HDL-c. Esses efeitos não apresentaram associação

significativa com o estado inicial de diabetes nem com o regime terapêutico (uma ou duas doses). Destaca-se que não foram observadas alterações clinicamente relevantes nos níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) após 180 dias de tratamento, achado que se manteve estável durante todo o período de acompanhamento (Hovingh *et al.*, 2020).

Por outro lado, evidências experimentais sugerem que a inibição da expressão do gene PCSK9 e a consequente redução de sua concentração intracelular podem exercer efeitos benéficos sobre o metabolismo de lipídios e lipoproteínas além da modulação dos níveis de LDL-c. Uma análise pré-planejada do estudo ORION-1 demonstrou que a administração de uma única dose de inclisiran foi capaz de promover reduções significativas nos níveis de apolipoproteína B (Apo-B) e colesterol não-HDL durante um período de acompanhamento de 210 dias (Catapano; Pirillo; Norata, 2021).

Estudos que avaliaram a administração de uma segunda dose de inclisiran demonstraram uma redução adicional nos níveis lipídicos. No dia 180, os níveis de colesterol não-HDL diminuíram de forma dependente da dose: de 148 ± 43 para 110 ± 45 mg/dL (redução de 25%) no grupo que recebeu uma dose única de 200 mg, e de 161 ± 58 para 91 ± 58 mg/dL (redução de 46%) no grupo que recebeu duas doses de 300 mg. Para os mesmos regimes, os níveis de apolipoproteína B (Apo-B) apresentaram uma redução de 23% (de 101 ± 23 para 78 ± 29 mg/dL) e de 41% (de 106 ± 31 para 65 ± 33 mg/dL), respectivamente, em comparação ao grupo placebo ($p < 0,001$). No grupo que recebeu duas doses de 300 mg, todos os participantes atingiram as metas recomendadas pelas diretrizes para Apo-B em indivíduos de alto e muito alto risco cardiovascular no dia 180, com reduções de 78% na Apo-B e de 90% no colesterol não-HDL (German; Shapiro, 2020; Ray *et al.*, 2018).

3.4 A REVOLUÇÃO PCSK9 E O POTENCIAL FUTURO DE TERAPIAS BASEADAS EM SEUS INIBIDORES

Grandes ensaios clínicos conduzidos ao longo das últimas três décadas consolidaram, de forma robusta, a relevância da redução dos níveis de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) na prevenção de doenças cardiovasculares (DCV) e de suas consequências clínicas adversas (Faludi *et al.*, 2017). Embora intervenções não farmacológicas, como a adoção de dietas saudáveis e a prática regular de atividade física, sejam amplamente recomendadas para a redução do LDL-c, essas medidas isoladas mostram-se frequentemente insuficientes para alcançar os valores-alvo preconizados, especialmente em indivíduos com níveis basais elevados. Essa limitação torna-se ainda mais evidente em pacientes com risco cardiovascular elevado, incluindo aqueles com hipercolesterolemia familiar (HF), nos quais a redução inadequada do LDL-c está associada a um risco aumentado de eventos coronarianos recorrentes e complicações cardiovasculares (Rosenson *et al.*, 2021).

A HF é uma doença hereditária comum, com prevalência estimada em aproximadamente 1:200 indivíduos, afetando pelo menos 30 milhões de pessoas em todo o mundo, das quais menos de 1% foram devidamente diagnosticadas (Seidah, 2020). O advento dos inibidores da 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A redutase (HMG-CoA redutase), conhecidos como estatinas, e sua aplicação clínica inicial em pacientes com hipercolesterolemia, há mais de três décadas, representaram um marco terapêutico,

promovendo reduções substanciais nos níveis de LDL-c. Adicionalmente, fármacos como a ezetimiba, que atua inibindo a absorção intestinal de colesterol por meio da inibição do transportador Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1), também demonstraram eficácia na redução do colesterol plasmático. No entanto, esses avanços evidenciam a necessidade contínua de terapias complementares que promovam reduções adicionais do LDL-c, com o objetivo de oferecer proteção mais eficaz contra doenças cardiovasculares (Stein *et al.*, 2022).

A identificação da proproteína convertase subtilisina/quexina tipo 9 (PCSK9), em 2003, e a subsequente evidência genética de seu papel na regulação positiva dos níveis circulantes de LDL-c, por meio da promoção da degradação dos receptores de LDL (LDLR), representaram um avanço inesperado e significativo no campo da farmacoterapia hipolipemiante. A descoberta de que a PCSK9 induz a degradação do LDLR conferiu um novo alvo terapêutico promissor para intervenções destinadas à redução segura e eficaz do LDL-c a níveis até então inalcançáveis, promovendo uma transformação substancial no entendimento da regulação lipídica (Luquero; Badimon; Borrell-Pages, 2021).

De maneira notável, os avanços no conhecimento sobre a PCSK9 transitaram do ambiente laboratorial para a aplicação clínica em menos de uma década. Nesse contexto, emergiu uma nova classe terapêutica voltada à inibição da PCSK9, considerada uma das mais promissoras estratégias farmacológicas no combate às doenças cardiovasculares desde o advento das estatinas. Os inibidores atuais da PCSK9 consistem majoritariamente em anticorpos monoclonais (mAb) administrados por via subcutânea, indicados especialmente para pacientes com intolerância às estatinas ou cujo controle do LDL-c não é satisfatório com as terapias convencionais. A Food and Drug Administration (FDA) aprovou o primeiro anticorpo monoclonal direcionado à PCSK9 em 2015, marcando o início dessa nova abordagem terapêutica (Libby *et al.*, 2022).

Apesar dos avanços recentes, diversos aspectos relacionados ao tráfego intracelular da PCSK9, à sua interação com receptores-alvo e à possível participação em redes proteicas (interactoma) ainda permanecem pouco elucidados. O campo da dislipidemia encontra-se em um momento particularmente inovador, impulsionado pelo desenvolvimento de terapias de silenciamento gênico direcionadas à PCSK9, as quais possibilitaram reduções inéditas nos níveis de LDL-c (Fitzgerald *et al.*, 2017).

Esse avanço representa um benefício significativo para pacientes com hipercolesterolemia que não atingem os níveis terapêuticos de LDL-c com os fármacos atualmente disponíveis, apresentam intolerância às estatinas ou experimentam efeitos adversos, como mialgia. Notavelmente, indivíduos com hipercolesterolemia familiar homozigótica (HF-1), que apresentam atividade residual mínima dos receptores de LDL (LDLR), podem ser tratados com anticorpos monoclonais contra a PCSK9 (mAbs), com reduções de até aproximadamente 30% nos níveis plasmáticos de LDL-c. Tal abordagem contribui para uma melhora substancial da qualidade de vida, reduzindo a necessidade de procedimentos quinzenais de aférese lipídica para remoção extracorpórea do LDL-c (German; Shapiro, 2020; Munsunuru *et al.*, 2021).

Embora os resultados dos ensaios clínicos de fase III com anticorpos monoclonais contra a PCSK9 (PCSK9-mAbs) ainda não estejam completamente consolidados, os dados preliminares sugerem que essa abordagem terapêutica pode

proporcionar uma redução aproximada de 50% na incidência cumulativa de eventos cardiovasculares ao longo de um ano de tratamento. Ademais, o conhecimento de que a PCSK9 pode ser inativada por determinadas proteases abre possibilidades promissoras para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas voltadas ao aprimoramento desse mecanismo de inativação, com o objetivo de reduzir de maneira mais eficaz os níveis circulantes de PCSK9 funcional (Rosenson *et al.*, 2021).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A evolução terapêutica no manejo da dislipidemia, impulsionada pelo desenvolvimento de fármacos inovadores, constitui um avanço substancial no campo da medicina cardiovascular. O inclisiran representa um marco nesse processo, promovendo a redução sustentada dos níveis de LDL-c por meio da inibição da expressão hepática de PCSK9, associada à diminuição de outras lipoproteínas aterogênicas. Nesse contexto, o inclisiran configura-se como uma alternativa terapêutica promissora para indivíduos com hipercolesterolemia, sobretudo aqueles que não atingem as metas lipídicas com as terapias convencionais. Perspectivas futuras apontam para o potencial surgimento de novas estratégias farmacológicas direcionadas à PCSK9, além dos anticorpos monoclonais, com vistas à ampliação do arsenal terapêutico disponível, visando maior eficácia, segurança e acessibilidade no tratamento da dislipidemia.

REFERÊNCIAS

BORGES, A. C. S. *et al.* Dislipidemia mista e o risco da evolução de doenças cardiovasculares em idosos. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 10, n. 3, p. e38310313416, 20 mar. 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i3.13416>.

CATAPANO, A. L.; PIRILLO, A.; NORATA, G. D. Insights from ORION studies: focus on inclisiran safety. **Cardiovascular Research**, v. 117, n. 1, p. 24-26, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa139>.

CORDERO, A. *et al.* Estimation of the major cardiovascular events prevention with Inclisiran. **Atherosclerosis**, v. 313, p. 76-80, 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.09.021>.

DEMERS, A. *et al.* PCSK9 Induces CD36 degradation and affects long-chain fatty acid uptake and triglyceride metabolism in adipocytes and in mouse liver. **Arteriosclerosis, Thrombosis, And Vascular Biology**, v. 35, n. 12, p. 2517-2525, dez. 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1161/atvbaha.115.306032>.

FALUDI, A. A. *et al.* Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [S. l.], v. 109, n. 1, p. 1-76, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20170121>.

FITZGERALD, K. *et al.* A highly durable RNAi therapeutic inhibitor of PCSK9. **New England Journal of Medicine**, v. 376, n. 1, p. 41-51, 5 jan. 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1609243>.

GERMAN, C. A.; SHAPIRO, M. D. Small interfering RNA therapeutic inclisiran: a new approach to targeting PCSK9. **BioDrugs**, v. 34, n. 1, p. 1-9, 28 nov. 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s40259-019-00399-6>.

HOVINGH, G. K. *et al.* Inclisiran Durably Lowers Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Expression in Homozygous Familial Hypercholesterolemia. **Circulation**, [S. l.], v. 141, n. 22, p. 1829-1831, 2 jun. 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.119.044431>.

KHAN, S. A. *et al.* Meta-Analysis of Inclisiran for the Treatment of Hypercholesterolemia. **The American Journal Of Cardiology**, [S. l.], v. 134, p. 69-73, nov. 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.08.018>.

LAMB, Y. Inclisiran: first approval. **Adis Journals**, [S. l.], p. 1, 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.6084/M9.FIGSHARE.13550015>.

LIBBY, P. *et al.* Chasing LDL cholesterol to the bottom — PCSK9 in perspective. **Nature Cardiovascular Research**, v. 1, n. 6, p. 554-561, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s44161-022-00085-x>.

LUQUERO, A.; BADIMON, L.; BORRELL-PAGES, M.. PCSK9 Functions in Atherosclerosis Are Not Limited to Plasmatic LDL-Cholesterol Regulation. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, v. 8, n. 2, p. 1-9, 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3389/fcvm.2021.639727>.

MUNSUNURU, K. *et al.* In vivo CRISPR base editing of PCSK9 durably lowers cholesterol in primates. **Nature**, v. 593, n. 8, p. 439-434, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03534-y>.

RAAL, F. J. *et al.* Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 16, p. 1520-1530, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa1913805.

RAY, K. K. *et al.* Effect of an siRNA therapeutic targeting PCSK9 on atherogenic lipoproteins prespecified secondary end points in Orion 1. **Circulation**, [S. l.], v. 138, n. 13, p. 1304-16, 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.118.034710>.

RAY, K. K. *et al.* Effect of 1 or 2 doses of inclisiran on low-density lipoprotein cholesterol levels: one-year follow-up of the ORION-1 randomized clinical trial. **Jama Cardiology**, [S. l.], v. 4, n. 11, p. 1067, 1 nov. 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2019.3502>.

RAY, K. K. *et al.* Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. **New England Journal of Medicine**, [S. l.], v. 382, n. 16, p. 1507-1519, 16 abr. 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1912387>.

ROSENSON, R. S. *et al.* PCSK9 Inhibitors Today and Tomorrow. **Circulation Research**, v. 124, n. 6, p. 364-385, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.3132>

SEIDAH, N. G. PCSK9 Inhibitors Today and Tomorrow. **Global Cardiology: Science and Practice**, v. 31, p. 1-11, 2020.

STEIN, E. A. *et al.* Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on LDL cholesterol. **New England Journal of Medicine**, v. 366, n. 12, p. 1108-1118, 22 mar. 2012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1105803>.