Brazilian Journal of
HEALTH AND PHARMACY

Mutações no Gene da Pró-proteína Convertase Tipo 9 e Novas Abordagens Terapêuticas para a Hipercolesterolemia Familiar: Uma Revisão da Literatura [PCSK9 e Hipercolesterolemia Familiar]

Mutations in the Type 9 Proprotein Convertase Gene and New Therapeutic Approaches for Familial Hypercholesterolemia: A Literature Review
[PCSK9 e Familial Hypercholesterolemia]

Débora Araújo Silva, Caroline Pereira Domingueti*
Universidade Federal de São João del-Rei, Campus Centro Oeste Dona Lindu, Divinópolis, MG, Brasil.

Autor correspondente: Caroline Pereira Domingueti. ORCID: 0000-0001-7518-341X
Universidade Federal de São João Del-Rei, Campus Centro-Oeste Dona Lindu
Rua Sebastião Gonçalves Coelho, 400, Chanadour, Divinópolis, MG, Brasil
CEP: 35501-296. Telefone: (+55) (37) 99957-2442 E-mail: caroldomingueti@ufsj.edu.br

Data de submissão: 28/08/21; Dada do aceite: 17/11/21

Citar: Silva DA; Domingueti CP. Mutações no Gene da Pró-proteína Convertase Tipo 9 e Novas Abordagens Terapêuticas para a Hipercolesterolemia Familiar: Uma Revisão da Literatura. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v.3, n.4, p. 32-45, 2021. DOI: https://doi.org/10.29327/226760.3.4-4

RESUMO

A hipercolesterolemia familiar (HF) trata-se de um distúrbio genético caracterizado por níveis séricos elevados de lipoproteína de baixa densidade (LDL), que geralmente é resultante de mutações nos genes do receptor de LDL, da apolipoproteína B100 e da pró-proteína convertase subtilisina / kexina tipo 9 (PCSK9), as quais acarretam falha na captação celular da LDL circulante. A PCSK9 origina uma proteína que promove a degradação do receptor de LDL no interior da célula, resultando em menor retorno de receptores para a superfície celular e, consequentemente, em redução da captação celular e da depuração da LDL circulante, levando a um aumento dos níveis séricos de LDL. Esta revisão da literatura teve como objetivo analisar a estrutura da PCSK9, o mecanismo de ação desta proteína, as mutações no gene que a codifica que estão associadas com o desenvolvimento da HF e as novas estratégias terapêuticas da HF que envolvem a utilização de inibidores da PCSK9. As mutações no gene da PCSK9 de ganho de função estão associadas com níveis séricos elevados de LDL e risco aumentado de doenças cardiovasculares, enquanto que as de perda de função estão associadas com níveis séricos reduzidos de LDL e menor risco de doenças cardiovasculares. O tratamento da HF é realizado com a utilização de estatinas, as quais inibem a síntese hepática de colesterol. Contudo, esta abordagem terapêutica nem sempre é eficaz. Neste contexto, os inibidores da PCSK9, tais como anticorpos monoclonais, constituem em uma estratégia terapêutica bastante promissora para o tratamento da HF, já que os mesmos têm se mostrado eficientes para a redução de LDL sérico, e consequentemente, diminuição do risco de doenças cardiovasculares em pacientes com HF.

Palavras-chave: Hiperlipoproteinemia tipo II; Lipoproteínas LDL; Pró-proteína convertase 9.

ABSTRACT

Familial hypercholesterolemia (FH) is a genetic disorder characterized by elevated serum levels of low-density lipoprotein (LDL), which is usually the result of mutations in the LDL receptor, apolipoprotein B100 and pro-convertase subtilisin / kexine type 9 (PCSK9), which causes failure in the cellular uptake of circulating LDL. PCSK9 originates a protein that promotes the degradation of the LDL receptor within the cell, resulting in a lower return of receptors to the cell surface and, consequently, a reduction in cellular uptake and clearance of circulating LDL, leading to an increase in levels of serum LDL. This literature review aimed to analyze the structure of PCSK9, the mechanism of action of this protein, mutations in the gene that encodes it that are associated with the development of HF and new therapeutic strategies for HF that involve the use of PCSK9 inhibitors. Function gain mutations in the PCSK9 gene are associated with elevated serum LDL levels and increased risk of cardiovascular disease, while function loss ones are associated with reduced serum LDL levels and lower risk of cardiovascular disease. Treatment of FH is performed with the use of statins, which inhibit hepatic cholesterol synthesis. However, this therapeutic approach is not always effective. In this context, PCSK9 inhibitors, such as monoclonal antibodies, are a very promising therapeutic strategy for FH treatment, since they have been shown to be efficient for the reduction of serum LDL and, consequently, to reduce the risk of cardiovascular diseases in patients with FH.

Keywords: Hyperlipoproteinemia type II; Lipoproteins, LDL; Proprotein convertase 9.

INTRODUÇÃO

A hipercolesterolemia familiar (HF) ou hiperlipoproteinemia tipo IIa de Fredrickson consiste em uma doença geralmente autossômica dominante caracterizada por níveis séricos elevados de lipoproteína de baixa densidade (LDL), o que resulta no surgimento de sinais clínicos típicos como xantomas e arco córneo, além de aumento do risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2012).

As principais mutações associadas com o desenvolvimento da HF acometem os genes que codificam a apolipoproteína B100 (apo B100), o receptor da LDL e a pró-proteína convertase subtilisina / kexina tipo 9 (PCSK9). Estas mutações estão associadas com um comprometimento na captação celular da LDL circulante, resultando em elevação de LDL sérico (MERCHÁN *et al.*, 2016).

A prevalência da forma heterozigota da HF é de um caso por 200 a 500 pessoas e a da forma homozigota é de um caso por 300.000 a 600.000 pessoas. Estima-se que em todo o mundo entre 14 e 34 milhões de indivíduos são portadores da HF, porém menos de 10% apresentam diagnóstico reconhecido da doença e menos de 25% recebem tratamento hipolipemiante adequado[2]. No Brasil, estima-se que há cerca de 766.000 portadores da HF (IZAR *et al.*, 2021).

A Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose estabelece que o diagnóstico da HF deve ser realizado de acordo com os critérios da *Dutch Lipid Clinic Network* (Dutch MEDPED), os quais se baseiam na história familiar de doença vascular/coronária prematura, de hipercolesterolemia e de xantoma tendíneo e/ou arco córneo; na história clínica de doença coronária, cerebral ou periférica prematura; no exame físico; nos níveis de LDL sérico; e na análise de mutações nos genes que codificam a apoB100, o receptor da LDL e a PCSK9 (FALUDI *et al.*, 2017).

O tratamento da HF envolve o uso de estatinas, as quais possuem como mecanismo de ação a inibição da síntese endógena de colesterol, e consequentemente, a redução dos níveis séricos de LDL e do risco de eventos cardiovasculares (FERREIRA *et al.*, 2012; NORDESTGAARD, 2016). Contudo, este tratamento nem sempre é eficiente, sendo observada uma grande variabilidade na redução percentual do LDL com a terapia de alta intensidade com estatinas (RIDKER *et al.*, 2016). Deste modo, novas pesquisas têm sido desenvolvidas com a finalidade de buscar novos alvos terapêuticos para a HF. Neste contexto, tem sido demonstrada a possibilidade de reduzir os níveis séricos de LDL por meio da inibição da PCSK9 (FERREIRA *et al.*, 2012; RIDKER *et al.*, 2016).

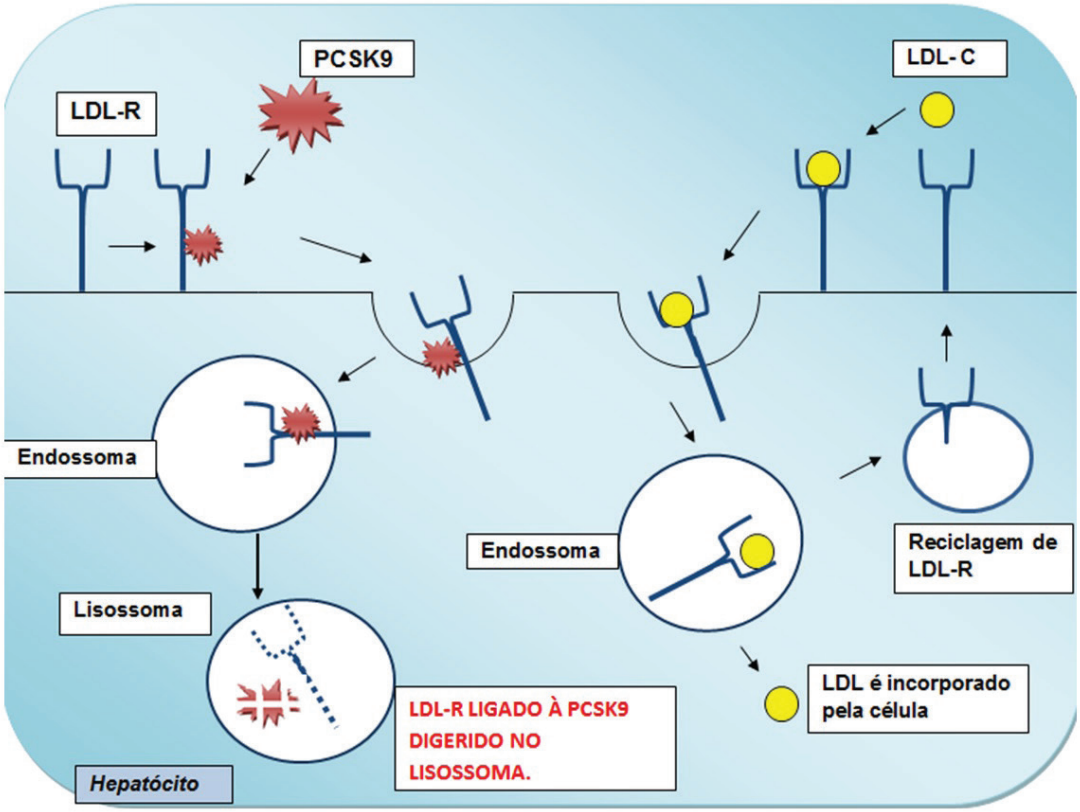
No presente trabalho foi realizada uma revisão da literatura com o objetivo de analisar a estrutura da PCSK9, o mecanismo de ação desta proteína, as mutações no gene que a codifica que estão associadas com o desenvolvimento da HF e as novas estratégias terapêuticas da HF que envolvem a utilização de inibidores da PCSK9.

Estrutura e Mecanismo de Ação da PCSK9

O gene PCSK9 está localizado no cromossomo 1p32.3 e apresenta 22kb de comprimento, englobando 12 exons que codificam a PCSK9, uma pró-proteína convertase pertencente à subfamília proteinase K da família subtilase secretora, que possui 692 aminoácidos. Os resíduos de 1 a 30 constituem o peptídeo sinal da proteína, enquanto que o restante desta é dividido em três domínios: o pró-domínio, formado pelos resíduos 31 a 152, o domínio catalítico que compreende os resíduos 153 a 454 e o domínio C-terminal rico em histidina e cisteína, formado pelos resíduos 455 a 692 (Figura 1) (HORTON *et al.*, 2007).

A PCSK9 é expressa no fígado, intestino e rins. A proteína codificada é sintetizada como um zimogênio solúvel de 74 kDa (pró-PCSK9), que após um processo autocatalítico realizado no retículo endoplasmático, libera o pró-peptídeo N-terminal (14kDa), resultando em uma enzima ativa de 60kDa. Este processo automático de clivagem ocorre entre o pró-domínio e o domínio catalítico. A autocatálise é necessária para a ativação da enzima e liberação desta do retículo endoplasmático (CORRAL, 2014).

A PCSK9 tem um papel fundamental na regulação da homeostase do colesterol, já que ela se liga ao fator de crescimento epidérmico de repetição do domínio A (EGF-A) no receptor da LDL, resultando na internalizarão da PCSK9 e do receptor da LDL pelo hepatócito, os quais são então degradados (Figura 2) (HORTON *et al.*, 2009). A ligação da PCSK9 ao receptor da LDL irá desencadear uma diminuição da densidade de receptores na superfície dos hepatócitos, que decorre de dois mecanismos distintos. O primeiro é a denominada via intracelular, em que ocorre a inibição da reciclagem do receptor, uma vez que a PCSK9 acoplada ao receptor da LDL é direcionada para os lisossomos, ocorrendo posteriormente a sua degradação. A outra via alternativa é conhecida por via extracelular, na qual a PCSK9 depois de secretada do complexo de Golgi, liga-se ao receptor de LDL na superfície celular, sendo ambos internalizados por endossomas, resultando desse processo a degradação do receptor de LDL (URBAN *et al.*, 2013).



O domínio C-terminal da PCSK9 não se liga ao receptor da LDL, mas esta região é necessária para a degradação do receptor, já que este domínio pode se ligar a outra proteína que dirige os receptores para os lisossomas ou pode evitar a ligação de uma proteína necessária para a reciclagem do receptor da LDL para a superfície celular (FERREIRA *et al.*, 2012).

Mutações no Gene da PCSK9

O interesse pela PCSK9 surgiu quando Abifadel *et al.* (2013) realizaram o mapeamento genético de pacientes com hipercolesterolemia autossômica dominante que possuíam estrutura e atividades normais do receptor da LDL e da apo B100, que apresentavam doença cardiovascular prematura. Com tal pesquisa, foram descobertas mutações no gene da PCSK9 de ganho de função (GF) associadas com níveis séricos elevados de LDL. Após este estudo, outras alterações genéticas de GF foram identificadas, além de numerosas mutações de perda de função (PF), as quais estão relacionados com baixas concentrações séricas de LDL (Quadro 1) (URBAN *et al.*, 2013).

Quadro 1: Principais mutações da PCSK9 que influenciam os níveis circulantes de LDL

Mutações	Efeito sobre a atividade da PCSK9
S127R P216L D374Y E670G RS218	Ganho de função, resultando em maior degradação dos receptores de LDL, em menor expressão destes na superfície das células e em níveis séricos elevados de LDL
Y142X C679X R46L Q152H	Perda de função, resultando em menor degradação dos receptores de LDL, em maior expressão destes na superfície das células e em níveis séricos reduzidos de LDL

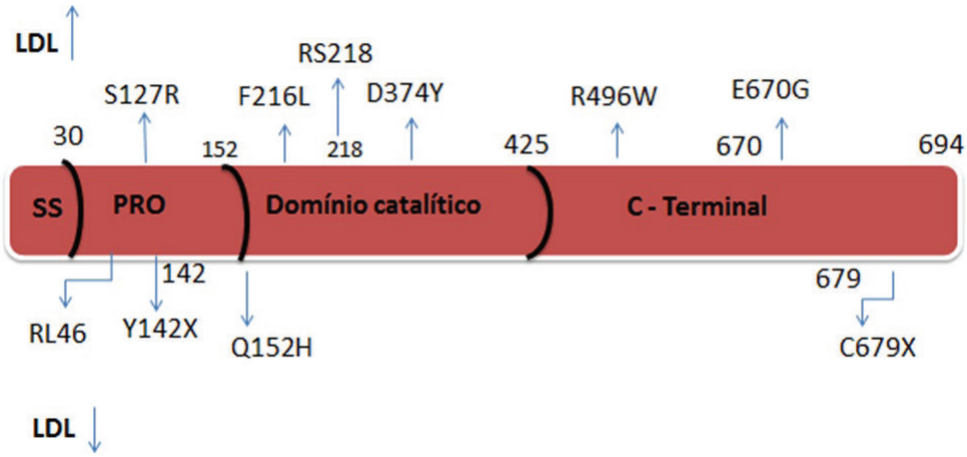
LDL- lipoproteína de baixa densidade, PCSK9 - pró-proteína convertase subtilisina / kexina tipo 9.

Estudos envolvendo ratos mutantes para o gene PCSK9 (S127R e F216L) demonstraram que estas mutações estão associadas com o desenvolvimento de hipercolesterolemia em decorrência da redução dos níveis do receptor da LDL hepático. Deste modo, foi possível estabelecer uma relação entre a função da PCSK9 e o metabolismo do LDL (PARK *et al.*, 2004).

Nas mutações de GF da PCSK9, ocorre uma maior degradação do receptor da LDL, o que resulta em um aumento dos níveis séricos de LDL e em hipercolesterolemia, acarretando um aumento da incidência de doenças cardiovasculares (ABIFADEL *et al.*, 2003). Estas mutações conduzem a um fenótipo de HF extremamente grave e são particularmente difíceis de tratar com estatinas (SOUTAR e NAOUMOVA, 2007). Os portadores destas mutações são afetados por doenças cardiovasculares dez anos antes do que é verificado para outros indivíduos com HF. De modo geral, foi observado que este fenótipo mutante apresenta uma capacidade de ligação ao receptor da LDL muito superior ao observado para a PCSK9 tipo selvagem, permitindo a formação de pontes de hidrogênio entre a PCSK9 e o domínio EGF-A do receptor da LDL (BOTTOMLEY *et al.*, 2009).

Nas mutações de PF da PCSK9, os níveis do receptor da LDL na superfície celular estão elevados, já que estes podem ser reciclados após atuarem no transporte de LDL para o interior da célula, retornando à superfície celular, o que resulta em diminuição dos níveis séricos de LDL e em uma redução da incidência de doenças cardiovasculares (COHEN *et al.*, 2005). A localização das principais mutações de GF e de PF da PCSK9 está apresentada na Figura 3.

As mutações F216L e D374Y estão localizadas no domínio catalítico da PCSK9. A PCSK9 selvagem promove uma degradação dos receptores da LDL bem menos ativa do que a PCSK9-D374Y, uma vez que esta apresenta uma afinidade maior pelo receptor (CUNNINGHAM *et al.*, 2007). Estruturalmente, a PCSK9-D374Y forma uma forte ligação química com o domínio EGF-A-H306 do receptor da LDL, sendo que a alteração do aspartato 374 por uma tirosina possibilita a formação de uma nova ligação de hidrogênio entre o grupo hidroxila da tirosina e o oxigênio da carbonila do domínio EGF-A-C319 (BOTTOMLEY *et al.*, 2009). A substituição do aspartato 374 por outros aminoácidos, como a alanina e o fenilalano-9, também proporciona um aumento da afinidade de ligação entre a PCSK9 e o receptor da LDL. A presença do aspartato no resíduo 374 da proteína garante que a PCSK9 se



ligue fracamente com o domínio EGF-A, evitando a depleção de receptores da LDL e limitando a interação com outras repetições de domínios de EGF-A (PANDIT *et al.*, 2008).

A mutação de GF da PCSK9-F216L não acarreta um aumento da afinidade da PCSK9 pelo receptor da LDL, contudo, pode alterar uma possível clivagem dependente de furina da PCSK9, levando ao prolongamento da meia-vida da PCSK9, resultando em maiores níveis dessa proteína no sangue (BENJANNET *et al.*, 2006).

A mutação de GF menos compreendida da PCSK9 é a S127R, na qual ocorre a troca do aminoácido serina pela arginina na posição 127 no pró-domínio da proteína. Esta mutação promove uma redução da clivagem autocatalítica da PCSK9, resultando em uma diminuição da secreção de PCSK9. A proteína variante também apresenta um leve aumento na afinidade pelo receptor da LDL (PANDIT *et al.*, 2008).

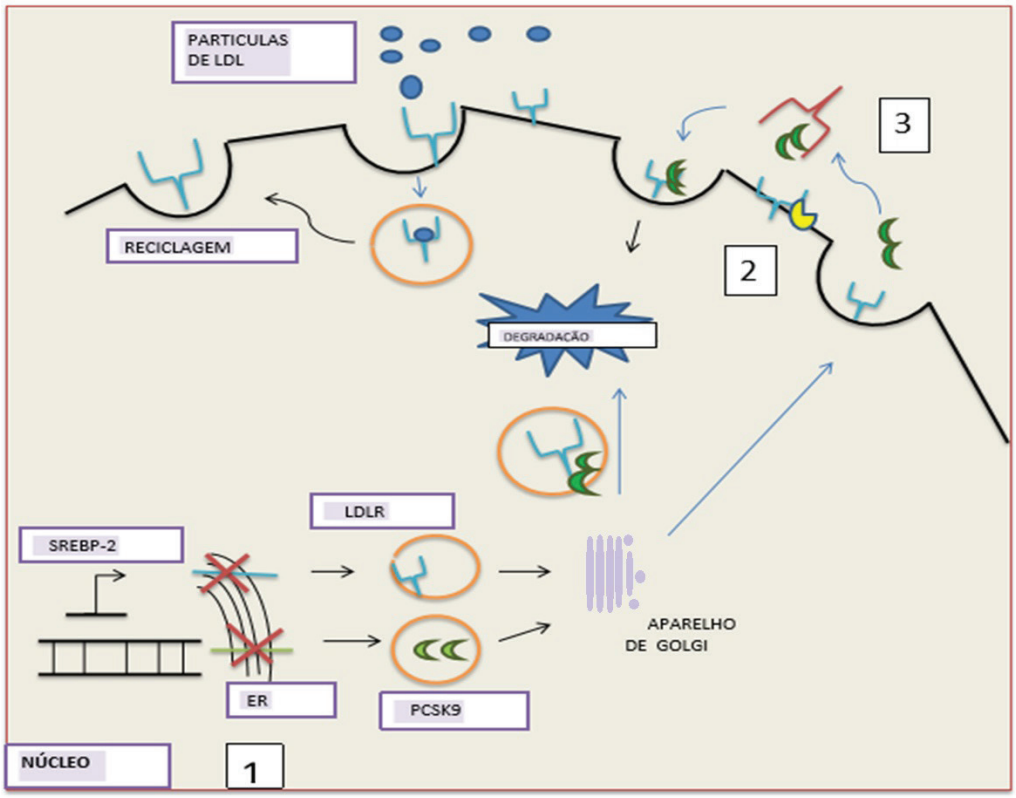
A mutação de GF E670G é ocasionada pela troca do aminoácido glutamato pela glicina na posição 670 no domínio C-terminal da PCSK9, uma região rica em cisteína. Essa variação genética foi associada à elevação da concentração sérica de LDL e ao aumento de risco de aterosclerose coronariana e de acidente vascular encefálico (SLIMANI *et al.*, 2014). Outra mutação de GF em que ocorre a troca de arginina pela serina na posição 218 da proteína é a RS218, que diminui significativamente o catabolismo de PCSK9, permitindo que esta circule por mais tempo, afetando negativamente o receptor da LDL na remoção do LDL circulante, além de tornar a PCSK9 resistente à inativação de furina (BENJANNET *et al.*, 2006).

As mutações que resultam em PF da PCSK9 são raras, sendo que as mais frequentes consistem na R46L, onde a arginina presente na posição 46 da PCSK9 é substituída pela leucina, ocorrendo geralmente em caucasianos, e Y142X e C679X, nas quais ocorre troca da tirosina e da cisteína por um códon de parada nas posições 142 e 679, respectivamente. Estas mutações sem sentido são muito mais frequentes em indivíduos de ascendência africana. As mutações de PF resultam em um aumento do número de receptores da LDL na superfície celular, e consequentemente, na redução das concentrações de LDL circulantes. Além destas mutações de PF, tem-se a Q152H na qual ocorre a troca da glutamina pela histidina na posição 152, impedindo o processamento autocatalítico no pró-domínio da PCSK9, o que resulta em uma forma dominante negativa da proteína, que em forma heterozigota, também reduz os níveis circulantes de PCSK9 e de LDL (MAYNE *et al.*, 2011).

Novas estratégias terapêuticas para a hipercolesterolemia familiar

O LDL e a PCSK9 são regulados por um fator de transcrição, o SREBP-2. O uso terapêutico das estatinas promove diminuição da síntese hepática de colesterol, resultando em redução do LDL sérico. As estatinas também estimulam a produção de SREBP-2, ocasionando aumento da expressão dos receptores de LDL e da PCSK9. A maior produção de PCSK9 em resposta à utilização das estatinas limita o efeito terapêutico de redução do LDL sérico dessa classe farmacêutica. Dessa forma, a inibição da PCSK9 tem sido considerada uma estratégia potencialmente eficaz e segura para tratar HF (LAMBERT *et al.*, 2012).

Diferentes estratégias farmacológicas de inibição da PCSK9 vêm progredindo em diferentes etapas e fases, que vão desde estudos pré-clínicos a fases clínicas II e III10. As abordagens principais que estão em andamento são: inibição utilizando adnectina, silenciamento de genes, anticorpos monoclonais e peptídeos miméticos (Figura 4) (STEIN *et al.*, 2014).



A primeira abordagem consiste em uma proteína de fusão modificada à base de adnectina que impede a ligação da PCSK9 ao receptor da LDL. A massa reduzida desta molécula em comparação com os anticorpos monoclonais torna este método de desenvolvimento mais fácil e mais barato. No entanto, esta proteína é caracterizada por depuração renal rápida e uma meia-vida curta (LAMBERT *et al.*, 2012). A proteína BMS-962476 promoveu redução dos níveis séricos de PCSK9 e de colesterol LDL em camundongos e em macacos (MITCHELL *et al.*, 2014). Um estudo clínico de fase I ainda demonstrou uma redução de até 48% nos níveis séricos de colesterol LDL (STEIN *et al.*, 2014).

A abordagem de silenciamento dos genes pode ser realizada por meio da utilização de oligonucleotídeos *antisense*, os quais consistem em pequenos análogos de ácidos nucleicos de cadeia simples que se ligam ao RNA mensageiro, sofrem hibridização com este e impedem que ocorra a tradução do RNA mensageiro no produto proteico, resultando em redução dos níveis intra e extracelulares da PCSK9 (NORDESTGAARG *et al.*, 2018). Estudos realizados em ratos evidenciaram redução de RNA mensageiro em cerca de 60%, o que proporcionou o aumento dos níveis de receptores de LDL hepáticos (GUPTA *et al.*, 2010). Um estudo clínico demonstrou que a administração do oligonucleotídeo *antisense* SPC5001 resultou em redução dos níveis de PCSK9 e de colesterol LDL, contudo, o estudo teve que ser interrompido, pois o fármaco causou toxicidade renal significativa (VAN POELGEEST *et al.*, 2015).

Outra abordagem disponível, que também envolve silenciamento de genes, é a utilização de cadeias duplas de RNA interferente (siRNA). Estas moléculas

se ligam ao complexo de silenciamento induzido por RNA (RISC) no interior da célula e promovem a clivagem específica do RNA mensageiro que codifica a PCSK9, inibindo assim a sua tradução. Um estudo de fase clínica I demonstrou que o siRNA ALN-PCSsc reduziu os níveis séricos de LDL em até 59,7% após 84 dias e nenhuma reação adversa grave foi observada (FITZGERALD *et al.*, 2017).

A abordagem de inibição utilizando peptídeos miméticos baseia-se na simulação do domínio EGF-A de ligação ao receptor da LDL, agindo de forma competitiva impedindo a interação da PCSK9 com o receptor e evitando a sua degradação nas células hepáticas (LAMBERT *et al.*, 2012). Nos experimentos *in vitro e in vivo* realizados em ratos, foi verificado que o domínio C-terminal isolado de PCSK9 reduz a degradação mediada por PCSK9 dos receptores da LDL. Sendo assim, uma promissora metodologia terapêutica para HF consiste na utilização de fragmentos curtos de PCSK9 (DU *et al.*, 2011). Atualmente, o SX-PCSK9, o qual se liga competitivamente ao receptor de LDL sem causar a sua degradação está em fase pré-clínica (LAMBERT *et al.*, 2012).

Dentre as abordagens inovadoras, o uso de anticorpos monoclonais (mAb) contra a PCSK9 consiste no meio de inibição da enzima mais promissor. Estes mAb bloqueiam a atividade da PCSK9 de degradar os receptores da LDL, permitindo que existam mais receptores disponíveis para a captação de partículas de LDL circulantes (LAMBERT *et al.*, 2012). Em 2009, ocorreu a primeira administração em macacos, obtendo resultados satisfatórios ao reduzir cerca de 80% do colesterol LDL sérico (CHAN *et al.*, 2009). Uma vez que os anticorpos conseguem reconhecer os epítopos da PCSK9 presentes na região do domínio catalítico, eles são capazes de reverter os efeitos causados por esta na superfície do receptor de LDL (DIAS *et al.*, 2011). Assim, por meio de uma inibição alostérica a proteína não consegue interagir com os receptores presentes na superfície dos hepatócitos, conduzindo a um aumento da quantidade de receptores de LDL. A potência, a especificidade e seu efeito inibitório em longo prazo, o que permite uma menor frequência de administração, são as vantagens da utilização de mAb para a inibição de uma proteína (URBAN *et al.*, 2013).

Vários mAbs contra PCSK9 foram desenvolvidos e alguns deles já demonstraram resultados clínicos encorajadores. Os agentes inibitórios alirocumabe e evolocumabe inclusive já receberam aprovação regulatória na Europa e nos EUA em 2015. Ambos foram aprovados para tratamento de pacientes adultos com hipercolesterolemia ou dislipidemia mista. O evolocumabe também foi aprovado para o tratamento de adultos e adolescentes de 12 anos ou mais com HF homozigótica. As administrações desses medicamentos ocorrem por via subcutânea, podendo ser administrados quinzenalmente (alirocumabe) ou mensalmente (evolocumabe). Outros mAb anti-PCSK9, que se encontram na fase clínica II são o bococizumabe, o RG-7652 e o LG-209 (MOMBELLI *et al.*, 2015).

No estudo *"Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events"*, foram avaliadas a eficácia e segurança do evolocumab na redução de LDL sérico e de eventos cardiovasculares. Nesse ensaio randomizado, que incluiu 4.465 pacientes, onde um grupo recebeu evolocumab, além de terapia padrão, e outro grupo fez uso da terapia padrão isolada, os pacientes foram acompanhados por uma média de 11 meses. Ao final do estudo, observou-se que em comparação com a terapia padrão, o evolocumab reduziu o nível de LDL sérico em 61%. Foram observados alguns eventos adversos com frequência semelhante nos dois grupos, embora os eventos neurocognitivos tenham sido mais frequentes no grupo que utilizou

o evolocumab. A taxa de eventos cardiovasculares foi reduzida de 2,18% no grupo de terapia padrão para 0,95% no grupo que utilizou o evolocumab (p = 0,003) (SABATINE *et al.*, 2015). O ensaio clínico FOURIER também demonstrou que, além de reduzir os níveis séricos de LDL, o evolocumab diminuiu significativamente o risco de eventos cardiovasculares em pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica (SABATINE *et al.*, 2017), e o ensaio clínico RUTHERFORD verificou que o evolocumab reduziu os níveis séricos de LDL e foi bem tolerado em pacientes com HF (HOVINGH *et al.*, 2017). Atualmente, encontra-se em andamento o estudo HAUSER-RCT, o qual avalia a eficácia e segurança do evolocumab em pacientes pediátricos com HF (GAUDET *et al.*, 2018).

O estudo *"Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular"* randomizou 2.341 pacientes com alto risco para eventos cardiovasculares, com níveis séricos de LDL de acima de 70 mg/dL e que estivessem recebendo tratamento com estatinas em dose máxima tolerada, com ou sem outra terapia de redução de lipídeos. Nesse ensaio, os pacientes foram distribuídos aleatoriamente, para receber alirocumab ou placebo por via subcutânea a cada 2 semanas durante 78 semanas. O desfecho primário de eficácia foi a variação percentual do nível LDL sérico do início do tratamento, comparado com o nível observado na 24ª semana. No final do estudo, a diferença média do LDL sérico entre o grupo que recebeu o alirocumab e aquele que recebeu o tratamento convencional foi de 62% (p < 0,001), tendo o efeito do tratamento permanecido consistente durante um período de 78 semanas. O grupo que recebeu o 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%) (ROBINSON *et al.*, 2015).

Estes resultados benéficos do alirocumab também foram observados no ensaio clínico ODYSSEY, o qual demonstrou que, em pacientes tratados com a dose máxima tolerada de estatina, a associação da estatina com o alirocumab diminuiu os níveis séricos de LDL em 49% enquanto que a associação da estatina com o ezetimibe reduziu apenas em 17% (p < 0,0001). Além disso, 73% dos pacientes tratados com alirocumab atingiram níveis de LDL abaixo de 70 mg/dL, enquanto que apenas 40% dos pacientes que receberam ezetimibe conseguiram atingir esta meta terapêutica (EL SHAHAWY *et al.*, 2017). O ensaio clínico ODYSSEY ainda demonstrou que o alirocumab reduziu significativamente os níveis séricos de LDL e foi bem tolerado em pacientes com HF (KASTELEIN *et al.*, 2017) e que, dentre os pacientes com histórico de síndrome coronariana aguda que recebiam terapia de alta intensidade com estatina, a recorrência de eventos cardiovasculares foi menor entre os pacientes que tratados com alicorumab (9,5%) em comparação com aqueles que recebiam placebo (11,1%) (p < 0,001) (SCHWARTZ *et al.*, 2018).

O estudo *"The Evaluation of Bococizumab in Reducing the Occurrence of Major Cardiovascular Events in High Risk Subjects* - SPIRE-1", o qual incluiu 17.000 pacientes com níveis séricos de LDL relativamente bem controlados pelo tratamento hipolipemiante demonstrou que o bococizumab não proporcionou benefício significativo com relação à redução do risco de ocorrência de eventos cardiovasculares (BALLANTYNE *et al.*, 2015; RIDKER *et al.*, 2017). Por outro lado, o estudo *"Avaliação do Bococizumabe na Redução da Ocorrência de Eventos Cardiovasculares Importantes em Indivíduos de Alto Risco* - SPIRE-2", o qual envolveu 9.000 pacientes com dislipidemia apesar do tratamento hipolipemiante demonstrou que o tratamento com bococizumab resultou em redução significativa do risco de eventos cardiovasculares (BALLANTYNE *et al.*, 2015; RIDKER *et al.*, 2017).

Além disso, uma meta-análise de 24 estudos de fase clínica II e III que avaliaram a terapia com mAb anti-PCSK9 reportou reduções da mortalidade cardiovascular. Até o momento, os perfis de tolerabilidade e segurança desses agentes terapêuticos apoiam a administração em longo prazo para condições crônicas como a HF (NAVARESE *et al.*, 2015).

Atualmente ainda estão em desenvolvimento vacinas anti-PCSK9, as quais que estimulam o sistema imunológico a produzir anticorpos anti-PCSK9 altamente específicos e duradouros para superar a meia-vida relativamente curta dos mAb (GALABOVA *et al.*, 2014).

Uma limitação da utilização dos inibidores da PCSK9 consiste no elevado custo. Seria necessário reduzir o preço atual dos inibidores da PCSK9 em 70% a 85% para que o custo-efetividade se tornasse aceitável e estes pudessem ser amplamente empregados para a redução dos níveis séricos de LDL e prevenção de eventos cardiovasculares. Como a relação entre o risco de eventos cardiovasculares e o custo-efetividade dos inibidores da PCSK9 é inversamente proporcional, seria interessante que estes fossem utilizados no tratamento de pacientes que não conseguem manter os níveis de colesterol LDL abaixo do recomendado apesar da utilização da dose máxima tolerada de estatina e ezetimabe (GRUNDY *et al.*, 2018).

CONCLUSÃO

Mutações de GF no gene da PCSK9 resultam na diminuição da expressão de receptores de LDL na superfície das células, acarretando uma menor captação celular da LDL presente na corrente sanguínea, e consequentemente, em níveis elevados de LDL sérico. Estas mutações estão diretamente relacionadas com o aumento de incidência de HF e eventos cardiovasculares e são particularmente difíceis de tratar com hipolipemiantes, sendo necessário o desenvolvimento de uma nova classe terapêutica: os inibidores da PCSK9. Dentre as abordagens que estão em andamento, destacam-se a inibição da PCSK9 utilizando adnectina ou mAb, o silenciamento do gene da PCSK9 por meio da utilização de oligonucleotídeos *antisense* ou siRNA, e o emprego de peptídeos miméticos. Estudos clínicos de fase 3 têm demonstrado que a terapia da HF com mAb apresenta grande eficácia na redução dos níveis de LDL sérico e de eventos cardiovasculares e uma boa segurança. A utilização dos inibidores da PCSK9 em associação com os hipolipemiantes tem se mostrado uma estratégia terapêutica bastante promissora para o tratamento da HF, podendo contribuir para a redução da ocorrência de eventos cardiovasculares e aumento da sobrevida destes pacientes.

CONFLITO DE INTERESSES: As autoras declaram que não há conflito de interesses com relação à publicação deste manuscrito.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABIFADEL, M.; VARRET M.; RABÈS J.P.; ALLARD, D.; OUGUERRAM, K.; DEVILLERS, M.; CRUAUD, C.; BENJANNET, S.; WICKHAM, L.; ERLICH, D.; DERRÉ, A.; VILLÉGER, L.; FARNIER, M.; BEUCLER, I.; BRUCKERT, E.; CHAMBAZ, J.; CHANU, B.; LECERF, J.M.; LUC, G.; MOULIN, P.; WEISSENBACH, J.; PRAT, A.; KREMPF, M.; JUNIEN, C.; SEIDAH, N.G.; BOILEAU, C. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. **Nature Genetics**, v. 34, n. 2, p. 154-156, 2003. DOI: 10.1038/ng1161.

BALLANTYNE, C.M.; NEUTEL, J.; CROPP, A.; DUGGAN, W.; WANG, E.Q.; PLOWCHALK, D.; SWEENEY, K.; KAILA, N.; VINCENT, J.; BAYS, H. Results of bococizumab, a monoclonal antibody against proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, from a randomized, placebo-controlled, dose-ranging study in statin-treated subjects with hypercholesterolemia. **American Journal of Cardiology**, v. 115, n. 9, p. 1212-1221, 2015. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.02.006.

BENJANNET, S.; RHAINDS, D.; HAMELIN, J.; NASSOURY, N.; SEIDAH, N.G. The proprotein convertase (PC) PCSK9 is inactivated by furin and/or PC5/6A functional consequences of natural mutations and post-translational modifications. **The Journal of Biology Chemistry**, v. 281, n. 41, p. 30561-30572, 2006. DOI: 10.1074/jbc.M606495200.

BOTTOMLEY, M.J.; CIRILLO, A.; ORSATTI, L.; RUGGERI, L.; FISHER, T.S.; SANTORO, J.C.; CUMMINGS, R.T.; CUBBON, R.M.; SURDO, P.L.; CALZETTA, A.; NOTO, A.; BAYSAROWICH, J.; MATTU, M.; TALAMO, F.; FRANCESCO, R.; SPARROW, C.P.; SITLANI, A.; CARFÍ, A. Structural and biochemical characterization of the wild type PCSK9-EGF (AB) complex and natural familial hypercholesterolemia mutants. **The Journal of Biology Chemistry**, v. 284, n. 2, p. 1313-1323, 2009. DOI: 10.1074/jbc.M808363200.

CHAN, J.C.Y.; PIPER, D.E.; CAO Q.; LIU,D.; KING, C.; WANG, W.; TANG,J.; LIU, Q.; HIGBEE, J.; XIA, Z.; DI, Y.; SHETTERLY, S.; ARIMURA, Z.; SALOMONIS, H.; ROMANOW, W.G.; THIBAULT, S.T.; ZHANG, R.; CAO, P.; YANG, X.P.; YU, T.; LU, M.; RETTER, M.W.; KWON, G.; HENNE, K.; PAN, O.; TSAI, M.M.; FUCHSLOCHER, B.; YANG, E.; ZHOU, L.; LEE, K.J.; DARIS, M.; SHENG, J.; WANG, Y.; SHEN, W.D.; YEH, W.C.; EMERY, M.; WALKER, N.P.C.; SHAN, B.; SCHWARZ, M.; JACKSON, S.M. A proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 neutralizing antibody reduces serum cholesterol in mice and nonhuman primates. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 106, n. 24, p. 9820-9825, 2009. DOI: 10.1073/pnas.0903849106.

COHEN, J.; PERTSEMLIDIS, A.; KOTOWSKI, I.K.; GRAHAM, R.; GARCIA, C.K.; HOBBS, H.H. Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9. **Nature Genetics**, v. 37, n. 2, p. 161-165, 2005. DOI: 10.1038/ng1509.

CORRAL, P. Back to basics: PCSK9 as a new target for the LDL receptor. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 102, n. 1, p. e5-e8, 2014. DOI: 10.5935/abc.20130248

CUNNINGHAM, D.; DANLEY, D.E.; GEOGHEGAN, K.F.; GRIFFOR, M.C.; HAWKINS, J.L.; SUBASHI, T.A.; VARGHESE, A.H.; AMMIRATI, M.J.; CULP, J.S.; HOTH, L.R.; MANSOUR, M.N.; MCGRATH, K.M.; SEDDON, A.P.; SHENOLIKAR, S.; STUTZMAN-ENGWALL, K.J.; WARREN, L.C.; XIA, D.; QIU, X. Structural and biophysical studies of PCSK9 and its mutants linked to familial hypercholesterolemia. **Nature Structural Molecular Biology**, v. 14, n. 5, p. 413-419, 2007. DOI: 10.1038/nsmb1235.

DIAS, C.; SHAYWITZ, A.; SMITH, B.; EMERY, M.; BING, G.; GIBBS, J.; WISHNER, B.; STOLMAN, D.; CRISPINO, C.; CRISPINO, C.; COOK, B.; COLBERT, A.; RETTER, M.; XU, R.; MATSON, M. A phase 1, randomized, double-blind, placebo-controlled, ascending single dose study to evaluate the safety, tolerability and pharmacodynamics of AMG145. **Circulation**, v. 124, Suppl 21, p. A10701-A10701, 2011.

DU, F.; HUI, Y.; ZHANG, M.; LINTON, M.F.; FAZIO, S.; FAN, D. Novel domain interaction regulates secretion of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) protein. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 286, n. 50, p. 43054-43061, 2011. DOI: 10.1074/jbc.M111.273474.

EL SHAHAWY, M.; CANNON, C.P.; BLOM, D.J.; MCKENNEY, J.M.; CARIOU, B.; LECORPS, G.; PORDY, R.; CHAUDHARI, U.; COLHOUN, H.H. Efficacy and safety of alirocumab versus ezetimibe over 2 years (from ODYSSEY COMBO II). The **American Journal of Cardiology**, v. 120, n. 6, p. 931-939, 2017. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.06.023.

FALUDI, A.A.; IZAR, M.C.O.; SARAIVA, J.F.K.; CHACRA, A.P.M.; BIANCO, H.T.; AFIUNE NETO, A.; BERTOLAMI, A.; PEREIRA, A.C.; LOTTENBERG, A.M.; SPOSITO, A.C.; CHAGAS, A.C.P.; CASELLA-FILHO, A.; SIMÃO, A.F.; ALENCAR FILHO, A.C.; CARAMELLI, B.; MAGALHÃES, C.C.; MAGNONI, D.; NEGRÃO, C.E.; FERREIRA, C.E.S.; SCHERR, C.; FEIO, C.M.A.; KOVACS, C.; ARAÚJO, D.B.; CALDERARO, D.; GUALANDRO, D.M.; MELLO JUNIOR, E.P.; ALEXANDRE, E.R.G.; SATO, I.E.; MORIGUCHI, E.H.; RACHED, F.H.; SANTOS, F.C.; CESENA, F.HY.; FONSECA, F.A.H.; FONSECA, H.A.R.; XAVIER, H.T.; PIMENTEL, I.C.; GIULIANO, I.C.B.; ISSA, J.S.; DIAMENT, J.; PESQUERO, J.B.; SANTOS, J.E.; FARIA NETO, J.R.; MELO FILHO, J.X.; KATO, J.T.; TORRES, K.P.; BERTOLAMI, M.C.; ASSAD, M.H.V.; MINAME, M.H.; SCARTEZINI, M.; FORTI, N.A.; COELHO, O.R.; MARANHÃO, R.C.; SANTOS FILHO, R.D.; ALVES, R.J.; CASSANI, R.L.; BETTI, R.T.B.; CARVALHO, T.; MARTINEZ, T.L.R.; GIRALDEZ, V.Z.R.; SALGADO FILHO, W. Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose – 2017. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 109, n. 2, Supl.1, p. 1-76, 2017. DOI: 10.5935/abc.20170121.

FERREIRA, C.E.S.; FONSECA, F.A.H.; MANGUEIRA, C.L.P. PCSK9 and its clinical importance with the new therapeutic targets against dyslipidemia. **Medical Developments**, v. 10, n. 4, p. 526-527, 2012. DOI: 10.1590/S1679-45082012000400024 .

FITZGERALD, K.; WHITE, S.; BORODOVSKY, A.; BETTENCOURT, B.R.; STRAHS, A.; CLAUSEN, V.; WIJNGAARD, P.; HORTON, J.D.; TAUBEL, J.; BROOKS, A.; FERNANDO, C.; KAUFFMAN, R.S.; KALLEND, D.; VAISHNAW, A.; SIMON, A. A highly durable RNAi therapeutic inhibitor of PCSK9. **The New England Journal of Medicine**, v. 376, n. 1, p. 41-51, 2017. DOI: 10.1056/NEJMoa1609243.

GALABOVA, G.; BRUNNER, S.; WINSAUER, G.; JUNO, C.; WANKO, B.; MAIRHOFER, A.; LÜHRS, P.; SCHNEEBERGER, A.; VON BONIN, A.; MATTNER, F.; SCHMIDT, W.; STAFFLER, G. Peptide-based anti-PCSK9 vaccines – an approach for long-term LDLc management. **PLoS One**, v. 9, n. 12, p. e114469, 2014. DOI: 10.1371/journal.pone.0114469.

GAUDET, D.; LANGSLET, G.; GIDDING, S.S.; LUITINK, I.K.; RUZZA, A.; KURTZ, C.; LU, C.; SOMARATNE, R.; RAAL, F.J.; WIEGMAN, A. Efficacy, safety, and tolerability of evolocumab in pediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: rationale and design of the HAUSERT-RCT study. **Journal of Clinical Lipidology**, v. 12, n. 5, p. 1199-1207, 2018. DOI: 10.1016/j.jacl.2018.05.007.

GRUNDY, S.M.; STONE, N.J.; BAILEY, A.L.; BEAM, C.; BIRTCHER, K.K.; BLUMENTHAL, R.S.; BRAUN, L.T.; FERRANTI, S.; FAIELLA-TOMMASINO, J.; FORMAN, D.E.; GOLDBERG, R.; HEIDENREICH, P.A.; HLATKY, M.A.; JONES, D.W.; LLOYD-JONES, D.; LOPEZ-PAJARES, N.; NDUMELE, C.E.; ORRINGER, C.E.; PERALTA, C.A.; SASEEN, J.J.; SMITH JR, S.C.; SPERLING, L.; VIRANI, S.S.; YEBOAH, J. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA. Guideline on the management of blood cholesterol: executive summary. **Circulation**, v. 10, p. CIR0000000000000624, 2018. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000624.

GUPTA, N.; FISKER, N.; ASSELIN, M.C.; LINDHOLM, M.; ROSENBOHM, C.; ØRUM, H.; ELMÉN, J.; SEIDAH, N.G.; STRAARUP, E.M. A locked nucleic acid *antisense* oligonucleotide (LNA) silences PCSK9 and enhances LDLR expression in vitro and in vivo. **PLoS One**, v. 17, n. 5, p. e10682, 2010. DOI: 10.1371/journal.pone.0010682.

HORTON, J.D.; COHEN, J.C.; HOBBS, H.H. Molecular biology of PCSK9: its role in LDL metabolism. **Trends in Biochemical Sciences**, v. 32, n. 2, p. 71-77, 2007. DOI: 10.1016/j.tibs.2006.12.008.

HORTON, J.D.; COHEN, J.C.; HOBBS, H.H. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. **Journal of Lipid Research**, v. 50, p. S172-177, 2009. DOI: 10.1194/jlr.R800091-JLR200.

HOVINGH, G.K.; RAAL, F.J.; DENT, R.; STEFANUTTI, C.; DESCAMPS, O.; MASANA, L.; LIRA, A.; BRIDGES, I.; COLL, B.; SULLIVAN, D. Long-term safety, tolerability, and efficacy of evolocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. **Journal of Clinical Lipidology**, v. 11, n. 6, p. 1448-1457, 2017DOI: 10.1016/j.jacl.2017.09.003.

IZAR, M.C.O.; GIRALDEZ, V.Z.R.; BERTOLAMI, A.; SANTOS FILHO, R.D.; LOTTENBERG, A.M.; ASSAD, M.H.V.; SARAIVA, J.F.K.; CHACRA, A.P.M.; MARTINEZ, T.L.R.; BAHIA, L.R.; FONSECA, F.A.H.; FALUDI, A.A.; SPOSITO, A.C.; CHAGAS, A.C.P.; JANNES, C.E.; AMARAL, C.K.; ARAÚJO, D.B.; CINTRA, D.E. COUTINHO, E.R.; CESENA, F.; XAVIER, H.T.; MOTA, I.C.P.; GIULIZANO, I.C.B.; FARIA NETO, J.R.; KATO, J.T.; BERTOLAMI, M.C.; MINAME, M.H.; CASTELO, M.H.C.G.; LAVRADPR, M.S.F.; MACHADO, R.M.; SOUZA, P.G.; ALVES, R.J.; MACHADO, V.A.; SALGADO FILHO, W. Update of the brazilian guideline for familial hypercholesterolemia. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 117, n. 4, p. 782-844, 2021. DOI: 10.36660/abc.20210788

KASTELEIN, J.J.; HOVINGH, G.K.; LANGSLET, G.; BACCARA-DINET, M.T.; GIPE, D.A.; CHAUDHARI, U.; ZHAO, J.; MININI, P.; FARNIER, M. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 monoclonal antibody alirocumab vs placebo in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. **Journal of Clinical Lipidology**, v. 11, n. 1, p. 195-203, 2017. DOI: 10.1016/j.jacl.2016.12.004.

LAMBERT, G.; SJOUKE, B.; CHOQUE, B.; KASTELEIN, J.J.P.; HOVINGH, G.K. The PCSK9 decade. **Journal of Lipid Research**, v. 53, n. 12, p. 2515-2524, 2012. DOI: 10.1194/jlr.R026658.

MAYNE, J.; DEWPURA, T.; RAYMOND, A.; BERNIER, L.; COUSINS, M.; OOI, T.C.; DAVIGNON, J.; SEIDAH, N.G.; MBIKAY, M.; CHRÉTIEN, M. Novel loss-of-function PCSK9 variant is associated with low plasma LDL cholesterol in a French-Canadian Family and with impaired processing and secretion in cell culture. **Clinical Chemistry**, v. 57, n. 10, p. 1415-1423, 2011. DOI: 10.1373/clinchem.2011.165191.

MERCHÁN, A.; RUIZ A.J.; CAMPO R.; PRADA, C.E.; TORO, J.M.; SÁNCHEZ, R.; GÓMEZ, J.E.; JARAMILLO, N.I.; MOLINA, D.I.; VARGAS-URICOECHEA, H.; SIXTO, S.; CASTRO, J.M.; QUINTERO, A.E.; COLL, M.; SLOTKUS, S.; RAMÍREZ, A.; PACHAJOA, H.; ÁVILA, F.A.; ALONSO, R. Hipercolesterolemia familiar; artículo de revisión. **Revista Colombiana de Cardiología**, v. 23, n. S4, p. 4-26, 2016. DOI: 10.1016/j.rccar.2016.05.002.

MITCHELL, T.; CHAO, G.; SITKOFF, D.; LO, F.; MONSHIZADEGAN, H.; MEYERS, D.; LOW, S.; RUSSO, K.; DIBELLA, R.; DENHEZ, F.; GAO, M.; MYERS, J.; DUKE, G.; WITMER, M.; MIAO, B.; HO, S.P.; KHAN, J.; PARKER, R.A. Pharmacologic profile of the Adnectin BMS-962476, a small protein biologic alternative to PCSK9 antibodies for low-density lipoprotein lowering. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 350, n. 2, p. 412-424, 2014. DOI: 10.1124/jpet.114.214221.

MOMBELLI, G.; CASTELNUOVO, S.; PAVANELLO, C. Potential of PCSK9 as a new target for the management of LDL cholesterol. **Research Reports in Clinical Cardiology**, v. 6, p. 73-86, 2015. DOI: 10.2147/RRCC.S52961.

NAVARESE, E.P.; KOLODZIEJCZAK, M.; SCHULZE, V.; GURBEL, P.A.; TANTRY, U.; LIN, Y.; BROCKMEYER, M.; KANDZARI, D.E.; KUBICA, J.M.; D'AGOSTINO SR, R.B.; KUBICA, J.; VOLPE, M.; AGEWALL, S.; KEREIAKES, D.J.; KELM, M. Effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 antibodies in adults with hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis. **Annals of Internal Medicine**, v. 163, n. 1, p. 40-51, 2015. DOI: 10.7326/M14-2957.

NORDESTGAARD, B.G. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease. **New Insights from Epidemiology, Genetics, and Biology. Circulation Research**, v. 118, n. 4, p. 547-563, 2016. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306249.

NORDESTGAARD, B.G.; NICHOLLS, S.J.; LANGSTED, A.; RAY, K.K.; TYBJÆRG-HANSEN, A. Advances in lipid-lowering therapy through gene-silencing Technologies. **Nature Reviews Cardiology**, v. 15, n. 5, p. 261-272, 2018. DOI: 10.1038/nrcardio.2018.3.

PANDIT, S.; WISNIEWSKI, D.; SANTORO, J.C.; HA, S.; RAMAKRISHNAN, V.; CUBBON, R.M.; CUMMINGS, R.T.; WRIGHT, S.D.; SPARROW, C.P.; SITLANI, A.; FISHER, T.S. Functional analysis of sites within PCSK9 responsible for hypercholesterolemia. **Journal of Lipid Research**, v. 49, n. 6, p. 1333-1343, 2008. DOI: 10.1194/jlr.M800049-JLR200.

PARK, S.W.; MOON, Y.A.; HORTON, J.D. Post-transcriptional regulation of low-density lipoprotein receptor protein by proprotein convertase subtilisin/kexin type 9a in mouse liver. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 279, n. 48, p. 50630-50638, 2004. DOI: 10.1074/jbc.M410077200.

RIDKER, P.M.; MORA, S.; ROSE, L.; JUPITER Trial Study Group. Percent reduction in LDL cholesterol following high-intensity statin therapy: potential implications for guidelines and for the prescription of emerging lipid-lowering agents. **European Heart Journal**, v. 37, n. 17, p. 1373-1379, 2016. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw046.

RIDKER, P.M.; REVKIN, J.; AMARENCO, P.; BRUNELL, R.; CURTO, M.; CIVIEIRA, F.; FLATHER, M.; GLYNN, R.J.; GREGOIRE, J.; JUKEMA, J.W.; KARPOV, Y.; KASTELEIN, J.J.P.; KOENIG, W.; LORENZATTI, A.; MANGA, P.; MASIUKIEWICZ, U.; MILLER, M.; MOSTERD, A.; MURIN, J.; NICOLAU, J.C.; NISSEN, S.; PONIKOWSKI, P.; SANTOS, R.D.; SCHWARTZ, P.F.; SORAN, H.; WHITE, H.; WRIGHT, R.S.; VRABLIK, M.; YUNIS, C.; SHEAR, C.L.; TARDIF, J.C.; for the SPIRE Cardiovascular Outcome Investigators. Cardiovascular efficacy and safety of bococizumab in high-risk patients. **The New England Journal of Medicine**, v. 376, p. 1527-1539, 2017. DOI: 10.1056/NEJMoa1701488.

ROBINSON, J.G.; FARNIER, M; KREMPF, M.; BERGERON, J.; LUC, G.; AVERNA, M.; STROES, E.S.; LANGSLET, G.; RAAL, F.J.; SHAHAWY, M.E.; KOREN, M.J.; LEPOR, N.E.; LORENZATO, C.; PORDY, R.; CHAUDHARI, U.; KASTELEIN, J.J.P.; for the ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. **The New England Journal of Medicine**, v. 372, n. 16, p. 1489-1499, 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1501031.

SABATINE, M.S.; GIUGLIANO, R.P.; WIVIOTT, S.D.; RAAL, F.J.; BLOM, D.J.; ROBINSON, J.; BALLANTYNE, C.M.; SOMARATNE, R.; LEGG, J.; WASSERMAN, S.M.; SCOTT, R.; KOREN, M.J.; STEIN, E.A.; for the Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. **The New England Journal of Medicine**, v. 372, p. 1500-1509, 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1500858.

SABATINE, M.S.; GIUGLIANO, R.P.; KEECH, A.C.; HONARPOUR, N.; WIVIOTT, S.D.; MURPHY, S.A.; KUDER, J.F.; WANG, H.; LIU, T.; WASSERMAN, S.M.; SEVER, P.S.; PEDERSEN, T.R.; for the FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. **The New England Journal of Medicine**, v. 376, p. 1713-1722, 2017. DOI: 10.1056/NEJMoa1615664.

SCHWARTZ, G.G.; STEG, P.G.; SZAREK, M.; BHATT, D.L.; BITTNER, V.A.; DIAZ, R.; EDELBERG, J.M.; GOODMAN, S.G.; HANOTIN, C.; HARRINGTON, R.A.; JUKEMA, J.W.; LECORPS, G.; MAHAFFEY, K.W.; MORYUSEF, A.; PORDY, R.; QUINTERO, K.; ROE, M.T.; SASIELA, W.J.; TAMBY, J.F.; TRICOCI, P.; WHITE, H.D.; ZEIHER, A.M.; for the ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. **The New England Journal of Medicine**, v. 379, p. 2097-2107, 2018. DOI: 10.1056/NEJMoa1801174.

SLIMANI, A.; HARIRA, Y.; TRABELSI, I.; JOMAA, W.; MAATOUK, F.; HAMDA, K.B.; SLIMANE, M.N. Effect of E670G polymorphism in PCSK9 gene on the risk and severity of coronary heart disease and ischemic stroke in a Tunisian Cohort. **Journal of Molecular Neuroscience**, v. 53 n. 2, p. 150-157, 2014. DOI: 10.1007/s12031-014-0238-2.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. I Diretriz brasileira de hipercolesterolemia familiar (HF). **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 99, n. 2, supl. 2, p. 1-28, 2012. DOI: 10.5935/abc.20120202.

SOUTAR, A.K.; NAOUMOVA, R.P. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. **Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine**, v. 4, n. 4, p. 214-225, 2007. DOI:10.1038/ncpcardio0836.

STEIN, E.A.; KASICHAYANULA, S.; TURNER, T.; KRANZ, T; ARUMUGAM, U.; BIERNAT, L.; LEE, J. LDL cholesterol reduction with BMS-962476, an adnectin inhibitor of PCSK9: results of a single ascending dose study. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 12 n. 63, p. A1372, 2014. DOI:10.1016/S0735-1097(14)61372-3.

URBAN, D.; POSS, J.; BOHM, M; LAUFS, U. Targeting the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 for the treatment of dyslipidemia and atherosclerosis. **Journal of the American College of Cardiology,** v. 62, n. 16, p. 1401-1408, 2013. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.07.056.

VAN POELGEEST, E.P.; HOGGES, M.R.; MOERLAND, M.; TESSIER, Y.; LEVIN, A.A.; PERSSON, R.; LINDHOLM, M.W.; DUMONG ERICHSEN, K.; ØRUM, H.; COHEN, A.F.; BURGGRAAF, J. *Antisense*-mediated reduction of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): a first-in-human randomized, placebo-controls trial. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 80, n. 6, p. 1350-1361, 2015. DOI: 10.1111/bcp.12738.