

# EFICÁCIA E LIMITAÇÕES DO ALIROCUMABE NA REDUÇÃO DE LDL-C E EVENTOS CARDIOVASCULARES - ANÁLISE EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA E OUTRAS CONDIÇÕES CLÍNICAS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

*Data de submissão: 28/08/2024*

*Data de aceite: 01/10/2024*

### **João Gabriel Costa Ferreira**

Universidade de Vassouras  
Vassouras - Rio de Janeiro

### **Carlos Alberto Bhering**

Universidade de Vassouras  
Vassouras - Rio de Janeiro

### **Iuri Duque de Souza Flor**

Universidade de Vassouras  
Vassouras - Rio de Janeiro

### **Pedro Aguiar Moreira**

Universidade de Vassouras  
Vassouras - Rio de Janeiro

### **Marcelo Almeida Novaes**

Universidade de Vassouras  
Vassouras - Rio de Janeiro

**RESUMO:** O alirocumab, um inibidor de PCSK9, tem mostrado eficácia na redução do LDL-colesterol e na prevenção de eventos cardiovasculares em pacientes com doenças ateroscleróticas. No entanto, sua eficácia em pacientes com insuficiência cardíaca (IC) é limitada. O estudo ODYSSEY OUTCOMES revelou que, apesar da redução significativa do LDL-C, o alirocumab não teve impacto substancial na redução de eventos adversos principais

ou hospitalizações por IC. Este resultado é consistente com outros estudos, como o GISSI-HF e o CORONA, que também não mostraram benefícios significativos das estatinas na IC. A complexidade da IC, com seus múltiplos mecanismos patológicos, sugere que a redução isolada do LDL-C pode não ser suficiente para melhorar os desfechos clínicos. A eficácia do alirocumab em IC continua sendo um tema de investigação, e abordagens terapêuticas mais integradas podem ser necessárias para tratar eficazmente esta condição.

**PALAVRAS-CHAVE:** Alirocumabe, PCSK9, tratamento.

## EFFICACY AND LIMITATIONS OF ALIROCUMAB IN REDUCING LDL-C AND CARDIOVASCULAR EVENTS - ANALYSIS IN PATIENTS WITH HEART FAILURE AND OTHER CLINICAL CONDITIONS: A LITERATURE REVIEW

**ABSTRACT:** Alirocumab, a PCSK9 inhibitor, has shown efficacy in reducing LDL-cholesterol and preventing cardiovascular events in patients with atherosclerotic diseases. However, its efficacy in patients with heart failure (HF) is limited. The

ODYSSEY OUTCOMES study revealed that, despite significant LDL-C reduction, alirocumab did not have a substantial impact on reducing major adverse events or HF hospitalizations. This result is consistent with other studies, such as GISSI-HF and CORONA, which also showed no significant benefits of statins in HF. The complexity of HF, with its multiple pathological mechanisms, suggests that isolated LDL-C reduction may not be sufficient to improve clinical outcomes. The efficacy of alirocumab in HF remains under investigation, and more integrated therapeutic approaches may be needed to effectively manage this condition.

**KEYWORDS:** Alirocumab, PCSK9, treatment.

## INTRODUÇÃO

O alirocumab é um inibidor de PCSK9 (pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9) que tem atraído considerável atenção no campo da cardiologia devido à sua capacidade de reduzir significativamente os níveis de LDL-colesterol (LDL-C). A PCSK9 é uma proteína que desempenha um papel crucial na regulação dos níveis de colesterol no sangue ao promover a degradação dos receptores de LDL no fígado. Ao inibir a ação da PCSK9, o alirocumab aumenta a disponibilidade desses receptores, resultando em uma maior captação de LDL-C e, portanto, em níveis reduzidos de colesterol LDL (REXHAIJ E, et al., 2024).

Os inibidores de PCSK9, incluindo o alirocumab, foram introduzidos como uma alternativa terapêutica para pacientes com hipercolesterolemia que não atingem as metas de LDL-C com estatinas ou que não podem tolerar essas drogas. Estudos clínicos robustos, como o ODYSSEY OUTCOMES e o FOURIER, demonstraram que o alirocumab reduz de forma eficaz o LDL-C e pode reduzir o risco de eventos cardiovasculares em pacientes com doenças cardiovasculares ateroscleróticas. O estudo FOURIER, por exemplo, revelou uma redução significativa na incidência de eventos cardiovasculares principais em pacientes tratados com alirocumab comparado ao placebo, evidenciando a eficácia do medicamento na diminuição de desfechos adversos em uma população de alto risco (SANTOS RD, et al., 20247).

No entanto, a eficácia e segurança do alirocumab em subgrupos específicos de pacientes, como aqueles com insuficiência cardíaca (IC), têm gerado debates e pesquisas contínuas. A insuficiência cardíaca é uma condição complexa com uma ampla gama de causas e mecanismos patológicos, o que pode complicar o efeito dos tratamentos que têm um impacto específico em lipídios. A IC pode ser causada por uma série de fatores, incluindo hipertensão, doença arterial coronariana e cardiomiopatias. Pacientes com IC frequentemente têm um perfil de risco cardiovascular multifacetado que pode não ser completamente abordado apenas pela redução de LDL-C (GOODMAN SG, et al., 2023).

Estudos adicionais têm explorado o impacto do alirocumab na insuficiência cardíaca, revelando que, apesar de sua eficácia na redução de LDL-C, o medicamento pode não ter o mesmo efeito benéfico em termos de redução de hospitalizações por IC e mortalidade cardiovascular. Isso sugere que, embora o alirocumab possa ser eficaz em reduzir os níveis de colesterol e os eventos cardiovasculares em uma população geral de pacientes com doenças ateroscleróticas, sua eficácia pode ser limitada em pacientes com IC devido à natureza multifacetada da condição (BÄR S, et al., 2023).

Além disso, a análise de dados de subgrupos em ensaios clínicos fornece informações valiosas sobre como diferentes grupos de pacientes que respondem a tratamentos específicos. As descobertas de que o alirocumab não teve um impacto significativo em pacientes com IC, apesar de sua eficácia em reduzir LDL-C e eventos cardiovasculares em outros contextos, destacam a necessidade de uma compreensão mais detalhada das interações entre tratamentos lipídicos e insuficiência cardíaca. Essa compreensão pode levar ao desenvolvimento de estratégias de tratamento mais personalizadas e eficazes para esses pacientes (HENRY P, et al., 2022).

A complexidade da insuficiência cardíaca exige abordagens terapêuticas multifacetadas que vão além da simples redução de lipídios. A interação entre a PCSK9 e os mecanismos patológicos da IC ainda precisa ser elucidada completamente. Portanto, o desenvolvimento de terapias que considerem a heterogeneidade da IC e o impacto potencial de novas abordagens terapêuticas, como o alirocumab, é crucial para avançar no tratamento eficaz e personalizado da insuficiência cardíaca. A integração dos resultados de estudos clínicos e a contínua pesquisa sobre a eficácia do alirocumab em diferentes contextos clínicos ajudarão a guiar as futuras diretrizes e práticas de tratamento, visando uma melhor gestão da doença cardiovascular e suas complicações associadas (BRUCKERT E, et al., 2022).

O objetivo desta análise é examinar a introdução, eficácia e os efeitos do alirocumab, com foco nas evidências mais recentes e nos resultados dos ensaios clínicos, bem como discutir suas implicações clínicas e perspectivas futuras. O entendimento dos efeitos do alirocumab em diferentes contextos clínicos é crucial para otimizar a terapia para pacientes com doenças cardiovasculares e IC. Ao considerar os resultados de ensaios como o ODYSSEY OUTCOMES e outros estudos relacionados, podemos obter insights mais profundos sobre a eficácia do alirocumab e seu papel no tratamento da IC (RRAPO-KASO E, et al., 2023).

## MÉTODOS

A busca de artigos científicos foi feita a partir do banco de dados contidos no National Library of Medicine (PubMed). Os descritores foram “Alirocumabe”, “PCSK9”, “tratamento” considerando o operador booleano “AND” entre as respectivas palavras. As categorias foram: ensaio clínico e estudo clínico randomizado. Os trabalhos foram selecionados a partir de publicações entre 2019 e 2024, utilizando como critério de inclusão artigos no idioma inglês e português. Como critério de exclusão foi usado os artigos que acrescentavam outras patologias ao tema central, desconectado ao assunto proposto. A revisão dos trabalhos acadêmicos foi realizada por meio das seguintes etapas, na respectiva ordem: definição do tema; estabelecimento das categorias de estudo; proposta dos critérios de inclusão e exclusão; verificação e posterior análise das publicações; organização das informações; exposição dos dados.

## RESULTADOS

Diante da associação dos descritores utilizados, obteve-se um total de 748 trabalhos analisados da base de dados PubMed. A utilização do critério de inclusão: artigos publicados nos últimos 5 anos (2019-2024), resultou em um total de 437 artigos. Em seguida foi adicionado como critério de inclusão os artigos do tipo ensaio clínico, ensaio clínico controlado randomizado ou artigos de jornal, totalizando 61 artigos. Foram selecionados os artigos em português ou inglês, resultando em 60 artigos e depois adicionado a opção texto completo gratuito, totalizando 49 artigos. Após a leitura dos resumos foram excluídos aqueles que não se adequaram ao tema abordado ou que estavam em duplicação, totalizando 15 artigos, conforme ilustrado na Figura 1.

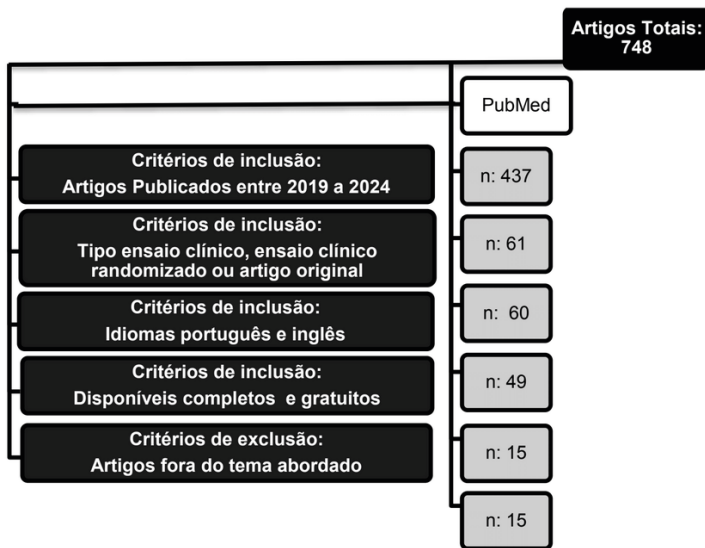


FIGURA 1: Fluxograma para identificação dos artigos no PubMed.

Fonte: Autores (2024)

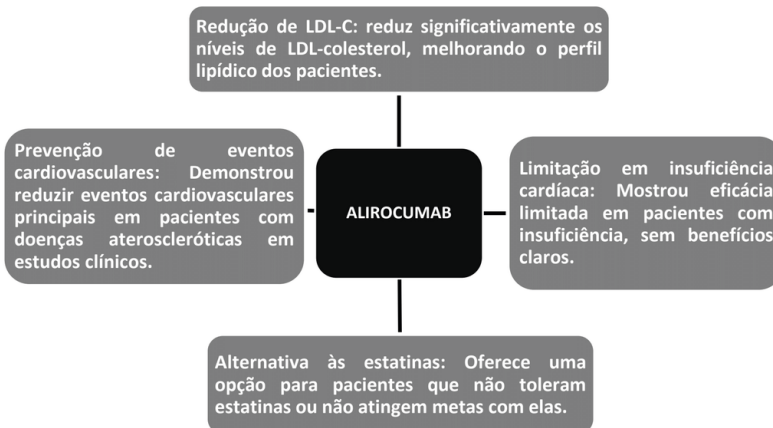


FIGURA 2: Síntese dos resultados mais encontrados de acordo com os artigos analisados.

Fonte: Autores (2024)

## DISCUSSÃO

A eficácia do alirocumab na redução dos níveis de LDL-colesterol (LDL-C) e na prevenção de eventos cardiovasculares em pacientes com doenças cardiovasculares ateroscleróticas é bem estabelecida. Contudo, sua eficácia específica em pacientes com insuficiência cardíaca (IC) revela nuances importantes que merecem uma análise detalhada. O alirocumab, como inibidor de PCSK9, age ao aumentar a disponibilidade dos receptores de LDL no fígado, promovendo assim uma maior captação de LDL-C do sangue. Embora este mecanismo seja efetivo na maioria das populações com risco cardiovascular elevado, a insuficiência cardíaca representa uma condição multifacetada que pode não responder de maneira ideal a essa abordagem (REXHAI E, et al., 2024).

O estudo ODYSSEY OUTCOMES, um dos ensaios clínicos mais relevantes para a avaliação do alirocumab, incluiu pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA) recente e forneceu dados valiosos sobre a eficácia do medicamento. No entanto, a análise revelou que, apesar da redução significativa nos níveis de LDL-C, o alirocumab não demonstrou um impacto substancial na redução de eventos cardiovasculares adversos principais (MACE) ou hospitalizações por IC em pacientes com insuficiência cardíaca. Isso é particularmente intrigante, visto que a redução de LDL-C tem sido tradicionalmente associada à redução do risco cardiovascular (HAGSTRÖM E, et al., 2022).

Os resultados do estudo ODYSSEY OUTCOMES estão alinhados com observações de outros estudos clínicos, como o GISSI-HF e o CORONA, que investigaram o efeito das estatinas em pacientes com IC. Ambos os estudos não conseguiram demonstrar um benefício significativo das estatinas na mortalidade ou hospitalizações por IC, sugerindo que a redução do LDL-C por si só pode não ser suficiente para alterar significativamente o curso da insuficiência cardíaca. A falta de impacto observada pode refletir a complexidade da IC, que envolve uma série de mecanismos patológicos adicionais além dos níveis elevados de LDL-C, como disfunção endotelial, inflamação crônica e remodelação cardíaca (CHIANG CE, et al., 2022).

A insuficiência cardíaca é uma condição heterogênea com diversos subtipos e graus de severidade, e a resposta a tratamentos pode variar amplamente entre os pacientes. A falta de benefício clínico do alirocumab em pacientes com IC pode estar relacionada ao fato de que a doença cardíaca é um resultado de múltiplos fatores interativos, e a redução isolada de LDL-C pode não abordar adequadamente todos os aspectos patológicos envolvidos. Pacientes com IC podem ter uma resposta menos previsível à terapia hipolipemiante devido a essas complexidades. O fato de que níveis mais altos de PCSK9 foram associados a um pior prognóstico em alguns estudos sugere que a inibição da PCSK9 poderia, teoricamente, oferecer algum benefício, mas a ausência de impacto positivo claro indica que outros fatores podem estar em jogo (BÄR S, et al., 2023).

O entendimento de como o alirocumab interage com a insuficiência cardíaca também exige uma análise mais profunda dos mecanismos subjacentes à IC. A insuficiência cardíaca pode ser causada por uma ampla gama de condições subjacentes, incluindo hipertensão, doença arterial coronariana e cardiomiopatias, cada uma com suas próprias características patológicas e respostas ao tratamento. A complexidade e a heterogeneidade da IC significam que uma abordagem única pode não ser eficaz para todos os pacientes. A combinação de fatores como a idade, a presença de comorbidades e a gravidade da IC pode influenciar a eficácia do alirocumab e de outros tratamentos (SANTOS RD, et al., 20247).

Além disso, a análise dos dados de subgrupos no estudo ODYSSEY OUTCOMES sugere que pacientes com IC podem ter características mais graves ou menos responsivas à terapia lipídica. Essas características podem incluir disfunção sistêmica generalizada ou características específicas da IC que não são completamente abordadas pela redução de LDL-C. A falta de efeito positivo em subgrupos específicos pode sinalizar a necessidade de uma abordagem terapêutica mais personalizada que considere não apenas os níveis de colesterol, mas também a complexidade e a gravidade da insuficiência cardíaca (REXHAJ E, et al., 2024).

Outro ponto relevante é que, enquanto o alirocumab tem mostrado benefícios em reduzir o LDL-C e eventos cardiovasculares em pacientes com doença arterial coronariana, o impacto em insuficiência cardíaca pode exigir mais investigações. A insuficiência cardíaca pode ser um resultado de uma série de condições patológicas e mecanismos que não são totalmente influenciados pela redução do LDL-C. Isso pode refletir a necessidade de estratégias de tratamento que vão além da modulação lipídica e considerem múltiplas vias patológicas envolvidas na insuficiência cardíaca (HAGSTRÖM E, et al., 2022).

A eficácia dos inibidores de PCSK9 em pacientes com IC também destaca a importância de abordagens terapêuticas integradas e individualizadas. A inclusão de alirocumab na terapia para pacientes com IC pode não ser justificável sem evidências claras de benefício. Portanto, futuras pesquisas devem buscar entender melhor como o alirocumab e outros inibidores de PCSK9 podem ser utilizados de forma eficaz em pacientes com insuficiência cardíaca, possivelmente em combinação com outras terapias que visem os diversos aspectos da doença (WHITE HD, et al., 2022).

Finalmente, as diretrizes clínicas atuais recomendam o uso de estatinas para pacientes com doença arterial coronariana, mas a administração de estatinas para IC sem outras indicações específicas não é rotineiramente endossada. A mesma lógica pode ser aplicada ao alirocumab, especialmente considerando a falta de benefício claro observado em estudos como o ODYSSEY OUTCOMES. A eficácia dos inibidores de PCSK9 em IC deve ser reavaliada com base em novas pesquisas e dados clínicos, e ajustes nas práticas de tratamento podem ser necessários para otimizar a abordagem para pacientes com insuficiência cardíaca (GAO F, et al., 2021).

Em resumo, enquanto o alirocumab tem mostrado ser um agente eficaz na redução de LDL-C e na prevenção de eventos cardiovasculares em muitos pacientes, seu impacto na insuficiência cardíaca permanece limitado. A complexidade da IC e a necessidade de abordagens terapêuticas multifacetadas são evidentes, e a pesquisa futura deve continuar a explorar os mecanismos subjacentes e as melhores estratégias para tratar essa condição desafiadora. O desenvolvimento de terapias mais direcionadas e a personalização dos tratamentos com base nas características específicas dos pacientes serão fundamentais para melhorar os desfechos em pacientes com insuficiência cardíaca e outros perfis de risco cardiovascular (REXHAJ E, et al., 2024).

## CONCLUSÃO

O alirocumab, um inibidor de PCSK9, destaca-se como uma inovação no tratamento da hipercolesterolemia, especialmente em pacientes que não alcançam as metas de LDL-C com estatinas. Estudos como o FOURIER e ODYSSEY OUTCOMES confirmaram sua eficácia na redução de LDL-C e na prevenção de eventos cardiovasculares em populações de alto risco. Contudo, a complexidade da insuficiência cardíaca (IC) impõe desafios únicos, que não foram completamente abordados por esses ensaios. Embora o alirocumab reduza eficazmente os níveis de LDL-C, sua eficácia em pacientes com IC mostrou-se limitada. A IC, sendo uma condição multifacetada e heterogênea, pode não responder de maneira ideal à simples redução de colesterol. Os resultados do estudo ODYSSEY OUTCOMES, assim como de outros ensaios anteriores, indicam que a redução do LDL-C isoladamente não é suficiente para alterar significativamente o curso da IC. Esses achados reforçam a necessidade de abordagens terapêuticas mais personalizadas para pacientes com IC. A integração de estratégias que considerem a complexidade da doença é essencial para melhorar os desfechos clínicos. A pesquisa contínua e o desenvolvimento de terapias que abordem múltiplos aspectos patológicos da IC são fundamentais para otimizar o tratamento e a gestão do risco cardiovascular nesses pacientes.

## REFERÊNCIAS

Rexhaj E, et al. **Effects of alirocumab on endothelial function and coronary atherosclerosis in myocardial infarction: A PACMAN-AMI randomized clinical trial substudy.** *Atherosclerosis*. 2024 May;392:117504.

Santos RD et al. **Alirocumab in Pediatric Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: A Randomized Clinical Trial.** *JAMA Pediatr*. 2024 Mar 1;178(3):283-293.

Goodman SG, et al. **Long-Term Efficacy, Safety, and Tolerability of Alirocumab in 8242 Patients Eligible for 3 to 5 Years of Placebo-Controlled Observation in the ODYSSEY OUTCOMES Trial.** *J Am Heart Assoc*. 2023 Sep 19;12(18):e029216.

Bär S, et al. **Impact of alirocumab on plaque regression and haemodynamics of non-culprit arteries in patients with acute myocardial infarction: a prespecified substudy of the PACMAN-AMI trial.** *EuroIntervention*. 2023 Jul 17;19(4).

Rrapo-Kaso E, et al. **Alirocumab and plaque volume, calf muscle blood flow, and walking performance in peripheral artery disease: A randomized clinical trial.** *Vasc Med*. 2023 Aug;28(4):282-289.

Henry P, et al. **Lipid-lowering efficacy and safety of alirocumab in a real-life setting in France: Insights from the ODYSSEY APPRISE study.** *Arch Cardiovasc Dis*. 2023 Jan;116(1):3-8.

Bruckert E, et al. **Efficacy and Safety of Alirocumab in Children and Adolescents With Homozygous Familial Hypercholesterolemia: Phase 3, Multinational Open-Label Study.** *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2022 Dec;42(12):1447-1457.

Moriarty PM, et al. **Relation of red blood cell distribution width to risk of major adverse cardiovascular events, death, and effect of alirocumab after acute coronary syndromes.** *J Clin Lipidol*. 2022 Sep-Oct;16(5):747-756.

Cefalù AB, et al. **A subgroup analysis of the ODYSSEY APPRISE study: Safety and efficacy of alirocumab in the Italian cohort.** *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2022 Nov;32(11):2638-2646.

Hagström E, et al. **Apolipoprotein B, Residual Cardiovascular Risk After Acute Coronary Syndrome, and Effects of Alirocumab.** *Circulation*. 2022 Aug 30;146(9):657-672.

Chiang CE, et al. **Alirocumab and Cardiovascular Outcomes in Patients With Previous Myocardial Infarction: Prespecified Subanalysis From ODYSSEY OUTCOMES.** *Can J Cardiol*. 2022 Oct;38(10):1542-1549.

Räber L, et al. **Effect of Alirocumab Added to High-Intensity Statin Therapy on Coronary Atherosclerosis in Patients With Acute Myocardial Infarction: The PACMAN-AMI Randomized Clinical Trial.** *JAMA*. 2022 May 10;327(18):1771-1781.

Lopes RD, et al. **Effect of Alirocumab on Incidence of Atrial Fibrillation After Acute Coronary Syndromes: Insights from the ODYSSEY OUTCOMES Trial.** *Am J Med*. 2022 Jul;135(7):915-918.

White HD, et al. **Alirocumab after acute coronary syndrome in patients with a history of heart failure.** *Eur Heart J*. 2022 Apr 19;43(16):1554-1565.

Gao F, et al. **Effect of alirocumab on coronary plaque in patients with coronary artery disease assessed by optical coherence tomography.** *Lipids Health Dis*. 2021 Sep 12;20(1):106.