www.revistaft.com.br

Revista FT | ISSN 1678-0817 | v. 30, n. 164, 2026 | DOI: 10.69849/sm1j3812

Efeito do Inclisiran sobre os níveis de lipoproteína(a) em pacientes em prevenção secundária de doença cardiovascular aterosclerótica: uma revisão integrativa.

Effect of Inclisiran on lipoprotein(a) levels in patients for secondary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease: an integrative review.

Mariana dos Santos Ribeiro
Orientadora: Isa Rita Brito de Morais

RESUMO

Introdução: A lipoproteína(a) é um fator de risco genético e causal para doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA), refratária aos hipolipemiantes tradicionais. O inclisiran, siRNA anti-PCSK9 já utilizado clinicamente no Brasil para prevenção secundária, mostrou no programa ORION efeito adicional, ainda pouco padronizado, sobre a lipoproteína(a). **Objetivo:** Analisar, por meio de revisão integrativa, o efeito do inclisiran sobre os níveis de lipoproteína(a) em pacientes em prevenção secundária de DCVA. **Método:** Revisão integrativa, com busca nas bases PubMed/ MEDLINE, Cochrane Library, ScienceDirect e LILACS/BVS e no registro ClinicalTrials.gov, guiada por pergunta norteadora estruturada pela estratégia PICO. Foram incluídos estudos primários e análises secundárias de ensaios que avaliaram o inclisiran em adultos com DCVA e reportaram a variação da Lp(a), publicados em português, inglês ou espanhol; excluíram-se cartas, editoriais, revisões narrativas, estudos pré-clínicos e publicações com populações sobrepostas. A seleção seguiu a leitura de títulos, resumos e textos completos, com síntese narrativa. **Resultados:** Cinco estudos primários (2018–2026) compuseram a amostra: três ensaios randomizados, uma análise post hoc agrupada e um registro prospectivo. Todos mostraram redução da Lp(a) com o inclisiran, de magnitude variável (cerca de 21 a 22 pontos percentuais frente ao comparador nos estudos mais precisos e de 8% a 17% na vida real), maior em quem partia de Lp(a) mais alta. **Conclusão:** O inclisiran reduz a Lp(a) em cerca de um quinto da concentração inicial, mas nenhum estudo relacionou essa redução a menos eventos cardiovasculares, e um ensaio recente de desfechos com fármaco muito mais potente foi neutro. A redução deve ser vista como benefício adicional do tratamento do LDL-C.

Palavras-chave: Lipoproteína(a). Aterosclerose. Inclisiran. Prevenção secundária.

ABSTRACT

Lipoprotein(a) is a genetic, causal risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease that statins do not lower. Inclisiran, a small interfering RNA that silences hepatic synthesis of proprotein

convertase subtilisin/kexin type 9, is used to lower low-density lipoprotein cholesterol and also appears to reduce lipoprotein(a). This integrative review analyzed the effect of inclisiran on lipoprotein(a) in patients in secondary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease. We searched four bibliographic databases and a trial registry and synthesized the findings narratively. Of 628 records, five primary studies published between 2018 and 2026 were included: three randomized trials, one pooled post hoc analysis of two trials and one prospective registry. All showed lower lipoprotein(a) with inclisiran, but the magnitude varied: differences of about 21 to 22 percentage points relative to the comparator in the pragmatic trial and the pooled analysis, a geometric mean about 39% lower than placebo in an Asian phase 3 trial, median reductions of 14% to 26% in the phase 2 trial, and 8% to 17% in real-world use. The response was larger when baseline lipoprotein(a) was higher and was similar by sex and race. Low-density lipoprotein cholesterol fell by about 50% to 60%, with a favorable safety profile. Certainty is greater about the existence of the effect than about its magnitude or clinical meaning: lipoprotein(a) was a secondary outcome in most studies, and none related its reduction to fewer cardiovascular events. The effect of inclisiran on lipoprotein(a) should be regarded as an additional benefit of treating low-density lipoprotein cholesterol.
Keywords: Lipoprotein(a); Atherosclerosis; Inclisiran; Secondary prevention.

1 INTRODUÇÃO

A lipoproteína(a) [Lp(a)] constitui um componente lipoproteico estruturalmente semelhante à lipoproteína de baixa densidade (LDL), do qual se distingue pela ligação covalente da apolipoproteína(a) [apo(a)] à apolipoproteína B-100, conferindo-lhe propriedades pró-aterogênicas, pró-inflamatórias e pró-trombóticas (Mach et al., 2025). Diferentemente das demais frações lipídicas, sua concentração plasmática é determinada geneticamente em mais de 90% dos casos, sendo pouco influenciada por fatores ambientais, dieta ou exercício físico (Mach et al., 2025).

Do ponto de vista epidemiológico, estima-se que aproximadamente um em cada cinco indivíduos no mundo apresente níveis elevados de Lp(a), definidos pela maioria das diretrizes como iguais ou superiores a 50 mg/dL (ou 125 nmol/L) (Kronenberg et al., 2022). Essa prevalência, contudo, não é homogênea entre populações: dados de mapeamento global indicam variação considerável conforme a ancestralidade (Kronenberg et al., 2022). Estudos de randomização mendeliana e coortes de grande porte consolidaram a Lp(a) como fator de risco causal e independente para infarto do miocárdio, estenose aórtica calcífica, doença arterial periférica, acidente vascular cerebral isquêmico e mortalidade cardiovascular, com

risco relativo aumentando de forma contínua e sem efeito de limiar conforme a concentração se eleva (Kronenberg et al., 2022; Mach et al., 2025).

No que se refere ao diagnóstico, apesar da robustez das evidências que associam a Lp(a) ao risco cardiovascular, sua dosagem permanece subutilizada na prática clínica, e os imunoensaios disponíveis ainda diferem quanto à unidade de medida (mg/dL versus nmol/L) e à calibração (Kronenberg et al., 2022). Diante desse cenário, o consenso da European Atherosclerosis Society, a atualização de 2025 da diretriz ESC/EAS e a diretriz de 2026 do American College of Cardiology/ American Heart Association passaram a recomendar a dosagem de Lp(a) ao menos uma vez na vida de todo adulto, com testagem em cascata para familiares de primeiro grau em casos de hipercolesterolemia familiar ou doença aterosclerótica prematura (Kronenberg et al., 2022; Mach et al., 2025; Blumenthal et al., 2026).

Quanto ao tratamento, o principal desafio reside na ausência de terapias aprovadas especificamente voltadas à redução da Lp(a). As estatinas, pilar do manejo hipolipemiante, não reduzem, e podem discretamente, elevar os níveis de Lp(a) (Mach et al., 2025). Os inibidores da PCSK9, incluindo anticorpos monoclonais e o siRNA inclisiran, promovem reduções adicionais de aproximadamente 15% a 30% na Lp(a), efeito considerado secundário ao seu mecanismo principal de redução do LDL-colesterol, sem que exista, até o momento, ensaio clínico randomizado que tenha selecionado pacientes especificamente por níveis elevados de Lp(a) para avaliar esse desfecho (Mach et al., 2025; Khalil et al., 2025).

Paralelamente, terapias de nova geração dirigidas ao silenciamento gênico do LPA, como pelacarsen, olpasiran e lepodisiran, e o inibidor oral muvalaplin, reduzem de forma expressiva a Lp(a) (Ebubechukwu et al., 2026; Mach et al., 2025). O primeiro ensaio de desfechos cardiovasculares de um desses agentes, o Lp(a)HORIZON, publicado em novembro de 2026, mostrou que o pelacarsen reduziu a Lp(a) em cerca de 78% em pacientes com doença estabelecida, sem reduzir significativamente os eventos cardiovasculares adversos maiores (Cho et al., 2026).

Permanece, portanto, a lacuna sobre se a redução farmacológica da Lp(a) se traduz em menos eventos e sobre qual magnitude de redução seria necessária.

É nesse contexto de incerteza terapêutica e de escassez de opções amplamente disponíveis que se insere o inclisiran, um pequeno RNA de interferência (siRNA) que inibe a síntese hepática da proteína converta-se subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9), já incorporado à rotina assistencial para redução do LDL-colesterol em prevenção secundária de doença cardiovascular aterosclerótica (Ray et al., 2020; Ray et al., 2023). Estudos dos programas ORION e VICTORION têm demonstrado, além da redução sustentada de LDL-C, reduções concomitantes de Lp(a) na ordem de 15% a 30% (Khalil et al., 2025; Ebubechukwu et al., 2026). Esse impacto sobre a Lp(a), no entanto, permanece pouco explorado de forma sistematizada na literatura nacional e internacional, o que motiva a investigação proposta neste trabalho.

2 JUSTIFICATIVA

A elevação da Lp(a) atinge cerca de 20% da população geral e constitui risco residual significativo mesmo em pacientes com LDL-C controlado, sendo, no entanto, subdiagnosticada e subtratada na prática clínica (Kronenberg et al., 2022). Até o momento, não existem terapias aprovadas com indicação específica para redução de Lp(a), e o primeiro ensaio de desfechos de um agente seletivo, o pelacarsen, não mostrou redução de eventos apesar da queda expressiva da Lp(a) (Cho et al., 2026), enquanto outros agentes seguem em investigação (Mach et al., 2025).

Nesse cenário, o inclisiran desponta como opção terapêutica já disponível na prática clínica para redução do LDL-C em pacientes com DCVA estabelecida, apresentando, como efeito adicional relevante, a redução dos níveis de Lp(a). Uma revisão integrativa que sintetize as evidências disponíveis sobre esse efeito é justificável por consolidar dados dispersos em ensaios de fase 2 e 3 (ORION-1, -9, -10, -11), análises post-hoc e meta-análises, fornecendo subsídio para a tomada de decisão clínica em pacientes de alto risco cardiovascular em prevenção secundária,

além de apontar lacunas de conhecimento que orientem pesquisas futuras, sobretudo quanto à tradução desse efeito em redução de desfechos clínicos duros.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Analisar, por meio de revisão integrativa da literatura, o efeito do inclisiran sobre os níveis de lipoproteína(a) em pacientes em prevenção secundária de doença cardiovascular aterosclerótica.

3.2 Objetivos Específicos

- Descrever a magnitude e a consistência da redução dos níveis de Lp(a) associada ao uso de inclisiran nos principais ensaios clínicos publicados (ORION e VICTORION).
- Comparar o efeito do inclisiran sobre a Lp(a) com o de outros inibidores da PCSK9 (evolocumabe, alirocumabe) descritos na literatura.
- Identificar subgrupos de pacientes (diabetes, obesidade, infarto do miocárdio prévio) em que a resposta de redução de Lp(a) ao inclisiran possa ser diferenciada.
- Discutir as implicações clínicas potenciais da redução de Lp(a) induzida pelo inclisiran sobre desfechos cardiovasculares maiores (MACE) em prevenção secundária.

4. METODOLOGIA

4.1 Desenho da Pesquisa

Trata-se de estudo de revisão integrativa da literatura, método que permite a síntese de conhecimento de estudos com diferentes delineamentos, cujo fluxo de informação seguiu a recomendação PRISMA 2020, possibilitando visão abrangente do fenômeno investigado e subsídio para a prática baseada em evidências .

4.2. Bases de dados

A busca foi realizada nas bases PubMed/MEDLINE, Cochrane Library (CENTRAL), ScienceDirect e LILACS/BVS, para publicações de 2016 a 2026, em

setembro de 2026, com descritores relacionados a inclisiran, lipoproteína(a) e aterosclerose. Também foram consultados o registro ClinicalTrials.gov e diretrizes de sociedades médicas (ACC/AHA, ESC/EAS) para identificar ensaios e contextualizar os achados.

4.3 Pergunta norteadora

A pergunta norteadora do estudo foi criada e definida a partir da estratégia PICO: “Qual o efeito do inclisiran sobre os níveis de lipoproteína(a) em pacientes adultos em prevenção secundária de doença cardiovascular aterosclerótica?”. Foram descritos os elementos PICO da revisão no Quadro 1.

Quadro 1. Descrição dos elementos PICOS

P - (participantes):	pacientes adultos em prevenção secundária de doença cardiovascular aterosclerótica
I - (intervenção):	inclisiran
C - (comparação):	sobre os níveis de lipoproteína(a)
O - (resultado):	qual o efeito

Fonte: os autores, 2026.

4.4 Critérios de inclusão

- Estudos primários (ensaios clínicos randomizados, controlados ou não, e estudos observacionais) e análises secundárias de ensaios (post hoc ou agrupadas) que avaliassem o uso de inclisiran em pacientes adultos. Revisões sistemáticas e metanálises foram triadas, mas, por reunirem os mesmos ensaios dos estudos primários, foram usadas apenas para contextualizar a discussão.
- Estudos que incluam pacientes com DCVA estabelecida ou equivalentes de risco (prevenção secundária).
- Estudos que reportem desfecho de variação percentual ou absoluta de Lp(a).
- Publicações em português, inglês ou espanhol, priorizando artigos publicados entre 2016 e 2026.
- Artigos disponíveis na íntegra.

4.5 Critérios de exclusão

- Estudos em população pediátrica ou exclusivamente em prevenção primária sem estratificação para prevenção secundária.
- Estudos in vitro, em modelos animais ou revisões narrativas sem metodologia sistemática explícita.
- Cartas ao editor, editoriais, resumos de congresso sem dados completos.
- Estudos duplicados ou com dados sobrepostos a publicações já incluídas (será considerada a publicação com dados mais completos).
- Estudos retratados ou retirados da literatura.

4.6 Seleção, extração dos dados e avaliação

A seleção ocorreu em três etapas: (1) leitura dos títulos; (2) leitura dos resumos das publicações pré-selecionadas, por dois revisores independentes, com exclusão das que não atendiam aos critérios de elegibilidade; e (3) leitura na íntegra dos estudos potencialmente elegíveis, com remoção de duplicatas e de populações sobrepostas. Os dados foram extraídos em planilha padronizada, contemplando autor, ano, delineamento, população, intervenção, comparador, dose e esquema posológico do inclisiran, tempo de seguimento, variação percentual de Lp(a) e de LDL-C e desfechos cardiovasculares reportados. A qualidade dos estudos foi avaliada de forma narrativa (delineamento, risco de viés, precisão das estimativas e aplicabilidade), sem instrumento formal, e os resultados foram sintetizados qualitativamente, sem agrupamento estatístico.

4.2.5 Considerações éticas

A revisão integrativa utiliza apenas dados de literatura publicados, sem coleta direta em seres humanos, portanto não necessita de aprovação ética pelo CEP.

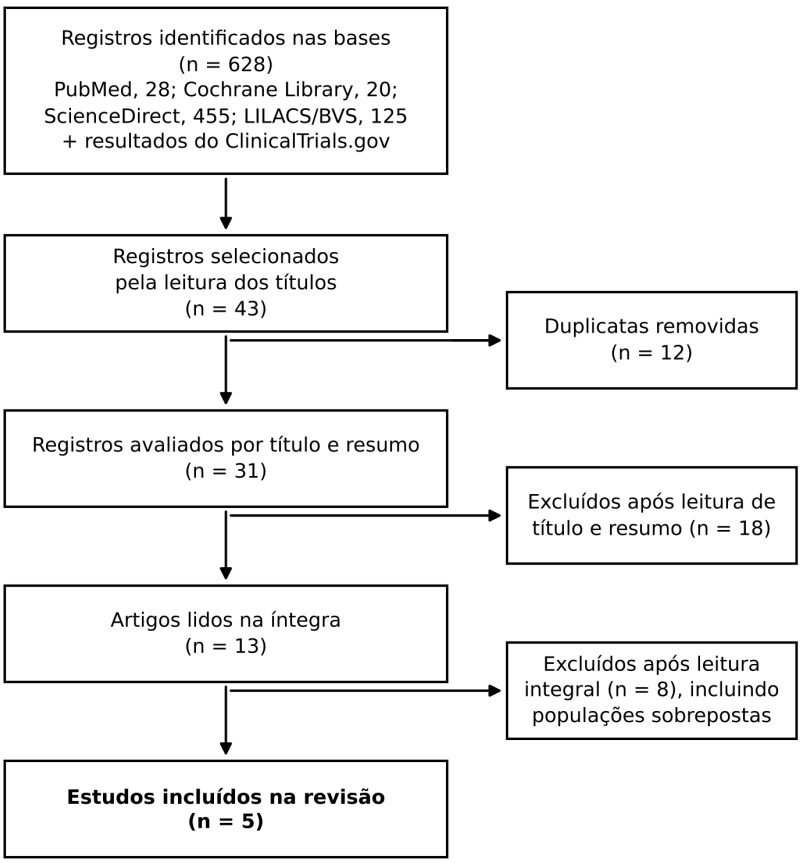
5 RESULTADOS

5.1 Seleção dos estudos

A busca nas bases de dados, com recorte de 2016 a 2026, identificou 628 registros nas quatro bases com contagem informada (PubMed, 28; Cochrane Library, 20; ScienceDirect, 455; LILACS/BVS, 125), além dos resultados do ClinicalTrials.gov. A leitura dos títulos selecionou 43 registros. Após a remoção de 12 duplicatas entre bases, 31 registros foram avaliados por título e resumo, e 13 seguiram para a leitura integral.

Cinco estudos atenderam aos critérios de elegibilidade e, ao fim da remoção da sobreposição de populações, compõem a amostra final, conforme o fluxograma da Figura 1. Todos tratam de populações distintas e foram publicados entre 2018 e 2026. Esta seção apresenta somente esses estudos; as revisões sistemáticas e as metanálises são discutidas na seção seguinte.

Figura 1 – Fluxograma de seleção dos estudos



Fonte: elaborado pela autora (2026).

5.2 Caracterização dos estudos incluídos

A amostra reúne três ensaios clínicos randomizados, uma análise post hoc agrupada de dois ensaios randomizados e um registro prospectivo em vida real. Os ensaios randomizados são o ORION-1, de fase 2 (RAY et al., 2018), o VICTORION-INITIATE, pragmático (KOREN et al., 2024), e o ORION-18, de fase 3, conduzido em países asiáticos (HUO et al., 2024). A análise post hoc reuniu os participantes com doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA) dos ensaios ORION-10 e ORION-11 (WRIGHT et al., 2024), e o registro foi realizado em um centro de Liubliana, na Eslovênia (KAFOL et al., 2026). O Quadro 2 resume suas características.

No ORION-1, 501 participantes de alto risco (69% com DCVA), com LDL-C elevado apesar de estatina em dose máxima tolerada, receberam dose única (200, 300 ou 500 mg) ou duas doses (100, 200 ou 300 mg nos dias 1 e 90) de inclisiran, ou placebo. A idade média foi de 63 anos, 65% eram homens e 73% usavam estatina (RAY et al., 2018). No ORION-18, 345 pacientes foram randomizados para inclisiran 300 mg (284 mg de inclisiran) ou placebo nos dias 1, 90 e 270, com seguimento até o dia 360; a idade média foi de 59,5 anos, 74,7% eram homens, 94,5% tinham DCVA e 97,7% usavam estatina (HUO et al., 2024).

O VICTORION-INITIATE comparou a estratégia “inclisiran primeiro”, com doses nos dias 0, 90 e 270 somadas ao cuidado usual, ao cuidado usual isolado em 450 pacientes com DCVA e LDL-C de 70 mg/dL ou mais apesar de estatina em dose máxima tolerada (KOREN et al., 2024). Na análise de ORION-10 e ORION-11, 2.975 participantes com DCVA foram distribuídos 1:1 para inclisiran ou placebo nos dias 1, 90, 270 e 450 e estratificados por sexo, idade, raça, função renal, índice de massa corporal e estado glicêmico (WRIGHT et al., 2024). Por fim, o registro esloveno incluiu 1.112 pacientes com Lp(a) basal medida, dos quais 52,4% tinham doença aterosclerótica clínica; 490 receberam alirocumabe, 557 evolocumabe e 65 inclisiran, com avaliações aos 3, 9 e 21 meses (KAFOL et al., 2026).

Quadro 2 – Características dos estudos incluídos

Estudo	Delineamento	População	Amostra
Ray et al. (2018)	Ensaio randomizado fase 2 (ORION-1)	Alto risco cardiovascular, com LDL-C elevado apesar de estatina em dose máxima tolerada	501 participantes
Wright et al. (2024)	Análise post hoc agrupada de dois ensaios randomizados (ORION-10 e -11)	Adultos com DCVA estabelecida em uso de hipolipemiantes	2.975 participantes
Koren et al. (2024)	Ensaio randomizado, aberto e pragmático (VICTORION-INITIATE)	Adultos com DCVA e LDL-C ≥ 70 mg/dL apesar de estatina em dose máxima tolerada	450 pacientes
Huo et al. (2024)	Ensaio randomizado fase 3 (ORION-18)	94,5% com DCVA e 5,5% de alto risco em prevenção primária; pacientes asiáticos	345 pacientes
Kafol et al. (2026)	Registro prospectivo unicêntrico	52,4% com doença aterosclerótica clínica; uso de inclisiran ou anticorpos anti-PCSK9	1.112 pacientes (65 com inclisiran)

Fonte: elaborado pela autora (2026). DCVA: doença cardiovascular aterosclerótica.

5.3 Efeito do inclisiran sobre a Lp(a)

No ORION-1, a Lp(a) foi o desfecho secundário pré-especificado. No dia 180, as reduções medianas foram de 14% a 18% com dose única e de 15% a 26% com duas doses; no esquema de 300 mg em duas doses (n = 61), a redução mediana foi de 26% e quase 90% dos participantes tiveram redução. Os autores descreveram ampla variação individual, e as diferenças em relação ao placebo foram estatisticamente significativas apenas em alguns esquemas (RAY et al., 2018).

No ORION-18, a razão entre as médias geométricas da Lp(a) nos grupos inclisiran e placebo foi de 0,61 (IC 95%: 0,55 a 0,67; P < 0,001) no dia 360. No dia 330, a Lp(a) foi cerca de 41% menor com inclisiran do que com placebo. Os valores foram analisados em escala logarítmica por apresentarem distribuição assimétrica (HUO et al., 2024).

No VICTORION-INITIATE, a Lp(a) diminuiu 19,6% (IC 95%: −22,2 a −16,9) no grupo inclisiran e aumentou 2,3% (IC 95%: −0,5 a 5,2) no grupo de cuidado usual, o que resulta em diferença de −21,9% (IC 95%: −25,8 a −18,0; P < 0,001) no dia 330. A Lp(a) basal mediana desses pacientes foi de cerca de 20 mg/dL (KOREN et al., 2024).

Na análise agrupada de ORION-10 e ORION-11, a mediana de Lp(a) reduziu 17,9% (IC 95%: −19,5 a −16,3) até o dia 540 com inclisiran, enquanto o placebo teve aumento de 3,3% (IC 95%: 1,8 a 4,8), com P < 0,001 (WRIGHT et al., 2024). No registro esloveno, os usuários de inclisiran apresentaram reduções de 8,0%, 11,4% e 17,2% aos 3, 9 e 21 meses após ponderação pelo inverso da probabilidade de tratamento; sem ajuste, os valores foram de 8,0%, 16,9% e 9,4%. Não houve diferença significativa em relação ao alirocumabe e ao evolocumabe em nenhum momento (P > 0,05), e a precisão das estimativas do inclisiran foi limitada, pois apenas 38, 24 e 12 pacientes tinham medidas nos três momentos (KAFOL et al., 2026). O Quadro 3 reúne esses resultados.

Quadro 3 – Variação da Lp(a) com inclisiran nos estudos incluídos

Estudo	Comparador	Resultado para Lp(a)
Ray et al. (2018)	Placebo	Dia 180: redução mediana de 14% a 18% (dose única) e de 15% a 26% (duas doses); significativa frente ao placebo apenas em alguns esquemas, com ampla variação individual
Huo et al. (2024)	Placebo	Razão de médias geométricas de 0,61 (IC 95%: 0,55 a 0,67; P < 0,001) no dia 360
Koren et al. (2024)	Cuidado usual	−19,6% vs. +2,3%; diferença de −21,9% (IC 95%: −25,8 a −18,0); P < 0,001, no dia 330
Wright et al. (2024)	Placebo	Mediana −17,9% (IC 95%: −19,5 a −16,3) vs. +3,3% (IC 95%: 1,8 a 4,8); P < 0,001, no dia 540
Kafol et al. (2026)	Alirocumabe e evolocumabe	Inclisiran: −8,0%, −11,4% e −17,2% aos 3, 9 e 21 meses, após ponderação; sem diferença entre os agentes

Fonte: elaborado pela autora (2026). IC: intervalo de confiança.

5.4 Fatores associados à magnitude da resposta

No registro esloveno, a Lp(a) basal foi o único preditor da resposta. A cada duplicação do valor inicial, a redução percentual aumentou em 4,6 pontos aos 3 meses e em 11,7 pontos aos 21 meses. Entre os quartis de Lp(a) basal, o de maiores valores teve as maiores reduções (−24,7% aos 3 meses e −35,4% aos 21 meses), ao passo que o de menores valores apresentou variação pequena aos 3 meses (−1,6%) e aumento no seguimento mais longo (+20,7% aos 21 meses) (KAFOL et al., 2026).

Na análise de ORION-10 e ORION-11, a resposta foi semelhante em mulheres e homens (−15,5% e −18,3%) e em pacientes negros e brancos (−19,3% e −17,7%). A Lp(a) basal, porém, foi pelo menos duas vezes maior nas mulheres e

pelo menos 3,1 vezes maior nos pacientes negros, em comparação com os homens e os brancos (WRIGHT et al., 2024).

5.5 Efeitos sobre os demais parâmetros lipídicos

Além da Lp(a), os estudos descreveram reduções expressivas dos lipídios aterogênicos. No ORION-1, o colesterol não-HDL caiu de 25% a 46% e a apolipoproteína B (ApoB) de 23% a 41% no dia 180, de forma dose-dependente ($P < 0,001$ para todos os grupos frente ao placebo), e todos os pacientes do esquema de duas doses de 300 mg tiveram redução dessas medidas. Nesse esquema, 78% e 90% dos pacientes atingiram as metas de ApoB para alto e muito alto risco, respectivamente (RAY et al., 2018).

O LDL-C diminuiu cerca de 50% a 60% nos ensaios que o avaliaram: 51,5% no dia 510 na análise de ORION-10 e -11 (WRIGHT et al., 2024), 60,0% contra 7,0% com cuidado usual no dia 330 no VICTORION-INITIATE, em que 81,8% dos pacientes do grupo inclisiran atingiram LDL-C abaixo de 70 mg/dL contra 22,2% (KOREN et al., 2024), e 57,2% no ORION-18 (HUO et al., 2024). No registro esloveno, a redução da ApoB foi cerca de 26 pontos percentuais maior que a da Lp(a) (KAFOL et al., 2026). O Quadro 4 resume esses achados.

Quadro 4 – Outros parâmetros lipídicos nos estudos incluídos

Estudo	LDL-C	Outros achados
Ray et al. (2018)	**Não é o foco desta análise**	**Não-HDL-C −25% a −46%; ApoB −23% a −41%; metas de ApoB atingidas por 78% e 90% no esquema de duas doses de 300 mg**
Wright et al. (2024)	**−51,5% no dia 510 e −52,1% no ajuste pelo tempo**	**PCSK9 −71,6%**
Koren et al. (2024)	**−60,0% vs. −7,0% no dia 330**	**LDL-C < 70 mg/dL em 81,8% vs. 22,2%; interrupção de estatina em 6,0% vs. 16,7%**
Huo et al. (2024)	**−57,2% no dia 330**	**PCSK9 −78,3%; ApoB −42,3%; não-HDL-C −47,4%; colesterol total −33,0%; HDL-C +9,1%**
Kafol et al. (2026)	**Não é o foco do estudo**	**ApoB cerca de 26 pontos percentuais menor que a Lp(a)**

Fonte: elaborado pela autora (2026). ApoB: apolipoproteína B; PCSK9: pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9.

5.6 Segurança

Os estudos descreveram perfil de segurança compatível com o conhecido para o fármaco. A reação mais frequente foi a do local da injeção: 10,3% com inclisiran

contra 0% com cuidado usual no VICTORION-INITIATE (KOREN et al., 2024) e 2,9% contra 0,6% com placebo no ORION-18 (HUO et al., 2024). A análise de ORION-10 e ORION-11 não encontrou diferenças relevantes de segurança entre os subgrupos estudados (WRIGHT et al., 2024). Nenhum dos estudos avaliou se a redução da Lp(a) obtida com o inclisiran se associa a menor risco de eventos cardiovasculares.

5.7 Análise crítica dos estudos incluídos

A análise a seguir considera o delineamento, o risco de viés, a precisão das estimativas e a aplicabilidade de cada estudo à prevenção secundária. Ela foi feita de modo narrativo, sem aplicação de instrumento formal de avaliação de risco de viés.

Ray et al. (2018). O ORION-1 é um ensaio randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, com vários esquemas de dose, o que reduz o risco de viés de seleção e de aferição e permite avaliar a relação dose-resposta. Para a pergunta desta revisão, porém, tem fragilidades: é de fase 2, com cerca de 60 participantes por grupo, a Lp(a) é desfecho secundário, a avaliação ocorreu aos 180 dias e as reduções variaram muito entre indivíduos, de modo que a significância apenas em alguns esquemas deve ser lida à luz do baixo poder. A população mistura pacientes com DCVA (69%) e de alto risco sem DCVA, e o ensaio foi financiado pelo fabricante.

Wright et al. (2024). Ao reunir dois ensaios de fase 3 controlados por placebo, a análise combina grande amostra, população integralmente com DCVA e estimativas precisas, com intervalos de confiança estreitos, o que a torna o estudo de aplicabilidade mais direta à prevenção secundária. Sua natureza post hoc, porém, faz com que os resultados por subgrupos (sexo, raça, função renal, entre outros) sejam exploratórios, pois os ensaios de origem não foram desenhados para comparar subgrupos nem tinham a Lp(a) como desfecho principal. O uso da mediana é adequado à distribuição assimétrica da Lp(a), mas dificulta a comparação com estudos que empregam médias ou razões. O seguimento de 540 dias é o mais longo entre os estudos primários e favorece a avaliação da sustentação do efeito.

Koren et al. (2024). O VICTORION-INITIATE tem alta validade externa, por ser pragmático, restrito a pacientes com DCVA e comparado ao cuidado usual. O

desenho aberto expõe o estudo a viés de desempenho, mas é pouco provável que ele tenha influenciado a Lp(a), uma medida laboratorial. O comparador não é placebo, e o cuidado usual pode incluir mudanças de tratamento, embora a Lp(a) seja pouco sensível a elas. Há dois pontos de cautela: os dados de Lp(a) estavam disponíveis para 201 pacientes do grupo inclisiran e 178 do grupo de cuidado usual, menos que os 450 randomizados, e a Lp(a) basal era baixa (cerca de 20 mg/dL), o que limita a generalização para pacientes com valores elevados.

Huo et al. (2024). O ORION-18 é um ensaio de fase 3, duplo-cego e controlado por placebo, com 94,5% de pacientes com DCVA, seguimento de 360 dias e análise da Lp(a) em escala logarítmica, o que é adequado à sua distribuição assimétrica. A amostra de 345 pacientes é menor que a dos ensaios globais da série, a maioria dos participantes é chinesa e o estudo foi dimensionado para o LDL-C, de modo que a Lp(a) tem papel secundário. A razão de médias geométricas é uma medida menos intuitiva e dificulta a comparação direta com os demais estudos. O efeito maior que o dos outros ensaios é um achado que precisa ser replicado antes de ser generalizado.

Kafol et al. (2026). O registro tem pontos fortes claros: coleta prospectiva, laboratório padronizado, modelos mistos para medidas repetidas, ajuste por ponderação com bom balanço das covariáveis (diferenças padronizadas abaixo de 0,10) e comparação direta entre três agentes. As limitações, em grande parte reconhecidas pelos autores, são o desenho observacional unicêntrico, com risco de confusão residual, e o número pequeno de usuários de inclisiran (65, com 38, 24 e 12 medidas nos três momentos). A perda de seguimento é relevante, pois apenas 829, 598 e 420 dos 1.112 pacientes tinham medidas aos 3, 9 e 21 meses, e não houve imputação de dados. O grupo do inclisiran partia de Lp(a) basal mais baixa (mediana de 46,6 mg/dL, contra 77,4 e 60,2 mg/dL nos demais), apenas 52,4% dos pacientes tinham doença aterosclerótica clínica, e os autores declaram vínculos com a indústria farmacêutica.

Quadro 5 – Síntese da análise crítica dos estudos incluídos

Estudo	Pontos fortes	Principais limitações	Aplicabilidade à prevenção secundária
Ray et al. (2018)	Randomizado, duplo-cego; vários esquemas de dose	Fase 2; cerca de 60 por grupo; Lp(a) secundária; população mista; patrocínio do fabricante	Parcial
Wright et al. (2024)	Amostra grande; 100% com DCVA; estimativas precisas; seguimento de 540 dias	Post hoc; subgrupos exploratórios; Lp(a) não era desfecho principal	Alta
Koren et al. (2024)	Pragmático; DCVA; Lp(a) com valores e IC	Aberto; comparador sem placebo; Lp(a) disponível para cerca de 379 de 450; Lp(a) basal baixa	Alta, com ressalva
Huo et al. (2024)	Fase 3, duplo-cego; 94,5% com DCVA; análise logarítmica	Amostra menor; população asiática; dimensionado para LDL-C; medida de difícil comparação	Moderada a alta
Kafol et al. (2026)	Prospectivo; ajuste por ponderação; comparação entre agentes	Observacional; poucos com inclisiran; perda de seguimento; população mista	Parcial

Fonte: elaborado pela autora (2026). DCVA: doença cardiovascular aterosclerótica; IC: intervalo de confiança.

6 DISCUSSÃO

6.1 Principais achados

Os estudos primários analisados indicam que o inclisiran reduz a Lp(a) em pacientes com DCVA, embora com magnitude e grau de certeza variáveis entre eles. Diferenças de cerca de 21 a 22 pontos percentuais frente ao comparador foram observadas no ensaio pragmático e na análise de ORION-10 e ORION-11 (KOREN et al., 2024; WRIGHT et al., 2024), é de aproximadamente 39% a 41% no ORION-18 (HUO et al., 2024). No ORION-1, as reduções medianas foram de 14% a 26%, com significância apenas em alguns esquemas (RAY et al., 2018). O registro em vida real mostrou reduções entre 8% e 17% entre os usuários de inclisiran, sem diferença em relação aos anticorpos anti-PCSK9 (KAFOL et al., 2026).

As sínteses quantitativas disponíveis são coerentes com esse padrão. A metanálise de Khalil, Rahman e Hossain (2025), com Lp(a) informada em três ensaios, estimou redução de 21,77% (IC 95%: −24,29 a −19,24) com inclisiran, e a de Xie et al. (2025), que incluiu quatro ensaios de inclisiran, encontrou queda absoluta de 4,76 mg/dL, equivalente a cerca de 22% da média basal. Esses valores

aproximam-se dos observados no ensaio pragmático e na análise agrupada, o que reforça a plausibilidade de um efeito em torno de um quinto da concentração inicial.

É preciso, contudo, uma ressalva metodológica. As metanálises citadas reúnem ensaios da série ORION, que também originam parte dos estudos primários desta revisão, de modo que a concordância entre elas não constitui confirmação independente. Por essa razão, foram usadas aqui apenas para contextualizar os resultados, e não como evidência adicional.

6.2 Heterogeneidade entre os estudos

O ORION-1 foi um estudo de fase 2, com cerca de 60 participantes por grupo, que avaliou a Lp(a) como desfecho secundário no dia 180, depois de uma ou duas doses, e cujos autores descreveram ampla variação individual da Lp(a) (RAY et al., 2018). Com grupos tão pequenos, apenas alguns esquemas diferiram significativamente do placebo, embora as reduções medianas (14% a 26%) fossem da mesma ordem das observadas nos ensaios posteriores, que, com centenas ou milhares de participantes e mais doses, demonstraram a redução com intervalos de confiança estreitos.

O ORION-18 apresentou o maior efeito, com razão de médias geométricas de 0,61. Há ao menos duas razões para cautela ao comparar esse número com os demais. A primeira é a medida utilizada: razões de médias geométricas, calculadas em escala logarítmica, não são diretamente comparáveis a variações percentuais da mediana ou da média. A segunda é a população, de pacientes asiáticos, que pode diferir em características basais da Lp(a). Os dados disponíveis não permitem atribuir a diferença a uma dessas causas, e vale tratá-la como hipótese a ser testada.

Já o registro esloveno apresentou reduções menores e oscilantes, de 8,0% a 17,2% entre os usuários de inclisiran. A oscilação ao longo do tempo (por exemplo, 16,9% aos 9 meses e 9,4% aos 21 meses nos dados sem ajuste) provavelmente reflete o número pequeno de pacientes com medidas em cada momento, de 38 a 12, e não uma perda real de efeito (KAFOL et al., 2026).

6.3 Concentração basal de Lp(a)

A Lp(a) basal emergiu como o principal determinante da resposta no registro de Kafol et al. (2026). O quartil de maiores valores teve reduções progressivas, e o de menores valores teve variação pequena e até aumento. Os autores atribuem parte desse achado ao fato de que, em concentrações baixas, pequenas oscilações absolutas geram grandes variações proporcionais. Xie et al. (2025) também observaram maior redução absoluta quando a Lp(a) basal era mais alta.

Isso tem duas consequências. A primeira é que a redução percentual de cerca de um quinto traduz-se em valores absolutos pequenos quando a concentração inicial é baixa: no ensaio pragmático, a mediana basal era de cerca de 20 mg/dL (KOREN et al., 2024), e na metanálise de Xie et al. (2025) a média basal era de 21,91 mg/dL, com queda de 4,76 mg/dL. A segunda é que o benefício sobre esse marcador tende a ser mais relevante nos pacientes que partem de valores elevados, que são os que concentram o risco associado à Lp(a). Estudos futuros deveriam apresentar os resultados estratificados por faixas de Lp(a) basal.

6.4 Sexo e raça

A resposta semelhante entre mulheres e homens e entre pacientes negros e brancos (WRIGHT et al., 2024) indica que o efeito do inclisiran sobre a Lp(a) não depende dessas características. O achado ganha relevância porque a Lp(a) basal foi bem mais elevada nas mulheres e nos pacientes negros, o que sugere que esses grupos podem ter maior ganho absoluto com a mesma redução percentual. Ressalte-se, porém, que se trata de análise de subgrupos de uma análise post hoc, sem poder para afastar diferenças pequenas.

6.5 Comparação com outras classes e entre agentes

Na metanálise que comparou diferentes classes, o efeito do inclisiran sobre a Lp(a) ficou abaixo do observado com os inibidores da proteína de transferência de ésteres de colesterol (−6,77 mg/dL) e com a niacina (−7,06 mg/dL) e foi um pouco menor que o dos anticorpos anti-PCSK9 (−6,37 mg/dL, cerca de 29%); estatinas, ezetimiba, ácido bempedoico, ômega-3 e fibratos não alteraram a Lp(a) (XIE et al., 2025). Outra metanálise, de 31 ensaios, descrita por Kafol et al. (2026), estimou redução agrupada de 25,8% com os agentes que atuam sobre a PCSK9, sem diferenças significativas entre alirocumabe, evolocumabe e inclisiran (MULLIGAN et al., 2026).

Esses dados são coerentes com a comparação direta feita no registro esloveno, em que não houve diferença significativa entre os três agentes (KAFOL et al., 2026). Os autores do registro lembram que o número pequeno de usuários de inclisiran limitou a capacidade de detectar diferenças modestas, de modo que a ausência de diferença não equivale a prova de equivalência. Quanto ao mecanismo, os mesmos autores indicam que a redução da Lp(a) pela inibição de PCSK9 não está totalmente esclarecida e provavelmente envolve menor produção e maior depuração das partículas, por meio do aumento dos receptores de LDL. Como o inclisiran e os anticorpos atuam sobre o mesmo eixo, é coerente que produzam efeitos de mesma ordem.

6.6 Vida real e estudos controlados

No registro esloveno, a redução global de 15% a 19% da Lp(a) com os inibidores de PCSK9 foi um pouco menor que a dos estudos controlados. Os autores sugerem como explicações a seleção de pacientes mais ampla e heterogênea, a menor padronização do momento da coleta em relação à dose, a forte dependência da resposta em relação à Lp(a) basal e a possibilidade de doses não registradas dos anticorpos autoadministrados, além de diferenças não medidas na composição da Lp(a). O inclisiran, por ser aplicado por profissional de saúde, tem a adesão documentada, o que reduz uma dessas fontes de incerteza (KAFOL et al., 2026).

Esse conjunto de achados mostra que o efeito observado em ensaios se reproduz, em menor escala e com menor precisão, na prática clínica. A diferença entre os cenários não deve ser superinterpretada, pois o registro mescla prevenção primária e secundária e inclui poucos usuários de inclisiran.

6.7 Significado clínico: LDL-C, ApoB e ausência de desfechos

A redução da Lp(a) ocorreu junto a quedas expressivas de LDL-C, de cerca de 50% a 60%, e de ApoB, de 41% a 42% nos ensaios que a avaliaram (RAY et al., 2018; HUO et al., 2024). Kafol et al. (2026) mostraram, em análise pareada, que a redução da ApoB foi cerca de 26 pontos percentuais maior que a da Lp(a), e interpretaram que o principal efeito desses fármacos é reduzir a carga global de partículas que contêm apoB, sendo a queda da Lp(a) um efeito adicional favorável. Nesse mesmo registro, cada redução adicional de 10% no LDL-C associou-se a 0,87

ponto percentual a mais de redução da Lp(a), embora os autores classifiquem essa associação como exploratória.

Esse raciocínio é relevante para a prática. Em pacientes com DCVA e Lp(a) elevada, a redução intensiva do LDL-C continua sendo o eixo do tratamento, e a queda concomitante da Lp(a) com inclisiran deve ser vista como ganho complementar, e não como substituta de terapias dirigidas à Lp(a). Uma lacuna importante é que nenhum dos estudos relacionou a redução da Lp(a) obtida com o inclisiran à redução de eventos cardiovasculares. O recente Lp(a)HORIZON reforça a cautela: o pelacarsen reduziu a Lp(a) em cerca de 78% em pacientes com doença estabelecida e Lp(a) igual ou superior a 70 mg/dL, sem reduzir significativamente os eventos cardiovasculares adversos maiores (CHO et al., 2026). O resultado se aplica a esse fármaco e a essa população e não exclui benefício com outros agentes, outros níveis basais ou períodos maiores, mas a queda de cerca de um quinto observada com o inclisiran é muito menor, o que torna improvável que, isoladamente, altere o risco cardiovascular; essa interpretação não pode ser testada com os estudos revisados. Xie et al. (2025) ressalta, igualmente, que ainda não se sabe se a redução da Lp(a) resulta em benefício cardiovascular.

6.8 Segurança e tolerabilidade

O perfil de segurança descrito foi favorável e coerente entre os estudos. As reações no local da injeção foram o evento mais característico, mais frequentes com inclisiran (10,3% contra 0% no ensaio pragmático e 2,9% contra 0,6% no ORION-18) (KOREN et al., 2024; HUO et al., 2024). No ensaio pragmático, a estratégia de iniciar o inclisiran precocemente associou-se ainda a menor interrupção da estatina (6,0% contra 16,7%), o que pode ter implicação para a adesão ao tratamento.

6.9 Análise crítica integrada das evidências

Tomadas em conjunto, as evidências sustentam com razoável segurança a existência de um efeito do inclisiran sobre a Lp(a), mas oferecem menos segurança quanto à sua magnitude em prevenção secundária e quanto ao seu significado clínico. Três dos cinco estudos derivam de ensaios randomizados, o que dá solidez ao delineamento, mas em nenhum deles a Lp(a) foi o desfecho principal. O quarto estudo é uma análise post hoc, e o quinto é observacional, sujeito a confusão

residual. Essa avaliação é narrativa e não substitui a aplicação de uma ferramenta formal de risco de viés e de certeza da evidência.

Convém distinguir significância estatística de relevância clínica. Uma redução de cerca de 20% é estatisticamente robusta nos estudos maiores, mas, em pacientes com Lp(a) basal baixa, equivale a poucos miligramas por decilitro, e nenhum estudo demonstrou que essa queda altere o risco de eventos. A Lp(a) é, nesse contexto, um marcador substituto cuja mudança não foi relacionada a desfechos. A coerência de direção entre desenhos distintos fortalece a interpretação, mas não elimina vieses compartilhados, como o uso de populações, ensaios laboratoriais e fontes de patrocínio semelhantes, nem a sobreposição de dados das metanálises com os estudos primários.

Também merece atenção a origem do financiamento e dos vínculos. O ORION-1 foi financiado pelo fabricante, a maior parte da evidência primária provém de ensaios conduzidos pelo fabricante e os autores do registro esloveno declaram vínculos com a indústria farmacêutica. Isso não invalida os resultados, mas recomenda-se conferir as declarações de financiamento de cada artigo ao citar os dados. A ausência de estudos independentes, em prevenção secundária e com Lp(a) como desfecho principal, é a maior lacuna para uma conclusão mais firme.

6.10 Limitações das evidências e desta revisão

As evidências têm limitações que condicionam a interpretação. Primeiro, a Lp(a) costuma ser desfecho secundário ou exploratório nesses estudos, e não aquele para o qual foram dimensionados. Segundo, as populações são heterogêneas: apenas três estudos tiveram população integral ou quase integralmente com DCVA (WRIGHT et al., 2024; KOREN et al., 2024; HUO et al., 2024, com 94,5%), e o ORION-1 e o registro misturam pacientes com e sem doença estabelecida. Terceiro, os estudos diferem quanto à forma de expressar a Lp(a) (mediana, média, média geométrica, percentual), ao tempo de seguimento (de 180 dias a 21 meses) e ao comparador (placebo, cuidado usual ou outros fármacos), o que impede uma síntese quantitativa direta.

Quarto, o ensaio pragmático tem desenho aberto, Lp(a) basal baixa e dados de Lp(a) para 201 e 178 dos 450 randomizados, e o registro tem poucos usuários de inclisiran e perda de seguimento relevante. Quanto à própria revisão, a amostra é

pequena, a síntese e a avaliação são narrativas, sem instrumento formal de risco de viés, e a remoção de populações sobrepostas, embora necessária para evitar dupla contagem de pacientes, excluiu estudos com dados complementares, como análises por função renal. A busca limitou-se a quatro bases de dados e a três idiomas.

6.11 Implicações para a prática e para a pesquisa

Para a prática clínica, os achados indicam que o paciente com DCVA que usa inclisiran para o controle do LDL-C pode esperar, em média, redução adicional de cerca de um quinto da Lp(a), com maior ganho absoluto nos que partem de valores altos. Esse efeito não deve justificar sozinho a indicação do fármaco nem dispensar a medida da Lp(a) e a avaliação global do risco cardiovascular.

Para a pesquisa, destacam-se a necessidade de incluir a Lp(a) como desfecho pré-especificado, de relatar resultados em populações exclusivas de prevenção secundária, de padronizar as unidades e de apresentar dados estratificados pela Lp(a) basal. É igualmente importante ampliar o número de usuários de inclisiran em estudos de vida real e esclarecer, em estudos com desfechos cardiovasculares, se a redução da Lp(a) obtida com o inclisiran contribui para a redução de eventos.

7 CONCLUSÃO

Esta revisão integrativa, baseada em cinco estudos primários publicados entre 2018 e 2026, indica que o inclisiran reduz a lipoproteína(a) em pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica, com efeito moderado, em torno de um quinto da concentração inicial. Nos ensaios mais robustos, a diferença frente ao comparador foi de cerca de 21 a 22 pontos percentuais, no ORION-18 a Lp(a) foi cerca de 39% a 41% menor, e no registro em vida real as reduções foram menores e menos precisas, de 8% a 17%. No ORION-1, de fase 2, as reduções medianas foram de 14% a 26%, com significância apenas em alguns esquemas, o que pode refletir amostra pequena e grande variabilidade individual. A resposta foi maior em quem partia de Lp(a) mais alta, não pareceu depender de sexo ou raça e veio acompanhada de reduções expressivas de LDL-C e de ApoB, com segurança favorável. As metanálises discutidas são coerentes com esse conjunto, mas reúnem

ensaios que também compõem os estudos primários e, por isso, não funcionam como confirmação independente.

Do ponto de vista crítico, a certeza é maior quanto à existência do efeito do que quanto à sua magnitude em prevenção secundária e ao seu significado clínico. A Lp(a) foi desfecho secundário na maioria dos estudos, as populações, as medidas e os tempos de seguimento foram heterogêneos, o registro teve poucos usuários de inclisiran, parte da evidência tem vínculo com o fabricante e nenhum estudo relacionou a queda da Lp(a) à redução de eventos cardiovasculares. Somada ao resultado neutro do Lp(a)HORIZON, primeiro ensaio de desfechos de um fármaco que reduz a Lp(a) de forma muito mais potente (CHO et al., 2026), a redução observada deve ser entendida como benefício adicional do tratamento do LDL-C, e não como indicação isolada, e não substitui terapias dirigidas à Lp(a). São necessários estudos independentes, com Lp(a) como desfecho pré-especificado, restritos à prevenção secundária e com desfechos cardiovasculares, para esclarecer se essa redução tem repercussão clínica.

8 REFERÊNCIAS

BLUMENTHAL, R. S. et al. 2026 guideline on the management of dyslipidemia: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Journal of the American College of Cardiology, v. 87, n. 19, p. 2624-2757, 2026.

CHO, L. et al. Pelacarsen and cardiovascular outcomes in patients with high lipoprotein(a). The New England Journal of Medicine, 2026. DOI: 10.1056/NEJMoa2610159.

EBUBECHUKWU, U. et al. Novel lipoprotein (a) therapies: a comprehensive review. Current Atherosclerosis Reports, 2026. DOI: 10.1007/s11883-026-01453-9.

HUO, Y. et al. Efficacy and safety of inclisiran in Asian patients: results from ORION-18. JACC: Asia, v. 4, n. 2, p. 123-134, 2024. DOI: 10.1016/j.jacasi.2023.09.006.

KAFOL, J. et al. Lipoprotein(a) reduction with PCSK9-targeting pharmacotherapy: a

prospective real-world registry study. Atherosclerosis, 2026.

KHALIL, I.; RAHMAN, M. T.; HOSSAIN, M. I. The impact of inclisiran on lipid profiles in adults with hyperlipidemia: a meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. The American Journal of Cardiology, v. 250, p. 20-29, 2025. DOI: 10.1016/j.amjcard.2025.04.013.

KOREN, M. J. et al. An “inclisiran first” strategy vs usual care in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. Journal of the American College of Cardiology, v. 83, n. 20, p. 1939-1952, 2024. DOI: 10.1016/j.jacc.2024.03.382.

KRONENBERG, F. et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. European Heart Journal, v. 43, n. 39, p. 3925-3946, 2022. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac361.

MACH, F. et al. 2025 focused update of the 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. European Heart Journal, v. 46, n. 42, p. 4359-4380, 2025. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaf190.

MULLIGAN, M. D. et al. Lipoprotein(a) reduction with inclisiran, alirocumab, evolocumab, enlicitide, and lerodalcibep: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Journal of Clinical Lipidology, 2026. DOI: 10.1016/j.jacl.2026.03.019.

PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ, v. 372, n. 71, 2021. DOI: 10.1136/bmj.n71.

RAY, K. K. et al. Effect of an siRNA therapeutic targeting PCSK9 on atherogenic lipoproteins: prespecified secondary end points in ORION 1. Circulation, v. 138, n. 13, p. 1304-1316, 2018. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034710.

RAY, K. K. et al. 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, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa1912387.

RAY, K. K. et al. Inclisiran and cardiovascular events: a patient-level analysis of phase III trials. European Heart Journal, v. 44, n. 2, p. 129-138, 2023. DOI: 10.1093/

eurheartj/ehac594.

WHITTEMORE, R.; KNAFL, K. The integrative review: updated methodology. Journal of Advanced Nursing, v. 52, n. 5, p. 546-553, 2005.

WRIGHT, R. S. et al. Effects of inclisiran in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: a pooled analysis of the ORION-10 and ORION-11 randomized trials. Mayo Clinic Proceedings, v. 99, n. 8, p. 1222-1235, 2024. DOI: 10.1016/j.mayocp.2024.03.025.

XIE, S. et al. Effect of lipid-lowering therapies on lipoprotein(a) levels: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. Atherosclerosis, v. 408, art. 120420, 2025. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2025.120420.