



ISSN 2674-8169



Latindex



DOI



## ***Terapia de dislipidemia usando RNA de interferência: uma revisão sistemática***

Fernando Malachias de Andrade Bergamo<sup>1</sup>, Antonio Cirilo Toso<sup>2</sup>, Camila Smolka Adena<sup>3</sup>, João Augusto Brunatti Altheia de Melo<sup>4</sup>, Luan de Ronald Paini<sup>5</sup>, Michel Augusto Almeida Gural<sup>6</sup>, Dra. Isabel Christina Mignoni Homem, Débora Marioto



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2026v8n1p834-848>

Artigo recebido em 28 de Dezembro e publicado em 28 de Janeiro de 2026

### REVISÃO SISTEMÁTICA

#### RESUMO

**Introdução:** A dislipidemia é um fator de risco cardiovascular importante, e terapias com RNA interferente (RNAi), como inclisiran e volanesorsen, surgem como opções promissoras para pacientes que não respondem aos tratamentos convencionais. **Objetivos:** Avaliou-se a eficácia e a segurança dessas novas terapias, comparando-as com os tratamentos padrão e discutindo seu impacto na prática clínica. **Metodologia:** A presente revisão selecionou estudos entre os anos de 2020 a 2025. Foram incluídos ensaios clínicos em adultos com LDL  $\geq 160$  mg/dL ou triglicerídeos  $\geq 200$  mg/dL, comparando o RNAi com tratamentos convencionais. O processo de seleção seguiu rigorosamente as diretrizes PRISMA, partindo de 200 registros iniciais até a seleção final de 8 ensaios clínicos randomizados e revisões elegíveis. **Conclusão:** A terapia com RNA interferente mostra grande potencial no tratamento da dislipidemia, com eficácia comprovada na redução dos níveis lipídicos. No entanto, um maior número de estudos é necessário para confirmar sua segurança e eficácia antes da adoção clínica em larga escala.

**Palavras-chave:** RNA interferente; Dislipidemia; Terapia Inovadora; Redução de LDL/triglicerídeos; Manejo clínico.

# Dyslipidemia therapy using RNA interference: a systematic review

## ABSTRACT

Introduction: Dyslipidemia is a major cardiovascular risk factor, and RNA interference (RNAi) therapies, such as inclisiran and volanesorsen, are emerging as promising options for patients who do not respond to conventional treatments. **Objectives:** This study evaluated the efficacy and safety of these new therapies, comparing them with standard treatments and discussing their impact on clinical practice. **Methodology:** This review selected studies published between 2020 and 2025. Clinical trials involving adults with LDL  $\geq$  160 mg/dL or triglycerides  $\geq$  200 mg/dL were included, comparing RNAi with conventional treatments. The selection process strictly followed the PRISMA guidelines, starting from 200 initial records to a final selection of 8 randomized clinical trials and eligible reviews. **Conclusion:** RNA interference therapy shows great potential in the treatment of dyslipidemia, with proven efficacy in reducing lipid levels. However, further studies are required to confirm its safety and efficacy prior to large-scale clinical adoption.

**Keywords:** RNA interference; Dyslipidemia; Innovative Therapy; LDL/triglyceride reduction; Clinical management.

Instituição afiliada – Faculdade de Pinhais

Autor correspondente: *Fernando Malachias de Andrade Bergamo* [djfernandobergamo@hotmail.com](mailto:djfernandobergamo@hotmail.com)

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



## **INTRODUÇÃO**

A dislipidemia, condição caracterizada por alterações nos níveis séricos de lipídios, consolida-se como um dos principais fatores de risco modificáveis para doenças cardiovasculares, responsáveis por significativa morbimortalidade global. Diante desse cenário, o manejo farmacológico eficaz torna-se imperativo, especialmente para pacientes refratários às terapias convencionais, como estatinas e inibidores da PCSK9. Nesse contexto, os avanços na terapia de interferência por RNA (RNAi) emergem como um paradigma inovador, que permite o silenciamento gênico de alvos moleculares envolvidos no metabolismo lipídico, com resultados promissores em reduções sustentadas de LDL-colesterol e triglicerídeos.<sup>1, 6</sup>

Apesar do potencial terapêutico demonstrado por agentes como inclisiran e volanesorsen, a síntese crítica das evidências disponíveis ainda é incipiente. Nota-se, sobretudo, a escassez de revisões sistemáticas que integrem dados de ensaios clínicos randomizados (ECRs) e metanálises publicados nos últimos cinco anos, período marcado pela aprovação regulatória de novas terapias baseadas em RNAi. Esta revisão sistemática busca preencher essa lacuna, que avalia de forma rigorosa a eficácia e segurança dessas intervenções, com base em evidências clínicas recentes. Além disso, objetiva-se elucidar as implicações práticas dessas terapias, contrastando-as com os tratamentos padrão, e identificar direções futuras para pesquisa e aplicação clínica. Ao fazê-lo, este trabalho visa fornecer subsídios para decisões terapêuticas fundamentadas em medicina baseada em evidências.<sup>5, 7</sup>

## **METODOLOGIA**

Para assegurar rigor metodológico, esta revisão sistemática foi conduzida em conformidade com as diretrizes PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), adotando um protocolo estruturado de identificação, seleção e análise crítica das evidências disponíveis. A estratégia de busca abrangente foi implementada nas bases de dados PubMed, Cochrane Library e LILACS, abarcando o período de março de 2020 a março de 2025, com o objetivo de capturar as evidências

mais recentes sobre terapias baseadas em RNA de interferência (RNAi) para dislipidemia. A construção da estratégia de busca combinou termos controlados, incluindo descritores MeSH/DeCS, e palavras-chave livres, articuladas por operadores booleanos. Para o eixo terapêutico, utilizaram-se termos como "RNA interference", "small interfering RNA", "inclisiran" e "volanesorsen", enquanto para o eixo de dislipidemia, empregaram-se "Dyslipidemias", "Hypercholesterolemia", "LDL cholesterol" e "Hypertriglyceridemia".

Os critérios de elegibilidade foram definidos para garantir a seleção de estudos com o mais alto nível de evidência. Incluíram ensaios clínicos randomizados (ECRs) fase II/III e revisões sistemáticas com metanálises, envolvendo populações adultas ( $\geq 18$  anos) com diagnóstico de dislipidemia, caracterizada por níveis de LDL-colesterol  $\geq 160$  mg/dL ou triglicerídeos  $\geq 200$  mg/dL. As intervenções de interesse consistiram em terapias com RNAi direcionadas a alvos moleculares específicos, como PCSK9 ou APOC3, comparadas a placebo ou terapias convencionais, como estatinas ou anticorpos anti-PCSK9. Os desfechos primários de eficácia focaram na redução percentual de LDL-colesterol e triglicerídeos, enquanto os desfechos secundários incluíram eventos adversos graves (SAEs) e parâmetros de segurança. Foram excluídos estudos não randomizados, investigações *in vitro* ou com modelos animais, publicações sem dados completos de eficácia ou segurança, e artigos em idiomas distintos de inglês, português ou espanhol.

O processo de seleção dos estudos foi realizado de forma independente por dois revisores, seguindo um fluxo estruturado de triagem em duas etapas: avaliação inicial de títulos e resumos, seguida pela análise do texto completo. As discordâncias foram resolvidas por consenso ou, quando necessário, pela intervenção de um terceiro revisor. Para a extração dos dados, utilizou-se um formulário padronizado (tabela 1), que capturou características metodológicas dos estudos (título, autor, ano, país, desenho, análise e condição associada), detalhes da intervenção (dose, frequência, duração), e resultados quantitativos (mudanças absolutas e relativas nos parâmetros lipídicos, incidência de eventos adversos). A qualidade metodológica dos ECRs foi avaliada por meio da ferramenta RoB 2 (Cochrane), que examina domínios como randomização, desvios de intervenção e adequação da análise.

A síntese dos dados foi realizada mediante abordagem narrativa, integrando os

achados de forma crítica e contextualizada. Para desfechos contínuos, calcularam-se diferenças médias padronizadas (DMP) com intervalos de confiança de 95%, enquanto a heterogeneidade foi avaliada pelos testes de Cochran (Q) e estatística  $I^2$ , considerando-se  $I^2 > 50\%$  como indicativo de heterogeneidade significativa. A análise sensibilidade foi planejada para explorar fontes de variação, como diferenças nas populações ou protocolos de intervenção.

Esta abordagem metodológica rigorosa visou não apenas a síntese robusta das evidências disponíveis, mas também a identificação de lacunas e direções futuras para pesquisa clínica, garantindo que as conclusões desta revisão sejam fundamentadas em critérios científicos transparentes e reproduzíveis.

**Tabela 1.** Síntese dos estudos incluídos na revisão (n = 8).

<b>Título</b>	<b>Autor (ano)</b>	<b>País</b>	<b>De senho de estudo</b>	<b>An álise realizada</b>	<b>Co ndição associada</b>
A Modern Approach to Dyslipidemia	Amand a J. Berberich et al., 2021	Canadá	Re visão narrativa	Rel ação entre níveis de LDL-C, trigliceríd eos e risco cardiovasc ular	Dis lipidemias , incluindo hipercoles terolemia familiar e síndrome de quilomicr onemia familiar
Thera peutic siRNA: state of the art	Bo Hu et al., 2020	China	Re visão narrativa	Ab ordagem das aprovaçõe	Me canismo de interferên

				s de terapias baseadas em siRNA, como ONPATR O® (patisiran) e GIVLAARI ™ (givosiran)	cia por RNA (RNAi) e seu potencial terapêutic o
Novel RNA-Based Therapies in the Management of Dyslipidemias	Consta ntine E. Kosmas et al., 2025	Grécia	Re visão narrativa	Rel ação entre níveis de LDL-C, trigliceríd eos e risco cardiovasc ular	Dis lipidemias , incluindo hipercoles terolemia familiar e outras desordens lipídicas
Inclisir an for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholest erolemia	Kausik K. Ray et al., 2020	Multinac ional	En saio clínico randomiza do, duplo- cego, controlad o por placebo	Efi cácia e segurança do inclisiran na redução do colesterol	Dis lipidemias , incluindo hipercoles terolemia familiar heterozigó tica

				LDL em adultos com hipercolesterolemia familiar heterozigótica	
Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol	Kausik K. Ray et al., 2020	Multinacional	Ensaio clínico de fase 3, randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo	Eficácia e segurança do inclisiran na redução dos níveis de colesterol LDL em pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA) ou risco equivalente	Dislipidemia concomitante a doença cardiovascular aterosclerótica

<p>Inclisiran (Leqvio): A First-in-Class Small Interfering RNA Therapeutic Drug Approved by FDA for Treating Primary Hypercholesterolemia or Dyslipidemia</p>	<p>Priyanka Venungopal et al., 2022</p>	<p>Índia</p>	<p>Revisão narrativa</p>	<p>Mechanismo de ação do inclisiran resultando na redução dos níveis de colesterol LDL e comparação com outros inibidores de PCSK9</p>	<p>Hipercolesterolemia primária, incluindo formas heterozigóticas familiares e não familiares, dislipidemia mista e doença cardiovascular aterosclerótica</p>
<p>RNA interference targeting ANGPTL3 for triglyceride and cholesterol lowering: phase 1 basket trial cohorts</p>	<p>Gerald F. Watts et al., 2023</p>	<p>Austrália</p>	<p>Ensaios clínicos de fase 1, randomizado, controlado por placebo, com rótulo aberto</p>	<p>Segurança, farmacocinética e farmacodinâmica do ARO-ANG3, que visa a proteína angiopoietina-like 3</p>	<p>Participantes saudáveis e indivíduos com esteatose hepática</p>

			(open-label)	(ANGPTL3)	
Transcriptomic therapy for dyslipidemias utilizing nucleic acids targeted at ANGPTL3	Gerald F. Watts et al., 2022	Austrália	Revisão narrativa	Terapias transcriptômicas para dislipidemias, com foco em agentes baseados em ácidos nucleicos que visam a proteína angiopoietina-like 3 (ANGPTL3)	Dislipidemias, incluindo hipercolesterolemia familiar, hiperlipidemia mista, síndrome metabólica e hipertrigliceridemia grave

## RESULTADOS

O processo de seleção dos estudos foi sistematicamente documentado por meio de um fluxograma elaborado conforme as diretrizes PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), garantindo transparência e reprodutibilidade metodológica. A busca inicial nas bases de dados PubMed, Cochrane Library e LILACS identificou um total de 200 registros, os quais foram submetidos a uma triagem criteriosa em etapas sequenciais.

Na fase de triagem inicial, após a remoção de duplicatas e a aplicação dos critérios de elegibilidade com base em títulos e resumos, 60 estudos foram

considerados elegíveis para análise do texto completo. Esses artigos foram minuciosamente avaliados quanto ao seu alinhamento com os objetivos da revisão, rigor metodológico e relevância clínica.

Após a avaliação do texto completo, 8 estudos atenderam integralmente aos critérios de inclusão pré-definidos e foram incorporados à síntese qualitativa e/ou quantitativa (metanálise, quando aplicável). As principais razões para exclusão nesta fase incluíram:

- Desenhos de estudo não randomizados (ex.: coortes observacionais);
- Dados incompletos sobre desfechos primários (redução de LDL/triglicerídeos);
- Populações fora dos critérios.

A amostra final de 8 estudos reflete a especificidade da revisão, que priorizou evidências de alto nível (ECRs) e intervenções recentes com RNAi. Essa abordagem rigorosa visa minimizar vieses e garantir conclusões clinicamente robustas. O fluxograma PRISMA (figura 1) detalha visualmente as etapas de exclusão e os motivos para cada decisão.

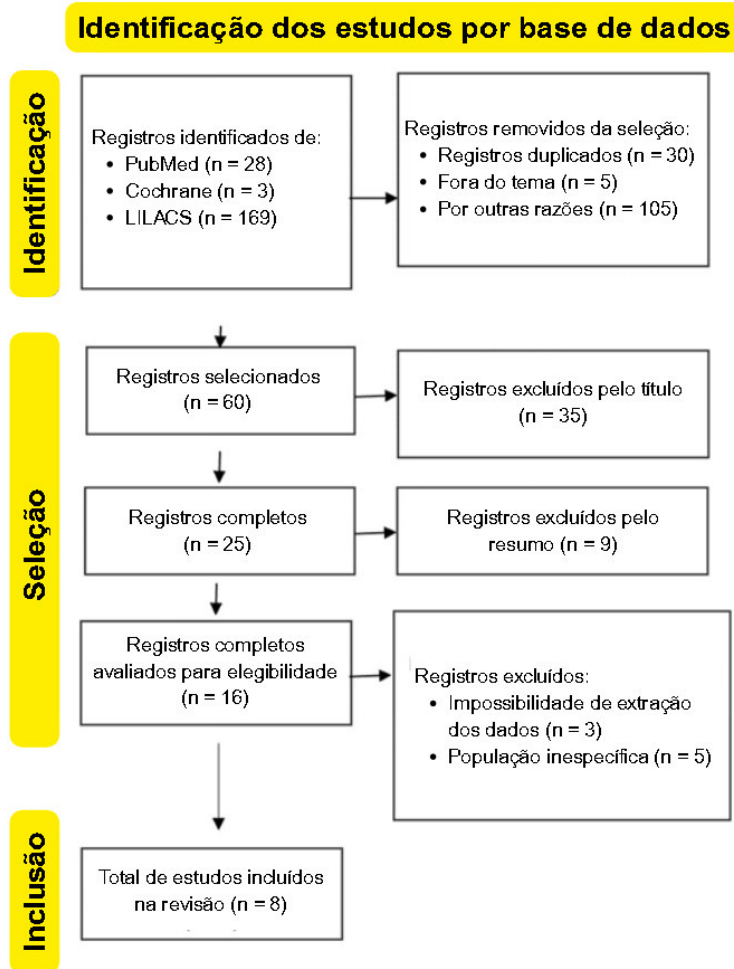


Fig. 1. Fluxograma dos critérios de busca e seleção de literatura. Adaptado do PRISMA 2020 (Page *et al.*, 2021).

## DISCUSSÃO

As terapias baseadas em RNA de interferência (RNAi) emergem como um avanço paradigmático no manejo da dislipidemia, oferecendo um mecanismo de ação inovador ao direcionar especificamente moléculas reguladoras do metabolismo lipídico, como PCSK9 e ANGPTL3. Os estudos analisados nesta revisão sistemática demonstram reduções clinicamente significativas nos níveis de LDL-colesterol (LDL-C) e triglicerídeos, corroborando o potencial dessas intervenções em mitigar o risco cardiovascular. Tais achados sugerem que o RNAi pode transcender as limitações das terapias convencionais, posicionando-se não apenas como alternativa para pacientes intolerantes a estatinas, mas também como estratégia terapêutica de primeira linha em

cenários específicos.<sup>1, 4, 7</sup>

Apesar do perfil de eficácia consistente, observa-se heterogeneidade na magnitude da resposta terapêutica entre subgrupos populacionais, um fenômeno potencialmente atribuível a variações genéticas, comorbidades ou adesão ao protocolo. Adicionalmente, questões críticas persistem quanto à segurança em longo prazo, particularmente em relação a eventos adversos imunogênicos ou hepáticos, que demandam monitorização contínua em estudos de fase IV. O custo-efetividade dessas terapias também permanece um desafio, especialmente em sistemas de saúde com recursos limitados, onde a incorporação de agentes como o inclisiran exigirá análises farmacoeconômicas robustas.<sup>2, 3, 6</sup>

Esta revisão apresenta limitações inerentes ao seu desenho metodológico. A restrição temporal (últimos cinco anos) pode ter excluído evidências seminalis anteriores, ainda que relevantes para contextualizar a evolução terapêutica. Ademais, a heterogeneidade nos desfechos reportados e nas características basais das coortes estudadas impede extrapolações generalizadas, destacando a necessidade de metanálises individuais para desfechos específicos.

As implicações clínicas desses achados são multifacetadas. Para pacientes com hipercolesterolemia familiar ou refratários a terapias convencionais, o RNAi representa uma opção transformadora, com vantagens distintivas como a administração semestral (ex.: inclisiran), que potencialmente supera barreiras crônicas de adesão. No entanto, a implementação prática exigirá protocolos estruturados para seleção de candidatos, monitorização de efeitos adversos e educação médica continuada. Futuras pesquisas devem priorizar estudos comparativos diretos entre RNAi e anticorpos monoclonais (ex.: evolcumabe), além de investigações sobre sinergismo terapêutico em regimes combinatórios.<sup>5,8</sup>

Em síntese, esta revisão consolida o RNAi como um pilar emergente no tratamento da dislipidemia, embora seu papel definitivo na prática clínica dependa da resolução de lacunas críticas em segurança, custo-efetividade e equidade de acesso. A tradução dessas evidências para decisões terapêuticas exigirá colaboração multidisciplinar, integrando dados farmacológicos, desfechos cardiovasculares hard e perspectivas socioeconômicas.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A interferência de RNA representa uma fronteira promissora na terapia da dislipidemia, que oferece reduções potentes nos principais marcadores lipídicos. A investigação contínua acerca da segurança, eficácia e mecanismos de ação associados a essas terapias, é necessária para integrá-la totalmente à prática clínica.

Entretanto, a adoção ampla desta classe terapêutica ainda enfrenta desafios importantes. A heterogeneidade dos resultados entre os subgrupos, as incertezas quanto a segurança a longo prazo e os altos custos envolvidos, reforçam a necessidade de estudos clínicos mais robustos, com acompanhamento prolongado e avaliações farmacoeconômicas rigorosas. Ademais, torna-se essencial o desenvolvimento de diretrizes claras para a seleção de pacientes, bem como estratégias de educação médica e monitoramento dos efeitos adversos.

Portanto, embora as evidências atuais sustentem o RNAi como um novo pilar terapêutico no manejo da dislipidemia, sua consolidação na prática clínica dependerá da superação de barreiras regulatórias, econômicas e estruturais. A integração deste recurso às políticas de saúde exige um esforço coordenado entre pesquisadores, profissionais da saúde, gestores públicos e da indústria farmacêutica, com o intuito de assegurar que os avanços científicos se traduzam em benefícios equitativos e sustentáveis para a população.

## REFERÊNCIAS

BERBERICH, Amanda J e HEGELE, Robert A. **A Modern Approach to Dyslipidemia**. *Endocrine Reviews*, v. 43, n. 4, 22 Out 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9277652/>>.

HU, Bo e colab. **Therapeutic siRNA: State of the Art**. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, v. 5, n. 1, p. 1–25, 19 Jun 2020.

KOSMAS, Constantine E. e colab. **Novel RNA-Based Therapies in the Management of Dyslipidemias**. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 26, n. 3, p. 1026, 25 Jan 2025. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1422-0067/26/3/1026>>. Acesso em: 20 fev 2025.



RAAL, Frederick J. e colab. **Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia.** New England Journal of Medicine, v. 382, n. 16, p. 1520–1530, 16 Abr 2020.

RAY, Kausik K. e colab. **Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol.** The New England Journal of Medicine, v. 382, n. 16, p. 1507–1519, 16 Abr 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32187462>>.

VENUNGOPAL, PRIYANKA e colab. **INCLISIRAN (LEQVIO): A FIRST-IN-CLASS SMALL INTERFERING RNA THERAPEUTIC DRUG APPROVED BY FDA FOR TREATING PRIMARY HYPERCHOLESTEROLEMIA OR DYSLIPIDEMIA.** Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research, p. 42–46, 7 Dez 2022. Acesso em: 6 jan 2023.

WATTS, Gerald F e colab. **RNA interference targeting ANGPTL3 for triglyceride and cholesterol lowering: phase 1 basket trial cohorts.** Nature Medicine, v. 29, n. 9, p. 2216–2223, 25 Ago 2023. Acesso em: 3 jan 2024.

WATTS, Gerald F e RAAL, Frederick J e CHAN, Dick C. **Transcriptomic Therapy for Dyslipidemias Utilizing Nucleic Acids Targeted at ANGPTL3.** Future Cardiology, v. 18, n. 2, p. 143–153, 15 Out 2021.