EFICÁCIA DO EVINACUMABE NO TRATAMENTO DA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HOMOZIGÓTICA

Efficacy of evinacumab in the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia

Eficacia del evinacumab en el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar homocigótica

Guilherme Kauan Cavalcante de Sousa. Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário Santa Maria. UNIFSM. kauancavalcante84@gmail.com. https://orcid.org/0009-0001-1835-0821

Maria Clara Cazuza Pereira. Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário Santa Maria. UNIFSM. mariaclaracazuza@gmail.com. https://orcid.org/0009-0005-5218-2883

Lohanna Henrique Paulino. Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário Santa Maria. UNIFSM. lohanna.henrique3@gmail.com. https://orcid.org/0009-0007-4473-4830

Marta Lígia Vieira Melo. Docente do Curso de Medicina do Centro Universitário Santa Maria. UNIFSM. martaligiafisio@gmail.com. https://orcid.org/0000-0002-5882-3291

Autor correspondente: Guilherme Kauan Cavalcante de Sousa
kauancavalcante84@gmail.com

Submetido: 13/10/2026
Aprovado: 27/11/2026

ISSN 2177-5052

Resumo

Objetivo: Verificar os efeitos do evinacumabe sobre os níveis séricos de LDL-colesterol em indivíduos com hipercolesterolemia familiar homozigótica. **Método:** Realizou-se uma revisão integrativa da literatura, entre setembro e outubro de 2026, nas bases Biblioteca Virtual em Saúde Fiocruz (BVS Fiocruz) e PubMed Central (PMC). Utilizaram-se os descritores "*Homozygous Familial Hypercholesterolemia*" e "*Monoclonal Antibodies*", combinados pelo operador booleano *AND*. Foram incluídas publicações completas, gratuitas, sem restrição de idioma e publicadas entre 2021 e 2026. Dos 85 artigos identificados inicialmente, 20 atenderam aos critérios de elegibilidade. **Resultados:** Os estudos demonstraram reduções sustentadas de aproximadamente 40% a 55% nos níveis de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C). Os resultados foram particularmente relevantes em pacientes com variantes nulas do receptor de LDL (LDL-R), nos quais os tratamentos convencionais apresentam eficácia limitada. Também foram observadas melhorias nos níveis de triglicerídeos e colesterol total. Na população pediátrica, verificou-se maior alcance das metas de LDL-C e redução da necessidade de aférese em alguns casos. Estudos de imagem sugeriram estabilização ou regressão de placas ateroscleróticas, embora os efeitos cardiovasculares a longo prazo permaneçam incertos. **Conclusão:** O evinacumabe representa uma alternativa terapêutica promissora para pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica (HoFH), especialmente aqueles com resposta insuficiente aos tratamentos convencionais, por atuar independentemente do LDL-R. Entretanto, a heterogeneidade dos estudos, o número reduzido de participantes e o acompanhamento limitado evidenciam a necessidade de novas pesquisas para esclarecer sua segurança a longo prazo e seus efeitos sobre a sobrevida e os eventos cardiovasculares.

Palavras-Chave: Anticorpos Monoclonais. Hiperlipoproteinemia Tipo II. Hipolipemiantes.

Abstract

Objective: To assess the effects of evinacumab on serum LDL-cholesterol levels in individuals with homozygous familial hypercholesterolemia. **Method:** An integrative literature review was conducted between September and October 2026 using the Fiocruz Virtual Health Library (BVS Fiocruz) and PubMed Central (PMC) databases. The descriptors "Homozygous Familial Hypercholesterolemia" and "Monoclonal Antibodies" were used, combined with the Boolean operator AND. Full-text, free-access publications, with no language restrictions and published between 2021 and 2026, were included. Of the 85 articles initially identified, 20 met the eligibility criteria. **Results:** The studies demonstrated sustained reductions of approximately 40% to 55% in low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels. The results were particularly significant in patients with null LDL receptor (LDL-R) variants, for whom conventional treatments show limited efficacy. Improvements in triglyceride and total cholesterol levels were also observed. In the pediatric population, a higher rate of achieving LDL-C targets and a reduced need for apheresis in some cases were noted. Imaging studies suggested the stabilization or regression of atherosclerotic plaques, although long-term cardiovascular effects remain uncertain. **Conclusion:** Evinacumab represents a promising therapeutic alternative for patients with homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH), especially those with an inadequate response to conventional treatments due to its mechanism of action, which is independent of the LDL-R. However, study heterogeneity, the small number of participants, and limited follow-up highlight the need for further research to clarify its long-term safety and its effects on survival and cardiovascular events.

KeywordS: Antibodies, Monoclonal. Hyperlipoproteinemia Type II. Hypolipidemic Agents.

Resumen

Objetivo: Verificar los efectos del evinacumab sobre los niveles séricos de colesterol LDL en individuos con hipercolesterolemia familiar homocigótica. **Método:** Se realizó una revisión integrativa de la

ISSN 2177-5052

literatura, entre septiembre y octubre de 2026, en las bases de datos Biblioteca Virtual en Salud Fiocruz (BVS Fiocruz) y PubMed Central (PMC). Se utilizaron los descriptores "*Homozygous Familial Hypercholesterolemia*" y "*Monoclonal Antibodies*", combinados mediante el operador booleano *AND*. Se incluyeron publicaciones de acceso completo y gratuito, sin restricción de idioma, publicadas entre 2021 y 2026. De los 85 artículos identificados inicialmente, 20 cumplieron con los criterios de elegibilidad. **Resultados:** Los estudios demostraron reducciones sostenidas de aproximadamente el 40% al 55% en los niveles de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL-C). Los resultados fueron particularmente relevantes en pacientes con variantes nulas del receptor de LDL (LDL-R), en quienes los tratamientos convencionales presentan una eficacia limitada. También se observaron mejoras en los niveles de triglicéridos y colesterol total. En la población pediátrica, se constató un mayor cumplimiento de los objetivos de LDL-C y una reducción en la necesidad de aféresis en algunos casos. Los estudios de imagen sugirieron la estabilización o regresión de las placas ateroscleróticas, aunque los efectos cardiovasculares a largo plazo siguen siendo inciertos. **Conclusión:** El evinacumab representa una alternativa terapéutica prometedora para pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica (HoFH), especialmente para aquellos con una respuesta insuficiente a los tratamientos convencionales, dado que actúa independientemente del LDL-R. No obstante, la heterogeneidad de los estudios, el número reducido de participantes y el seguimiento limitado ponen de manifiesto la necesidad de realizar nuevas investigaciones para esclarecer su seguridad a largo plazo, así como sus efectos sobre la supervivencia y los eventos cardiovasculares.

Palabras clave: Anticuerpos Monoclonales. Hiperlipoproteinemia Tipo II. Hipolipemiantes.

Introdução

A hipercolesterolemia familiar homozigótica (HoFH) é uma doença autossômica semidominante extremamente rara (prevalência estimada de aproximadamente 1 caso a cada 300.000 indivíduos em todo o mundo), geralmente resultante da presença de duas variantes patogênicas no gene do receptor de lipoproteína de baixa densidade (LDLR). A condição caracteriza-se por níveis elevados de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) desde o nascimento, que podem variar entre 10 e 25 mmol/L, favorecendo a progressão acelerada da aterosclerose, o desenvolvimento precoce de doença cardiovascular e o aumento da mortalidade prematura (Corpataux *et al.*, 2025).

No tratamento convencional da HoFH, são empregadas terapias hipolipemiantes (THL), como estatinas, ezetimiba e inibidores da proproteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9), com o objetivo de reduzir as concentrações dos níveis do LDL-C. A eficácia dessas terapias está relacionada à presença e à funcionalidade do LDLR, uma vez que seu mecanismo de ação depende do aumento da expressão ou da atividade desse receptor. Em pacientes portadores de variantes graves ou de perda de função do LDLR, a resposta ao tratamento pode ser limitada, fazendo com que mesmo com o uso das terapias disponíveis, muitos indivíduos

com HoFH apresentem dificuldades para atingir as metas recomendadas de LDL-C e mantenham um risco elevado de eventos cardiovasculares (Gaudet *et al.*, 2024).

A aférese lipídica, procedimento extracorpóreo destinado à remoção do colesterol LDL, foi amplamente relevante no tratamento de pacientes com HoFH, especialmente naqueles pacientes que não alcançaram reduções satisfatórias dos níveis de LDL-C mesmo após a otimização da terapia hipolipemiante convencional. Embora apresente benefícios clínicos relevantes, sua utilização tem diminuído com a introdução de novas opções terapêuticas, como o evinacumabe, aprovado pela Agência Europeia de Medicamentos em 2021, demonstrando eficácia na redução dos níveis de LDL-C, contribuindo para a redução do risco de eventos cardiovasculares e prolongando a expectativa de vida, que em pacientes com HoFH não tratados, pode ser inferior a 20 anos (Stirnkorb *et al.*, 2025).

O evinacumabe é um anticorpo monoclonal direcionado à proteína 3 semelhante à angiopoietina (ANGPTL3), que desempenha papel importante na regulação do metabolismo das lipoproteínas. Sua inibição promove uma redução expressiva dos níveis de LDL-C por um mecanismo independente do receptor de LDL, diferenciando-o das terapias cuja eficácia depende diretamente da atividade desse receptor. Essa característica confere ao evinacumabe um potencial terapêutico particularmente relevante para pacientes com HoFH, possibilitando reduções superiores a 50% do nível do LDL-C em aproximadamente metade dos pacientes após 24 semanas de tratamento (Ter Heine *et al.*, 2023).

O controle adequado dos níveis de LDL-C é fundamental para a prevenção e o manejo das complicações cardiovasculares associadas à HoFH. Entretanto, as terapias convencionais podem ser limitadas em pacientes com variantes graves ou perda de função do LDLR, dificultando o alcance das metas recomendadas de LDL-C. Nesse contexto, o evinacumabe destaca-se por promover a redução dos níveis de LDL-C por um mecanismo independente do LDLR. Dessa forma, a investigação dos efeitos do evinacumabe sobre os níveis de LDL-C e os desfechos cardiovasculares são importantes para a ampliação do conhecimento acerca de sua efetividade terapêutica, auxiliar na tomada de decisões clínicas e favorecer o desenvolvimento de estratégias mais adequadas para o controle da hipercolesterolemia, da redução do risco de eventos cardiovasculares e da mortalidade prematura em indivíduos com HoFH. Assim, o

objetivo deste trabalho é verificar os efeitos do evinacumabe sobre os níveis séricos de LDL-colesterol em indivíduos com hipercolesterolemia familiar homozigótica.

Método

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura baseada nas etapas de pesquisa de Dantas *et al.* (2022). Realizada entre os meses de setembro e outubro de 2026, pela análise de artigos disponíveis nos bancos de dados da Biblioteca Virtual em Saúde Fiocruz (BVS Fiocruz) e PubMed Central (PMC). As buscas utilizaram os Descritores em Ciências da Saúde (DeCs) "*Homozygous Familial Hypercholesterolemia*" e "*Monoclonal Antibodies*", conectados pelo operador booleano "*AND*".

Foram incluídas publicações completas, de livre acesso, sem restrição de idiomas, com recorte temporal entre 2021 e 2026. Excluíram-se trabalhos de conclusão de curso, materiais pagos e revisões de literatura. A questão norteadora foi: "Quais são os efeitos do evinacumabe no tratamento da hipercolesterolemia familiar homozigótica, considerando a redução dos níveis de LDL-colesterol?".

Inicialmente, foram identificados 85 artigos, dos quais 72 foram provenientes da BVS Fiocruz e 13 do PubMed. Após a identificação e remoção de 8 artigos duplicados, permaneceram 77 publicações para a etapa de triagem. Em seguida, 29 artigos foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade, sendo 17 classificados como revisões de literatura e 12 como revisões sistemáticas, restando 48 artigos para as etapas subsequentes da seleção.

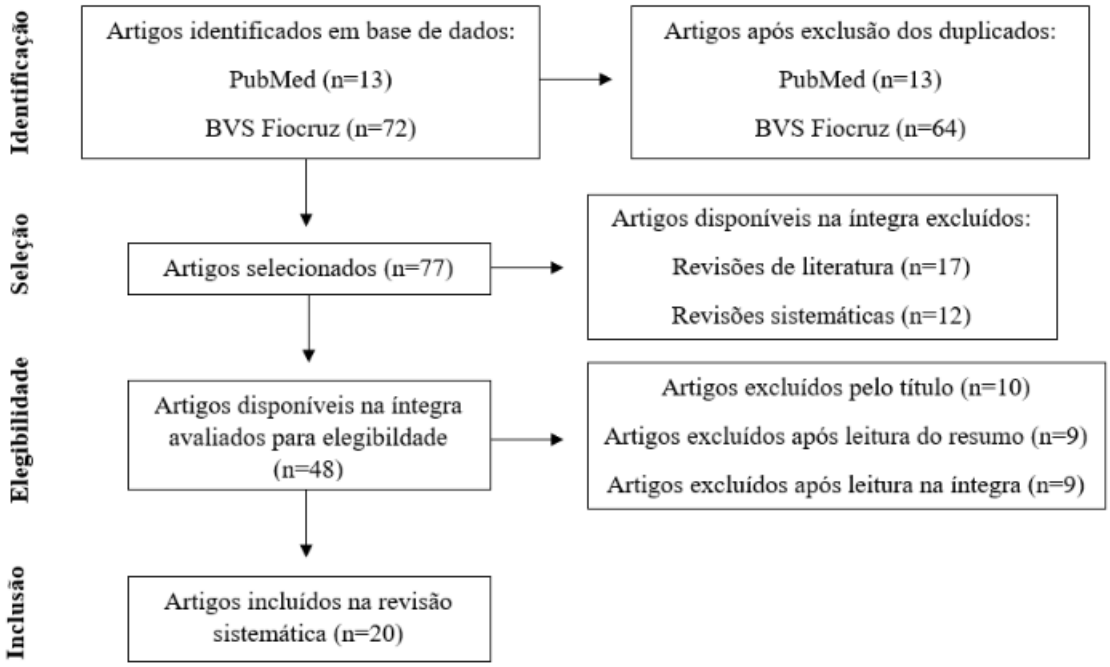
Na sequência, foram excluídos 10 artigos após a análise dos títulos, 9 após a leitura dos resumos e 9 após a leitura na íntegra. Ao final do processo, foram selecionados 20 estudos para compor a presente revisão integrativa.

Como limitações metodológicas, reconhece-se a possibilidade de vieses de seleção dos artigos, devido à restrição temporal. Apesar disso, o rigor na busca e os critérios de inclusão e exclusão asseguraram representatividade adequada da literatura recente sobre o tema.

ISSN 2177-5052

Por fim, o percurso de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos serão apresentados em um fluxograma, com a discriminação e detalhamento do número de artigos em cada etapa do processo de seleção.

Figura 1: Identificação de estudos via bases de dados e registros



Fonte: Elaborada pelos autores (2026)

Resultados

O estudo ELIPSE HoFH, avaliou pacientes randomizados (n=65) para receberem a terapia com evinacumabe (15 mg/kg a cada 4 semanas), após 24 semanas foi evidenciado uma redução percentual significativa de 52% do LDL-C. Em comparação, terapias convencionais, como estatinas, ezetimiba e inibidores da PCSK9, apresentaram uma redução de 49% e limitações em pacientes com variantes nulas do LDL-R, por possuírem mecanismos de ação dependentes desse receptor para sua eficácia. O uso do evinacumabe também foi associado a um expressivo aumento na expectativa de vida, já que a sobrevida mediana para pacientes com HoFH não tratados é estimada entre 33 a 43 anos, dependendo dos níveis basais de LDL-C,

podendo ser prolongada em 9 anos com o uso de estatinas ou da ezetimiba e em até em 12 anos com o uso do tratamento com evinacumabe (Gu *et al.*, 2023).

Cento e dezesseis pacientes foram incluídos no estudo ELIPSE-OLE, dos quais 53 apresentavam variantes homozigóticas, 41 eram homozigotos compostos, 36 possuíam variantes nulas no gene LDL-R e 21 eram heterozigotos. De modo geral, o tratamento com evinacumabe promoveu uma redução rápida e sustentada dos níveis de LDL-C, com diminuição mediana de 53,1% na 8ª semana e 49,3% na 104ª semana. Os pacientes com variantes homozigóticas apresentaram uma redução final de 50,9% no LDL-C, enquanto entre os heterozigotos a redução foi de 47,3% e nos indivíduos com variantes nulas do LDL-R, a redução foi de 55,0%. Além disso, o tratamento proporcionou reduções nos níveis basais de triglicerídeos, colesterol total, colesterol HDL e não HDL em todos os pacientes, com reduções entre 31,8% a 56,0%, demonstrando um efeito consistente do evinacumabe sobre o perfil lipídico durante o acompanhamento (Raal *et al.*, 2026).

Quatro adultos com hipercolesterolemia familiar homozigótica (HoFH) foram analisados quanto ao uso do evinacumabe, sendo dois com variantes defeituosas do LDL-r e fenótipo menos grave e dois com variantes nulas, associados a hipercolesterolemia mais acentuada. A terapia hipolipemiante de base permaneceu estável durante o estudo, incluindo estatina, ezetimiba e inibidor de PCSK9 em três pacientes, e lomitapida em um. Após uma infusão de evinacumabe (15 mg/kg), observaram-se reduções médias nos níveis plasmáticos de colesterol total (53%), LDL-c (59%), HDL-c (30%), triglicerídeos (36%), apoB (47%) e apoA-I (35%). Após o tratamento com evinacumabe, as concentrações de apoB diminuíram em 41%, 81% e 40% nas frações VLDL, IDL e LDL, respectivamente. A taxa de produção apresentou variação entre os participantes, enquanto a depuração fracional aumentou em 16% na VLDL, 616% na IDL e 113% na LDL, indicando maior remoção de partículas contendo apoB (Reeskamp *et al.*, 2021).

Nove pacientes com HoFH (entre 10 e 17 anos) foram acompanhados por angiotomografia coronária (ATC) seriada antes e 6 meses (no mínimo) após a terapia hipolipemiante intensiva, incluindo evinacumabe. Cada aumento de 1 mmol/L × anos na exposição cumulativa ao LDL-c entre as ATCs associou-se a um aumento de 21,4% no volume aterosclerótico - VA (IC 95%: 0,6%–46,4%; p = 0,045). Após o início do tratamento, a

exposição mediana ao LDL-c ponderada pelo tempo diminuiu 76,5%, de 12,8 para 3,0 mmol/L/ano. Pacientes com menor exposição apresentaram menor alteração no volume percentual de ateroma -VPA (−0,3% vs. 1,2%; p = 0,03). Observou-se tendência semelhante para placas não calcificadas, o que não foi visto nas calcificadas (Schonck *et al.*, 2024).

Em seis crianças com HoFH (mutações homozigóticas em LDLR) tratadas com evinacumabe, cinco também em aférese de lipoproteínas (AL), houve redução significativa do LDL-C pré-AL (−57,2%; p = 0,03) e do colesterol total pré-AL (−51,2%; p = 0,03) do início ao último acompanhamento. As medianas do LDL-C pré-AL e pós-AL caíram 53% e 63%, respectivamente, com redução adicional individual de 42,9 a 61,6% após o evinacumabe. Contudo, a redução da frequência de AL elevou o LDL-C em quase todos os casos (19% a 66%), levando-o acima da meta (<115 mg/dL) em três de quatro pacientes, e nenhum conseguiu reduzir significativamente ou interromper a AL (Nigmann *et al.*, 2025).

Em 13 crianças com HoFH, o evinacumabe foi iniciado aos 11 anos (mediana) e mantido por mediana de 2,0 anos. O LDL-C médio caiu de 206 para 111 mg/dL (−42%; P < 0,001), e a proporção de pacientes que atingiram a meta de ≤115 mg/dL aumentou de 0% para 69% (9 de 13; P = 0,004). A Lp(a) mediana também diminuiu 21% (P = 0,009). Entre os 11 pacientes em aférese, a frequência foi reduzida em 7 (64%), com aumento médio de 11 dias no intervalo entre sessões (de 7,8 para 18,9 dias; +42%; P = 0,008), e apenas 1 criança, com estenose aórtica grave, precisou aumentar a frequência; nos 2 pacientes sem aférese, ela permaneceu dispensável, o que pode reduzir o tratamento e melhorar a qualidade de vida. Na angiotomografia coronária (ATC) de seguimento, 77% apresentaram benefício (estabilização da placa em 39%, regressão de placa não calcificada em 23% e ausência de placa em 15%), enquanto 3 crianças (23%) apresentaram progressão, incluindo a criança com estenose aórtica grave que necessitou de troca valvar. Ou seja, a ATC pode orientar a frequência da aférese e a meta de LDL-C <70 mg/dL se houver estenose (Reijman *et al.*, 2026).

Cinco pacientes (n=5), sendo três homens e duas mulheres, foram acompanhados durante um período prolongado, entre 2016 e 2023, para avaliação do tratamento com evinacumabe. Entre os participantes, n=2 apresentavam homozigose simples, n=2 eram heterozigotos compostos e n=1 apresentava heterozigose dupla. Após um ano de tratamento, observou-se uma redução expressiva na mediana dos níveis de LDL-C, que passou de 323,0

mg/dL para 50,0 mg/dL, correspondendo a uma redução de 84,5%. Ao término do acompanhamento, em 2023, a mediana do LDL-C permanecia em 51,0 mg/dL, enquanto a média foi de 65,2 ± 25,4 mg/dL. Além disso, o tratamento com evinacumabe esteve associado à redução dos níveis de triglicerídeos, colesterol total, colesterol HDL e não HDL, indicando um efeito favorável sobre o perfil lipídico dos pacientes avaliados (Iannuzzo *et al.*, 2025).

Um estudo avaliou se a resposta ao evinacumabe era duradoura a longo prazo e se melhorava os resultados cardiovasculares em pacientes recém-diagnosticados e aqueles que concluíram o ensaio clínico ELIPSE HFHo, em terapia hipolipemiante estável, incluindo lipoproteína-aférese, mas sem lomitapida. Todos os pacientes receberam evinacumabe (15 mg/kg por via intravenosa) a cada 4 semanas, sem alteração no tratamento hipolipemiante concomitante durante os primeiros 6 meses. Aos 6 meses, a redução média do LDL foi de 6,5 mmol/L no início do estudo para 2,8 mmol/L ($p < 0,0001$) e se manteve ao longo da mediana de acompanhamento de 3,5 anos. Nenhum paciente em tratamento com evinacumab apresentou eventos cardiovasculares, em comparação com 13 eventos ao longo de 4 anos ($p = 0,0267$) na coorte de controle (Béliard *et al.*, 2024).

Um estudo avaliou a segurança e a eficácia a longo prazo do evinacumabe em pacientes com HFHo com idade ≥ 12 anos que nunca haviam recebido o anticorpo monoclonal ou que já haviam o recebido em outros ensaios clínicos (grupo de continuidade). Todos receberam evinacumabe por via intravenosa 15 mg/kg a cada 4 semanas, em conjunto com terapia hipolipemiante estável. Incluiu-se 116 pacientes (adultos: n = 102; adolescentes: n = 14) no estudo, os quais foram tratados por um período mediano de 104,3 semanas. Eventos adversos emergentes do tratamento e eventos adversos graves foram relatados em 80,2% e 23,3% dos pacientes, respectivamente. Do início do estudo até a semana 24, o evinacumab reduziu o LDL médio em 43,6% na população geral; a redução média do LDL em adultos e adolescentes foi de 41,7% e 55,4%, respectivamente (Gaudet *et al.*, 2024).

Uma análise baseada em modelos descreveu as exposições ao evinacumab e a resposta do LDL em pacientes com < 5 anos de idade com HFHo sob cumprimento perfeito do regime de evinacumabe 15 mg/kg por via intravenosa a cada 4 semanas e das frequências de plasmaférese. Todos os pacientes apresentaram reduções rápidas e significativas nos níveis de LDL após o início do tratamento, sem eventos adversos graves. Os dados revelaram que as

concentrações de LDL diminuíram com o aumento da idade na população da simulação tanto no início do estudo quanto na semana 24. Entretanto, previu-se que a magnitude da % ΔLDL na semana 24 fosse geralmente comparável ou até mesmo maior nas faixas etárias de 6 meses a < 2 anos e de 2 a <5 anos do que nos adultos (Bihorel *et al.*, 2025).

Um manuscrito apresentou dados de dois estudos de fase 3 que avaliaram a eficácia e a segurança a longo prazo do evinacumabe em 20 crianças com 5-11 anos e 14 adolescentes de 5-17 anos com HFHo que já haviam recebido tratamento hipolipemiante, tendo a maioria também recebido aférese de lipoproteínas. Em crianças com idades entre 5-11 anos, a média do LDL basal (301,9 mg/dL) foi reduzida em 45% na semana 48 e em 41% na semana 72. Em adolescentes com idades entre 12-17 anos, a média do LDL-C basal (300,4 mg/dL) apresentou redução de 48% na semana 48 e de 51% na semana 72. Houve efeitos adversos relacionados ao tratamento em 20% das crianças, mas nenhum nos adolescentes (Rosenson *et al.*, 2025).

Em estudo aberto em Fase 3, 16 pacientes com HoFH, entre 9 e 17 anos, receberam alirocumabe (75 ou 150 mg, conforme o peso), um inibidor da proteína PSCK9, a cada duas semanas, como adjuvante ao tratamento de base. A média basal de LDL-C foi de 373,0 mg/dL, com elevada variabilidade intraindividual. Na 12ª semana, observou-se redução média de 4,1% no LDL-C, com reduções de 11,4% na semana 4, 13,2% na semana 24 e 0,4% na semana 48. A proporção de pacientes que atingiu redução ≥15% foi de 50,0%, 52,9% e 41,2% nas semanas 12, 24 e 48, respectivamente. Quanto à segurança, 17 dos 18 pacientes (94%) apresentaram eventos adversos emergentes do tratamento, principalmente infecções e infestações (n=7), distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais (n=5) e 4 com distúrbios cardíacos (Bruckert *et al.*, 2022).

Discussão

Os estudos analisados demonstram, de forma consistente, que o evinacumabe promove redução significativa e sustentada do LDL-C em pacientes com HoFH, independentemente da faixa etária e das características genéticas do LDL-R, com resultados semelhantes entre estudos clínicos, observacionais e acompanhamentos prolongados. Também foram descritos benefícios na redução da necessidade de aférese e na menor progressão da aterosclerose coronariana,

embora baseados em amostras pequenas. Houve variabilidade na resposta entre pacientes, possivelmente relacionada à gravidade da doença, ao perfil genético e às terapias hipolipemiantes concomitantes. Em contraste, o alirocumabe apresentou resposta mais limitada e heterogênea, provavelmente por depender da atividade residual do receptor de LDL, diferentemente do mecanismo do evinacumabe. Quanto à segurança, o perfil foi geralmente favorável, embora eventos adversos tenham sido frequentes em alguns acompanhamentos.

Os achados de Pu *et al.* (2021) reforçam a eficácia do tratamento com evinacumabe em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica, especialmente na dose de 15 mg/kg, comprovando uma redução significativa dos níveis de LDL-C após a administração do medicamento. Esses resultados estão de acordo com os achados de Reeskamp *et al.* (2021), Gu *et al.* (2023) e Raal *et al.* (2026), que também demonstraram as reduções nos níveis basais de LDL-C e os efeitos positivos do evinacumabe sobre o perfil lipídico dos pacientes, com destaque para a redução dos níveis de LDL-C, evidenciando o potencial do tratamento na redução do risco de complicações cardiovasculares prematuras.

Fornari *et al.* (2025) relataram que o evinacumabe foi capaz de reduzir de forma rápida e expressiva os níveis de LDL-C em uma criança de 13 meses com HoFH, com boa tolerabilidade e redução concomitante de triglicerídeos e ApoB. O tratamento foi bem tolerado e os exames cardiovasculares de acompanhamento permaneceram normais, reforçando o potencial do evinacumabe como uma alternativa eficaz e segura mesmo em pacientes pediátricos muito jovens. Esses achados são consistentes com a maioria dos estudos apresentados nos resultados deste estudo que demonstraram reduções relevantes de LDL-C, triglicerídeos, não-HDL-C e ApoB na população pediátrica. Entretanto, Nigmann *et al.* (2025) demonstraram que a apesar da melhora do perfil lipídico, a redução da frequência da aférese de lipoproteínas (AL) foi acompanhada pelo aumento do LDL-C na maioria dos pacientes, dificultando a manutenção dos níveis dentro das metas terapêuticas. Assim, embora o evinacumabe represente uma estratégia promissora para o controle lipídico na HoFH pediátrica, sua utilização não elimina necessariamente a necessidade de terapias complementares, como a AL.

O estudo de Yokote *et al.* (2024) demonstrou redução consistente do LDL-C e alcance das metas terapêuticas com o evolocumabe, um inibidor da PCSK9, em pacientes com HoHF.

De forma semelhante, Bruckert *et al.* (2022) demonstraram a eficácia do alirocumabe, pertencente à mesma classe, em pacientes com HoFH. Embora esses resultados sejam provenientes de uma classe terapêutica distinta daquela avaliada no presente estudo, eles reforçam a necessidade clínica de terapias adicionais aos hipolipemiantes orais convencionais para pacientes que permanecem fora das metas de LDL-C. Assim, os achados dos estudos com iPCSK9 podem ser compreendidos como evidência do benefício clínico da intensificação do tratamento hipolipemiante, enquanto os resultados com evinacumabe ampliam as possibilidades terapêuticas por meio de um mecanismo complementar e independente da PCSK9.

Embora as evidências sugiram que o evinacumabe é uma alternativa eficaz para a HoFH, especialmente em pacientes com resposta insuficiente às terapias convencionais, os resultados devem ser interpretados com cautela. Assim como as limitações amostrais de Watts; Tamehri Zadeh; Chan (2024), o pequeno número de participantes dos trabalhos analisados, principalmente em crianças e adolescentes, em parte pela raridade da doença, e parte das evidências provêm de estudos retrospectivos, análises post hoc e extensões de ensaios, frequentemente abertos e sem grupo controle, com poder insuficiente para avaliar segurança em subgrupos. Além disso, o uso concomitante de outras terapias hipolipemiantes e de aférese dificulta isolar o efeito do evinacumabe, e há heterogeneidade quanto a idade, perfil genético, tratamento de base, seguimento e desfechos. Assim, apesar da consistência na redução do LDL-C, são necessários estudos multicêntricos, com mais pacientes e acompanhamento prolongado, para esclarecer o impacto sobre eventos cardiovasculares e a efetividade em diferentes perfis de pacientes.

Considerações Finais

As evidências demonstram que o evinacumabe está associado a reduções significativas e sustentadas dos níveis de colesterol associado à lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica (HoFH), abrangendo diferentes faixas etárias e perfis genéticos relacionados ao receptor de LDL. Destaca-se a redução do LDL-C também em pacientes com variantes nulas do LDL-R, nos quais a resposta a algumas terapias

convencionais pode ser limitada. Adicionalmente, foram observadas melhorias em outros parâmetros do perfil lipídico e redução da necessidade de aférese em parte dos pacientes. Estudos com avaliação por imagem também relataram resultados relacionados à estabilização e à regressão de placas ateroscleróticas, embora esses achados ainda exijam confirmação em populações mais amplas.

Em comparação com os inibidores da PCSK9, o evinacumabe apresentou resultados expressivos na redução do LDL-C nos estudos analisados. Contudo, as diferenças entre as populações e os desenhos metodológicos não permitem estabelecer superioridade terapêutica por comparação indireta. Seu mecanismo de ação independente do receptor de LDL constitui uma característica relevante para pacientes com resposta insuficiente às terapias convencionais. Na população pediátrica, os resultados também foram promissores, incluindo reduções dos níveis lipídicos e, em alguns casos, menor necessidade de aférese. Entretanto, são necessários dados adicionais para caracterizar a efetividade e a segurança do tratamento em diferentes faixas etárias.

Apesar da consistência dos resultados relacionados à redução do LDL-C, as evidências disponíveis ainda não permitem estabelecer conclusões definitivas sobre o impacto do evinacumabe na incidência de eventos cardiovasculares ou na sobrevida a longo prazo. Essa interpretação deve considerar o número limitado de participantes em parte dos estudos, a heterogeneidade clínica e genética e o uso concomitante de outras terapias hipolipemiantes. Dessa forma, o evinacumabe representa uma alternativa terapêutica relevante para o manejo da HoFH, especialmente em pacientes com resposta insuficiente aos tratamentos convencionais. Estudos multicêntricos e acompanhamentos prolongados poderão esclarecer melhor seus benefícios clínicos e seu perfil de segurança a longo prazo.

Referências

BÉLIARD, S. *et al.* Evinacumab and Cardiovascular Outcome in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 44, n. 6, p. 1447-1454, 2024. doi: 10.1161/ATVBAHA.123.320609

BIHOREL, S. *et al.* Comparison of Model-Predicted and Observed Evinacumab Pharmacokinetics and Efficacy in Children Aged < 5 Years With Homozygous Familial

Hypercholesterolemia. **CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol**, v. 14, n. 11, p. 1835-1847, 2025. doi: https://dx.doi.org/10.1002/psp4.70017

BLOM, Dirk J.; MARAIS, A. David; RAAL, Frederick J. Homozygous Familial Hypercholesterolemia Treatment: New Developments. **Current Atherosclerosis Reports**, v. 27, n. 1, 3 Jan. 2025.

BRUCKERT, Eric *et al.* Efficacy and Safety of Alirocumab in Children and Adolescents With Homozygous Familial Hypercholesterolemia: Phase 3, Multinational Open-Label Study. **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, United States, dez. 2022. Acesso em: 1 out. 2026.

CORPATAUX, Noé *et al.* Evinacumab for the treatment of homozygous familial hypercholesterolaemia: first patient case report in Switzerland. **Swiss Medical Weekly**, v. 155, n. 2, p. 4024, 28 Feb. 2025.

DANTAS, H. L. DE L. *et al.* Como elaborar uma revisão integrativa: sistematização do método científico. **Revista Recien - Revista Científica de Enfermagem**, v. 12, n. 37, p. 334–345, 13 mar. 2022.

FORNARI, Elena *et al.* Safety and effectiveness of evinacumab in an infant with homozygous familial hypercholesterolemia: a new renaissance for the very young? **Journal of Clinical Lipidology**, v. 19, n. 3, p. 689-694, 2025. DOI: 10.1016/j.jacl.2025.02.012.

GAUDET, Daniel *et al.* Evinacumab in homozygous familial hypercholesterolaemia: long-term safety and efficacy. **European Heart Journal**, v. 45, n. 27, p. 2422–2434, 10 June 2024.

GU, Jing *et al.* Modelling the potential long-term survival benefit of evinacumab treatment vs. standard of care in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia. **European Journal of Preventive Cardiology**, v. 30, n. 17, p. 1874–1880, 14 June 2023.

IANNUZZO, Gabriella *et al.* Evinacumab for Homozygous Familial Hypercholesterolemia: The Italian Cohort of the ELIPSE HoFH Study. **Advances in Therapy**, v. 42, n. 5, p. 2465–2479, 2 Apr. 2025.

NIGMANN, Charlotte *et al.* Evinacumab and reduced lipoprotein apheresis in pediatric homozygous familial hypercholesterolemia: a retrospective study on LDL-C. **Atherosclerosis**, v. 406, p. 119234, jul. 2025. DOI: https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2025.119234. Acesso em: 1 out. 2026.

PU, Xia *et al.* Population pharmacokinetics and exposure–response modeling for evinacumab in homozygous familial hypercholesterolemia. **CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology**, v. 10, n. 11, p. 1412–1421, 13 Oct. 2021.

RAAL, Frederick J. *et al.* Efficacy of evinacumab by genotype and low-density lipoprotein receptor function in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: A subanalysis from the ELIPSE open-label extension study. **Atherosclerosis**, v. 414, p. 120657, Mar. 2026.

REESKAMP, L. F. *et al.* ANGPTL3 inhibition with evinacumab results in faster clearance of IDL and LDL apoB in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: brief report. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 41, n. 5, p. 1753–1759, 2021. DOI: https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.315204.

REIJMAN, M. D. *et al.* Clinical Benefits Associated With Evinacumab in Pediatric Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. **Journal of the American Heart Association**, v. 15, n. 17, 1 set. 2026.

ROSENSON, R. S. *et al.* Evinacumab in patients aged 5-17 years with homozygous familial hypercholesterolemia. **Atherosclerosis**, vol. 413, p. 120627, 2026. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2025.120627

SCHONCK, Willemijn A. M. *et al.* Decreased LDL-Cholesterol Exposure Following ANGPTL3 Inhibition Reduces Coronary Plaque Development in Homozygous Familial Hypercholesterolemia. **JACC: Cardiovascular Imaging**, v. 17, n. 10, p. 1258–1260, out. 2024.

STIRNKORB, Christian *et al.* Evinacumab as an adjunct to lipid apheresis in an infant with homozygous familial hypercholesterolemia. **Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism**, v. 38, n. 4, 20 Feb. 2025.

TER HEINE, Rob *et al.* Individualized dosing of evinacumab is predicted to yield reductions in drug expenses. **Journal of Clinical Lipidology**, v. 17, n. 3, p. 401–405, May 2023.

WATTS, Gerald F; TAMEHRI ZADEH, Seyed Saeed; CHAN, Dick C. ANGPTL3 as a therapeutic target for treating homozygous familial hypercholesterolaemia: a shot in the arm for evinacumab. **European Heart Journal**, v. 45, n. 27, p. 2435–2438, 10 June 2024.

YOKOTE, K. *et al.* Safety and effectiveness of low-density lipoprotein cholesterol-lowering therapy with evolocumab for familial hypercholesterolemia/hypercholesterolemia in Japan: a real-world, postmarketing, single-arm study. **Journal of the American Heart Association**, v. 13, n. 21, e035809, 2024. DOI: 10.1161/JAHA.124.035809.