REVISTA ELETRÔNICA
Acervo MÉDICO
ISSN 2764-0485

Inclisiran e ácido bempedoico no tratamento das dislipidemias: evidências clínicas e impacto cardiovascular

Inclisiran and bempedoic acid in the treatment of dyslipidemias: clinical evidence and cardiovascular

Inclisirán y ácido bempedoico en el tratamiento de las dislipidemias: evidencias clínicas e impacto cardiovascular

José Gabriel Scuro[1], Brenda Brandtner [1], Bruna Garbin Borrin[1], Gabriele Rosso Fontana[1], Isadora Zanetti Nicola[1], Júlia Rosa Perizzolo [2], Laura Vizoto Schmitt [2], Maria Eduarda Stefini Damiani[3], Rebeca Lukrafka Kowalczuk[3], Bianka Guizzo Luzzatto[4].

RESUMO

Objetivo: Analisar o impacto do LDL-C na doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA) e a eficácia de terapias hipolipemiantes não estatínicas, como o ácido bempedoico e o inclisiran, no controle do LDL-C e na redução do risco cardiovascular. **Revisão bibliográfica:** O LDL-C é um fator de risco causal para a DCVA, principal causa de mortalidade global. Embora as estatinas sejam a terapia de primeira linha, há risco residual significativo, justificando o uso de terapias adicionais. O ácido bempedoico inibe a ATP-citrato liase no fígado, reduzindo LDL-C e hsCRP, com baixa incidência de mialgia, sendo útil em pacientes intolerantes às estatinas. O inclisiran, um RNA interferente, silencia a PCSK9 nos hepatócitos, proporcionando redução duradoura de LDL-C com administração semestral, sendo eficaz na redução de LDL-C, colesterol total e apolipoproteína B. **Considerações finais:** O LDL-C é um fator de risco central na DCVA, e a terapia com estatinas continua sendo a primeira linha de tratamento. No entanto, a adoção de terapias hipolipemiantes não estatínicas, como o ácido bempedoico e o inclisiran, oferece opções valiosas para pacientes com risco cardiovascular elevado que não atingem as metas lipídicas com estatinas, contribuindo para a redução do LDL-C e do risco cardiovascular, com boas evidências de segurança e eficácia.

Palavras-chave: Colesterol LDL, Doença cardiovascular aterosclerótica, Ácido bempedoico, Inclisiran.

ABSTRACT

Objective: To Analyze the impact of LDL-C on atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) and the effectiveness of non-statin lipid-lowering therapies, such as bempedoic acid and inclisiran, in controlling LDL-C and reducing cardiovascular risk. **Literature review:** LDL-C is a causal risk factor for ASCVD, the leading cause of global mortality. Although statins are the first-line therapy, significant residual risk justifies the use of additional therapies. Bempedoic acid inhibits ATP-citrate lyase in the liver, reducing LDL-C and hsCRP with a low incidence of myalgia, making it useful for patients intolerant to statins. Inclisiran, an RNA interference agent, silences PCSK9 in hepatocytes, providing a sustained reduction of LDL-C with semiannual

[1] Atitus Educação, Passo Fundo – RS.
[2] Universidade de Passo Fundo (UPF), Passo Fundo – RS.
[3] Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões (URI), Erechim – RS.
[4] Pesquisadora Independente, Passo Fundo – RS.

SUBMETIDO EM: 2/2026 | **ACEITO EM: 3/2026** | **PUBLICADO EM: 4/2026**

administration, being effective in reducing LDL-C, total cholesterol, and apolipoprotein B. **Conclusions:** LDL-C is a central risk factor in ASCVD, and statin therapy remains first-line treatment. However, the adoption of non-statin lipid-lowering therapies, such as bempedoic acid and inclisiran, offers valuable options for patients with high cardiovascular risk who do not reach lipid targets with statins, contributing to LDL-C reduction and cardiovascular risk reduction, with strong evidence of safety and efficacy.

Keywords: LDL cholesterol, Atherosclerotic cardiovascular disease, Bempedoic acid, Inclisiran.

RESUMEN

Objetivo: Analizar el impacto del LDL-C en la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) y la eficacia de terapias hipolipemiantes no estatínicas, como el ácido bempedoico e inclisiran, en el control del LDL-C y la reducción del riesgo cardiovascular. **Revisión bibliográfica:** El LDL-C es un factor de riesgo causal para la ECVA, la principal causa de mortalidad global. Aunque las estatinas son la terapia de primera línea, existe un riesgo residual significativo que justifica el uso de terapias adicionales. El ácido bempedoico inhibe la ATP-citrato liasa en el hígado, reduciendo LDL-C y hsCRP, con baja incidencia de mialgia, siendo útil en pacientes intolerantes a las estatinas. El inclisiran, un agente de interferencia de ARN, silencia la PCSK9 en los hepatocitos, proporcionando una reducción duradera de LDL-C con administración semestral, siendo eficaz en la reducción de LDL-C, colesterol total y apolipoproteína B. **Conclusiones:** El LDL-C es un factor de riesgo central en la ECVA, y la terapia con estatinas sigue siendo el tratamiento de primera línea. Sin embargo, la adopción de terapias hipolipemiantes no estatínicas, como el ácido bempedoico e inclisiran, ofrece opciones valiosas para pacientes con alto riesgo cardiovascular que no alcanzan las metas lipídicas con estatinas, contribuyendo a la reducción de LDL-C y al riesgo cardiovascular, con buenas evidencias de seguridad y eficacia.

Palabras clave: Colesterol LDL, Enfermedad cardiovascular aterosclerótica, Ácido bempedoico, Inclisiran.

INTRODUÇÃO

Evidências científicas sustentam o colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) como um fator de risco causal para o desenvolvimento da doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA) (ALAM U, et al., 2021). As doenças cardiovasculares (DCV) representam a principal causa de mortalidade em âmbito global, sendo responsáveis por aproximadamente 30% dos óbitos. Nesse cenário, a DCVA destaca-se como a principal responsável pelas mortes relacionadas às DCV, por meio de suas manifestações clínicas predominantes, incluindo a doença cardíaca isquêmica, o acidente vascular cerebral isquêmico e a doença arterial periférica. Diante desse contexto, a redução dos níveis plasmáticos de colesterol LDL (LDL-C) configura-se como uma estratégia terapêutica fundamental para a prevenção e o controle da progressão da DCVA (MARAZZI G, et al., 2024).

A redução do colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) por meio do uso de estatinas permanece como a estratégia terapêutica com maior validação científica para a diminuição da incidência de eventos cardiovasculares e da mortalidade, tanto no contexto da prevenção primária quanto da secundária. As estatinas atuam como inibidores competitivos da 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase, enzima responsável pela etapa limitante da síntese endógena do colesterol. A inibição da HMG-CoA redutase resulta em aumento da expressão dos receptores hepáticos de LDL (LDLR), promovendo maior depuração do LDL da circulação. Adicionalmente, esse mecanismo pode influenciar o conjunto das lipoproteínas circulantes que interagem com o LDLR, incluindo LDL, lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) e remanescentes de quilomícrons (RACHED FH, et al., 2025).

Com base nessas evidências, as estatinas são recomendadas como primeira linha terapêutica para a redução do risco cardiovascular em pacientes com dislipidemia. Recomenda-se a reavaliação do perfil lipídico aproximadamente quatro semanas após o início do tratamento ou após ajustes posológicos, com o objetivo de monitorar a resposta terapêutica e a adesão ao tratamento. Os efeitos adversos associados ao uso de estatinas são, em geral, incomuns, sendo os sintomas musculares os mais frequentemente relatados (RACHED FH, et al., 2025).

As diretrizes clínicas recomendam a redução do LDL-C em ≥50% em relação ao valor basal, com metas de <1,8 mmol/L (<70 mg/dL) para pacientes de alto risco e <1,4 mmol/L (<55 mg/dL) para aqueles de muito alto risco ou com doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida. Contudo, mesmo com a terapia otimizada com estatinas, persiste risco residual significativo de DCVA, o que justifica a adoção de estratégias terapêuticas adicionais. Nessa situação, recomenda-se a associação de terapias hipolipemiantes não estatínicas, como o ácido bempedoico e o inclisiran, para intensificação da redução do LDL-C em pacientes que não atingem as metas lipídicas com doses máximas toleradas de estatinas (KIM K. et al., 2022; BURNETT H, et al., 2025).

O ácido bempedoico é um pró-fármaco convertido exclusivamente no fígado em seu metabólito ativo, o bempedoil-coenzima A (bempedoil-CoA), por meio de uma acil-CoA sintetase hepática endógena (RUSCICA M, 2021). O bempedoil-CoA inibe a ATP-citrato liase, enzima precursora da acetil-coenzima A citosólica, atuando em uma etapa inicial da via do mevalonato na biossíntese do colesterol (RUSCICA M, 2021). Trata-se de uma pequena molécula de administração oral, em dose única diária, com eficácia redutora de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) semelhante à da ezetimiba (RUSCICA M, 2021). O ácido bempedoico é indicado para adultos com hipercolesterolemia primária, incluindo a forma familiar heterozigótica (HeFH) e a não familiar, bem como para pacientes com dislipidemia (ALAM U, et al., 2021). Além da redução do LDL-C, o fármaco demonstrou, de forma consistente, atividade redutora da proteína C-reativa ultrassensível (hsCRP) (RUSCICA M, 2021)

O perfil de tolerabilidade do ácido bempedoico é favorável, com incidência muito baixa de mialgia, atribuída à ausência de ativação no músculo esquelético (RUSCICA M, 2021). Considerando que a descontinuação das estatinas está associada a maior risco de eventos coronarianos, o ácido bempedoico constitui alternativa terapêutica às estatinas, podendo ser utilizado isoladamente ou em associação com a ezetimiba em pacientes que necessitam reduzir o LDL-C e apresentam intolerância muscular às estatinas (RUSCICA M, 2021). Estudos clínicos demonstraram que o ácido bempedoico promove redução significativa de eventos cardiovasculares adversos maiores, mantendo um perfil de segurança adequado, configurando-se como opção terapêutica promissora para pacientes com alto risco cardiovascular, especialmente aqueles intolerantes às estatinas (MOHAN GVK, 2023).

O inclisiran é um RNA interferente de longa duração (siRNA) desenvolvido para atuar na região 3’ não traduzida (3’ UTR) do RNA mensageiro (mRNA) da pró-proteína convertase subtilisina/quexina tipo 9 (PCSK9) (RUSCICA M, 2021). Seu filamento passageiro é funcionalizado com N-acetilgalactosamina (GalNAc) triantenária, o que permite captação rápida, seletiva e eficiente pelos hepatócitos (RUSCICA M, 2021). O fármaco recebeu sua primeira aprovação regulatória na União Europeia em dezembro de 2020 (RUSCICA M, 2021). O inclisiran é indicado para adultos com hipercolesterolemia primária, incluindo a forma familiar heterozigótica (HeFH) e a não familiar, bem como para dislipidemia mista, como adjuvante à dieta (RUSCICA M, 2021). Pode ser utilizado: (i) em associação com estatinas, isoladas ou combinadas a outras terapias hipolipemiantes, em pacientes que não atingem as metas de LDL-C com a dose máxima tolerada de estatinas; ou (ii) isoladamente ou em combinação com outras terapias hipolipemiantes, em pacientes intolerantes às estatinas ou naqueles com contraindicação ao seu uso (RUSCICA M, 2021). Trata-se de um siRNA sintetizado quimicamente que promove o silenciamento específico do RNA da PCSK9 nos hepatócitos, resultando em redução sustentada da síntese da PCSK9 (BASIT J, 2025). O inclisiran apresenta administração por via subcutânea em regime semestral, perfil de tolerabilidade favorável e redução rápida e duradoura dos níveis de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), destacando-se em relação a outras terapias no que se refere à adesão ao tratamento . Evidências clínicas demonstram que o inclisiran é eficaz e bem tolerado no tratamento da hiperlipidemia, promovendo reduções significativas de LDL-C, PCSK9, colesterol total e apolipoproteína B (apo-B), sem aumento do risco de eventos adversos graves (BASIT J, 2025).

Nesse contexto, é válido avaliar que o colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) constitui fator de risco causal central para o desenvolvimento da doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA), (ALAM U, et al., 2021). Embora as estatinas permaneçam como a terapia de primeira linha, há necessidade de estratégias terapêuticas adicionais para o alcance das metas lipídicas recomendadas (RACHED FH et al.,

2025; KIM K, et al., 2022 e BURNETT H, 2025). Nesse cenário, o ácido bempedoico e o inclisiran emergem como terapias hipolipemiantes não estatínicas com mecanismos distintos e eficácia significativa na redução do LDL-C, o ácido bempedoico destaca-se pela atuação hepatoespecífica, enquanto o inclisiran promove redução do LDL-C por meio do silenciamento da PCSK9 (RUSCICA M, 2021; BASIT J, 2025). Dessa forma, a avaliação do impacto cardiovascular dessas terapias contribui para o manejo da dislipidemia em pacientes de alto e muito alto risco cardiovascular (RUSCICA M, 2021; MOHAN GVK, 2023; BASIT J, 2025).

Portanto, o presente estudo teve como objetivo avaliar o papel das terapias hipolipemiantes não estatínicas, especialmente o ácido bempedoico e o inclisiran, na redução dos níveis de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) e no impacto sobre o risco cardiovascular em pacientes com dislipidemia, particularmente naqueles que não atingem as metas lipídicas com estatinas ou apresentam intolerância a essa classe terapêutica.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Dislipidemias e risco cardiovascular

O colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), quando em níveis elevados, infiltra-se na camada íntima das paredes de vasos sanguíneos, onde sofre oxidação e desencadeia uma resposta inflamatória. Esse processo, conhecido como aterogênese, é responsável pelo desenvolvimento de placas que levam às doenças cardiovasculares, em especial a enfermidade cardiovascular aterosclerótica (ASCVD). Além disso, a obstrução de vasos coronarianos está intrinsecamente relacionada ao maior número de óbitos . Considerando que a redução do LDL- C é proporcional à diminuição de eventos cardiovasculares maiores, o controle da hipercolesterolemia -caracterizado por altos níveis de LDL-C na corrente sanguínea- torna-se prioritário, em especial diante de sua alta prevalência global, 54% na Europa e 48% nas Américas. Diante disso, surgem terapias intervencionistas que transcendem o uso isolado ou combinado de estatinas, a exemplo do "Inclisaran " e do ácido bempedoico (BURNETT H, et al., 2022).

O uso do Inclisiran - pequeno ácido ribonucleico de interferência - quando administrado duas vezes ao ano mediante injeções subcutâneas, age sobre a lipoproteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) no fígado. Ele suprime a tradução desta proteína hepática e auxilia na redução dos níveis de LDL-C.Estudos analisaram que esse medicamento reduziu o LDL-C em aproximadamente 51% ao longo de 18 meses. Alguns pacientes, cujo risco para ASCVD é mais elevado, não conseguem reduzir significativamente o LDL-C, sendo que, para esses casos, bem como para aqueles que não toleram o uso de estatinas, a ezetimiba é utilizada como monoterapia ou em combinação com as estatinas para obter melhores resultados (WRIGHT RS, et al., 2024).

O ácido bempedoico (AB) é um medicamento não estatínico que atua interferindo na síntese do colesterol, o que auxilia na redução significativa dos níveis de LDL-C. Esse fármaco pode ser administrado como monoterapia ou como coadjuvante da estatina, sendo indicado para pacientes intolerantes às estatinas, que apresentam contraindicações ou que têm dificuldades para reduzir colesterol de baixa densidade, como no caso da hipercolesterolemia (GOYAL A, et al., 2024).

Apesar da redução significativa do colesterol LDL com o uso de estatinas e outras terapias hipolipemiantes, uma parcela relevante de pacientes ainda apresenta eventos cardiovasculares maiores, caracterizando o chamado risco residual cardiovascular. Esse conceito diz respeito à persistência de desfechos adversos, como infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e mortalidade cardiovascular. Ele ocorre devido a múltiplos fatores, entre eles níveis ainda elevados de LDL-C, alterações na quantidade ou na função das lipoproteínas de alta densidade (HDL-C) e excesso de partículas lipoproteicas ricas em triglicerídeos. Dessa forma, a redução do risco cardiovascular residual exige uma abordagem multifatorial. Isso inclui tanto mudanças no estilo de vida, como alimentação equilibrada e prática regular de atividade física, quanto a otimização do tratamento farmacológico. Evidências clínicas reforçam essa estratégia. Um exemplo é o estudo Thrombin Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events – Thrombolysis in Myocardial Infarction 50 (TRA 2°P–TIMI 50), que deu origem ao escore de Bohula. Os

resultados mostraram redução significativa da mortalidade cardiovascular e da incidência de infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e angina instável com a intensificação da terapia hipolipemiante, especialmente com a associação de inibidores de PCSK9 às estatinas. Apesar desses avanços, a redução do risco residual cardiovascular ainda representa um grande desafio na prática clínica. Isso ocorre porque o problema envolve tanto fatores não modificáveis, como idade e sexo, quanto determinantes metabólicos complexos. Esse cenário reforça a necessidade de estratégias individualizadas e de contínua investigação científica (BOHULA EA, et al., 2017).

Inclisiran

O fármaco Inclisiran é uma terapia baseada em small interfering RNA (siRNA – RNA de interferência) direcionada à proteína PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9), desenvolvida para promover uma redução sustentada dos níveis plasmáticos de colesterol LDL em pacientes com hiperlipidemia. Assim, a estratégia farmacológica do Inclisiran baseia-se na redução da produção hepática de PCSK9 por meio do silenciamento do RNA mensageiro responsável por sua síntese, levando à diminuição sustentada dos níveis circulantes dessa proteína e, consequentemente, do LDL plasmático, uma vez que a PCSK9 se liga aos receptores de LDL na superfície dos hepatócitos e direciona esses receptores à degradação lisossomal; assim, conclui-se que com a inibição de tal proteína, esses receptores passam a não sofrer a degradação normal, podendo permanecer na membrana celular por mais tempo, já que a PCSK9 não os direciona para o catabolismo lisossomal, dessa forma, acabam captando mais LDL-C (ZHANG S, et al., 2024).

Nesse contexto, como exposto, a redução da PCSK9 permite maior reciclagem e manutenção funcional dos receptores de LDL, resultando em aumento da disponibilidade desses receptores na superfície dos hepatócitos e em maior depuração do colesterol LDL da circulação sistêmica por meio de captação hepática (JIANG Y, et al., 2025). Além disso, o mecanismo terapêutico do Inclisiran diferencia-se dos inibidores monoclonais de PCSK9 por atuar diretamente no silenciamento da expressão gênica dessa proteína no fígado, em vez de apenas neutralizar a proteína circulante, como é o caso de outros fármacos. Como consequência desse mecanismo, o Inclisiran promove reduções significativas e sustentadas das concentrações plasmáticas de LDL-C, conforme demonstrado em estudos clínicos e meta-análises recentes. A partir desse mecanismo molecular, estudos clínicos recentes, demonstram que o tratamento com Inclisiran está associado a reduções significativas de LDL-C, colesterol total e apolipoproteína B em adultos com hiperlipidemia, além de reduções nos níveis de triglicerídeos e variações discretas nos níveis de HDL-C. Esses achados indicam que o Inclisiran exerce efeitos consistentes sobre múltiplos parâmetros lipídicos aterogênicos avaliados (KHALIL I, et al., 2025).

Além da eficácia lipídica, outro aspecto relevante do Inclisiran diz respeito ao seu esquema posológico caracterizado por administração por via subcutânea, conforme estabelecido nos ensaios clínicos e revisões sistemáticas recentes. O esquema posológico validado consiste em uma dose inicial, seguida por uma segunda administração após três meses e, posteriormente, doses de manutenção a cada seis meses, o que é atribuído à duração prolongada do efeito do silenciamento da PCSK9 no fígado. Essa via de administração e o intervalo semestral entre as doses diferenciam o Inclisiran de outras terapias hipolipemiantes injetáveis, como os anticorpos monoclonais inibidores de PCSK9, que requerem aplicações mais frequentes. Aspectos relacionados à praticidade do esquema posológico são discutidos na literatura recente, visto que estão ligados à baixa frequência de administração, facilidade de adesão e simplificação do manejo, que são diferenciais importantes frente a outras terapias hipolipemiantes (ZHANG S, et al.,2024).

Paralelamente à praticidade do regime terapêutico, o perfil de segurança do Inclisiran tem sido amplamente avaliado, porém, até o momento, os estudos clínicos com o fármaco não foram desenhados para avaliar diretamente a redução de desfechos cardiovasculares maiores, tendo como objetivo principal a redução sustentada do colesterol LDL como desfecho substituto. Nos ensaios clínicos de fase 3, o Inclisiran promoveu reduções consistentes e clinicamente relevantes do LDL-C, da ordem de aproximadamente 50%, em pacientes com hipercolesterolemia em uso de terapia hipolipemiante otimizada, incluindo estatinas, efeito que se manteve de forma sustentada ao longo do tempo. Essa redução persistente sugere que a exposição prolongada a níveis mais baixos de LDL-C pode estar associada a benefício cardiovascular indireto, ainda

que os estudos não tenham sido desenhados para avaliar eventos clínicos como desfechos primários. Desse modo, é notável também que o perfil de segurança do Inclisiran observado nos estudos de fase 3 foi favorável, com incidência global de eventos adversos semelhante à observada no grupo placebo. As reações no local da injeção constituíram os eventos adversos mais frequentemente relatados, ocorrendo em maior proporção no grupo tratado, porém foram predominantemente leves e transitórias, raramente levando à descontinuação do tratamento. Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes entre os grupos quanto à ocorrência de eventos musculares, alterações de enzimas hepáticas ou comprometimento da função renal, corroborando a boa tolerabilidade do fármaco (RAY KK, et al., 2020).

Dados de seguimento prolongado do estudo ORION-8 confirmaram a manutenção desse perfil de segurança favorável durante acompanhamento estendido, com mais de 12.000 pacientes-ano de exposição cumulativa, sem identificação de novos sinais de segurança e com estabilidade na incidência de eventos adversos. Além disso, a redução do LDL-C manteve-se consistente ao longo dos anos, sem evidência de perda de eficácia, indicando durabilidade do efeito terapêutico do Inclisiran com esquemas de administração semestrais. Assim, estudos clínicos com Inclisiran incluíram predominantemente pacientes com hipercolesterolemia e alto risco cardiovascular que não atingiam metas lipídicas apesar do uso de estatinas em doses máximas toleradas, com eficácia consistente observada em diferentes subgrupos clínicos, incluindo pacientes idosos e indivíduos em uso concomitante de outras terapias hipolipemiantes (WRIGHT RS, et al., 2024).

Nesse contexto terapêutico, outras estratégias farmacológicas, como o ácido bempedoico, também demonstraram eficácia e bom perfil de segurança em pacientes com hipercolesterolemia e intolerância às estatinas, ampliando as opções terapêuticas disponíveis para populações específicas. Assim, a administração infrequente e a manutenção prolongada da redução do LDL-C sustentam o uso do Inclisiran como estratégia adicional em pacientes com resposta inadequada ou dificuldade de adesão às terapias convencionais (ULRICH S, et al., 2019).

Ácido bempedoico

O ácido bempedoico é um medicamento hipolipemiante que atua por meio da inibição da ATP-citrato liase, uma enzima envolvida nas etapas iniciais da produção de colesterol no fígado. Essa enzima atua antes da HMG-CoA redutase na via metabólica, e sua inibição leva à redução da síntese hepática de colesterol (GOYAL A, et al., 2024; LI Y, et al., 2024).

A diminuição da produção de colesterol dentro dos hepatócitos estimula um mecanismo compensatório caracterizado pelo aumento da expressão de receptores de LDL, o que favorece maior remoção do LDL-colesterol da circulação sanguínea e contribui para a diminuição de seus níveis plasmáticos. Além disso, uma característica importante do ácido bempedoico é sua ativação seletiva no fígado. A medicação é administrada como pró-fármaco e é convertida a sua forma ativa pela enzima Acil-CoA sintetase de cadeia muito longa 1 presente principalmente no fígado e ausente no músculo esquelético. Essa seletividade reduz a ativação do medicamento no tecido muscular, o que está associado a um menor risco de efeitos colaterais musculares (MOHAN GVK, et al., 2023)

O ácido bempedoico é administrado por via oral, em dose única diária, característica que favorece sua aplicação clínica e contribui para melhor adesão ao tratamento. A via oral representa uma vantagem importante em terapias de uso contínuo, especialmente por permitir a administração simples e maior persistência do paciente. Estudos demonstram que o fármaco pode ser utilizado tanto em monoterapia quanto em associação a outros agentes hipolipemiantes, como a ezetimiba, apresentando reduções consistentes nos níveis de colesterol LDL (GOYAL A, et al., 2024)

A intolerância às estatinas é uma condição relativamente frequente na prática médica e está associada ao surgimento de sintomas musculares, como mialgia e fraqueza, que podem levar à redução da dose ou à suspensão completa do tratamento. Essa limitação compromete o controle correto do colesterol LDL e favorece a persistência de níveis lipídicos elevados, aumentando o risco cardiovascular. Além disso, pacientes intolerantes às estatinas apresentam maior dificuldade em se manter consistente ao tratamento, o que impacta negativamente na prevenção de doenças cardiovasculares (YARRARAPU SNS, et al., 2024).

Nesse contexto, o ácido bempedoico surge como uma alternativa terapêutica relevante para pacientes com intolerância às estatinas. Ensaios clínicos e revisões sistemáticas demonstraram reduções do colesterol LDL entre 17% e 28%, associadas a boa tolerância e baixa incidência de sintomas musculares. Estudos realizados em populações majoritariamente intolerantes às estatinas também mostraram benefícios clínicos, incluindo redução de eventos cardiovasculares maiores, reforçando o papel do ácido bempedoico como opção oral viável no manejo das dislipidemias e na redução do risco cardiovascular (LI Y, et al., 2024; NISSEN SE , et al., 2023)

Estudos indicam que, em pacientes em uso concomitante de estatinas, a diminuição aproximada é de 17,8%, e em indivíduos com intolerância cerca de 24,5%. Quando combinado a uma dose fixa de ezetimiba, o efeito foi ainda mais expressivo, com sua eficiência podendo alcançar cerca de 40%. Além de sua ação no LDL-C, o ácido também possui resultados consistentes na redução do colesterol total, colesterol não-HDL, apolipoproteína (ApoB) e na proteína C reativa ultrassensível (PCR-us), induzindo uma ação anti-inflamatória, combatendo riscos cardiovasculares (RUSCICA MM, et al., 2022).

Sendo um redutor significativo da PCR-us, o ácido bempedoico contribui para a redução do risco cardiovascular relacionado à inflamação. Ademais, o fármaco é ativado no fígado e não em tecidos periféricos, como músculos esqueléticos, contribuindo para a diminuição de consequências adversas, tornando-se uma alternativa terapêutica para pacientes intolerantes às estatinas que relatam, constantemente, problemas como mialgia ou outras limitações. Dessa forma, o fármaco proporciona uma opção para pacientes com alto risco cardiovascular (BOHULA EA, et al., 2017).

No cenário clínico, apesar do perfil favorável na redução de problemas cardiovasculares, como infarto do miocárdio e AVC, foram relatados elevados índices de enzimas hepáticas e redução da excreção renal do ácido úrico e creatinina, levando a episódios de gota, sendo necessário supervisão regular da função hepática. Ainda assim, os relatos reforçam o fármaco como uma opção eficaz e multifacetada, mesmo com o aumento da incidência de gota e elevações de enzimas hepáticas (MASSON W, et al., 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O LDL-C elevado é determinante na aterogênese, exigindo terapias eficazes. Nesse contexto, os dados apresentados demonstram que o Inclisiran promove redução do LDL-C em torno de 50%, atuando através do silenciamento do RNA mensageiro da PCSK9 e ampliando a depuração hepática do colesterol, sugerindo benefício cardiovascular indireto. O Ácido Bempedoico, por sua vez, reduz o LDL-C entre 17% e 28% — até 40% em associação — e já apresenta evidências de diminuição de eventos cardiovasculares, sobretudo em pacientes intolerantes às estatinas, embora necessite de monitoramento hepático e metabólico. Assim, os principais achados científicos indicam que ambas as terapias ampliam o arsenal hipolipemiante e contribuem para o enfrentamento do risco cardiovascular residual, ainda que em níveis de evidência distintos quanto aos desfechos clínicos. O Inclisiran destaca-se pela durabilidade do efeito e pela posologia infrequente, enquanto o Ácido Bempedoico como alternativa oral com benefícios cardiovasculares já observados. Acerca das perspectivas futuras, tornam-se indispensáveis ensaios clínicos de longo prazo que avaliem desfechos cardiovasculares primários para o Inclisiran e estudos comparativos diretos entre as terapias, capazes de definir quais perfis de pacientes se beneficiam mais de cada estratégia. Desse modo, a continuidade das pesquisas poderá aprimorar a estratificação de risco e otimizar abordagens terapêuticas na prevenção das doenças cardiovasculares.

REFERÊNCIAS

1. ALAM U, et al. Bempedoic acid: the new kid on the block for the treatment of dyslipidemia and LDL cholesterol: a narrative review. Diabetes Therapy, 2021; 12: 1779–1789.
2. BASIT J, et al. Safety and efficacy of inclisiran in hyperlipidemia: an updated meta-analysis of randomised controlled trials. Endocrinology, Diabetes & Metabolism. 2025;8:e70039.
3. BOHULA EA, et al. Atherothrombotic risk stratification and ezetimibe for secondary prevention. Journal of the American College of Cardiology. 2017;69(8):911–921.

4. BURNETT H, et al. Comparative efficacy of non-statin lipid-lowering therapies in patients with hypercholesterolemia at increased cardiovascular risk: a network meta-analysis. Current Medical Research and Opinion. 2022;38(5):777–784.
5. GOYAL A, et al. Efficacy and outcomes of bempedoic acid versus placebo in patients with hypercholesterolemia: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Cardiovascular Endocrinology & Metabolism. 2024;13(3):e0302.
6. JIANG Y, et al. Efficacy and safety of PCSK9 inhibitors, potent statins, and their combinations for reducing low-density lipoprotein cholesterol in patients with hyperlipidemia: a systematic network meta-analysis. Frontiers in Cardiovascular Medicine. 2025;11:1415668.
7. KHALIL I, et al. The impact of inclisiran on lipid profiles in adults with hyperlipidemia: a meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. American Journal of Cardiology. 2025;250:20–29.
8. KIM K, et al. New, novel lipid-lowering agents for reducing cardiovascular risk: beyond statins. Diabetes & Metabolism Journal. 2022;46:517–532.
9. LI Y, et al. Safety and efficacy of bempedoic acid in patients with and without statin intolerance: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS One. 2024;19(1):e0297854.
10. MASSON W, et al. Effect of bempedoic acid on atherogenic lipids and inflammation: a meta-analysis. Clínica e Investigación en Arteriosclerosis (English Edition). 2021;33(3):117–126.
11. MARAZZI G, et al. Addition of bempedoic acid to statin–ezetimibe versus statin titration in patients with high cardiovascular risk: a single-centre prospective study. Journal of Cardiovascular Development and Disease. 2024;11:286.
12. MOHAN GVK, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid to prevent cardiovascular events in individuals at risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis of randomized controlled trials. Cureus. 2023;15:e38662.
13. NISSEN SE, et al. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. New England Journal of Medicine, 2023;388(15):1353–1364.
14. RACHED FH, et al. Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2025. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2025;122(9):e20250640.
15. RAY KK, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. New England Journal of Medicine. 2020;382(16):1507–1519.
16. RUSCICA MM, et al. Bempedoic acid: for whom and when. Current Atherosclerosis Reports. 2022;24(10):791–801.
17. ULRICH S, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia and statin intolerance. Journal of the American Heart Association. 2019;8:e011662.
18. WRIGHT RS, et al. Inclisiran administration potently and durably lowers LDL-C over an extended-term follow-up: the ORION-8 trial. European Heart Journal. 2024;45(4):1400–1410.
19. YARRARAPU SNS, et al. Comprehensive review of statin intolerance and the practical application of bempedoic acid. Journal of Cardiology. 2024;84(1):22–29.
20. ZHANG S, et al. Efficacy and safety of inclisiran versus PCSK9 inhibitors versus statin plus ezetimibe therapy in hyperlipidemia: a systematic review and network meta-analysis. BMC Cardiovascular Disorders. 2024;24:14.