

# Saúde

## Revista Brasileira de

ISSN 3085-8089

vol. 1, n. 8, 2025

### ... ARTIGO 5

Data de Aceite: 16/10/2025

## O USO DO INCLISIRAN COMO ALTERNATIVA TERAPÊUTICA PARA A REDUÇÃO DE LDL

**Julio Cesar Silveira Brito**

Universidade de Vassouras Vassouras, Rio de Janeiro

**Francisco Ramon Fraga de Souza Lima**

Universidade de Vassouras Vassouras, Rio de Janeiro



Todo o conteúdo desta revista está licenciado sob a Licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC BY 4.0).

**Resumo:** O artigo científico analisa o uso do inclisiran como alternativa terapêutica para a redução do LDL-C em pacientes com hipercolesterolemia. Foram analisados 243 artigos dos últimos 10 anos nas bases PubMed, LILACS e SciELO. 22 foram selecionados, incluindo ensaios clínicos e estudos randomizados, resultando em 14 artigos analisados. A hipercolesterolemia é um fator de risco significativo para doenças cardiovasculares, e a redução do LDL-C é uma estratégia preventiva importante. O inclisiran, um siRNA que inibe a síntese de PCSK9 no fígado, mostrou eficácia na redução do LDL-C em pacientes com ASCVD ou risco equivalente, mesmo quando as estatinas não foram eficazes. Ele é administrado por injeção subcutânea apenas duas vezes por ano, o que melhora a adesão ao tratamento. Além disso, o inclisiran demonstrou ser seguro e bem tolerado, com poucos efeitos colaterais relatados. Em resumo, o inclisiran representa uma alternativa terapêutica inovadora e conveniente para a redução do LDL-C, oferecendo uma abordagem eficaz e promissora para pacientes que não respondem adequadamente às terapias convencionais.

**Palavras-Chave:** Inclisiran; LDL; Tratamento

## INTRODUÇÃO

A hipercolesterolemia é um fator de risco significativo para doenças cardiovasculares, incluindo Doença Cardiovascular Aterosclerótica (ASCVD), a principal causa de mortalidade e morbidade em todo o mundo (RAY KK, et al. 2023). Estudos e meta-análises têm consistentemente associado níveis elevados de Colesterol de Lipoproteína de Baixa Densidade (LDL-C) com

um maior risco de ASCVD, destacando a importância da redução do LDL-C como estratégia preventiva (RAAL F, et al. 2023). Embora as estatinas sejam o tratamento padrão para redução do LDL-C, muitos pacientes não conseguem atingir as metas recomendadas, mesmo com doses máximas toleradas (LUO Z, et al. 2023) (RAAL F, et al. 2022). Inibidores de PCSK9 (pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9), como o alirocumabe, demonstraram eficácia na redução do LDL-C, mas seu uso pode ser limitado por restrições financeiras e de acesso (SANTOS RD, et al. 2024).

Nesse contexto, o inclisiran surge como uma alternativa terapêutica promissora. Ele é um pequeno RNA interferente (siRNA) que atua inibindo a síntese da PCSK9 no fígado (LANDMESSER U, et al. 2023). Ao reduzir a produção de PCSK9, o inclisiran aumenta a reciclagem dos receptores de LDL e reduz os níveis de LDL-C circulante (SANTOS RD, et al. 2024). Estudos clínicos, demonstraram que o inclisiran pode reduzir significativamente o LDL-C em pacientes com ASCVD ou risco equivalente (SANTOS RD, et al. 2024). Esses resultados sugerem que o inclisiran pode ser uma opção terapêutica eficaz para pacientes que não atingem as metas de LDL-C com terapias convencionais (RAY KK, et al. 2018).

Uma das principais vantagens do inclisiran é sua conveniência posológica. Ele é administrado por injeção subcutânea e tem um regime de dosagem de apenas duas vezes por ano (RAY KK, et al. 2023). Isso contrasta com outras terapias que podem exigir doses diárias ou mensais, o que pode afetar a adesão do paciente ao tratamento (RAY KK, et al. 2019). Além disso, o inclisiran demonstrou ser bem tolerado em

estudos clínicos, com poucos efeitos colaterais relatados (SANTOS RD, et al. 2024) (LANDMESSER U, et al. 2023).

A eficácia do inclisiran também foi observada em pacientes pediátricos com Hipercosterolemia Familiar Heterozigótica (HeFH). Estudos mostraram que o inclisiran reduziu significativamente o LDL-C em crianças e adolescentes com HeFH, mesmo quando as estatinas não eram suficientes para controlar os níveis de LDL-C (SANTOS RD, et al. 2024).

Em resumo, o inclisiran representa uma alternativa terapêutica inovadora e conveniente para redução do LDL-C em pacientes com ASCVD ou risco equivalente. Seu mecanismo de ação específico e seu regime posológico infrequente o tornam uma opção atraente para pacientes que não respondem adequadamente às terapias convencionais. Mais estudos são necessários para avaliar seu uso a longo prazo e seu impacto na redução de eventos cardiovasculares (SANTOS RD, et al. 2024).

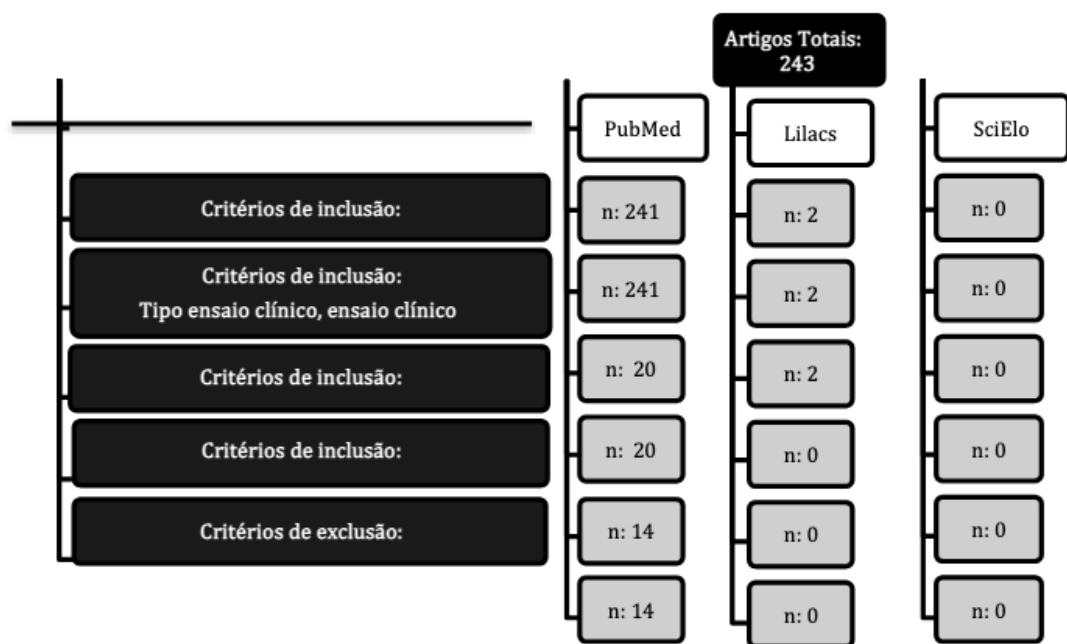
## MÉTODOS

Trata-se de um estudo de revisão integrativa da literatura, realizada nos bancos de informações National Library of Medicine (PubMed), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). A busca pelos artigos foi realizada utilizando os seguintes descritores: *Inclisiran*, *LDL*, *Treatment*, considerando o operador booleano “AND” entre as respectivas palavras. As seguintes etapas foram realizadas: estabelecimento do tema; definição dos parâmetros de elegibilidade; definição do requisito de admissão e de exclusão; verificação das publicações nas bases de dados;

exame das informações encontradas; análise dos estudos encontrados e exposição dos resultados. Foram incluídos artigos publicados nos últimos 10 anos (2013 - 2024), no idioma inglês e português e artigos do tipo ensaio clínico, estudo clínico randomizado e artigos de jornal. Foi usado como critério de exclusão, os artigos que acrescentavam outras informações ao tema central e os que não abordavam especificamente o tratamento para redução de LDL com inclisiran.

## RESULTADOS

Diante da associação dos descritores utilizados, obteve-se um total de 243 trabalhos analisados, 241 foram selecionados da base de dados PubMed, 2 na base de dados LILACS e 0 da base de dados SciELO. A utilização do critério de inclusão: artigos publicados nos últimos 10 anos (2013-2024), resultou em um total de 243 artigos. Em seguida foi adicionado como critério de inclusão os artigos do tipo ensaio clínico, ensaio clínico controlado randomizado ou artigos de jornal, totalizando 22 artigos. Foram selecionados os artigos em português ou inglês, resultando em 20 artigos e depois adicionado a opção texto completo gratuito, totalizando 14 artigos. Após a leitura dos resumos foram excluídos aqueles que não se adequaram ao tema abordado ou que estavam em duplicação, totalizando 14 artigos, conforme ilustrado na Figura 1.



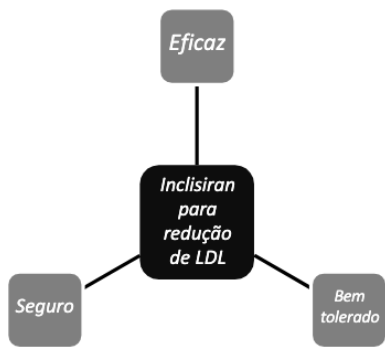
**FIGURA 1:** Fluxograma para identificao dos artigos no PubMed, LILACS e SciELO.

Autor	Ano	Amostra	Resultado
Ray KK, et al	2023	497	O inclisiran semestral proporcionou reduções sustentadas nas concentrações de colesterol LDL
Ray KK, et al	2017	501	Descobriu-se que o inclisiran reduziu os níveis de colesterol PCSK9 e LDL entre pacientes com alto risco cardiovascular que apresentavam níveis elevados de colesterol LDL
Leiter LA, et al	2018	501	Estratégias direcionadas a PCSK9 podem fornecer uma nova opção terapêutica para o manejo da dislipidemia na presença e ausência de diabetes
Kallend D, et al	2022	28	Inclisiran  geralmente seguro e bem tolerado em pacientes com Insuficiência hepática leve ou moderada, não sendo necessário ajuste de dose
Raal F, et al	2022	72	Se mostrou eficaz na prevenção de quedas
Ray KK, et al	2022	203	Inclisiran foi geralmente bem tolerado em pacientes de prevenção primária com LDL-C elevado
Fitzgerald K, et al	2017	32	Doses de 300 mg ou mais reduziram significativamente os níveis de PCSK9 e colesterol LDL durante pelo menos 6 meses
LuoZ, et al	2022	40	O Inclisiran foi geralmente seguro e bem tolerado.
Raal F, et al	2022	298	Inclisiran, administrado em adição  terapêutica hipolipemiente padrão máxima tolerada,  eficaz e seguro e resulta em reduções robustas do LDL-C
Dejvajara D, et al	2022	298	Inclisiran proporcionou redução eficaz e consistente do LDL-C, independentemente do estado de infarto do miocárdio
Raal F, et al	2022	9408	Inclisiran, administrado em adição  terapêutica hipolipemiente padrão máxima tolerada,  eficaz e seguro.
Landmesser U, et al	2023	2636	Inclisiran proporcionou redução eficaz e consistente do LDL-C, independentemente do estado de Infarto do miocárdio.

Santos RD, et al	2024	99	Pode ser significativamente útil para reduzir o LDL-C e outros parâmetros lipídicos e ser bem tolerado em pacientes pediátricos
Ray KK, et al	2018	501	Inclisiran produz reduções significativas e prolongadas nas lipoproteínas aterogênicas
Ray KK, et al	2019	501	O tratamento com inclisiran resultou em reduções duradouras do LDL-C ao longo de 1 ano. Inclisiran pode oferecer uma nova abordagem para a redução do LDL-C com a conveniência de doses pouco frequentes

**TABELA 1:** Principais conclusões obtidas com os artigos relacionados ao tratamento para redução de LDL com inclisiran.

Fonte: Autores (2024)



**FIGURA 2:** Síntese dos resultados mais encontrados de acordo com a Tabela 1.

Fonte: Autores (2024)

## DISCUSSÃO

O uso do inclisiran como alternativa terapêutica para a redução do LDL-C tem sido amplamente investigado em diversos estudos clínicos. O inclisiran, um agente inovador baseado em tecnologia de siRNA que visa a via do PCSK9, tem demonstrado eficácia significativa na redução dos níveis de LDL-C, tanto em pacientes com hipercolesterolemia familiar como em indivíduos com e sem diabetes, quando administrado em combinação com uma estatina em dose máxima tolerada (RAY KK, et al. 2023) (SANTOS RD, et al. 2024). Esta abordagem diferenciada, que atua inibindo a síntese de

PCSK9, oferece uma alternativa promissora aos tratamentos convencionais e às terapias baseadas em anticorpos monoclonais direcionados ao PCSK9, como o evolocumabe e o alirocumabe (LUO Z, et al. 2023).

Um dos principais benefícios do inclisiran é a sua capacidade de proporcionar uma redução rápida, significativa e duradoura nos níveis de LDL-C, muitas vezes com apenas uma ou duas injeções, o que pode melhorar significativamente a adesão ao tratamento (KALLEND D, et al. 2022) (SANTOS RD, et al. 2024). Além disso, o inclisiran demonstrou melhorar o perfil lipídico aterogênico, reduzindo também o co-

lesterol não-HDL, a apolipoproteína B e a lipoproteína(a) (RAAL F, et al. 2022) (SANTOS RD, et al. 2024).

A segurança e a tolerabilidade do inclisiran também foram avaliadas e mostraram ser favoráveis, com efeitos neutros sobre a glicemia e os marcadores inflamatórios, tanto em pacientes com quanto sem diabetes (RAY KK, et al. 2023).

Esses resultados são encorajadores, especialmente considerando a importância do controle lipídico em pacientes com diabetes, que estão em maior risco de eventos cardiovasculares (RAY KK, et al. 2023).

Comparado com os anticorpos monoclonais PCSK9, o inclisiran oferece uma vantagem significativa em termos de conveniência e adesão ao tratamento, uma vez que pode ser administrado apenas duas vezes por ano (RAY KK, et al. 2023) (SANTOS RD, et al. 2024) (LUO Z, et al. 2023). Isso pode ser particularmente benéfico para pacientes com dificuldades de adesão a tratamentos que exigem administração mais frequente, como os anticorpos monoclonais PCSK9 (LANDMESSER U, et al. 2023).

Os resultados do estudo destacam que o inclisiran pode ser uma alternativa terapêutica eficaz e segura para a redução de LDL-C em pacientes com hipercolesterolemia familiar e em indivíduos com e sem diabetes (RAY KK, et al. 2023) (SANTOS RD, et al. 2024) (LUO Z, et al. 2023). Seus efeitos positivos sobre os parâmetros lipídicos aterogênicos e sua conveniência de dosagem podem contribuir significativamente para melhorar os resultados clínicos e reduzir o risco cardiovascular nesses grupos de pacientes (SANTOS RD, et al. 2024).

Em conclusão, o inclisiran representa uma nova e promissora abordagem tera-

pêutica para a redução de LDL-C, oferecendo uma alternativa conveniente e eficaz aos tratamentos existentes. Seus benefícios potenciais incluem uma redução rápida e sustentada nos níveis de LDL-C, uma melhora no perfil lipídico aterogênico e uma administração de dose menos frequente, o que pode melhorar a adesão ao tratamento e, conseqüentemente, os resultados clínicos em pacientes com hipercolesterolemia familiar e em indivíduos com e sem diabetes.

## CONCLUSÃO

A análise dos estudos disponíveis sobre o uso do inclisiran como alternativa terapêutica para a redução de LDL-C revela resultados promissores e sugere que o inclisiran pode ser uma opção eficaz e segura para pacientes com hipercolesterolemia familiar e para indivíduos com e sem diabetes. O inclisiran demonstrou ser capaz de reduzir rapidamente os níveis de LDL-C com uma ou duas injeções, o que pode melhorar a adesão ao tratamento. Além disso, o inclisiran melhorou o perfil lipídico aterogênico, reduzindo também o colesterol não-HDL, a apolipoproteína B e a lipoproteína(a). A segurança e a tolerabilidade do inclisiran também foram favoráveis, com efeitos neutros sobre a glicemia e os marcadores inflamatórios. Comparado com os anticorpos monoclonais PCSK9, o inclisiran oferece uma vantagem significativa em termos de conveniência e adesão ao tratamento, uma vez que pode ser administrado apenas duas vezes por ano. Isso pode ser particularmente benéfico para pacientes com dificuldades de adesão a tratamentos que exigem administração mais frequente. Em resumo, o inclisiran representa uma nova e promissora abordagem terapêutica para a redução de LDL-C, oferecendo uma alternativa con-



veniente e eficaz aos tratamentos existentes. Seus benefícios potenciais incluem uma redução rápida e sustentada nos níveis de LDL-C, uma melhora no perfil lipídico aterogênico e uma administração de dose menos frequente, o que pode melhorar a adesão ao tratamento e, conseqüentemente, os resultados clínicos em pacientes com hipercolesterolemia familiar e em indivíduos com e sem diabetes.

## REFERÊNCIAS

- Ray KK, Troquay RPT, Visseren FLJ, Leiter LA, Scott Wright R, Vikarunnessa S, Talloczy Z, Zang X, Maheux P, Lesogor A, Landmesser U. **Long-term efficacy and safety of inclisiran in patients with high cardiovascular risk and elevated LDL cholesterol (ORION-3): results from the 4-year open-label extension of the ORION-1 trial.** *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023 Feb;11(2):109-119
- Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, Kallend D, Dufour R, Karakas M, Hall T, Troquay RP, Turner T, Visseren FL, Wijngaard P, Wright RS, Kastelein JJ. **Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol.** *N Engl J Med.* 2017 Apr 13;376(15):1430-1440.
- Leiter LA, Teoh H, Kallend D, Wright RS, Landmesser U, Wijngaard PLJ, Kastelein JJP, Ray KK. **Inclisiran Lowers LDL-C and PCSK9 Irrespective of Diabetes Status: The ORION-1 Randomized Clinical Trial.** *Diabetes Care.* 2019 Jan;42(1):173-176
- Kallend D, Stoekenbroek R, He Y, Smith PF, Wijngaard P. **Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inclisiran, a small interfering RNA therapy, in patients with hepatic impairment.** *J Clin Lipidol.* 2022 Mar-Apr;16(2):208-219.
- Raal F, Durst R, Bi R, Talloczy Z, Maheux P, Lesogor A, Kastelein JJP; ORION-5 Study Investigators. **Efficacy, Safety, and Tolerability of Inclisiran in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia: Results From the ORION-5 Randomized Clinical Trial.** *Circulation.* 2024 Jan 30;149(5):354-362.
- Ray KK, Kallend D, Leiter LA, Raal FJ, Koenig W, Jaros MJ, Schwartz GG, Landmesser U, Garcia Conde L, Wright RS; ORION-11 Investigators. **Effect of inclisiran on lipids in primary prevention: the ORION-11 trial.** *Eur Heart J.* 2022 Dec 21;43(48):5047-5057.
- Fitzgerald K, White S, Borodovsky A, Bettencourt BR, Strahs A, Clausen V, Wijngaard P, Horton JD, Taubel J, Brooks A, Fernando C, Kauffman RS, Kallend D, Vaishnav A, Simon A. **A Highly Durable RNAi Therapeutic Inhibitor of PCSK9.** *N Engl J Med.* 2017 Jan 5;376(1):41-51.
- Fitzgerald K, Frank-Kamenetsky M, Shulga-Morskaya S, Liebow A, Bettencourt BR, Sutherland JE, Hutabarat RM, Clausen VA, Karsten V, Cehelsky J, Nochur SV, Kotelianski V, Horton J, Mant T, Chiesa J, Ritter J, Muni-samy M, Vaishnav AK, Gollob JA, Simon A. **Effect of an RNA interference drug on the synthesis of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) and the concentration of serum LDL cholesterol in healthy volunteers: a randomised, single-blind, placebo-controlled, phase 1 trial.** *Lancet.* 2014 Jan 4;383(9911):60-68.
- Luo Z, Huang Z, Sun F, Guo F, Wang Y, Kao S, Yang G, Huang J, Li J, Zhao S, He Y. **The clinical effects of inclisiran, a first-in-class LDL-C lowering siRNA therapy, on the LDL-C levels in Chinese patients with hypercholesterolemia.** *J Clin Lipidol.* 2023 May-Jun;17(3):392-400.
- Ray KK, Stoekenbroek RM, Kallend D, Nishikido T, Leiter LA, Landmesser U, Wright RS, Wijngaard PLJ, Kastelein JJP. **Effect of 1 or 2 Doses of Inclisiran on Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels: One-Year Follow-up of the ORION-1 Randomized Clinical Trial.** *JAMA Cardiol.* 2019 Nov 1;4(11):1067-1075.

Raal F, Abelson M, Blignaut S, Burgess L, Coetzer S, Ebrahim I, Gibbon A, Jansen van Rensburg D, Jaros M, Lombard L, Van Nieuwenhuizen E, Pretorius M, Van Tonder A, Urbach D. **Safety and efficacy of inclisiran in South African patients at high cardiovascular risk: A subanalysis of the ORION phase III clinical trials.** S Afr Med

J. 2022 May 31;112(6):426-432. PMID: 36217872.

Landmesser U, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, Ray KK, Wright RS, Han J, Conde LG, Schwartz GG. **Inclisiran in patients with prior myocardial infarction: A post hoc pooled analysis of the ORION-10 and ORION-11 Phase 3 randomised trials.** Atherosclerosis. 2023 Dec;386:117354.

Santos RD, Wiegman A, Caprio S, Cariou B, Averna M, Poulouin Y, Scemama M, Manvelian G, Garon G, Daniels S. **Alirocumab in Pediatric Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: A Randomized Clinical Trial.** JAMA Pediatr. 2024 Mar 1;178(3):283-293.

Ray KK, Stoekenbroek RM, Kallend D, Leiter LA, Landmesser U, Wright RS, Wijngaard P, Kastelein JJP. **Effect of an siRNA Therapeutic Targeting PCSK9 on Atherogenic Lipoproteins: Prespecified Secondary End Points in ORION 1.** Circulation. 2018 Sep 25;138(13):1304-1316.