


# Doença Cardiovascular Aterosclerótica, Necessidades não Satisfeitas, e Inclisiran

## *Atherosclerotic Cardiovascular Disease, Unmet Needs, and Inclisiran*

Jorge Ferreira<sup>1</sup> , Isabel Palma<sup>2</sup> , José Pereira de Moura<sup>3</sup> , Miguel Gouveia<sup>4</sup> , Ana Luísa Corte-Real<sup>5</sup> ,  
Alberto Mello e Silva<sup>6,7</sup> 

### Resumo:

A doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA) lidera as principais causas de morte e incapacidade a nível mundial, acarretando um pesado impacto económico, correspondente a 1% do produto interno bruto em Portugal. O desenvolvimento e progressão da DCVA encontra-se em estreita relação com a hipercolesterolemia, sendo que níveis elevados de C-LDL são o seu fator de risco mais importante e facilmente modificável. A redução do C-LDL provou diminuir a incidência de eventos cardiovasculares e as recomendações europeias advogam valores alvo de C-LDL de acordo com o risco cardiovascular do doente. O risco da hipercolesterolemia é cumulativo, tornando-se relevante a redução do C-LDL o mais precocemente possível.

Apesar da eficácia e segurança demonstrada pelas diversas terapêuticas hipolipemiantes existentes, no mundo real a maioria dos doentes não atinge os valores lipídicos recomendados. Várias limitações ao adequado controlo lipídico foram apontadas, nomeadamente a baixa adesão dos doentes ao tratamento.

Inclisiran é o primeiro fármaco que permite inibir a síntese de PCSK9 através do mecanismo de RNA de interferência. Com uma administração subcutânea semestral, após administração nos dias 1 e 90, possibilita uma redução do C-LDL superior a 50%, com bom perfil de segurança. A vantagem da sua longa duração de ação permitirá potencialmente contornar a baixa adesão dos doentes ao tratamento e aumentar a efetividade na redução do C-LDL, que se poderá traduzir na redução da morbi-mortalidade por DCVA e do seu elevado impacto económico.

**Palavras-chave:** Anticolesterolémicos/uso terapêutico; Aterosclerose/ tratamento farmacológico; Doenças

Cardiovasculares/tratamento farmacológico; Doenças cardiovasculares/prevenção e controlo; Hipercolesterolemia/tratamento farmacológico; RNA Interferente Pequeno/uso terapêutico.

### Abstract:

*The leading cause of death and disability worldwide are due to atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD), entailing a heavy economic impact, in Portugal corresponding to 1% of the gross domestic product. The development and progression of ASCVD are closely related to hypercholesterolaemia, with high LDL-C levels being its most important and easily modifiable risk factor. Reducing LDL-C has been shown to decrease the incidence of cardiovascular events and European recommendations advocate LDL-C target values according to the patient's cardiovascular risk. The risk of hypercholesterolaemia is cumulative, making it relevant to reduce LDL-C as early as possible.*

*Despite the efficacy and safety demonstrated by several existing lipid-lowering therapies, in the real world most patients do not achieve the recommended lipid values. Several limitations to adequate lipid control have been pointed out, namely the low adherence of patients to treatment.*

*Inclisiran is the first drug to inhibit PCSK9 synthesis through RNA small interference mechanism. With a subcutaneous administration every six months after initial and 3-month dose, it allows a LDL-C reduction higher than 50%, with a good safety profile. The advantage of its long duration of action will potentially overcome the low compliance of patients to treatment and increase the effectiveness in reducing LDL-C, which may translate into a reduction in morbidity and mortality from ASCVD and its high economic impact.*

**Keywords:** Anticholesteremic Agents/therapeutic use; Atherosclerosis/drug therapy; Cardiovascular Diseases/drug therapy; Cardiovascular Diseases/prevention & control; Hypercholesterolemia/drug therapy; RNA, Small Interfering/therapeutic use.

### Introdução

A doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA) corresponde à patologia do aparelho circulatório que tem origem

<sup>1</sup>Serviço de Cardiologia, Hospital de Santa Cruz, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Carnaxide, Portugal

<sup>2</sup>Serviço de Endocrinologia, Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal

<sup>3</sup>Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

<sup>4</sup>Católica Lisbon School of Business and Economics, Universidade Católica Portuguesa, Lisboa, Portugal

<sup>5</sup>USF Margens do Neiva, Unidade Local de Saúde do Alto Minho, Viana do Castelo, Portugal

<sup>6</sup>Serviço de Cardiologia, Grupo Luz Saúde, Portugal

<sup>7</sup>Sociedade Portuguesa de Aterosclerose, Lisboa, Portugal

na formação de lesões fibrolipídicas com aspecto de placas nas paredes arteriais.<sup>1</sup> A DCVA, que tem como manifestações clínicas principais o enfarte agudo do miocárdio (EAM) e o acidente vascular cerebral (AVC) isquémico, continua a ser a principal causa de mortalidade, de morbidade e de incapacidade globalmente e em Portugal.<sup>1-3</sup> Associa-se a custos elevados com o sistema de saúde e com perdas de produtividade equivalentes a 11% das despesas em saúde em Portugal.<sup>4</sup> É, pois, evidente que a DCVA configura um grave problema de saúde pública para o qual devemos atentar urgentemente.

Vários estudos revelaram que o colesterol LDL (C-LDL) causa de forma evidente DCVA, sendo esta associação gradativa entre o aumento de C-LDL e o risco de DCVA. O risco de DCVA é cumulativo à exposição ao C-LDL sérico, pelo que é de extrema importância a sua redução de forma precoce e consistente.<sup>1,5</sup>

O tratamento da hipercolesterolemia deve englobar uma estratégia multifatorial, existindo diversos fármacos eficazes que mostraram reduzir a DCVA.<sup>6</sup> Contudo, no mundo real os doentes continuam com um baixo controlo dos níveis de C-LDL, para o qual contribuem diversas barreiras já identificadas. Importará então refletir sobre as mesmas e quais as melhores estratégias a adotar na resolução deste problema de saúde com enorme relevância para a população, sistema de saúde e economia do país.

Inclisiran é um fármaco que se poderá revelar como uma estratégia, com um bom perfil de segurança, para contornar várias barreiras ao adequado controlo da hipercolesterolemia na população. Inclisiran permite inibir a síntese de PCSK<sup>9</sup> através do mecanismo de RNA de interferência e, com uma administração subcutânea semestral, após administração nos dias 1 e 90, é obtida uma redução do C-LDL superior a 50%.<sup>7</sup>

Este artigo tem como objetivo rever o estado do controlo da hipercolesterolemia em Portugal, recomendações existentes para o controlo da dislipidemia, os fármacos disponíveis para esta patologia, seus mecanismos de ação e eficácia, resumindo os principais dados sobre inclisiran, principais barreiras identificadas para o adequado controlo lipídico e estratégias possíveis para as ultrapassar.

## EPIDEMIOLOGIA E PATOGÉNESE DA DOENÇA CARDIOVASCULAR ATEROSCLERÓTICA

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a doença cardíaca isquémica é a principal causa de morte a nível mundial, sendo responsável pelo maior aumento de óbitos nas duas últimas décadas.<sup>8</sup> Em Portugal as doenças do aparelho circulatório continuam a liderar as causas de óbito, destacando-se a doença cerebrovascular (92,2 mortes por 100 000 indivíduos) e a doença cardíaca isquémica (63,6 mortes por 100 000 indivíduos).<sup>9</sup> Os fatores de risco associados à DCVA continuam muito prevalentes em

Portugal, nomeadamente: hipercolesterolemia, com uma prevalência de 63,3% entre os 25 e os 74 anos; excesso de peso, presente em 57% dos portugueses; hipertensão, presente em 34% dos indivíduos entre os 25 e os 74 anos; tabagismo, em 20% da população<sup>10</sup>; diabetes, com uma prevalência estimada entre os 20 e os 79 anos de 14,1%.<sup>11</sup> Na Europa a DCV causa uma perda de mais de 64 milhões de anos de vida saudáveis (DALY, *disability-adjusted life year*),<sup>12</sup> destacando-se em Portugal a doença cardíaca isquémica (1825 DALY por 100 000 pessoas) e a doença cerebrovascular (1738 DALY por 100 000 pessoas).<sup>13</sup> O impacto económico da DCVA em Portugal em 2016 foi de 1,9 mil milhões de euros, o correspondente a 11% das despesas em saúde em Portugal e a 1% do produto interno bruto, com 1,1 mil milhões de euros em custos diretos, 55% dos quais em cuidados de saúde primários, 27% em ambulatório hospitalar, 18% em internamento, e o restante em custos indiretos, sobretudo com o absentismo e a saída precoce do mercado de trabalho.<sup>4</sup>

A DCVA tem a sua génese na aterosclerose, caracterizada pela formação de lesões fibrolipídicas na parede das artérias e que está presente de forma subclínica em 63% dos adultos entre os 40 e os 54 anos.<sup>14</sup> Dependendo do território arterial afetado, o processo aterosclerótico culmina em manifestações clínicas como a morte súbita, o EAM, o AVC isquémico, a claudicação intermitente ou mesmo gangrena.<sup>15,16</sup>

A aterogénese inicia-se pela disfunção endotelial, induzida pelos fatores de risco de DCVA, e deposição de lipoproteínas ricas em colesterol que despoletam uma resposta inflamatória e o desenvolvimento do ateroma.<sup>17</sup> Ao longo do seu ciclo de vida e circulação, a mesma lipoproteína contendo apoB, constituída por colesterol (CT), triglicérides (TG), fosfolípidos e uma única molécula apoB100 possui diferentes designações de acordo com o seu conteúdo lipídico. O fígado produz a lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) que evolui para remanescente de VLDL com a remoção progressiva de TG. À medida que mais TG vão sendo removidos aumenta a sua densidade e evolui para lipoproteína de densidade intermédia (IDL) e posteriormente de baixa densidade (LDL).<sup>18</sup> Todas as lipoproteínas contendo apoB até ~70 nm de diâmetro podem atravessar a barreira endotelial, tais como as VLDL e seus remanescentes, remanescentes de quilomícrons (que contêm uma forma truncada da apoB100, a apoB<sub>48</sub>), IDL, lipoproteína(a) e LDL,<sup>1,17,19,20</sup> e ficar retidas nas células espumosas após fagocitose pelos macrófagos.<sup>21</sup>

Consequentemente, o risco de DCVA está principalmente relacionado com a concentração total de partículas circulantes contendo apoB, e o benefício clínico das terapêuticas hipolipemiantes deverá ser proporcional à redução absoluta da concentração destas lipoproteínas.<sup>18</sup> Como as LDL são as lipoproteínas contendo apoB mais abundantes

no plasma (~90%), são também o principal transportador de colesterol para a parede arterial.<sup>19,22</sup> Habitualmente, o nível de colesterol das LDL (C-LDL) correlaciona-se bem com o de apoB, mas em determinados casos como obesidade, diabetes *mellitus* (DM) ou valores de C-LDL muito baixos, os seus níveis podem subestimar o impacto de outras lipoproteínas apoB, nomeadamente das lipoproteínas remanescentes. Nestes indivíduos, o doseamento da apoB ou o cálculo do colesterol de lipoproteínas de não alta densidade (não-HDL) permite uma correlação mais precisa do risco cardiovascular do que o C-LDL.<sup>23</sup>

Não obstante, o C-LDL é o mais importante fator de risco para a DCVA e facilmente modificável,<sup>1,2</sup> existindo uma associação dose-dependente consistente entre a exposição absoluta ao C-LDL e o risco de DCVA, cujo efeito no risco é maior com o aumento da duração da exposição.<sup>1,5</sup> Níveis prolongadamente baixos de C-LDL associaram-se a um risco inferior de DCVA, e a diminuição de C-LDL, mesmo quando os seus níveis já são baixos, permitiu a redução segura do risco de DCVA sem um limiar de benefício clínico.<sup>1,24-30</sup> Por cada diminuição de 1 mmol/L (39 mg/dL) de C-LDL o risco de DCVA reduz 23% nos estudos com estatinas com uma duração média de 5 anos, 33% nos estudos observacionais prospetivos com uma duração de 12 anos e 54% nos estudos de aleatorização mendeliana com uma exposição de 52 anos.<sup>1,6</sup> Mais ainda, quando o C-LDL é reduzido abaixo de 70 mg/dL, continuamos a observar regressão significativa da aterosclerose coronária e das suas consequências clínicas.<sup>31</sup> Estas relações importantes evoluíram recentemente para o conceito de anos de colesterol - o efeito cumulativo da exposição do C-LDL em magnitude e duração. O risco de desenvolver um evento cardiovascular a longo prazo é influenciado significativamente pela exposição cumulativa ao C-LDL desde fases precoces de vida, mesmo que mais tarde com uma redução significativa dos níveis destas lipoproteínas, o referido risco venha a ser substancialmente reduzido.<sup>32</sup> Este conceito de risco cumulativo é particularmente importante nos indivíduos com hipercolesterolemia familiar (HF) por estarem expostos a níveis mais elevados de C-LDL desde o nascimento.

## TERAPÊUTICAS E RECOMENDAÇÕES PARA O CONTROLO DA HIPERCOLESTEROLEMIA

Para o controlo da hipercolesterolemia é essencial uma abordagem multifatorial, combinando estratégias de mudança de estilos de vida e terapêutica farmacológica.

Quanto à intervenção no estilo de vida, destacam-se a implementação de uma dieta alimentar pobre em gorduras saturadas, rica em fibras, frutas, legumes e vegetais, com baixo teor de sal, reduzir o peso corporal excessivo, reduzir a ingestão de álcool, aumentar a atividade física habitual e cessar o consumo tabágico.<sup>33</sup>

Para o tratamento da dislipidemia e obtenção dos valores alvo de C-LDL estão disponíveis várias classes farmacológicas com mecanismos de ação complementares (Tabela 1).<sup>6</sup>

As estatinas são a pedra angular do tratamento da hipercolesterolemia. Inibem competitivamente a 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA redutase diminuindo a síntese hepática de colesterol com consequente aumento da expressão dos recetores LDL na superfície do hepatócito e aumento da *clearance* destas lipoproteínas. A terapêutica intensiva com atorvastatina 40/80 mg ou rosuvastatina 20/40 mg pode reduzir o C-LDL em mais de 50%.<sup>6</sup>

Numerosos ensaios clínicos controlados com placebo, que incluíram cerca de 170 mil indivíduos com e sem DCVA estabelecida, reduziram consistentemente os eventos cardiovasculares (CV) ateroscleróticos fatais e não fatais, independentemente da idade e do sexo.<sup>34</sup> As estatinas são fármacos seguros, podendo raramente associar-se a miopatia com elevação da creatinofosfoquinase sérica (0,01% ao ano), lesão hepática e de DM *de novo* em doentes com predisposição para tal (0,1% a 0,2% ao ano).<sup>30</sup> Apesar desta elevada relação benefício/risco, existe uma opinião pública generalizada que as estatinas condicionam sintomas musculoesqueléticos inespecíficos, o que contribui para uma taxa elevada de intolerância (9,1%), efeito nocebo, e interrupção destes agentes na prática clínica diária.<sup>35</sup>

A ezetimiba reduz seletivamente a absorção do colesterol por inibição do transportador de esteróis *Niemann-Pick C1-Like 1 protein* e em monoterapia diminui o C-LDL em cerca de 18%.<sup>36</sup> Uma metanálise com 7 estudos da ezetimiba *versus* controlo com 31 048 doentes mostrou uma redução significativa de 13,5% no risco de EAM (RR 0,865; IC 95% 0,801 a 0,934) e de 16% no de AVC (0,840; 0,744

**Tabela 1:** Eficácia na redução de C-LDL com as terapêuticas hipolipemiantes isoladas ou em combinação.

Tratamento	Redução média do C-LDL
Estatina intensidade moderada	≈ 30%
Estatina intensidade elevada	≈ 50%
Ezetimiba	≈ 18%
Inibidor da PCSK9	≈ 60%
Estatina intensidade elevada + Ezetimiba	≈ 65%
Estatina intensidade elevada + Inibidor da PCSK9	≈ 75%
Estatina intensidade elevada + Ezetimiba + Inibidor da PCSK9	≈ 85%

C-LDL - colesterol de lipoproteínas de baixa densidade; PCSK9 - pró-proteína convertase subtilisina quexina tipo 9.

a 0,949), mas não no de morte CV (0,958; 0,879 a 1,044). Estes resultados mimetizam os achados do estudo de maior dimensão *Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial* (IMPROVE-IT).<sup>37</sup> A hepatotoxicidade associada à terapêutica com ezetimiba é muito rara e esta não parece condicionar sintomas musculares.<sup>38</sup>

Os inibidores da pró-proteína convertase subtilisina quexina tipo 9 (iPCSK9), dos quais os anticorpos monoclonais alirocumab e evolocumab foram os primeiros a serem aprovados pelas autoridades regulamentares, reduzem o C-LDL em cerca de 60%.<sup>39-41</sup> Os iPCSK9 atuam impedindo a destruição dos recetores do C-LDL nos lisossomas induzida pela PCSK9, o que permite a sua reciclagem para a superfície do hepatócito. Uma meta-análise com 28 estudos de comparação de iPCSK9 com placebo e 62.281 participantes, em que os estudos *Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk* (FOURIER) e *Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab* (ODYSSEY-OUTCOMES) contribuíram com a maioria dos doentes, mostrou uma redução significativa de eventos CV (0,83; 0,78 a 0,87).<sup>39,40,42</sup> Não se observaram diferenças no risco de morte CV (0,94; 0,83-1,07). No entanto, a exposição mais prolongada ao iPCSK9 no *FOURIER Open Label Extension* mostrou uma redução significativa de 23% no risco de morte CV (HR 0,77; IC 95% 0,60-0,99).<sup>43</sup> A terapêutica com iPCSK9 pode originar reação no local da injeção (2 a 4%), geralmente ligeira, e não se associou a maior risco de toxicidade hepática, muscular ou diabetes *de novo*.<sup>42</sup>

As resinas sequestrantes de ácidos biliares permitem uma redução do C-LDL, na sua dose máxima, de aproximadamente 18%-25%, contudo os seus efeitos adversos gastrointestinais limitaram muito a sua utilidade prática.<sup>2,33</sup> Os fibratos têm como finalidade a diminuição dos triglicéridos e não estão recomendados na prevenção da DCVA, podendo ser considerados nos indivíduos tratados com estatinas e cujos alvos de c-LDL foram atingidos, mas que mantêm valores de triglicéridos superiores a 200 mg/dL. Os óleos de peixe são muito ricos em ácidos gordos poli-insaturados ómega-3 e, em doses terapêuticas, permitem a redução dos triglicéridos, podendo ser considerados (eicosapente de etilo) em doentes de alto ou muito alto risco com triglicéridos superiores a 135 mg/dL, apesar da terapêutica com estatinas e alterações do estilo de vida.<sup>2</sup>

As *guidelines* da European Society of Cardiology (ESC) de 2021 para a prevenção CV recomendam a implementação de medidas de estilo de vida saudável e intensificação gradual da terapêutica hipolipemiente com estatinas, ezetimiba e iPCSK9 para o atingimento dos alvos terapêuticos.<sup>2</sup> Não obstante esta abordagem terapêutica, os alvos lipídicos permanecem inalterados face às *guidelines* da ESC e da European Atherosclerosis Society de 2019<sup>6</sup> para as dislipidemias, fixados para o C-LDL em <55 mg/dL nos indivíduos de risco muito elevado, <70 mg/dL nos de risco elevado, e uma redução  $\geq$  50% no C-LDL, pelo que deve ser prescrita terapêutica redutora de lípidos de alta

intensidade.<sup>44</sup> Os doentes com HF são considerados de risco CV elevado ou muito elevado na presença de outro fator de risco CV *major*.<sup>2</sup>

Apesar da eficácia demonstrada pelas estatinas e ezetimiba na redução do C-LDL e do risco de DCVA a longo prazo, um grande número de doentes não atinge os alvos terapêuticos recomendados. A introdução dos anticorpos monoclonais iPCSK9 é um marco no tratamento da hipercolesterolemia, pois a sua administração leva a reduções na concentração de C-LDL sem precedentes, sendo, no entanto, a sua utilização em Portugal residual, o que nos obriga a analisar criticamente a efetividade na prática clínica e a integrar a inovação.

## CONTROLO DA HIPERCOLESTEROLEMIA NO MUNDO REAL

Apesar das recomendações de controlo lipídico serem claras, os estudos nacionais e internacionais têm sido reiteradamente desanimadores.

O estudo *European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events V da ESC-EURObservational Registry Programme* (ESC-EORP EUROASPIRE V) realizado em 2016-2017 em 27 países europeus, que incluiu 8261 doentes que tiveram alta hospitalar após síndrome coronária aguda ou procedimento de revascularização coronário, mostrou que 71% tinham o C-LDL acima do alvo ( $\geq$ 70 mg/dL) recomendado pelas *guidelines* da ESC contemporâneas, metade dos doentes não foram medicados com estatina de intensidade elevada e 16% não receberam qualquer terapêutica hipolipemiente.<sup>45</sup> Mais recentemente, o estudo *EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care* (DA VINCI), realizado entre junho de 2017 e novembro de 2018 numa população de 18 países europeus medicada com terapêutica hipolipemiente em diferentes contextos clínicos, mostrou que apenas 54% dos indivíduos atingiu os valores de C-LDL recomendados pelas *guidelines* da ESC de 2016, e só 33% atingiu o objetivo do C-LDL baseado no risco pelas *guidelines* de 2019.<sup>46</sup> Os dados do registo Francês de HF, relativos a 781 doentes com diagnóstico clínico (*Dutch Lipid Clinic Network score*  $\geq$  6) ou genético entre Novembro 2015 e Março 2018, revelaram que apenas 48% destes doentes estavam medicados com uma estatina. O valor médio do C-LDL era de  $144 \pm 75$  mg/dL sob estatina de intensidade elevada e  $223 \pm 85$  mg/dL naqueles sem terapêutica hipolipemiente.<sup>47</sup>

O *Dyslipidemia International Study* (DYSIS) realizado entre Abril de 2008 e Fevereiro de 2009 em 12 países europeus, incluiu 916 doentes tratados com estatinas em Portugal e revelou que na nossa população 62,9% dos indivíduos não apresentava o valor recomendado de C-LDL.<sup>48</sup> No estudo epidemiológico observacional transversal Prevalência de Fatores de Risco Cardiovascular na População Portuguesa (eCOR) efetuado em 5 regiões de



Portugal Continental entre 2012 e 2014, 31,5% dos participantes apresentavam C-LDL  $\geq$  160 mg/dL mesmo estando 71,4% sob terapêutica hipolipemiante.<sup>49</sup> O estudo DISparidade de GÉNERO na abordagem dos LÍPIDOS (DISGEN-LIPID), conduzido em Portugal entre Novembro de 2014 e Novembro de 2015, incluiu 368 indivíduos maioritariamente de risco CV elevado e muito elevado sob terapêutica hipolipemiante e revelou que apenas 44% atingiu C-LDL < 100 mg/dL. A proporção de doentes com doença vascular ou diabetes que atingiu o valor alvo < 70 mg/dL foi de 47%.<sup>50</sup> Os dados contemporâneos do mundo real dos cuidados de saúde primários provenientes do estudo *Lipid Management in Portugal* (LATINO) são ainda mais preocupantes. Apenas atingiram o alvo recomendado do C-LDL 7% das pessoas com risco CV elevado, 3% das com risco CV muito elevado e 5% das com DCVA estabelecida, apesar de 71% estarem sob tratamento hipolipemiante.<sup>51,52</sup> O panorama da HF no nosso país também não é muito diferente da realidade europeia e mundial, com apenas 3,8% dos doentes com diagnóstico genético, para uma prevalência estimada de 1 caso/500 indivíduos.<sup>53</sup>

O evidente descontrolo do C-LDL nas populações de risco gera uma necessidade de otimizar a translação do conhecimento para a prática clínica diária e de outras intervenções para a prevenção de eventos cardiovasculares. É imperativo atingir e manter os alvos de C-LDL ao longo do tempo.

Estão identificadas várias barreiras ao adequado controlo lipídico, destacando-se relativamente ao doente a baixa adesão ao tratamento,<sup>50,54-56</sup> a relutância em aceitar a terapêutica de alta intensidade,<sup>46</sup> a preocupação com os efeitos adversos dos fármacos<sup>46,57</sup> como as reações adversas musculares das estatinas,<sup>46</sup> a parca literacia em saúde existente em Portugal,<sup>58</sup> a contrainformação, e a preocupação com o custo do fármaco, ampliada pelas baixas taxas de participação (37% no caso da terapêutica hipolipemiante, em comparação com 90% para os anti-diabéticos não insulínicos e 69% para os anti-hipertensores). Por parte do médico, aponta-se a inércia terapêutica, com o uso farmacológico em dose subótima e a não intensificação da terapêutica (estratégia *fire and forget*),<sup>50,56,57,59</sup> a necessidade de atualização contínua das recomendações,<sup>46</sup> e a inadequada comunicação entre médicos e doentes.<sup>57</sup> Quanto aos fármacos mais recentes, um dos entraves apresenta-se no custo elevado do iPCSK9. Apesar das *guidelines* da ESC definirem quais os doentes que devem receber um iPCSK9 com base na evidência científica, o seu acesso em Portugal está muito limitado por critérios cegos, olhando para custos e ignorando os benefícios. Para superar as barreiras mencionadas poderiam ser desenvolvidas algumas estratégias, tais como melhorar a educação para a saúde de toda a população, tentar combater a contrainformação que gera o efeito *nocebo* e envolver os profissionais de saúde na promoção da adesão ao tratamento.

A própria doença, ao ser “silenciosa” durante um longo período de tempo, “não se vê e não se sente”, limita o seu diagnóstico à realização de um estudo analítico e/ou imagiológico (*score* de cálcio coronário, doppler carotídeo, entre outros) e propicia a desvalorização sistemática pelos doentes e profissionais de saúde.

É igualmente necessário o contínuo desenvolvimento de terapêuticas inovadoras que permitam manter ou melhorar a eficácia das existentes, mas com maior efetividade no controlo lipídico.

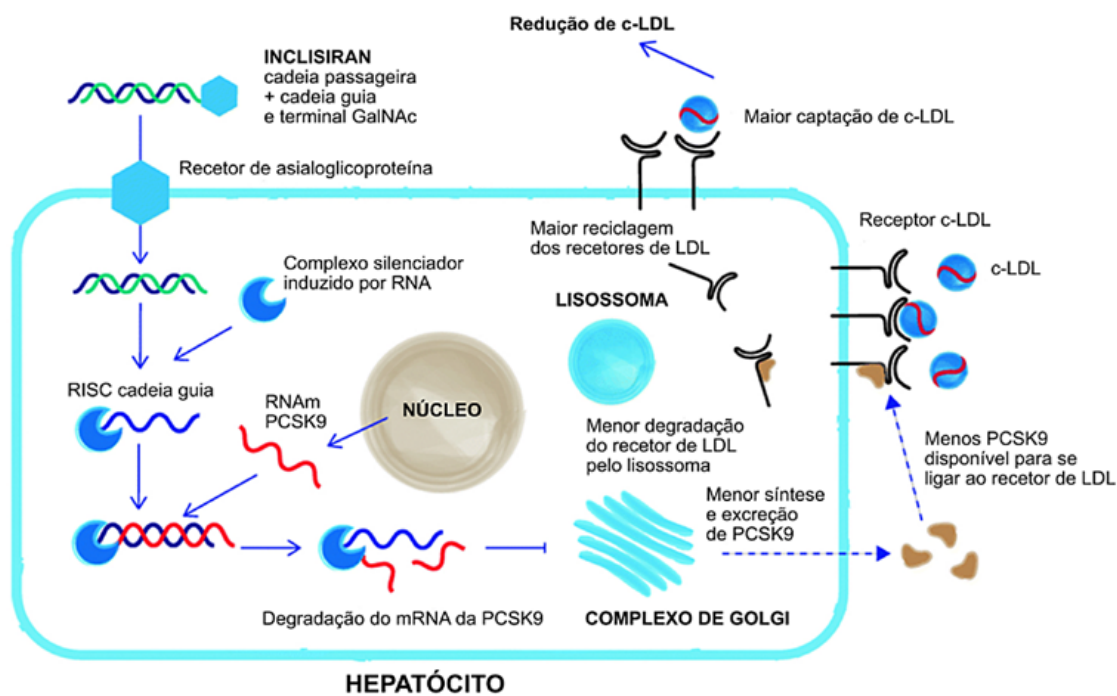
### INCLISIRAN: UM NOVO PARADIGMA NO TRATAMENTO DA HIPERCOLESTEROLEMIA

Inclisiran é o primeiro fármaco que tem por alvo diminuir a síntese de PCSK9. É uma molécula sintética de ácido ribonucleico de interferência (*small interfering RNA*, siRNA),<sup>60</sup> de cadeia dupla, com 44 nucleótidos conjugada com um complexo ternário de N-acetilgalactosamina, que orienta a sua captação pelo hepatócito através dos recetores asialoglicoproteicos após administração subcutânea.<sup>60</sup> Inclisiran liga-se ao complexo intracelular *RNA-induced silencing complex* (RISC) e ativa a clivagem do RNA mensageiro que codifica para a PCSK9 (Fig. 1). A inibição da produção da PCSK9 diminui a sinalização dos recetores LDL para degradação lisossômica, aumentando a sua densidade à superfície do hepatócito. Apesar do seu tempo de semi-vida plasmática curto (9,6 horas), apresenta uma longa duração de ação compatível com a administração semestral.<sup>60</sup>

Inclisiran administrado na dose de 300 mg por via subcutânea (SC) nos dias 1 e 90 e, posteriormente, a cada seis meses reduziu o C-LDL em 51% vs placebo 60 dias após a última administração, em 3660 doentes, 73% medicados com estatina de intensidade elevada e 14% com ezetimiba, incluídos nos estudos ORION-9, ORION-10 e ORION-11 (Tabela 2).<sup>7</sup> Observaram-se reduções de 37% no CT, 10% nos TG, 41% na ApoB e 21% na Lp(a) e um aumento de 5,2% no C-HDL.<sup>7,61</sup>

A utilização de inclisiran revelou-se segura nos estudos controlados com placebo já concluídos, com uma incidência de efeitos adversos, de efeitos adversos graves e de toxicidade hepática ou muscular sobreponível à do placebo. A administração de inclisiran por via SC pode originar uma reação local, como eritema ou tumefação, geralmente ligeira, com uma incidência que variou entre 2,1% e 10,4%.<sup>7,61</sup>

Estão em curso 2 grandes ensaios clínicos para avaliar o impacto de inclisiran na redução de eventos CV (Tabela 2). No entanto, uma análise conjunta recente dos estudos de Fase III ORION-9, -10 e -11 durante 18 meses revelou que a adição de inclisiran às terapêuticas hipolipemiantes de base foi associada a uma probabilidade 26% menor de eventos CV *major* [OR (IC 95%): 0,74 (0,58, 0,94)] e a uma tendência favorável de menor risco de EAM fatal e não fatal em comparação com placebo.<sup>63</sup>



**GalNAc:** Complexo ternário de N-acetilgalactosamina; **c-LDL:** Colesterol de lipoproteínas de baixa densidade; **PCSK9:** Pró-proteína convertase subtilisina quexina tipo 9; **RNA:** Ácido ribonucleico; **mRNA:** RNA mensageiro.

**Figura 1:** Mecanismo de ação de inclisiran.

Adaptado de: Sinning D, et al. Low-density Lipoprotein-Cholesterol Lowering Strategies for Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Focus on siRNA Treatment Targeting PCSK9 (Inclisiran). *Curr Cardiol Rep.* 2020;22:176.<sup>62</sup>

A Agência Europeia do Medicamento (EMA) aprovou inclisiran em dezembro de 2020 para o tratamento de adultos com hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica e não familiar) ou dislipidemia mista, em combinação com uma estatina ou uma estatina associada a outras terapêuticas hipolipemiantes, em doentes que não atingem os valores recomendados de C-LDL com a dose máxima tolerada de estatina, ou isoladamente ou em combinação com outras terapêuticas hipolipemiantes em doentes intolerantes a estatinas, ou nos quais as estatinas estejam contra-indicadas.<sup>64</sup>

Tendo em conta as necessidades não satisfeitas na gestão da terapêutica da dislipidemia, a eficácia a não se transpor para a efetividade no mundo real, inclisiran poderá fazer parte da mudança necessária. Este fármaco parece representar a oportunidade que sempre esperamos para o real controlo lipídico dos nossos doentes a longo prazo, e dos seus benefícios na prevenção e controlo da DCVA. A sua administração bianual, com uma longa duração do seu efeito e com efeitos adversos similares ao placebo, permitirá não só vencer a barreira persistente da baixa adesão dos doentes ao plano terapêutico como também manter níveis estáveis e controlados de C-LDL a longo prazo.

Contudo, esta perspetiva otimista que inclisiran traz para a dislipidemia poderá ter outro desfecho. De forma similar ao que aconteceu com os anticorpos monoclonais

iPCSK9, as restrições ao seu uso de forma generalizada na população além do indicado por estudos de custo-efetividade poderão impedir a transposição para o mundo real da sua elevada eficácia e promissora efetividade.

## Conclusão

A DCVA, sendo a principal causa de mortalidade, morbidade e incapacidade não só a nível mundial, mas também em Portugal, acarreta um elevado custo económico para o sistema de saúde, o que aliado à perda de produtividade, representa um grave problema de saúde pública.

Numerosos estudos epidemiológicos, clínicos e genéticos geraram evidência extensa que o C-LDL causa inequivocamente DCVA. O benefício na redução de DCVA fatal e não fatal é independente do tipo de estratégia usada para redução do C-LDL, é tanto maior quanto mais prolongada for a exposição a níveis mais baixos de C-LDL e não existe um limiar a partir do qual cesse o benefício de o reduzir. O risco associado ao C-LDL é cumulativo e gerou o conceito de anos de colesterol, que atesta a importância da sua redução o mais precocemente possível. A HF, pelos níveis elevados de C-LDL presentes desde a infância, é o paradigma deste conceito.

As terapêuticas disponíveis na prática clínica para reduzir o C-LDL, as estatinas, a ezetimiba e os anticorpos monoclonais iPCSK9, são eficazes, seguras e demonstraram reduzir a DCVA. A combinação dos três agentes gera uma redução no

**Tabela 2:** Ensaios clínicos do programa de desenvolvimento clínico de inclisiran.

Ensaio Clínico	Duração	População	Estado
<b>Estudos de Suporte Fase I</b>			
ORION-7	180 dias	Compromisso renal; N = 31	Completo
<b>Estudos de Suporte Fase II</b>			
ORION-1	360 dias	DCVA, em risco de DCVA, ou HF heterozigótica; N = 501	Completo
ORION-2	300 dias	HF homozigótica; N = 4	Completo
<b>Estudos Principais de Fase III</b>			
ORION-5	2 anos	HF homozigótica; N = 60	Completo
ORION-9	540 dias	HF heterozigótica; N = 482	Completo
ORION-10	540 dias	DCVA N = 1.561, EUA	Completo
ORION-11	540 dias	DCVA ou em risco de DCVA N = 1.617, EU	Completo
ORION-13	2 anos	HF homozigótica dos 12 aos 17 anos; N = 12	Recrutamento
ORION-16	2 anos	HF heterozigótica dos 12 aos 17 anos; N = 150	Recrutamento
VICTORION-INITIATE	330 dias	DCVA; N = 444	Recrutamento
VICTORION-INCEPTION	330 dias	SCA há menos de 5 semanas; N = 384	Recrutamento
<b>Estudos de Extensão Fase III</b>			
ORION-3 (Extensão do ORION-1)	4 anos	DCVA, em risco de DCVA ou HF heterozigótica N = 382	Completo
ORION-8 (Extensão dos ORION-9/-10/-11)	3 anos	DCVA, em risco de DCVA ou HF heterozigótica e homozigótica; N = 3275	Em curso
<b>Estudos de Eventos CV Fase III</b>			
ORION-4	5 anos	DCVA (morte por DC, EAM, AVC isquémico ou revascularização coronária urgente) N = 15.000	Recrutamento
VICTORION-2 PREVENT	6 anos	DCVA (morte CV, EAM ou AVC isquémico) N = 15.000	Recrutamento

Atualizado a partir de: Scicchitano P, et al. Inclisiran in lipid management: A Literature overview and future perspectives. *Biomed Pharmacother.* 2021;143:112227.60  
 AVC - acidente vascular cerebral; C-LDL - colesterol de lipoproteínas de baixa densidade; DC - doença coronária; CV - doença cardiovascular; DCVA - doença cardiovascular aterosclerótica; EAM - enfarte agudo do miocárdio; EU - Europa; EUA - Estados Unidos da América; HF - hipercolesterolemia familiar; SCA - síndrome coronária aguda

C-LDL que atinge os 85%, mas o controlo deste fator de risco é claramente insuficiente a nível global e também em Portugal. Estão identificados fatores relacionados com o doente, com o médico e com o tratamento que justificam a escassa translação da evidência científica para o mundo real. Para além da inércia terapêutica por parte do médico e do custo elevado dos iPCSK9, a deficiente adesão ao tratamento pelo doente é um fator crítico para a efetividade daquelas terapêuticas.

Inclisiran atua por inibição da síntese da PCSK9 através do mecanismo de RNA de interferência. Tem uma eficácia e segurança sobreponível à dos anticorpos monoclonais iPCSK9, mas a grande vantagem de possuir um efeito prolongado que permite a sua administração a cada 6 meses por via SC. Neste sentido, inclisiran poderá ter um papel inovador e determinante na eliminação potencial da deficiente adesão ao tratamento com as terapêuticas convencionais e aumentar a efetividade na redução do C-LDL. Admitindo que, otimizando as terapêuticas disponíveis e introduzindo os novos agentes, será possível reduzir, de forma sustentada, o C-LDL em cerca de 50% de

uma parte significativa da população, seriam esperadas reduções substanciais de morbi-mortalidade e custos económicos, justificando-se assim políticas de saúde inovadoras. ■

#### Declaração de Contribuição

JF, IP, JPM, MG, ALCR, AMS – Desenho do manuscrito, escrita do artigo, revisão de versões, revisão crítica de conteúdo e aprovação da versão final.

Todos os autores aprovaram a versão final a ser submetida.

#### Contributorship Statement

JF, IP, JPM, MG, ALCR, AMS - Design of the manuscript, writing of the article, revision of versions, critical revision of content and approval of the final version.

All authors approved the final draft.

#### Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte Financeiro: Este manuscrito foi preparado com o apoio de medical writing de Ana Corte-Real da MTG, suportado financeiramente pela Novartis Farma Portugal.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

### Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Support: This manuscript was prepared with the support of medical writing by Ana Corte-Real of MTG, financially supported by Novartis Farma Portugal.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPMI 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPMI Journal 2023. Re-use permitted under CC BY. No commercial re-use.

### Correspondence / Correspondência:

Ana Luisa Corte-Real - academic+anacortereal@mtg.pt

USF Margens do Neiva, Unidade Local de Saúde do Alto Minho, Viana do Castelo, Portugal

Rua do Alambique, 58, 4905-072 - Barroselas

Recebido / Received: 2023/05/24

Aceite / Accepted: 2023/08/31

Publicado / Published: 2023/01/15

### REFERÊNCIAS

1. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38:2459-72. doi: 10.1093/eurheartj/ehx144.
2. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42:3227-337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484. Erratum in: *Eur Heart J*. 2022;43:4468.
3. GBD 2016 Mortality Collaborators. Global, regional, and national under-5 mortality, adult mortality, age-specific mortality, and life expectancy, 1970-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390:1084-150. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31833-0.
4. Costa J, Alarcão J, Amaral-Silva A, Araújo F, Ascensão R, Caldeira D, et al. Atherosclerosis: The cost of illness in Portugal. *Rev Port Cardiol*. 2021;40:409-19. doi: 10.1016/j.rpece.2020.08.003.
5. Emerging Risk Factors Collaboration; Di Angelantonio E, Gao P, Pennells L, Kaptoge S, Caslake M, et al. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA*. 2012;307:2499-506. doi: 10.1001/jama.2012.6571.
6. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41:111-88. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
7. Khan SA, Naz A, Qamar Masood M, Shah R. Meta-analysis of inclisiran for the treatment of hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2020;134:69-73. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.08.018.
8. Global health estimates: Leading causes of death. [accessed Jan 2022] Available at: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-leading-causes-of-death>.
9. Instituto Nacional de Estatística. Portal do INE. [accessed Jan 2022] Available at: [https://www.ine.pt/xportal/xmain?xid=INE&xpgid=ine\\_destaques&DESTAQUESdest\\_boui=594417880&DESTAQUEStema=55538&DESTAQUESmodo=2](https://www.ine.pt/xportal/xmain?xid=INE&xpgid=ine_destaques&DESTAQUESdest_boui=594417880&DESTAQUEStema=55538&DESTAQUESmodo=2).
10. INSA. Conheça o retrato da saúde em Portugal 2018 - INSA. [accessed Jan 2022] Available at: <https://www.insa.min-saude.pt/conheca-o-retrato-da-saude-em-portugal-2018/>.
11. Observatório Nacional da Diabetes. Relatório do Observatório Nacional da Diabetes - APDP. [accessed Jan 2022] Available at: <https://apdp.pt/3d-flip-book/relatorio-do-observatorio-nacional-da-diabetes/>.
12. Timmis A, Townsend N, Gale C, Grobbee R, Maniadakis N, Flather M, et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2017. *Eur Heart J*. 2018;39:508-79. doi: 10.1093/eurheartj/ehx628.
13. World Health Organization. Global health estimates: Leading causes of DALYs. [accessed Jan 2022] Available at: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/global-health-estimates-leading-causes-of-dalys>.
14. Fernández-Friera L, Peñalvo JL, Fernández-Ortiz A, Ibañez B, López-Melgar B, Laclaustra M, et al. Prevalence, Vascular Distribution, and Multiteritorial Extent of Subclinical Atherosclerosis in a Middle-Aged Cohort: The PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) Study. *Circulation*. 2015;131:2104-13. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014310.
15. Wadström BN, Wulff AB, Pedersen KM, Jensen GB, Nordestgaard BG. Elevated remnant cholesterol increases the risk of peripheral artery disease, myocardial infarction, and ischaemic stroke: a cohort-based study. *Eur Heart J*. 2022;43:3258-69. doi: 10.1093/eurheartj/ehab705.
16. Herrington W, Lacey B, Sherliker P, Armitage J, Lewington S. Epidemiology of Atherosclerosis and the Potential to Reduce the Global Burden of Atherothrombotic Disease. *Circ Res*. 2016;118:535-46. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.307611.
17. Tabas I, Williams KJ, Borén J. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications. *Circulation*. 2007;116:1832-44. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.676890.
18. Ference BA, Kastelein JJP, Catapano AL. Lipids and Lipoproteins in 2020. *JAMA*. 2020;324:595-6. doi: 10.1001/jama.2020.5685.
19. Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, Packard CJ, Bentzon JF, Binder CJ, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2020;41:2313-30. doi: 10.1093/eurheartj/ehz962.
20. Sociedade Portuguesa de Aterosclerose. Manual de lípidos. Lisboa: Cultura Editora; 2021.
21. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41:407-77. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
22. Mundi S, Massaro M, Scoditti E, Carluccio MA, van Hinsbergh VWM, Iruela-Arispe ML, et al. Endothelial permeability, LDL deposition, and cardiovascular risk factors—a review. *Cardiovasc Res*. 2018;114:35-52. doi: 10.1093/cvr/cvx226.
23. Tokgözoğlu L, Libby P. The dawn of a new era of targeted lipid-lowering therapies. *Eur Heart J*. 2022;43:3198-208. doi: 10.1093/eurheartj/ehab841.
24. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267-78. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67394-1.
25. Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahajan N, Mirowska KK, Mewada A, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:2631-9. doi: 10.1016/j.jacc.2012.09.017.
26. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, et al. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2016;316:1289-97. doi: 10.1001/jama.2016.13985.
27. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2006;354:1264-72. doi: 10.1056/NEJMoa054013.
28. Giugliano RP, Sabatine MS, Ott BR. Cognitive function in a randomized trial of evolocumab. *N Engl J Med*. 2017;377:1997. doi: 10.1056/



- NEJMc1712102.
29. Ray KK, Ginsberg HN, Davidson MH, Pordy R, Bessac L, Minini P, et al. CP: Reductions in Atherogenic Lipids and Major Cardiovascular Events: A Pooled Analysis of 10 ODYSSEY Trials Comparing Alirocumab With Control. *Circulation*. 2016;134:1931-43. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024604.
  30. Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*. 2016;388:2532-61. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31357-5.
  31. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, Chapman MJ, Erbel RM, Libby P, Raichlen JS, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med*. 2011;365:2078-87. doi: 10.1056/NEJMoa1110874.
  32. Shapiro MD, Bhatt DL. "Cholesterol-Years" for ASCVD Risk Prediction and Treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:1517-20. doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.004.
  33. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41:111-88. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
  34. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670-81. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
  35. Bytyçi I, Penson PE, Mikhailidis DP, Wong ND, Hernandez AV, Sahebkar A, et al. Prevalence of statin intolerance: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2022;43:3213-23. doi: 10.1093/eurheartj/ehac015.
  36. Pandor A, Ara RM, Tumor I, Wilkinson AJ, Paisley S, Duenas A, et al. Ezetimibe monotherapy for cholesterol lowering in 2,722 people: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Intern Med*. 2009;265:568-80. doi: 10.1111/j.1365-2796.2008.02062.x.
  37. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:2387-97. doi: 10.1056/NEJMoa1410489.
  38. Savarese G, De Ferrari GM, Rosano GM, Perrone-Filardi P. Safety and efficacy of ezetimibe: A meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2015;201:247-52. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.08.103.
  39. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1713-22. doi: 10.1056/NEJMoa1615664.
  40. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379:2097-107. doi: 10.1056/NEJMoa1801174.
  41. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Aversa M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;372:1489-99. doi: 10.1056/NEJMoa1501031.
  42. Casula M, Olmastroni E, Boccalari MT, Tragni E, Pirillo A, Catapano AL. Cardiovascular events with PCSK9 inhibitors: an updated meta-analysis of randomised controlled trials. *Pharmacol Res*. 2019;143:143-50. doi: 10.1016/j.phrs.2019.03.021.
  43. O'Donoghue ML, Giugliano RP, Wiviott SD, Atar D, Keech A, Kuder JF, et al. Long-Term Evolocumab in Patients With Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2022;146:1109-19. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061620.
  44. Ray KK, Ference BA, Séverin T, Blom D, Nicholls SJ, Shiba MH, et al. World Heart Federation Cholesterol Roadmap 2022. *Glob Heart*. 2022;17:75. doi: 10.5334/gh.1154.
  45. De Backer G, Jankowski P, Kotseva K, Mirrakhimov E, Reiner Ž, Rydén L, et al. Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: Results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in 27 countries. *Atherosclerosis*. 2019;285:135-46. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.03.014.
  46. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, Giovvas P, Bray S, Kiru G, et al. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28:1279-89. doi: 10.1093/eurjpc/zwaa047.
  47. Béliard S, Boccara F, Cariou B, Carrié A, Collet X, Farnier M, et al. High burden of recurrent cardiovascular events in heterozygous familial hypercholesterolemia: The French Familial Hypercholesterolemia Registry. *Atherosclerosis*. 2018;277:334-40. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.010.
  48. da Silva PM, Cardoso SM; Investigadores do Estudo DYSIS Portugal. Persistent lipid abnormalities in patients treated with statins: Portuguese results of the Dyslipidemia International Study (DYSIS). *Rev Port Cardiol*. 2011;30:47-63.
  49. Bourbon M, Alves AC, Rato Q. Prevalência de fatores de risco cardiovascular na população portuguesa: Relatório estudo e\_COR. (2019).
  50. da Silva PM, Aguiar C, Morais J; DISGEN-LIPID study Investigators. Suboptimal lipid levels in clinical practice among Portuguese adults with dyslipidemia under lipid-lowering therapy: Data from the DISGEN-LIPID study. *Rev Port Cardiol*. 2019;38:559-69. doi: 10.1016/j.repc.2019.02.009.
  51. Gavina C. Cardiovascular risk profile in Portugal: evidence from a large population-based cohort. *Eur Heart J*. 2012;42:ehab724-2480.
  52. Gavina C, Carvalho DS, Pardo M, Afonso-Silva M, Grangeia D, Dinis-Oliveira RJ, et al. Cardiovascular Risk Profile and Lipid Management in the Population-Based Cohort Study LATINO: 20 Years of Real-World Data. *J Clin Med*. 2022;11:6825. doi: 10.3390/jcm11226825.
  53. Santos RD, Bourbon M, Alonso R, Cuevas A, Vasques-Cardenas NA, Pereira AC, et al. Clinical and molecular aspects of familial hypercholesterolemia in Ibero-American countries. *J Clin Lipidol*. 2017;11:160-6. doi: 10.1016/j.jacl.2016.11.004.
  54. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation*. 2009;119:3028-35. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.768986.
  55. Kini V, Ho PM. Interventions to Improve Medication Adherence: A Review. *JAMA*. 2018 Dec 18;320(23):2461-73. doi: 10.1001/jama.2018.19271.
  56. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, Rydén L, Hoes A, Grobbee D, et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26:824-35. doi: 10.1177/2047487318825350.
  57. Mello e Silva A. Heaven can wait... for lipid control in very high cardiovascular risk patients. *Rev Port Cardiol*. 2021;40:649-51. doi: 10.1016/j.repce.2021.08.005.
  58. Pedro AR, Amaral O, Escoval A. Literacia em saúde, dos dados à ação: tradução, validação e aplicação do European Health Literacy Survey em Portugal. *Rev Port Saúde Pública*. 2016; 34:259-75.
  59. Galve E, Cordero A, Cequier A, Ruiz E, González-Juanatey JR. Degree of Lipid Control in Patients With Coronary Heart Disease and Measures Adopted by Physicians. REPAR Study. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:931-8. doi: 10.1016/j.rec.2016.02.012.
  60. Scicchitano P, Milo M, Mallamaci R, De Palo M, Caldarella P, Massari F, et al. Inclisiran in lipid management: A Literature overview and future perspectives. *Biomed Pharmacother*. 2021;143:112227. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112227.
  61. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2020;382:1507-19. doi: 10.1056/NEJMoa1912387.
  62. Sinning D, Landmesser U. Low-density Lipoprotein-Cholesterol Lowering Strategies for Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Focus on siRNA Treatment Targeting PCSK9 (Inclisiran). *Curr Cardiol Rep*. 2020;22:176. doi: 10.1007/s11886-020-01427-6.
  63. Ray KK, Raal FJ, Kallend DG, Jaros MJ, Koenig W, Leiter LA, et al. Inclisiran and cardiovascular events: a patient-level analysis of phase III trials. *Eur Heart J*. 2023;44:129-38. doi: 10.1093/eurheartj/ehac594.
  64. Team R. Reimbursement Team. Inclisiran (Leqvio). *Can J Health Technol*. 2022 (in press). doi: 10.51731/cjht.2022.272 (2022).