

20
26

Revisão Sistemática

VOLANESORSENA PARA SÍNDROME DA QUILOMICRONEMIA FAMILIAR

Elaboração:

Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde / Núcleo de Evidências - Hospital Sírio-Libanês (NATS/NEv - HSL)



HOSPITAL
SÍRIO-LIBANÊS



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



Revisão Sistemática

Título: Volanesorsena para síndrome de quilomicronemia familiar

Local e data: São Paulo, 31 de agosto de 2026.

Elaboração: Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde / Núcleo de Evidências - Hospital Sírio Libanês (NATS/NEv - HSL).

Potenciais conflitos de interesse: os autores e colaboradores do NATS/NEv-HSL declaram não possuir qualquer conflito de interesse financeiro ou não financeiro para a elaboração desta Revisão Sistemática.

CONTEXTO

Revisões sistemáticas (RS) são estudos secundários que mapeiam, avaliam criticamente e sintetizam os resultados de estudos primários disponíveis na literatura que respondem a uma mesma pergunta de interesse. Métodos sistematizados, reprodutíveis e transparentes devem ser adotados para garantir a confiabilidade dos resultados obtidos por uma RS.¹

A pergunta de interesse é o ponto de partida de uma RS sobre os efeitos de uma intervenção e pode ser estruturada por meio do acrônimo PICOS, que representa os seguintes componentes da pergunta:

P - população ou condição de saúde de interesse - exemplo: fibromialgia.

I - intervenção que está sendo avaliada - exemplo: exercícios físicos.

C - comparador (intervenção disponível como opção ou placebo, se for o caso) – exemplo: não fazer exercícios físicos.

O - desfechos de interesse (do inglês, *outcomes*) – exemplo: controle da glicemia, risco cardiovascular, morte, qualidade de vida etc.

S - desenho de estudo primário incluído (do inglês, *study design*) – exemplo: ensaios clínicos randomizados.

Após uma busca ampla e sensível na literatura, os estudos são selecionados por meio de um processo sistematizado, transparente e em duplicata. Os estudos incluídos são avaliados quanto à sua qualidade metodológica e risco de viés. Sínteses quantitativas (meta-análises) ou narrativas são conduzidas, a depender de critérios preestabelecidos e da disponibilidade dos dados dos estudos primários para os desfechos de interesse.

Ao final da RS, é avaliada a confiança/certeza no conjunto das evidências identificadas para cada desfecho, considerando cinco critérios: a qualidade metodológica dos estudos incluídos, a variabilidade e a precisão dos resultados, se as evidências identificadas respondem de forma direta ou indireta à pergunta de investigação e se existe risco de viés de publicação.²

O relato da avaliação da certeza da evidência apresentada nas revisões seguiu as recomendações do *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) *Working Group* para a narrativa dos resultados. O GRADE desenvolveu

previamente um conjunto de frases informativas para interpretar os resultados de revisões sistemáticas e comunicá-las a pacientes, ao público e a profissionais de saúde, as quais foram traduzidas para o português.³ Essas declarações narrativas são baseadas na estimativa pontual (*point estimate*) e no nível de certeza da evidência. Temos como exemplo:

- Alta certeza: *"a intervenção reduz/aumenta o desfecho"*;
- Moderada certeza: *"a intervenção provavelmente reduz/aumenta o desfecho"*;
- Baixa certeza: *"a intervenção pode (não) reduzir/aumentar o desfecho"*;
- Muito baixa: *"a evidência sobre o efeito da intervenção no desfecho é muito incerta"*.

A RS é considerada uma ferramenta essencial no processo de avaliação da incorporação de tecnologias em um sistema ou serviço de saúde. A avaliação de tecnologias consiste em um processo multidisciplinar que utiliza métodos explícitos para determinar o valor de uma tecnologia em saúde em diferentes pontos do seu ciclo de vida, considerando a perspectiva do sistema de saúde e de seus usuários. O propósito é informar a tomada de decisão para promover um sistema de saúde equânime, eficiente e de alta qualidade.⁴

A RS apresentada neste documento avalia os efeitos de uma intervenção para uma condição de saúde a fim de informar a tomada de decisão por meio de evidências científicas. Os resultados, em alguns casos, podem indicar que as evidências disponíveis são insuficientes em termos de quantidade ou qualidade, e sugerir que estudos adicionais sejam planejados e desenvolvidos. Esta RS fornece, assim, embasamento técnico para a decisão, que deve também considerar aspectos socioculturais, econômicos, acessibilidade e equidade.

Portanto, as conclusões de uma RS não representam recomendações práticas diretas sobre o uso ou não de uma tecnologia em saúde. Estas conclusões precisam ser contextualizadas, considerando especificidades da população, dos serviços e dos sistemas de saúde, e assim compor o conteúdo de protocolos de cuidados para uma condição de saúde.

SUMÁRIO

CONTEXTO	3
LISTA DE ABREVIATURAS, ABREVIACÕES, SINÔNIMOS E SIGLAS	7
LISTA DE FIGURAS	8
LISTA DE QUADROS	10
LISTA DE ANEXOS	11
1. RESUMO EM LINGUAGEM ACESSÍVEL	12
2. RESUMO EXECUTIVO	16
3. OBJETIVO	18
4. DESCRIÇÃO DA CONDIÇÃO	18
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da condição de saúde	18
4.2 Tratamento atual para a condição de saúde	20
5. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA	22
5.1 Descrição técnica	22
5.2 Tecnologias comparadoras disponíveis no SUS ou saúde suplementar	24
5.3 Potenciais vantagens e desvantagens da tecnologia em relação às tecnologias disponíveis no SUS (saúde pública e suplementar)	24
5.4 Custos da tecnologia avaliada e das tecnologias atualmente disponíveis no SUS (saúde pública e suplementar).	25
6. MÉTODOS	26
6.1 Pergunta estruturada	26
6.2 Critérios de elegibilidade	27
6.3 Desfechos de interesse	28
6.4 Busca por estudos	29
6.5 Seleção dos estudos	29
6.6 Extração de dados	30
6.7 Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos	30
6.8 Unidade de análise	30
6.9 Apresentação dos estudos	30
6.10 Medidas do efeito do tratamento e análise de dados	30
6.11 Investigação da heterogeneidade	31
6.12 Análises adicionais	31

6.13 Investigação de viés de publicação	31
6.14 Dados faltantes	31
6.15 Avaliação da certeza da evidência	31
7. RESULTADOS	32
7.1 Resultados da busca	32
7.2 Características dos estudos incluídos	34
7.3 Risco de viés dos ECR incluídos	38
7.4 Resultados dos ECR e avaliação da certeza da evidência	40
8. DISCUSSÃO	47
9. CONCLUSÕES	48
REFERÊNCIAS	49
ANEXOS	55

LISTA DE ABREVIATURAS, ABREVIACÕES, SINNIMOS E SIGLAS

2'-MOE	2'-O-metoxietil
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ApoA-1	Apolipoproteína A-I
ApoB	Apolipoproteína B
ApoB-48	Apolipoproteína B-48
ApoC-III	Apolipoproteína C-III
AUC	<i>Area under the curve</i> (rea sob a curva)
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
CDA-AMC	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
Chi2	Teste do qui-quadrado (<i>Chi-square test</i>)
Conitec	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema nico de Saúde
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
CRA	Critérios Revisados de Atlanta
DANS	Data Archiving and Networked Services
dL	Decilitro
DM	Diferença de mdias
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
DMP	Diferença de mdias padronizada
DNA	cido desoxirribonucleico
EMA	European Medicines Agency
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
Embase	Excerpta Medica dataBASE
EQ-5D	EuroQol 5 Dimensions
FDA	Food and Drug Administration
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
HbA1c	Hemoglobina glicada
HDL	Lipoproteína de alta densidade (<i>High-Density Lipoprotein</i>)
HOMA-IR	Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance
I²	I-quadrado (teste de verificação da extensão da inconsistência)
IC	Intervalo de confiança
ICMS	Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços

IDL	Lipoproteína de densidade intermediária
IN-FOCUS	Investigation of Findings and Observations Captured in Burden of Illness Survey
IV	Intravenosa
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
LPL	Lipase lipoproteica
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MRI	Ressonância magnética (<i>Magnetic Resonance Imaging</i>)
mg	Miligramas
mL	Mililitros
mRNA	RNA mensageiro
NGS	Sequenciamento de Nova Geração
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NHS	National Health Service
OR	Razão de chances (<i>Odds Ratio</i>)
PANQOLI	Pancreatitis Quality of Life Instrument
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PICOS	Acrônimo para população, intervenção, comparador, <i>outcomes</i> (desfechos), <i>study design</i> (tipo de estudo)
PROSPERO	International Prospective Register of Systematic Reviews
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
RevMan	Review Manager
RM	Ressonância Magnética
RNA	Ácido Ribonucleico
RoB	<i>Risk of Bias</i>
RR	Risco relativo
SF-36	Short-Form Health Survey de 36 itens
SQF	Síndrome da quilomicronemia familiar
SUS	Sistema Único de Saúde
TCM	Triglicerídeos de cadeia média
TG	Triglicerídeos
UTI	Unidade de terapia intensiva
VAS	<i>Visual analog scale</i>
VLDL	<i>Very Low-Density Lipoprotein</i>
WHO-ICTRP	World Health Organization, International Clinical Trials Registry Platform

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção de estudos	33
Figura 2. Risco de viés dos ECR incluídos e com resultados disponíveis (RoB Cochrane)	39

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Descrição do registro ativo da volanesorsena na Anvisa	23
Quadro 2. Custos das tecnologias disponíveis no SUS para dislipidemia	25
Quadro 3. Pergunta estruturada, acrônimo PICOS	26
Quadro 4. Características dos ECR incluídos e com resultados disponíveis (n = 2)	35
Quadro 5. Avaliação da certeza no conjunto de evidências (GRADE). Desfechos primários. Comparação: volanesorsena versus placebo	41
Quadro 6. Avaliação da certeza no conjunto de evidências (GRADE). Desfechos secundários. Comparação: volanesorsena versus placebo	45

LISTA DE ANEXOS

Anexo I. Ferramentas para mensuração dos desfechos de interesse em pessoas com síndrome da quilomicronemia familiar	55
Anexo II. Principais marcadores bioquímicos na avaliação de pessoas com síndrome da quilomicronemia familiar	56
Anexo III. Estratégias de buscas para as bases ou repositórios eletrônicos	57
Anexo IV. Estudos excluídos por leitura de texto completo e justificativas para exclusão (n=4)	60
Anexo V. Risco de viés dos ECR incluídos (RoB Cochrane)	61
Anexo VI. Resultados dos ECR incluídos para os desfechos considerados nesta revisão	68

1. RESUMO EM LINGUAGEM ACESSÍVEL

Pergunta de investigação

Quais são os efeitos (benefícios e riscos) da volanesorsena no tratamento de pessoas com síndrome da quilomicronemia familiar geneticamente confirmada? Em outras palavras, a revisão buscou saber se a volanesorsena reduz complicações e sintomas da doença e se há algum risco ou efeito indesejado ao usá-la.

Mensagens-chave

Pessoas com síndrome da quilomicronemia familiar têm grande quantidade de gorduras chamadas triglicerídeos no sangue. A apolipoproteína C-III é uma proteína produzida pelo fígado que dificulta a quebra dos triglicerídeos, o que contribui para o aumento dessas gorduras no sangue.

O medicamento volanesorsena pode reduzir os níveis de triglicerídeos e de apolipoproteína C-III no sangue após 12 meses de tratamento. Entretanto, ainda não é possível saber se ele reduz o risco de pancreatite aguda (inflamação do pâncreas que ocorre de maneira súbita, frequente em quem tem quilomicronemia familiar). Também não é possível saber se ele aumenta o risco de efeitos colaterais (efeitos indesejáveis que aparecem devido ao uso de um medicamento). Os estudos existentes não avaliaram o risco de dor abdominal, a qualidade de vida e o tempo de hospitalização entre os pacientes que usaram volanesorsena.

O que é a síndrome da quilomicronemia familiar?

A síndrome da quilomicronemia familiar é uma doença genética rara que causa níveis muito altos de triglicerídeos no sangue. Ela ocorre por alterações em genes envolvidos na quebra de partículas de gordura chamadas quilomícrons. Como essas partículas não são eliminadas adequadamente, elas se acumulam no sangue.

Pessoas com quilomicronemia familiar podem apresentar dor abdominal, enjoo, vômitos e outros sintomas. Uma das complicações mais importantes é a pancreatite aguda, uma inflamação do pâncreas que pode ser grave e levar à internação.

Como a síndrome da quilomicronemia familiar é tratada?

O tratamento é baseado principalmente em uma dieta rigorosa com pouca gordura, com acompanhamento nutricional. O objetivo é diminuir a formação de quilomícrons e manter os triglicerídeos em níveis mais baixos para reduzir o risco de complicações. Medicamentos usados para controlar o aumento de triglicerídeos por outras causas, como fibratos e estatinas, podem ter efeito limitado na quilomicronemia familiar. Episódios de pancreatite precisam de tratamento específico e podem exigir internação.

O que é volanesorsena?

A volanesorsena (Waylivra®) é um medicamento que reduz a produção da apolipoproteína C-III (ApoC-III), uma proteína envolvida no controle dos triglicerídeos. Com menos ApoC-III, espera-se aumentar a eliminação de partículas ricas em triglicerídeos e reduzir seus níveis no sangue.

No Brasil, a volanesorsena possui registro na Anvisa (agência brasileira que regulamenta a comercialização de medicamentos no Brasil) para pessoas com quilomicronemia familiar geneticamente confirmada e alto risco de pancreatite quando a resposta à dieta e a outros tratamentos para redução de triglicerídeos não é suficiente. A volanesorsena é administrada por injeção sob a pele. O medicamento não está disponível no SUS e não foi identificada cobertura obrigatória específica no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da ANS para a volanesorsena no tratamento da SQF.

Objetivo da revisão sistemática

Esta revisão sistemática teve como objetivo avaliar como a volanesorsena funciona no tratamento de pessoas com quilomicronemia familiar, avaliando se este medicamento:

- reduz o risco de pancreatite aguda e dor abdominal;
- tem efeito na qualidade de vida;
- diminui ou controla a quantidade de triglicerídeos e de ApoC-III no sangue;
- tem efeitos colaterais leves ou graves (reações ou sintomas indesejados que podem acontecer quando alguém toma um remédio, faz um tratamento ou usa alguma substância).

O que esta revisão sistemática fez?

Esta revisão sistemática reuniu e analisou as melhores informações científicas disponíveis para investigar os efeitos da volanesorsena, comparada a um placebo (substância ou tratamento que não contém ingredientes ativos ou efeitos reais, mas, durante o estudo, é dado a uma pessoa como se fosse um medicamento ou terapia verdadeira) ou a outro tratamento, em pessoas com quilomicronemia familiar.

Os pesquisadores avaliaram a qualidade dos estudos incluídos e o quanto é possível confiar nos resultados encontrados.

O que foi identificado?

Dois estudos clínicos avaliaram o uso da volanesorsena em 73 pessoas com síndrome da quilomicronemia familiar, que foram acompanhadas por seis ou 12 meses.

Nos dois estudos, os participantes foram divididos em dois grupos. Um grupo recebeu volanesorsena e o outro recebeu placebo (substância ou tratamento que não contém ingredientes ativos ou efeitos reais, mas, durante o estudo, é dado a uma pessoa como se fosse um medicamento ou terapia verdadeira).

Os resultados desses estudos mostraram que, após 12 meses, a volanesorsena pode reduzir os níveis de triglicerídeos e de ApoC-III no sangue. Há incertezas sobre seus efeitos colaterais (leves ou graves) e sobre seus efeitos no risco de pancreatite aguda. Os efeitos do medicamento na dor abdominal, qualidade de vida e tempo de internação dos participantes não foram avaliados pelos estudos.

Quais são as limitações?

Os estudos analisados têm algumas falhas que afetam a confiança nos seus resultados. As principais limitações são:

- poucos participantes nos estudos;
- falhas metodológicas que aumentam o risco de desvio do resultado da verdade;

- inclusão de participantes cujo diagnóstico de síndrome da quilomicronemia familiar não foi confirmado por teste genético.
- desfechos importantes para as pessoas com quilomicronemia familiar, como dor abdominal, qualidade de vida e tempo de internação, não foram avaliados.

O quão atualizada está esta evidência?

As evidências estão atualizadas até 25 de maio de 2026.

As conclusões de revisões sistemáticas não representam recomendações práticas diretas sobre o uso ou não de uma tecnologia em saúde. Estas conclusões precisam ser contextualizadas, considerando as especificidades da população, dos serviços e dos sistemas de saúde, para assim compor o conteúdo de protocolos de cuidados para uma condição específica.

2. RESUMO EXECUTIVO

Título/pergunta: qual é a eficácia e a segurança da volanesorsena para o tratamento de pessoas com síndrome da quilomicronemia familiar (SQF) geneticamente confirmada?

Contextualização sobre a condição: a SQF é uma forma grave e rara de dislipidemia genética, caracterizada pela persistência de quilomícrons no plasma em jejum e hipertrigliceridemia acentuada. Sua incidência global é estimada em um a dois casos por milhão de pessoas. A hipertrigliceridemia e a dor abdominal recorrente são manifestações frequentes, e a principal complicação clínica é a pancreatite aguda. O tratamento de base consiste em restrição rigorosa de gorduras na dieta, com acompanhamento nutricional.

Caracterização da tecnologia: a volanesorsena é um oligonucleotídeo antissenso de segunda geração que reduz a síntese hepática de apolipoproteína C-III (ApoC-III), promovendo redução da trigliceridemia por mecanismo independente da lipoproteína lipase. No Brasil, está registrada na Anvisa para SQF geneticamente confirmada e com risco elevado de pancreatite, quando a resposta à dieta e à terapêutica de redução de triglicerídeos é inadequada. É administrada por via subcutânea.

Comparadores: placebo, cuidados usuais, manejo dietético ou qualquer tratamento ativo, com ou sem cointervenções administradas de forma semelhante entre os grupos. No SUS, não há medicamento incorporado com indicação específica para SQF; o manejo é baseado principalmente em terapia nutricional, e medicamentos para dislipidemias podem ser utilizados na prática clínica com eficácia limitada para essa condição.

Avaliações prévias da tecnologia: a volanesorsena para esta indicação possui registro sanitário vigente no Brasil e autorização pela agência europeia (EMA), mas a FDA (Estados Unidos) apontou preocupações relacionadas à trombocitopenia e ao risco de sangramento e não concedeu o registro.

O NICE recomendou sua incorporação no sistema de saúde do Reino Unido sob condição de acordo de desconto. O medicamento não foi avaliado para incorporação pela Conitec ou pela ANS, conforme consulta realizada em 21 de agosto de 2026.

Processo de busca e análise de evidências científicas: buscas estruturadas foram conduzidas em 25 de maio de 2026 nas bases CENTRAL, Embase, LILACS e MEDLINE, além de

registros de ensaios clínicos, literatura cinzenta e busca manual. Foram elegíveis ensaios clínicos randomizados (ECR). O risco de viés foi avaliado pela ferramenta da Cochrane e a certeza da evidência pela abordagem GRADE.

Estudos incluídos: foram incluídos dois ECR, APPROACH e COMPASS, que avaliaram 73 participantes no total e compararam volanesorsena 300 mg por via subcutânea *versus* placebo, com seguimento de seis a 12 meses. Para alguns desfechos de eficácia, foram utilizadas análises de participantes com SQF geneticamente confirmada.

Resultados: volanesorsena *versus* placebo:

- pancreatite aguda, 6 meses: RR 0,27 (IC 95% 0,01 a 4,93; 1 ECR; n=7; certeza muito baixa);
- pancreatite aguda, 12 meses: RR 0,33 (IC 95% 0,04 a 2,99; 1 ECR; n=50; certeza muito baixa);
- eventos adversos graves, 12 meses: RR 1,40 (IC 95% 0,49 a 3,97; 1 ECR; n=66; certeza muito baixa);
- níveis séricos de triglicerídeos em jejum, 6 meses: DM -1395,20 (IC 95% -3370,94 a 580,54; 1 ECR; n=7; certeza muito baixa);
- níveis séricos de triglicerídeos em jejum, 12 meses: DM -1145,00 (IC 95% -1777,53 a -512,47; 1 ECR; n=50; certeza baixa);
- níveis séricos de ApoC-III em jejum, 12 meses: DM -15,60 (IC 95% -22,07 a -9,13; 1 ECR; n=50; certeza baixa);
- quaisquer eventos adversos, 12 meses: RR 1,03 (IC 95% 0,93 a 1,15; 1 ECR; n=66; certeza muito baixa).

Dor abdominal, qualidade de vida e tempo de hospitalização não foram avaliados pelos ECR incluídos.

Conclusão: a volanesorsena pode resultar em redução dos níveis séricos de triglicerídeos e ApoC-III após 12 meses (baixa certeza da evidência). Seus efeitos sobre o risco de pancreatite aguda, quaisquer eventos adversos e eventos adversos graves são incertos (certeza da evidência muito baixa). Dor abdominal, qualidade de vida e tempo de hospitalização não foram avaliados. Ensaios clínicos randomizados futuros poderão ampliar a compreensão sobre

a eficácia e a segurança da volanesorsena e subsidiar decisões sobre seu uso na linha de cuidado das pessoas com SQF.

3. OBJETIVO

Identificar, avaliar e sumarizar as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e segurança da volanesorsena para o tratamento de pessoas com SQF.

4. DESCRIÇÃO DA CONDIÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da condição de saúde

4.1.1 Definição

A SQF é uma forma grave de dislipidemia, caracterizada pela persistência de quilomícrons no plasma mesmo no estado de jejum, associada a hipertrigliceridemia. Essa condição ocorre devido a variantes patogênicas (mutações) em genes envolvidos na via da lipoproteína lipase.^{5,6}

Trata-se de uma doença genética autossômica recessiva, o que significa que a pessoa precisa herdar duas cópias do gene alterado (uma de cada pai) para manifestar a doença.^{5,7} Essa herança geralmente se apresenta na forma homozigótica (as duas cópias têm a mesma mutação) ou heterozigótica composta (cada cópia tem uma mutação diferente). As mutações afetam genes que regulam o catabolismo (quebra) de lipoproteínas ricas em triglicerídeos. Grande parte das mutações está relacionada aos genes da lipase lipoproteica (LPL) ou a seus cofatores e resulta em perda da função de depuração sanguínea de triglicerídeos dos quilomícrons, VLDL ou lipoproteína de densidade intermediária (IDL).⁷

4.1.2 Aspectos epidemiológicos

A SQF é uma doença rara e sua incidência global é estimada em um a dois casos a cada um milhão de pessoas.^{8,9}

Os dados brasileiros sobre a SQF são escassos e não foram identificadas estimativas populacionais específicas para o cenário brasileiro. Casos são descritos em todas as regiões do país; contudo, chama atenção a concentração de casos na região Nordeste compartilhando

uma mesma mutação homozigótica, o que sugere um possível efeito fundador nessa população.^{8,10}

4.1.3 *Quadro clínico*

O acúmulo de quilomícrons circulantes causa aumento de triglicerídeos para faixa de 1.000 até 5.000 mg/dL.⁸ A hipertrigliceridemia e a dor abdominal recorrente são os principais sintomas. Outras manifestações são heterogêneas e inespecíficas, incluindo xantomas eruptivos, lipemia retinal, hepatoesplenomegalia ou esplenomegalia, náuseas, vômitos, dificuldade para ganhar peso e confusão mental transitória.^{8,9}

A hipertrigliceridemia prolongada leva a um risco aumentado de pancreatite aguda, que apresenta mortalidade de cerca de 6%, tendo pior prognóstico os casos que evoluem para necrose pancreática ou falência de múltiplos órgãos.^{6,11} O risco de apresentar episódios de pancreatite aguda aumenta quanto maior for o nível sérico de triglicerídeos, assim como é drasticamente menor quando os níveis de triglicerídeos são reduzidos.⁶

Os episódios de pancreatite resultam em frequentes internações. As pessoas com SQF apresentam absenteísmo laboral cerca de 10 vezes superior à população geral. A qualidade de vida é comprometida pela dieta restritiva e agravada pela recorrência da dor abdominal.⁹

4.1.4 *Diagnóstico*

O diagnóstico da SQF costuma ocorrer na vida adulta, após os 20 anos. Apesar de os primeiros sinais já estarem presentes na infância e na adolescência, o diagnóstico tardio decorre da raridade da doença.⁸

Escores específicos para o diagnóstico da SQF carecem de validação robusta, principalmente para as pessoas com maior gravidade da doença. Os critérios para avaliação da probabilidade de SQF incluem hipertrigliceridemia ($>1.000\text{mg/dL}$ em jejum) em três dosagens, idade no início dos sintomas, ausência de fatores secundários, história de pancreatite e dor abdominal recorrente, além de falta de resposta aos tratamentos para redução de triglicerídeos, como uso de fibratos ou outros medicamentos hipolipemiantes.¹²

Exames laboratoriais complementam o diagnóstico e o principal é a dosagem de triglicerídeos em jejum. A atividade da LPL costuma estar diminuída nas pessoas com SQF, mas devido à

baixa acurácia, é pouco utilizada para confirmação do diagnóstico e seu uso é restrito à triagem para o teste genético.⁸

Testes genéticos estão disponíveis para confirmação da SQF. A avaliação de cinco genes da LPL e seus cofatores pode ser realizada por sequenciamento de DNA de nova geração (NGS) para avaliação de mutações patogênicas, sendo confirmada a SQF quando se identifica mutação bialélica.⁹ No Brasil, estão disponíveis painéis de NGS específicos para SQF, ou em formatos mais amplos, incluindo triagem de causas de hipertrigliceridemia e pancreatite ou doenças genéticas em geral.¹³⁻¹⁵ O teste genético não está disponível no SUS e não foi identificada cobertura obrigatória específica no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da ANS (Agência Nacional de Saúde Suplementar) para essa indicação.

4.2 Tratamento atual para a condição de saúde

A abordagem terapêutica da SQF é baseada na dieta com restrição do consumo de gorduras, reduzindo a produção de quilomícrons a partir da gordura alimentar.⁸ O objetivo é manter o nível de triglicerídeos baixo e reduzir complicações. Episódios de pancreatite requerem tratamento específico.

4.2.1 Tratamento farmacológico

De acordo com o posicionamento da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Síndrome da Quilomicronemia Familiar, a doença apresenta resposta limitada às terapias hipolipemiantes convencionais, como fibratos e outras medicações redutoras de lipídios, uma vez que o defeito central da doença não está na produção hepática de triglicerídeos, mas na sua hidrólise. Nesse contexto, intervenções farmacológicas tradicionais tendem a apresentar eficácia reduzida. O uso de ácidos graxos ômega-3, embora atue na redução da síntese hepática de triglicerídeos, não é recomendado para essas pessoas, pois não corrige o mecanismo fisiopatológico predominante. Alternativamente, os triglicerídeos de cadeia média (TCM) podem ser utilizados como estratégia adjuvante para aporte calórico, já que não dependem da formação de quilomícrons para absorção, embora sua tolerabilidade gastrointestinal deva ser avaliada individualmente.^{8,9}

Em situações específicas, terapias mais avançadas podem ser consideradas. A terapia gênica, como o alipogene tiparvovec, foi desenvolvida com o objetivo de restaurar a atividade da lipoproteína lipase. A terapia foi registrada apenas na Europa, mas o uso foi limitado, sendo

posteriormente descontinuada por razões comerciais.¹⁵ Mais recentemente, estratégias farmacológicas direcionadas à apolipoproteína C-III (ApoC-III), uma importante inibidora da atividade da LPL, têm emergido como alternativas ao atuar na redução dos níveis plasmáticos de triglicerídeos por mecanismos independentes da enzima.^{8,9}

Não há um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para a SQF. No SUS, o manejo da condição inclui principalmente terapias de suporte dietético e, de forma limitada, medicamentos hipolipemiantes. Em relação às opções farmacológicas, o fenofibrato encontra-se disponível no SUS por meio da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename), no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica¹⁶.

Desse modo, dentre as opções terapêuticas atualmente consideradas no tratamento farmacológico da SQF, apenas fenofibratos e ácidos graxos possuem registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e estão disponíveis no SUS. Da mesma forma, no âmbito da saúde suplementar, não foram identificados tratamentos específicos previstos para o manejo da doença.

No Brasil, a volanesorsena possui registro sanitário vigente para tratamento da SQF na Anvisa, conforme consulta realizada em 19 de agosto de 2026.¹⁷

4.2.2 *Tratamento não farmacológico*

A base do tratamento da SQF é a dieta rigorosa, com restrição de gorduras, geralmente limitada a no máximo 10% do valor calórico total, podendo chegar a níveis ainda mais restritivos em casos mais graves. A dieta deve priorizar carboidratos complexos e alimentos ricos em fibras, como grãos integrais e leguminosas, além de incluir frutas em quantidades moderadas para evitar excesso de açúcares simples. Alimentos contendo açúcares adicionados, industrializados, e bebidas alcoólicas devem ser excluídos. O consumo de vitaminas lipossolúveis, minerais e ácidos graxos essenciais deve ser monitorado e, se necessário, deve ser realizada suplementação específica.^{8,9}

Apesar de essencial, essa abordagem impõe grande mudança na rotina de vida, dificultando a adesão a longo prazo e interferindo no convívio social. Sintomas como ansiedade e preocupação com a alimentação são frequentemente relatados. Por isso, o acompanhamento multidisciplinar é fundamental, incluindo suporte nutricional especializado e estratégias como entrevistas motivacionais para melhorar a adesão. Recomenda-se também realizar

monitoramento do estado nutricional, com atenção especial para possíveis deficiências de vitaminas lipossolúveis e ácidos graxos essenciais, com suplementação, caso se identifique a necessidade.^{8,9}

Em situações agudas, como os episódios de pancreatite, o manejo inclui internação em UTI, jejum, hidratação intravenosa e controle da dor, com o objetivo de reduzir rapidamente os níveis de triglicerídeos. A plasmaférese pode ser realizada, especialmente em casos de pancreatite hipertrigliceridêmica grave ou quando os níveis de triglicerídeos permanecem muito elevados após medidas iniciais, mas sua eficácia ainda é incerta.^{8,9}

Em relação às intervenções não farmacológicas, o acompanhamento nutricional encontra-se disponível no SUS para o tratamento da SQF. Não foi identificada, no âmbito do SUS, a disponibilidade de suplementação de triglicerídeos de cadeia média (TCM) com ácidos graxos essenciais para SQF. Há registros de distribuição desses produtos em programas específicos de alguns entes federativos, sem indicação específica para o tratamento da SQF.^{18,19}

5. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

5.1 Descrição técnica

A volanesorsena é um oligonucleotídeo antissenso de segunda geração quimérico, com modificações químicas do tipo 2'-O-metoxietil (2'-MOE). Ela reduz a síntese hepática da ApoC-III ao ligar-se ao seu RNA mensageiro (mRNA). Por meio da regulação de diferentes vias, a ApoC-III reduz a depuração de lipoproteínas ricas em triglicerídeos. O controle da trigliceridemia ocorre pela inibição da ApoC-III, que tem papel no metabolismo de triglicerídeos independentemente da LPL.^{20,21}

No Brasil, o medicamento possui registro sanitário na Anvisa desde agosto de 2021 com o nome comercial Waylivra®. O medicamento é indicado para lipodistrofia parcial familiar com hipertrigliceridemia e para SQF geneticamente confirmada e com risco elevado de pancreatite, cuja resposta à dieta e a terapêutica de redução de triglicerídeos demonstrou ser inadequada.²² Conforme a posologia em bula, o tratamento com volanesorsena é de longo prazo, com dose inicial recomendada de 285 mg em 1,5 ml por injeção subcutânea uma vez por semana durante 3 meses, sendo então reduzida para 285 mg a cada 2 semanas.

Recomenda-se ajuste na frequência das injeções após seis e nove meses, de acordo com a avaliação clínica e laboratorial.²²

O **Quadro 1** apresenta as informações do registro sanitário ativo na Anvisa do medicamento.

Quadro 1. Descrição do registro ativo da volanesorsena na Anvisa

Nome do produto	Categoria do registro	Número do registro	Data do registro/ vencimento	Apresentação	Detentor do registro
Waylivra®	Registro de medicamento novo	101000548	Registro: 23/08/2021 Vencimento: 08/2029	Solução injetável subcutânea, seringa preenchida de 1,5 mL de solução, com 285 mg de volanesorsena por seringa (equivalente a 200 mg/mL de volanesorsena sódica).	PTC Farmacêutica do Brasil LTDA.

Anvisa: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; LTDA: Sociedade Empresarial Limitada; PTC: PTC Therapeutics.
*informações obtidas em 19 de agosto de 2026 no sítio eletrônico Consultas Anvisa.¹⁷

Disponibilidade no SUS

A volanesorsena não está disponível no SUS para tratamento da SQF.

Disponibilidade na saúde suplementar

Não foi identificada cobertura obrigatória específica no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da ANS para a volanesorsena no tratamento da SQF.

Segurança da tecnologia

Os eventos adversos frequentemente observados com o uso da volanesorsena são reações no local da injeção, diminuição da contagem de plaquetas e trombocitopenia.¹⁸

As reações adversas classificadas como muito comuns ($\geq 1/10$) foram trombocitopenia e cefaleia. Entre as reações comuns ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) destacam-se leucopenia, linfadenopatia, linfopenia, reações imunológicas, hipoglicemia, depressão, tontura, parestesia e contusão.²²

As reações no local da injeção ocorreram em aproximadamente 80% dos participantes tratados com volanesorsena e consistiram principalmente em eritema, dor, prurido e edema

local, geralmente de intensidade leve. Em alguns casos, essas reações levaram à interrupção do tratamento.²²

A trombocitopenia constitui o principal risco de segurança associado à volanesorsena. Por esse motivo, a bula recomenda monitoramento periódico da contagem de plaquetas durante todo o tratamento e ajustes posológicos conforme os resultados laboratoriais. As contraindicações em bula referem-se à hipersensibilidade à volanesorsena ou a qualquer um dos excipientes da formulação e à presença de trombocitopenia crônica ou inexplicada. O tratamento não deve ser iniciado em pessoas com contagem de plaquetas inferior a $140 \times 10^9/L$.²²

5.2 Tecnologias comparadoras disponíveis no SUS ou saúde suplementar

Atualmente, não há PCDT disponível no SUS para o tratamento da SQF. Também não foi localizada nenhuma tecnologia em avaliação pela Conitec para o tratamento dessa condição clínica. No âmbito da saúde suplementar, também não há medicamentos específicos previstos para essa indicação.

Em relação às intervenções não farmacológicas, o tratamento de base da SQF consiste em terapia nutricional com restrição rigorosa de gorduras na dieta e, quando necessário, suplementação TCM com ácidos graxos essenciais. O acompanhamento nutricional está disponível no SUS por meio da atenção especializada. Quanto à suplementação de TCM com ácidos graxos essenciais, foram identificadas iniciativas de fornecimento no âmbito de programas específicos (por exemplo, para fibrose cística) em alguns estados.^{18,19}

Quanto ao tratamento farmacológico, não há medicamentos disponíveis no SUS com indicação específica para SQF. Na prática clínica, são utilizadas, em uso *off-label*, tecnologias indicadas para dislipidemias em geral, como estatinas, disponíveis no SUS pelo Componente Básico da Assistência Farmacêutica, embora apresentem eficácia limitada nesta condição, uma vez que o defeito central da SQF está na hidrólise dos triglicerídeos (atividade da lipoproteína lipase), e não na síntese hepática de lipídios.^{7,8}

5.3 Potenciais vantagens e desvantagens da tecnologia em relação às tecnologias disponíveis no SUS (saúde pública e suplementar)

No contexto da SQF, embora existam alternativas utilizadas na prática clínica (terapia nutricional restritiva e uso *off-label* de estatinas), observa-se ausência de tecnologias

farmacológicas incorporadas com indicação específica para essa condição no SUS e na saúde suplementar. As estatinas frequentemente apresentam resposta limitada, com redução dos triglicerídeos inferior a 20%, e os ácidos graxos ômega-3, mesmo em doses elevadas, não são recomendados especificamente para o tratamento da SQF, pois o defeito central da doença está na hidrólise dos triglicerídeos, e não na síntese hepática.^{7,8}

A volanesorsena, por sua vez, surge como uma opção direcionada ao mecanismo fisiopatológico da SQF, atuando por meio da inibição da síntese hepática da ApoC-III, com potencial para reduzir a trigliceridemia por via independente da lipoproteína lipase, podendo representar uma mudança no padrão terapêutico para essas pessoas. Como possíveis desvantagens, destacam-se a via de administração subcutânea recorrente e o risco de trombocitopenia, que exigem monitoramento laboratorial periódico durante todo o tratamento.^{7,8,22}

5.4 Custos da tecnologia avaliada e das tecnologias atualmente disponíveis no SUS (saúde pública e suplementar).

De acordo com a lista de preços de medicamentos regulados pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), considerando o preço de fábrica e o Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços (ICMS) de 18%, o preço da caixa com solução injetável subcutânea de 200 mg/mL, seringa preenchida de 1,5 mL, de volanesorsena (Waylivra®), do laboratório PTC Farmacêutica do Brasil Ltda., é de R\$174.059,34 (consulta realizada em 19 de agosto de 2026).

Como não há tecnologia farmacológica com indicação específica para SQF disponível no SUS e as estatinas são utilizadas na prática clínica de forma *off-label* para essa indicação, são apresentados também os custos das estatinas disponíveis no SUS para tratamento de dislipidemia, de acordo com a CMED, considerando preço de fábrica e ICMS de 18% (**Quadro 2**).

Quadro 2. Custos das tecnologias disponíveis no SUS para dislipidemia

Tecnologia	Dose recomendada	Dispensação disponível e custo
Sinvastatina	20-40 mg, 1 vez ao dia	10 mg, 30 comprimidos: R\$22,73 20 mg, 30 comprimidos: R\$13,91 40 mg, 30 comprimidos: R\$27,57

Pravastatina	10-40 mg, 1 vez ao dia	10 mg, 30 comprimidos: R\$62,22 20 mg, 30 comprimidos: R\$91,96 40 mg, 30 comprimidos: R\$183,94
Atorvastatina	10-80 mg, 1 vez ao dia	10 mg, 30 comprimidos: R\$34,01 20 mg, 30 comprimidos: R\$34,01 40 mg, 30 comprimidos: R\$94,51 80 mg, 40 comprimidos: R\$210,27

mg: miligramas. Fonte: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Consulta realizada em 19 de agosto de 2026.

6. MÉTODOS

Esta revisão sistemática foi desenvolvida seguindo as recomendações metodológicas do Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions,²³ e as recomendações de relato de acordo com o Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA).²⁴ O protocolo da revisão foi submetido prospectivamente na base de registro International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) (CRD420261398814, disponível em <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/view/CRD420261398814>).

O protocolo completo está disponível em: <https://www.crd.york.ac.uk/prosperto/view/CRD420261398814/1/0>

6.1 Pergunta estruturada

Qual é a eficácia e a segurança da volanesorsena para o tratamento de pessoas com SQF geneticamente confirmada?

A pergunta pode ser melhor compreendida quando estruturada no formato PICOS, acrônimo para população ou problema, intervenção, comparador, *outcomes* (desfechos) e *study design* (tipo de estudo), de acordo com o exposto no **Quadro 3**.

Quadro 3. Pergunta estruturada, acrônimo PICOS

P (população)	Pessoas com SQF geneticamente confirmada
I (intervenção)	Volanesorsena (Waylivra®) como adjuvante à dieta

C (comparador(es))	● Placebo ● Cuidados usuais; ● Manejo dietético; ou ● Qualquer tratamento ativo com ou sem cointervenções, desde que estas sejam administradas de forma semelhante entre os grupos de estudo.
O (desfechos – outcomes)	Desfechos primários ● Episódios de pancreatite aguda ● Eventos adversos graves Desfechos secundários ● Dor abdominal relatada pelos participantes ● Qualidade de vida ● Níveis séricos de triglicerídeos ● Níveis séricos de apolipoproteína C-III ● Tempo de hospitalização ● Quaisquer eventos adversos
S (tipo de estudo – study design)	Ensaio clínico randomizado (ECR).

PICOS, acrônimo para população, intervenção, comparador; outcomes (desfechos), study design (tipo de estudo); SQF: síndrome da quilomicronemia familiar

6.2 Critérios de elegibilidade

- **Participantes:** pessoas com SQF geneticamente confirmada;
- **Intervenção:** volanesorsena, utilizada como adjuvante à dieta, em qualquer dose, esquema ou duração de tratamento;
- **Comparador(es):** placebo, cuidado usual, manejo dietético ou qualquer tratamento ativo como comparador, com ou sem cointervenções, desde que estas fossem administradas de forma semelhante entre os grupos de estudo.

- **Tipo de estudo incluído:** apenas ECR foram considerados. Para ensaios clínicos *crossover*, apenas a primeira fase do processo de intervenção seria considerada para análise.

6.3 Desfechos de interesse

Desfechos primários

1. Episódios de pancreatite aguda - avaliados pela frequência de participantes com pelo menos um episódio de pancreatite ou pelo número médio de episódios de pancreatite por participante.
2. Eventos adversos graves - avaliado pela frequência de participantes que apresentaram pelo menos um evento adverso grave. Conforme definido pela U.S. Food and Drug Administration (FDA)²⁵, eventos adversos graves são aqueles que, em qualquer dose, resultam em morte, representam risco de vida para o paciente, exigem hospitalização ou prolongam uma hospitalização já em curso, causam incapacidade ou deficiência permanente ou significativa, exigem intervenção para prevenir comprometimento ou dano permanente ou causam anomalia congênita ou malformação.

Desfechos secundários

1. Dor abdominal relatada pelo participante - mensurada pela frequência de episódios ou pela intensidade da dor avaliada por escalas validadas.
2. Qualidade de vida - mensurada por meio de ferramentas ou métodos validados, incluindo, mas não se limitando ao Investigation of Findings and Observations Captured in Burden of Illness Survey in FCS Patients (IN-FOCUS), Pancreatitis Quality of Life Instrument (PANQOLI), Short Form-36 (SF-36), instrumentos da EuroQol Research Foundation ou outros instrumentos validados.
3. Nível séricos de triglicerídeos
4. Nível sérico de apolipoproteína C-III
5. Tempo de hospitalização relacionada à SQF, medido em dias
6. Quaisquer eventos adversos - avaliados pela frequência de participantes com pelo menos um evento adverso.

De forma a auxiliar a compreensão desta revisão, as ferramentas utilizadas para mensuração dos desfechos de interesse em pessoas com SQF e consideradas pelos ensaios clínicos randomizados incluídos estão apresentadas no **Anexo I**. A avaliação dos desfechos não está

limitada às ferramentas apresentadas no anexo, mas eles devem ter sido avaliados pelos ensaios clínicos com ferramentas ou métodos válidos para tal. Os principais marcadores bioquímicos utilizados na avaliação de pessoas com SQF estão apresentados no **Anexo II**.

6.4 Busca por estudos

6.4.1 Busca eletrônica

Foi realizada uma busca ampla da literatura nas seguintes bases de dados ou repositórios eletrônicos:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL, via Wiley).
- Excerpta Medica dataBASE (EMBASE, via Elsevier);
- Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS, via Biblioteca Virtual em Saúde [BVS]);
- Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE, via PubMed).

Fontes adicionais foram consideradas para busca de estudos relevantes:

- Registros de protocolos de estudos clínicos: Clinicaltrials.gov e WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO-ICTRP).
- Literatura cinzenta: Data Archiving and Networked Services (DANS).
- Busca manual em listas de referências dos estudos relevantes.

6.4.2 Estratégias de busca

Todas as buscas foram realizadas em 25 de maio de 2026, com estratégias sensíveis elaboradas a partir do vocabulário controlado de cada base, incluindo sinônimos, termos da árvore hierárquica e termos livres relacionados. Não foram aplicados filtros de data, idioma ou tipo de publicação (resumo ou texto completo). As estratégias de busca utilizadas em cada base de dados, bem como os respectivos números de resultados, estão apresentados no **Anexo III**.

6.5 Seleção dos estudos

A seleção dos estudos foi realizada em duas fases por meio da plataforma Rayyan.²⁶ A primeira fase compreendeu a triagem de títulos e resumos das referências obtidas nas buscas.

Na segunda fase, os textos completos das referências consideradas potencialmente elegíveis foram lidos para confirmar a elegibilidade. Ambas as fases foram conduzidas por dois revisores independentes. Discordâncias foram resolvidas por um terceiro revisor. Os estudos excluídos após a segunda fase e as respectivas razões de exclusão foram apresentados no **Anexo IV**.

6.6 Extração de dados

A extração de dados dos estudos incluídos foi realizada por dois revisores independentes usando uma planilha padronizada no Microsoft Excel®, para extração das seguintes informações dos estudos incluídos:

- a) Informações gerais: autor, ano de publicação, país, delineamento do ECR, fonte de financiamento e conflitos de interesses.
- b) Participantes: número de participantes (n), idade média, sexo, gravidade da doença.
- c) Intervenção/comparador: nome, posologia (dose, método de aplicação, frequência), número de participantes dos grupos intervenção e controle, e tempo de seguimento.
- d) Desfechos: nome, definição, ferramenta de avaliação, estimativas de tamanho de efeito e suas medidas de confiança e variância, e o *time point* (momento) de avaliação.

6.7 Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

A ferramenta da Cochrane (RoB versão original)²⁷ foi utilizada para avaliar o risco de viés dos estudos incluídos nesta revisão. Dois revisores independentes conduziram esta etapa, e divergências foram resolvidas por meio de consenso após consulta a um terceiro revisor.

6.8 Unidade de análise

A unidade de análise foi o participante individual dos estudos incluídos.

6.9 Apresentação dos estudos

As características dos estudos incluídos foram descritas de forma narrativa, incluindo o número de participantes, braços dos estudos, desfechos avaliados, tempo de seguimento, desfechos avaliados e seus resultados. Para cada estudo, foram descritos os resultados para os desfechos de interesse para esta revisão sistemática.

6.10 Medidas do efeito do tratamento e análise de dados

Para variáveis dicotômicas foi utilizado risco relativo (RR) ou a razão de chances (*odds ratio* (OR), se nenhum ou poucos eventos) como medidas de estimativa de tamanho do efeito. Para variáveis contínuas foi utilizada a diferença de médias (DM) ou a diferença de médias padronizada (DMP, se desfechos medidos com ferramentas diferentes). Um intervalo de confiança de 95% (IC 95%) foi considerado.²³ Quanto à análise estatística, foram extraídos os dados dos estudos originais, sendo as medidas de efeito recalculadas a partir desses dados, quando aplicável.

Metanálises com modelo de efeitos randômicos usando o *software* Review Manager (RevMan 5.4) foram planejadas caso os estudos individuais fossem clinicamente e metodologicamente homogêneos o suficiente para serem agrupados.

6.11 Investigação da heterogeneidade

Se fossem conduzidas metanálises, o teste χ^2 seria utilizado para testar a presença de heterogeneidade estatística (inconsistência) e o I^2 seria utilizado para investigar a magnitude da inconsistência ($I^2 > 50\%$ indicando inconsistência significativa).

6.12 Análises adicionais

Não foram planejadas análises adicionais.

6.13 Investigação de viés de publicação

A avaliação do viés de publicação teria sido realizada por meio da inspeção visual dos gráficos em funil, caso pelo menos 10 estudos fossem agrupados em uma metanálise.²³

6.14 Dados faltantes

Os autores dos estudos incluídos foram contatados para obter os dados ausentes quando necessário.

6.15 Avaliação da certeza da evidência

A avaliação da certeza da evidência foi realizada por meio da abordagem Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE).² As avaliações foram feitas por comparação e por desfecho e utilizaram os seguintes critérios: risco de viés, imprecisão, inconsistência, evidências indiretas e viés de publicação. Os resultados e os

julgamentos foram apresentados em uma tabela de resumo dos achados, seguindo o modelo da ferramenta GRADEpro (<https://www.gradepro.org/>).

7. RESULTADOS

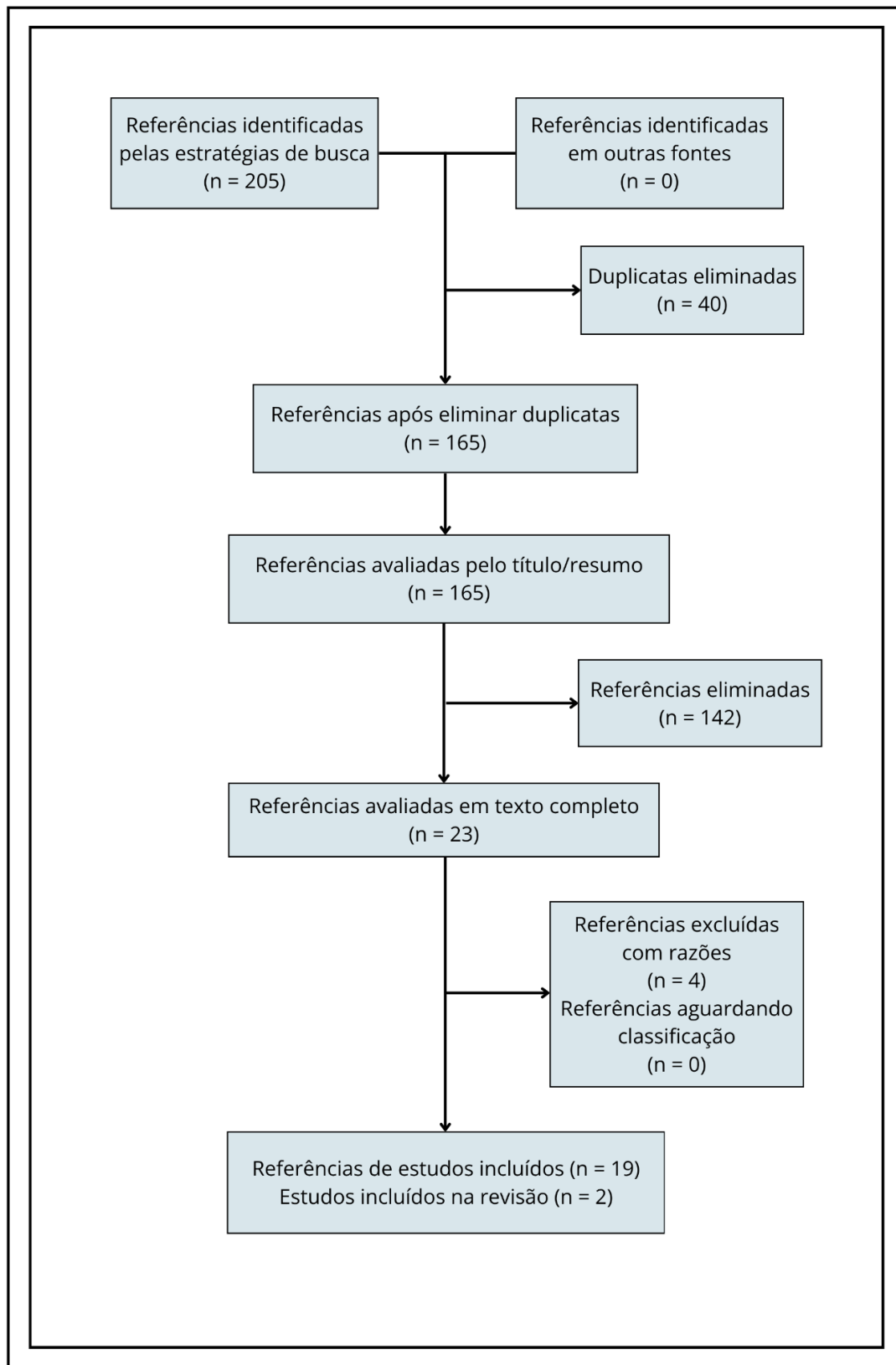
7.1 Resultados da busca

As buscas recuperaram 205 referências, das quais 40 duplicatas foram identificadas e, portanto, restando 165 referências para serem analisadas pelo título e resumo. Destas, 142 foram eliminadas por não preencherem os critérios de elegibilidade e 23 referências foram classificadas como potencialmente elegíveis para leitura de texto completo. Após a leitura dos textos completos, quatro referências foram excluídas. Ao final, referências relatando dois ECR foram incluídas nesta revisão sistemática.²⁸⁻⁴⁶

- ECR APPROACH³⁴⁻⁴⁶
- ECR COMPASS²⁸⁻³³

Os ECR excluídos e as respectivas justificativas de exclusão encontram-se no **Anexo IV**. A **Figura 1** apresenta o fluxograma do processo de seleção dos estudos.

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção de estudos



7.2 Características dos estudos incluídos

Os dois ECR incluídos, publicados entre 2017^{28-31,35,37} e 2025⁴³, apresentaram desenho paralelo comparado ao placebo, e as amostras variaram de 7 a 66 participantes. O tempo de seguimento nos ECR foi de 6 a 12 meses. Os estudos foram financiados pela Ionis Pharmaceuticals e pela Akcea Therapeutics, fabricantes do medicamento.

O ECR APPROACH³⁴⁻⁴⁶ recrutou 67 pessoas com diagnóstico de SQF confirmado por critério genético ou funcional. Um participante alocado ao grupo placebo retirou-se do estudo antes de receber a intervenção e não foi incluído nas análises, que consideraram um total de 66 pessoas. Uma análise de subgrupo⁴³ segregou os participantes em diagnóstico genético (n=50) e não genético (n=16), sendo os dados do subgrupo genético os utilizados nesta revisão. O COMPASS²⁸⁻³³, por sua vez, foi desenhado para pessoas com quilomicronemia multifatorial grave, reunindo tanto os com hipertrigliceridemia grave de causa multifatorial quanto com diagnóstico de SQF (n=7), que poderia ser geneticamente diagnosticada ou confirmada por critérios clínicos.

As principais características dos ECR incluídos são apresentadas no **Quadro 4**.

Quadro 4. Características dos ECR incluídos e com resultados disponíveis (n = 2)

Estudo (Autor, ano)	APPROACH ³⁴⁻⁴⁶	COMPASS ²⁸⁻³³
Delineamento do estudo	ECR, paralelo, multicêntrico, fase 3	ECR, paralelo, multicêntrico, fase 3
Registro	NCT02211209	NCT02300233
Local / período	12 países, Agosto de 2014 a março de 2017	Canadá, França, Alemanha, Holanda, Reino Unido e Estados Unidos. Fevereiro de 2015 a janeiro de 2017
Participantes	Adultos acima de 18 anos com síndrome da hiperquilomiconemia familiar confirmada por teste genético ou por atividade da LPL $\leq 20\%$ e TG em jejum ≥ 750 mg/dL (8,5 mmol/L). Amostra: 66 participantes Geneticamente confirmados n=50	Adultos acima de 18 anos com síndrome da quilomiconemia familiar clássica devido a mutações bialélicas no gene <i>LPL</i> ou em genes relacionados à atividade da LPL. Amostra: 113 participantes SQF diagnosticado n=7
Tecnologia	Volanesorsena, 300 mg, 1,5 mL, via subcutânea Frequência: administração semanal. Tempo de tratamento: 12 meses n= 33	Volanesorsena, 300 mg, 1,5 mL, uma vez por semana via subcutânea Frequência: administração semanal durante 6 meses; após 13 semanas, três participantes tiveram a frequência reduzida para uma aplicação a cada 2 semanas, conforme alteração do protocolo. Tempo total de tratamento: 6 meses. n=4
Comparador	Placebo, solução salina fisiológica, 1,5 mL, via subcutânea, semanal Frequência: administração uma vez por semana. n = 33	Placebo, solução salina fisiológica, 1,5 mL, via subcutânea Frequência: administração semanal n=3

Desfechos e <i>time point</i> (momento) de avaliação	Primário: • Variação percentual de TG sérico em jejum Secundários: • TG pós-prandial • Variação absoluta no TG sérico em jejum • Taxa de resposta, definida como alcançar TG <750 mg/dL, ou uma redução $\geq 40\%$ • Frequência e severidade dos episódios de dor abdominal durante o tratamento • Frequência de dor abdominal e/ou pancreatite aguda durante o tratamento • Hepatoesplenomegalia avaliada por ressonância magnética na semana 26 Terciários: • Variação percentual de apoB-48 e quilomícron-TG em jejum • Variação absoluta de apoB-48 pós-prandial (AUC) e quilomícron-TG (AUC) • Variação percentual de apolipoproteína C-III em jejum (apoC-III total, HDL-apoC-III e lipoproteína de densidade muito baixa-apoC-III [VLDL-apoC-III]) • Lipídios em jejum, incluindo: não-HDL-C, apoB, HDL-C, apoA-1, VLDL-C e LDL-C • Tamanho/número de partículas de lipoproteínas • Qualidade de Vida (EQ-5D, SF-36) • Outros sintomas: xantoma eruptivo, lipemia retinalis • Lipase lipoproteica: atividade e peso pós-heparina • Glicose, insulina e peptídeo C pós-prandial • Taxa de eventos de pancreatite aguda adjudicada antes do estudo (com base na revisão do prontuário médico) e durante Segurança: • Eventos adversos, incluindo pancreatite e composto de pancreatite dor abdominal Avaliado em: <i>baseline</i>, 3, 6 e 12 meses	Primário: • Variação percentual de TG sérico em jejum Secundários: • Mudança absoluta em relação ao valor basal dos TG em jejum. • Proporção de participantes que alcançaram redução $\geq 40\%$ dos TG em jejum em relação ao valor basal. • Variação percentual em relação ao valor basal do HDL-C. • Proporção de participantes que alcançaram TG em jejum < 150 mg/dL. • Mudança em relação ao valor basal na HOMA-IR. • Mudança em relação ao valor basal da HbA1c em participantes com DM2. Segurança: • Eventos adversos, incluindo pancreatite Avaliado em: <i>baseline</i>, 6 meses
--	---	--

Conflitos de interesse	Os autores declararam o recebimento de Royalties, honorários e financiamentos e ser ocupantes de cargos. Os conflitos de interesse são relacionados à Ionis Pharmaceuticals, à Akcea Therapeutics e a outras empresas do ramo farmacêutico.	Todos os autores declararam o recebimento de Royalties, honorários e financiamentos. Os conflitos de interesse são relacionados à Ionis Pharmaceuticals, à Akcea Therapeutics e a outras empresas do ramo farmacêutico.
Fontes de financiamento	Ionis Pharmaceuticals e Akcea Therapeutics.	Ionis Pharmaceuticals e Akcea Therapeutics.

ApoA-I: apolipoproteína A-I; ApoB: apolipoproteína B; ApoB-48: apolipoproteína B-48; ApoC-III: apolipoproteína C-III; AUC: área sob a curva; DM2: diabetes mellitus tipo 2; ECR: ensaio clínico randomizado; EQ-5D: EuroQol 5 Dimensions; HbA1c: hemoglobina glicada; HDL-C: lipoproteína de alta densidade; HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance; LDL-C: lipoproteína de baixa densidade; LPL: lipoproteína lipase; RM: ressonância magnética; SF-36: Short Form-36; TG: triglicerídeos; VLDL-C: lipoproteína de muito baixa densidade.

7.3 Risco de viés dos ECR incluídos

O risco de viés dos ECR incluídos foi avaliado pela ferramenta de risco de viés da Cochrane.²⁴ Os julgamentos por desfechos estão representados na **Figura 2** e detalhados no **Anexo V**.

Figura 2. Risco de viés dos ECR incluídos e com resultados disponíveis (RoB Cochrane)

APPROACH	COMPASS	Item
+	+	Geração da sequência de alocação (viés de seleção)
+	+	Sigilo de alocação (viés de seleção)
+	?	Mascaramento de participantes e equipe (viés de performance): Episódios de pancreatite
+		Mascaramento de participantes e equipe (viés de performance): Eventos adversos graves
		Mascaramento de participantes e equipe (viés de performance): Dor abdominal
		Mascaramento de participantes e equipe (viés de performance): Qualidade de vida
+	+	Mascaramento de participantes e equipe (viés de performance): Níveis séricos de triglicérides
+		Mascaramento de participantes e equipe (viés de performance): Níveis séricos de ApoC-III
		Mascaramento de participantes e equipe (viés de performance): Tempo de hospitalização
?		Mascaramento de participantes e equipe (viés de performance): Quaisquer eventos adversos
+	?	Mascaramento de avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Episódios de pancreatite
+		Mascaramento de avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Eventos adversos graves
		Mascaramento de avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Dor abdominal
		Mascaramento de avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Qualidade de vida
+	+	Mascaramento de avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Níveis séricos de triglicérides
+		Mascaramento de avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Níveis séricos de ApoC-III
		Mascaramento de avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Tempo de hospitalização
?		Mascaramento de avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Quaisquer eventos adversos
+	+	Dados incompletos dos desfechos (viés de atrito): Episódios de pancreatite
+		Dados incompletos dos desfechos (viés de atrito): Eventos adversos graves
		Dados incompletos dos desfechos (viés de atrito): Dor abdominal
		Dados incompletos dos desfechos (viés de atrito): Qualidade de vida
+	+	Dados incompletos dos desfechos (viés de atrito): Níveis séricos de triglicérides
+		Dados incompletos dos desfechos (viés de atrito): Níveis séricos de ApoC-III
		Dados incompletos dos desfechos (viés de atrito): Tempo de hospitalização
+	+	Dados incompletos dos desfechos (viés de atrito): Quaisquer eventos adversos
+	+	Relato seletivo dos desfechos (viés de relato)
+	+	Outro vieses

Cor verde: baixo risco de viés; cor vermelha: alto risco de viés; cor amarela: risco incerto; sem cor: desfecho não avaliado pelo ECR.

7.4 Resultados dos ECR e avaliação da certeza da evidência

Os resultados dos ECR estão apresentados de forma narrativa e gráfica, de acordo com os desfechos considerados por esta revisão sistemática. Os resultados dos estudos individuais, por desfecho, foram disponibilizados no **Anexo VI**. A certeza no conjunto final das evidências foi avaliada por meio da abordagem GRADE² para todos os desfechos e para isso foram considerados os momentos mais longos de acompanhamento nos ECR.

Desfechos Primários

Pancreatite aguda

A pancreatite aguda foi avaliada por um ECR, por meio de adjudicação independente, utilizando os Critérios Revisados de Atlanta (**Anexo I**) que elenca os critérios de diagnóstico da pancreatite aguda. O ECR considerou a frequência de participantes com pelo menos um episódio de pancreatite aguda.

Os efeitos da volanesorsena, quando comparada ao placebo, sobre o risco de pancreatite aguda após 6 meses são incertos (RR [risco relativo] 0,27; IC 95% 0,01 a 4,93; 1 ECR; n=7; certeza muito baixa; certeza da evidência reduzida por risco de viés, imprecisão e evidência indireta).²⁹ Estes efeitos também são incertos após 12 meses (RR 0,33; IC 95% 0,04 a 2,99; 1 ECR; n=50; certeza muito baixa; certeza da evidência reduzida por risco de viés e imprecisão).⁴³ (**Quadro 5; Anexo VI**)

Eventos adversos graves

Os efeitos da volanesorsena, em comparação ao placebo, sobre o risco de eventos adversos graves após 12 meses são incertos (RR 1,40; IC 95% 0,49 a 3,97; 1 ECR; n=66; certeza da evidência muito baixa; **Quadro 5; Anexo VI**). A certeza da evidência foi reduzida por risco de viés, evidência indireta e por imprecisão.⁴³ Este desfecho não foi relatado após seis meses.

Quadro 5. Avaliação da certeza no conjunto de evidências (GRADE). Desfechos primários. Comparação: volanesorsena *versus* placebo.

Problema de saúde ou população: pessoas com SQF geneticamente confirmada. Contexto: ambulatorial Intervenção: volanesorsena 300mg Comparação: placebo							
Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (IC 95%)			Efeito relativo (IC 95%)	Número de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
	Placebo	Volanesorsena	Diferença				
Pancreatite aguda							
6 meses Frequência de participantes com pelo menos um episódio de pancreatite (CRA)	333 a cada 1.000	90 a cada 1.000	243 a menos a cada 1.000 (de 330 a menos a 1.000 a mais)	RR 0,27 (0,01 a 4,93)	7 (1 ECR ²⁹)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b,c}	Os efeitos do volanesorsena no risco de pancreatite aguda são incertos.
12 meses Frequência de participantes com pelo menos um episódio de pancreatite (CRA)	120 a cada 1.000	40 a cada 1.000	80 a menos a cada 1.000 (de 115 a menos a 239 a mais)	RR 0,33 (0,04 a 2,99)	50 (1 ECR ⁴⁴)	⊕○○○ Muito baixa ^{d,e}	Os efeitos da volanesorsena no risco de pancreatite aguda são incertos.
Eventos adversos graves							
6 meses	-	-	-	-	-	-	Não avaliado
12 meses Frequência de participantes com pelo menos um evento adverso grave	152 a cada 1.000	212 a cada 1.000	61 a mais a cada 1.000 (de 77 a menos a 450 a mais)	RR 1,40 (0,49 a 3,97)	66 (1 ECR ⁴⁴)	⊕○○○ Muito baixa ^{c,d,f}	Os efeitos do volanesorsena no risco de eventos adversos graves são incertos.
* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção. ECR: ensaio clínico randomizado; CRA: Critério Revisados de Atlanta; DM: Diferença de Médias; GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation, IC: intervalo de confiança e SQF: Síndrome da quilomicronemia familiar.							

Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group

Alta: há confiança de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito.

Moderada: há confiança moderada na estimativa do efeito: é provável que o efeito verdadeiro seja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

Baixa: a confiança na estimativa do efeito é limitada: o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito.

Muito baixa: há pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito.

Explicações do julgamento:

a. Risco de viés: o ECR COMPASS apresentou risco de viés incerto de performance e de detecção (redução em um nível).

b. Imprecisão: pequeno número de eventos e IC 95% muito amplo, incluindo tanto benefício quanto ausência de efeito e dano, variando de uma redução de 99% a um aumento de 393% no risco de pancreatite aguda (redução em dois níveis).

c. Evidência indireta: parte da população incluída na análise não apresentava diagnóstico de SQF confirmado geneticamente (redução em um nível).

d. Risco de viés: o ECR APPROACH apresentou alto risco de viés de atrito (redução em um nível).

e. Imprecisão: pequeno número de eventos e IC 95% muito amplo, incluindo tanto benefício quanto ausência de efeito e dano, variando de uma redução de 96% a um aumento de 204% no risco de pancreatite aguda (redução em dois níveis).

f. Imprecisão: pequeno número de eventos e IC 95% muito amplo, incluindo tanto benefício quanto ausência de efeito e dano, variando de uma redução de 51% a um aumento de 297% no risco de eventos adversos graves (redução em dois níveis).

Desfechos secundários

Dor abdominal

Este desfecho não foi avaliado pelos ECR incluídos nesta revisão.

Qualidade de vida

Este desfecho não foi avaliado pelos ECR incluídos nesta revisão.

Níveis séricos de triglicerídeos

Os triglicerídeos séricos foram avaliados pelo método ensaio colorimétrico enzimático padrão, resultando na concentração de triglicerídeos em ng/mL (**Anexo II**).

Os efeitos da volanesorsena, quando comparada ao placebo, sobre os níveis séricos de triglicerídeos em jejum após 6 meses são incertos (DM [diferença de média] -1395,20; IC 95% -3370,94 a 580,54; 1 ECR; n=7; certeza da evidência muito baixa; certeza da evidência reduzida por risco de viés, evidência indireta e imprecisão).²⁹ Após 12 meses, a volanesorsena, quando comparada ao placebo, pode reduzir os níveis séricos de triglicerídeos em jejum (DM -1145; IC 95% -1777,53 a -512,47; 1 ECR; n=50; certeza da evidência baixa; certeza da evidência reduzida por risco de viés e imprecisão).⁴³ (**Quadro 6; Anexo VI**)

Níveis séricos de ApoC-III

A concentração sérica de ApoC-III em jejum foi avaliada por meio de nefelometria de taxa (*rate nephelometry*), em amostra de sangue coletada em jejum (**Anexo II**).

A volanesorsena, quando comparada ao placebo, pode reduzir os níveis séricos de ApoC-III em jejum após 12 meses (DM -15,60; IC 95% -22,07 a -9,13; 1 ECR; n=50; certeza da evidência baixa; **Quadro 6; Anexo VI**). A certeza da evidência foi reduzida por risco de viés e imprecisão.⁴³ Este desfecho não foi relatado após seis meses.

Tempo de hospitalização

Este desfecho não foi avaliado pelos ECR incluídos nesta revisão.

Quaisquer eventos adversos

Os efeitos da volanesorsena, quando comparada ao placebo, sobre o risco de quaisquer eventos adversos são incertos após 12 meses (RR 1,03; IC 95% 0,93 a 1,15; 1 ECR; n=66; certeza da evidência muito baixa; **Quadro 6 e Anexo VI**). A certeza da evidência foi reduzida por risco de viés, evidência indireta e por imprecisão.³⁸ Este desfecho não foi relatado após seis meses.

Quadro 6. Avaliação da certeza no conjunto de evidências (GRADE). Desfechos secundários. Comparação: volanesorsena *versus* placebo

Problema de saúde ou população: pessoas com SQF geneticamente confirmada.							
Contexto: ambulatorial							
Intervenção: volanesorsena 300mg							
Comparação: placebo							
Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (IC 95%)			Efeito relativo (IC 95%)	Número de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
	Placebo	Volanesorsena	Diferença				
Dor abdominal							
6 meses	-	-	-	-	-	-	Não avaliado.
12 meses	-	-	-	-	-	-	Não avaliado.
Qualidade de vida							
6 meses	-	-	-	-	-	-	Não avaliado.
12 meses	-	-	-	-	-	-	Não avaliado.
Níveis séricos de triglicerídeos							
6 meses Concentração de triglicerídeos no sangue.	-	-	DM -1395,20 (-3370,94 a 580,54)	-	7 (1 ECR ²⁹)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b,c}	Os efeitos da volanesorsena nos níveis séricos de triglicerídeos são incertos
12 meses Concentração de triglicerídeos no sangue.	-	-	DM -1145 (-1777,53 a -512,47)	-	50 (1 ECR ⁴⁴)	⊕⊕○○ Baixa ^{d,e}	A volanesorsena pode reduzir os níveis séricos de triglicerídeos
Níveis séricos de ApoC-III							
6 meses	-	-	-	-	-	-	Não avaliado.
12 meses Concentração de ApoC-III no sangue.	-	-	DM -15,60 (-22,07 a -9,13)	-	50 (1 ECR ⁴⁴)	⊕⊕○○ Baixa ^{d,e}	A volanesorsena pode reduzir os níveis de ApoC-III
Tempo de hospitalização							
6 meses	-	-	-	-	-	-	Não avaliado.

12 meses	-	-	-	-	-	-	Não avaliado.
Quaisquer eventos adversos							
6 meses	-	-	-	-	-	-	Não avaliado.
12 meses <i>Frequência de participantes com pelo menos um evento adverso.</i>	939 por 1.000	968 a cada 1.000	28 a mais a cada 1.000 (de 66 menos a 141 mais)	RR 1,03 (0,93 para 1,15)	66 (1 ECR ³⁹)	⊕○○○ Muito baixa ^{c,d,f}	Os efeitos da volanesorsena no risco de quaisquer eventos adversos são incertos. <i>96,97% dos participantes no grupo volanesorsena e 93,94% dos participantes no grupo placebo apresentaram pelo menos um evento adverso</i>
* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção. ApoC-III: Apolipoproteína C-III; ECR: ensaio clínico randomizado; DM: Diferença de Médias; GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation, IC: intervalo de confiança; e SQF: Síndrome da quilomicronemia familiar.							
Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group Alta: há confiança de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito. Moderada: há confiança moderada na estimativa do efeito: é provável que o efeito verdadeiro seja próximo da estimativa, mas há a possibilidade de que seja substancialmente diferente. Baixa: a confiança na estimativa do efeito é limitada: o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito. Muito baixa: há pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito.							
Explicações do julgamento: a. Risco de viés: o ECR COMPASS apresentou risco de viés incerto de performance e de detecção (redução em um nível). b. Imprecisão: pequeno tamanho amostral, IC de 95% amplo o suficiente para incluir tanto benefício, quanto a ausência de efeito clínico relevante (redução em dois níveis). c. Evidência indireta: parte da população incluída na análise não apresentava diagnóstico de SQF confirmado geneticamente (redução em um nível). d. Risco de viés: o ECR APPROACH apresentou alto risco de viés de atrito, de seleção e risco incerto de viés de performance e de detecção (redução em um nível). e. Imprecisão: pequeno tamanho amostral, tamanho ótimo da informação < 50% (redução em um nível). f. Imprecisão: pequeno número de eventos e IC 95% é amplo o suficiente para incluir tanto benefício, quanto a ausência de efeito clínico relevante ou risco (redução em um nível)							

8. DISCUSSÃO

Nesta revisão, os efeitos da volanesorsena em 73 pessoas com SQF foram avaliados por dois ECR.

Os resultados mostraram que há incertezas quanto aos efeitos da volanesorsena sobre a ocorrência de pancreatite aguda, sobre o risco de eventos adversos graves e de quaisquer eventos adversos (certeza da evidência muito baixa) após seis e 12 meses. A volanesorsena pode reduzir a concentração de triglicerídeos e de ApoC-III após 12 meses (certeza da evidência baixa).

Os estudos incluídos apresentaram heterogeneidade nas populações de SQF avaliadas, o que limitou a comparabilidade entre si e inviabilizou a condução de metanálises. O ECR APPROACH³⁴⁻⁴⁶ disponibilizou análise de subgrupo de SQF geneticamente confirmada para níveis séricos de triglicerídeos e de ApoC-III. O ECR COMPASS²⁸⁻³³ possui apenas dados da população de SQF mista, composta por sete pessoas geneticamente confirmadas ou diagnosticadas por alterações de LPL.

Os dois ECR incluídos apresentaram limitações metodológicas que reduzem a confiança nos resultados, como o pequeno tamanho da amostra e a ausência de avaliação de desfechos clinicamente relevantes (pancreatite aguda, dor abdominal, qualidade de vida e tempo de hospitalização) na população com SQF confirmada por testes genéticos.

No estudo COMPASS²⁸⁻³³, foram identificadas algumas preocupações relacionadas ao viés de condução (falta de mascaramento de participantes e da equipe do estudo), viés de detecção (falta de mascaramento dos avaliadores dos desfechos), além de algumas preocupações quanto ao viés de relato. No estudo APPROACH³⁴⁻⁴⁶, além destas preocupações, foi identificado alto risco de viés de atrito em decorrência das perdas de seguimento. Essas limitações metodológicas, associadas ao pequeno número de participantes e às diferenças na população incluída entre os estudos, restringem a interpretação dos achados e a confiança nas estimativas de efeito.

Como pontos fortes, a presente revisão sistemática registrou previamente o protocolo com planejamento metodológico, conduziu buscas abrangentes e avaliou a certeza das evidências por meio da abordagem GRADE, visando garantir robustez metodológica e viabilizar a análise da confiança nas estimativas disponíveis.

Quanto à autorização comercial, a volanesorsena foi autorizada para SQF pela European Medicines Agency (EMA) em maio de 2019.⁴⁷ Nos Estados Unidos, a Food and Drug Administration (FDA) não aprovou a volanesorsena: apesar do parecer favorável do comitê consultivo, a agência emitiu uma *Complete Response Letter* em 2018, citando preocupações relacionadas ao perfil de segurança (trombocitopenia e risco de sangramento), e o medicamento permanece sem aprovação da FDA, conforme consulta realizada em 19 de agosto de 2026.⁴⁸ No Brasil, a Anvisa aprovou o registro sanitário da volanesorsena para SQF em 24 de agosto de 2021.⁴⁹

No que se refere à incorporação da volanesorsena em sistemas de saúde para o tratamento da SQF, em consulta realizada em 22 de julho de 2026, o National Institute for Health and Care Excellence (NICE, Reino Unido) emitiu recomendação favorável ao uso rotineiro da volanesorsena no NHS, condicionada a um esquema de desconto no acesso.⁵⁰ No Canadá, não foi encontrado documento de avaliação dessa tecnologia.⁵¹ No SUS, não foi identificada avaliação ou recomendação da Conitec para a volanesorsena para SQF. Na saúde suplementar, não foi identificada cobertura obrigatória específica no Rol da ANS para essa tecnologia na indicação analisada.

9. CONCLUSÕES

Esta revisão sistemática mapeou as melhores evidências disponíveis sobre o uso da volanesorsena no tratamento de pessoas com SQF.

Os resultados dos dois ensaios clínicos randomizados incluídos, com 73 participantes, mostraram que há incertezas quanto aos efeitos deste medicamento sobre a ocorrência de pancreatite aguda, quaisquer eventos adversos e eventos adversos graves; a volanesorsena pode reduzir os níveis séricos de triglicerídeos e de ApoC-III. Os desfechos de dor abdominal, qualidade de vida e tempo de hospitalização não foram avaliados por nenhum dos dois estudos incluídos.

Ensaio clínico randomizado futuro poderá aprofundar a compreensão sobre a eficácia e a segurança dessa intervenção e subsidiar decisões sobre o uso da volanesorsena na linha de cuidado das pessoas com SQF.

REFERÊNCIAS

1. Cumpston M, Flemyng E, Thomas J, Higgins JPT, Deeks JJ, Clarke MJ. Chapter I: Introduction. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al., editors. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5 [Internet]. Cochrane; 2024 [citado 2026 Ago 19]. Disponível em: <https://training.cochrane.org/handbook>.
2. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-6. doi: 10.1136/bmj.39489.470347.AD.
3. Parahiba S, Dorneles G, Stein AT, de Oliveira Junior HA, Ferreira JC, Correia LCL, et al. Informative statements to communicate the findings of systematic reviews of interventions: cross-cultural translation of Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation plain language into Portuguese language. *J Clin Epidemiol*. 2025;187:111923.
4. Health Technology Assessment Glossary. INAHTA. Disponível em: <https://htaglossary.net/health+technology>. Acessado em 19 de agosto de 2026.
5. Chyzhyk V, Brown AS. Familial chylomicronemia syndrome: A rare but devastating autosomal recessive disorder characterized by refractory hypertriglyceridemia and recurrent pancreatitis. *Trends Cardiovasc Med*. 2020 Feb;30(2):80-85. doi: 10.1016/j.tcm.2019.03.001.
6. Brahm AJ, Hegele RA. Chylomicronaemia--current diagnosis and future therapies. *Nat Rev Endocrinol*. 2015 Jun;11(6):352-62. doi: 10.1038/nrendo.2015.26.
7. Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, Nordestgaard BG, Kuivenhoven JA, Averna M, et al.; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014 Aug;2(8):655-66. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70191-8.
8. Izar MCO, Santos Filho RDD, Assad MHV, Chagas ACP, Toledo Júnior AO, Nogueira ACC, et al. Brazilian Position Statement for Familial Chylomicronemia Syndrome - 2023. *Arq Bras Cardiol*. 2023 Mar;120(4):e20230203. doi: 10.36660/abc.20230203.

9. Baass A, Paquette M, Bernard S, Hegele RA. Familial chylomicronemia syndrome: an under-recognized cause of severe hypertriglyceridaemia. *J Intern Med*. 2020 Apr;287(4):340-348. doi: 10.1111/joim.13016.
10. Lima JG, Nobrega LHC, Bandeira FTM, Sousa AGP, Macedo TBMA, Nogueira ACC, et al. A novel GPIHBP1 mutation related to familial chylomicronemia syndrome: A series of cases. *Atherosclerosis*. 2021 Apr;322:31-38. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.02.020.
11. Murphy MJ, Sheng X, MacDonald TM, Wei L. Hypertriglyceridemia and acute pancreatitis. *JAMA Intern Med*. 2013 Jan 28;173(2):162-4. doi: 10.1001/2013.jamainternmed.477.
12. Moulin P, Dufour R, Averna M, Arca M, Cefalù AB, Noto D, et al. Identification and diagnosis of patients with familial chylomicronaemia syndrome (FCS): expert panel recommendations and proposal of an “FCS score”. *Atherosclerosis*. 2018 Aug;275:265-272. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.814.
13. Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo. Doenças raras em cardiologia: parte II. *Rev Soc Cardiol Estado São Paulo*. 2021 Apr-Jun;31(2).
14. Teste da Bochechinha. Síndrome da Quilomicronemia Familiar [Internet]. São Paulo: Mendelics. Disponível em: <https://testedabochechinha.com.br/sqf-sindrome-da-quilomicronemia-familiar/>. Acessado em 19 de agosto de 2026
15. Dasa Genômica. Painel NGS para Quilomicronemia Familiar [Internet]. Barueri (SP): Dasa Genômica. Disponível em: <https://www.dasagenomica.com/exames/painel-ngs-para-quilomicronemia-familiar/> . Acessado em 19 de agosto de 2026.
16. Brasil. Ministério da Saúde. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME. Brasília: Ministério da Saúde; 2026. Disponível em: <https://ads.saude.gov.br/servlet/mstrWeb?src=mstrWeb.3140&evt=3140&documentID=642B02B14CCFA8D7D876F3A50C77313B&Server=SRVBIPDF03&Port=0&Project=DMBnafar&>. Acessado em 19 de agosto de 2026
17. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas. Medicamento. Brasília: Anvisa; 2026. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?nomeProduto=Waylivra>. Acesso em 19 de agosto de 2026.
18. São Paulo (Estado). Secretaria de Estado da Saúde. Coordenadoria de Assistência Farmacêutica. Módulo de triglicérides de cadeia média – fibrose cística [Internet]. Protocolos e Normas Técnicas

Estaduais. São Paulo: Secretaria de Estado da Saúde; 2023 [citado 2026 Ago 19]. Disponível em: https://saude.sp.gov.br/resources/ses/perfil/gestor/assistencia-farmaceutica/protocolos-e-normas-tecnicas-estaduais/relacao-de-medicamentos-e-produtos-nutricionais-de-protocolos-e-normas-tecnicas-estaduais/medicamento/22_modulo_tcm_fibrose_cistica_rev7_2.pdf

19. Distrito Federal. Secretaria de Estado de Saúde. Diretoria de Atenção Secundária e Integração de Serviços. Gerência de Serviços de Nutrição. Nota Técnica n.º 3/2024 – SES/SAIS/COASIS/DASIS/GESNUT: Nota técnica sobre a prescrição das fórmulas nutricionais do Programa de Terapia Nutricional Enteral Domiciliar (PTNED) [Internet]. Brasília (DF): Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal; 2024 [citado 2026 Ago 19]. Disponível em: https://www.saude.df.gov.br/documents/37101/0/SEI_GDF_135832563_Nota_Tecnica.pdf/90ef6ca6-e19a-35b1-1d28-c3c977cbd269?t=1710848661310

20. Graham MJ, Lee RG, Bell TA 3rd, Fu W, Mullick AE, Alexander VJ, Singleton W, Viney N, Geary R, Su J, Baker BF, Burkey J, Crooke ST, Crooke RM. Antisense oligonucleotide inhibition of apolipoprotein C-III reduces plasma triglycerides in rodents, nonhuman primates, and humans. *Circ Res*. 2013 May 24;112(11):1479-90. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.300367

21. Gaudet D, Brisson D, Tremblay K, Alexander VJ, Singleton W, Hughes SG, Geary RS, Baker BF, Graham MJ, Crooke RM, Witztum JL. Targeting ApoC-III in the familial chylomicronemia syndrome. *N Engl J Med*. 2014 Dec 4;371(23):2200-6. doi: 10.1056/NEJMoa1400284.

22. PTC Farmacêutica do Brasil Ltda. Waylivra® (volanesorsena): solução injetável 285 mg/1,5 mL [bula]. São Paulo: PTC Farmacêutica do Brasil Ltda.; 2026. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Waylivra>. Acessado em 19 de agosto de 2026.

23. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al, editor(s). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.5 (atualizado em agosto 2024). Cochrane, 2024. Disponível em: www.cochrane.org/handbook. Acessado em 19 de agosto de 2026.

24. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.

25. U.S. Food and Drug Administration. What is a serious adverse event? MedWatch: The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program [Internet]. Silver Spring (MD): FDA; [citado 2026 Ago 19]. Disponível em:

<https://www.fda.gov/safety/reporting-serious-problems-fda/what-serious-adverse-event>. Acessado em 19 de agosto de 2026.

26. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan - a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5(1):210. doi: 10.1186/s13643-016-0384-4.

27. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, Savovic J, Schulz KF, Weeks L, Sterne JA; Cochrane Bias Methods Group; Cochrane Statistical Methods Group. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928. doi: 10.1136/bmj.d5928.

28. Akcea Therapeutics. The COMPASS Study: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study of ISIS 304801 Administered Subcutaneously to Patients With Hypertriglyceridemia [Internet]. 2014 [citado 2026 Ago 19]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02300233>. Acessado em 19 de agosto de 2026.

29. Gouni-Berthold I, Alexander VJ, Yang Q, Hurh E, Steinhagen-Thiessen E, Moriarty PM, et al. Efficacy and safety of volanesorsen in patients with multifactorial chylomicronaemia (COMPASS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(5):264–75. doi:[10.1016/S2213-8587\(21\)00046-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00046-2)

30. Gouni-Berthold I, Alexander V, Digenio A, DuFour R, Steinhagen-Thiessen E, Martin S, et al. Apolipoprotein C-III inhibition with volanesorsen in patients with hypertriglyceridemia (compass): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Atherosclerosis supplements*. 2018;32:25.

31. Gouni-Berthold I, Alexander V, Digenio A, Dufour R, Steinhagen-Thiessen E, Martin S, et al. Apolipoprotein C-III inhibition with volanesorsen in patients with hypertriglyceridemia (compass): A randomized, double-blind, pbocontrolled trial. *Clin Cardiol*. 2017;40:13–4. doi:[10.1002/clc.22777](https://doi.org/10.1002/clc.22777)

32. Gouni-Berthold I, Alexander V, Digenio A, DuFour R, Steinhagen-Thiessen E, Martin S, et al. Apolipoprotein C-III inhibition with volanesorsen in patients with hypertriglyceridemia (COMPASS): A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Lipidology*. 2017;11(3):794–5.

33. Gouni-Berthold I, Alexander V, Digenio A, DuFour R, Steinhagen-Thiessen E, Martin S, et al. Apolipoprotein C-III inhibition with volanesorsen in patients with hypertriglyceridemia (COMPASS): A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Atheroscler Suppl*. 2017;28:e1–2. doi:[10.1016/j.atherosclerosissup.2017.08.003](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosissup.2017.08.003)

34. Blom D, Alexander V, Digenio A, Baum S, Hemphill L, Santos R, et al. Characterizing familial chylomicronemia syndrome: Baseline data of the APPROACH study. *J Clin Lipidology*. 2017;11(3):816.
35. Blom DJ, Digenio A, Alexander VJ, Prokopczuk E, Hemphill L, Muniz O, et al. Characterizing familial chylomicronemia syndrome: Baseline data of the approach study. *Clin Cardiol*. 2016;39:5–6. doi:[10.1002/clc.22597](https://doi.org/10.1002/clc.22597)
36. Blom DJ, O’Dea L, Digenio A, Alexander VJ, Karwatowska-Prokopczuk E, Williams KR, et al. Characterizing familial chylomicronemia syndrome: Baseline data of the APPROACH study. *J Clin Lipidol*. 2018;12(5):1234-1243.e5. doi:[10.1016/j.jacl.2018.05.013](https://doi.org/10.1016/j.jacl.2018.05.013)
37. CTR2014-002421-35-HU. A controlled clinical trial of ISIS 304801 in patients with Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS). <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002421-35-HU> [Internet]. 2014. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01816008/full>
38. Gaudet D, Digenio A, Alexander V, Arca M, Jones A, Stroes E, et al. The APPROACH study: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of volanesorsen administered subcutaneously to patients with familial chylomicronemia syndrome (FCS). In: The American Society for Preventive Cardiology abstracts. *Clin Cardiol*. 2017 Sep;40(Suppl 1):4-15. doi: 10.1002/clc.22777.
39. Gaudet D, Digenio A, Alexander VJ, Arca M, Jones AF, Stroes E, et al. The APPROACH study: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of volanesorsen administered subcutaneously to patients with Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS). *J Clin Lipidol*. 2017;11(3):814–5.
40. Hegele R, Ban M, Wang J, Digenio A, Alexander V, Arca M, et al. Clinical and biochemical features of different molecular etiologies of familial chylomicronemia. *J Clin Lipidol*. 2017;11(3):831–2.
41. NCT02211209. The APPROACH Study: a Study of Volanesorsen (Formerly IONIS-APOCIIIIRx) in Patients With Familial Chylomicronemia Syndrome. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02211209> [Internet]. 2014. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01547856/full>
42. NL-OMON42059. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of ISIS 304801 Administered Subcutaneously to Patients with Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS). <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON42059> [Internet]. 2014. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02716793/full>
43. Tsimikas S, Ginsberg HN, Alexander VJ, Karwatowska-Prokopczuk E, Dibble A, Li L, et al. Differential effects of volanesorsen on apoC-III, triglycerides, and pancreatitis in familial

chylomicronemia syndrome diagnosed by genetic or nongenetic criteria. *J Clin Lipidol*. 2025;19(3):422–31. doi:[10.1016/j.jacl.2024.12.018](https://doi.org/10.1016/j.jacl.2024.12.018)

44. Tsimikas S, Alexander V, Li L, Witztum JL. Differential responses in apoc-iii and triglyceride lowering in familial chylomicronemia syndrome diagnosed by genetic versus non-genetic criteria. *J Am Coll Cardiol*. 2025;85(12):327. doi:[10.1016/S0735-1097\(25\)00812-5](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(25)00812-5)

45. Witztum JL, Gaudet D, Freedman S, Alexander VJ, Arca M, Stroes ES, et al. Effects of patient characteristics on volanesorsen efficacy: Subgroup analysis of approach. *Atherosclerosis*. 2022;355:215. doi:[10.1016/j.atherosclerosis.2022.06.851](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.06.851)

46. Witztum JL, Gaudet D, Freedman SD, Alexander VJ, Digenio A, Williams KR, et al. Volanesorsen and Triglyceride Levels in Familial Chylomicronemia Syndrome. *N Engl J Med*. 2019;381(6):531–42. doi:[10.1056/NEJMoa1715944](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1715944)

47. European Medicines Agency (EMA). Waylivra (volanesorsen) [Internet]. Amsterdam: EMA; [citado 2026 Ago 19]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/waylivra>. Acessado em 19 de agosto de 2026.

48. Ionis Pharmaceuticals, Inc. Akcea and Ionis Receive Complete Response Letter for WAYLIVRA from FDA [Internet]. Boston: Ionis Pharmaceuticals; 2018 [citado 2026 Ago 19]. Disponível em: <https://ir.ionis.com/news-releases/news-release-details/akcea-and-ionis-receive-complete-response-letter-waylivra-fda>. Acessado em 19 de agosto de 2026.

49. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Waylivra® (volanesorsena): novo registro [Internet]. Brasília: Anvisa; 2021 [citado 2026 Ago 19]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/waylivra-r-volanesorsena-novo-registro>. Acessado em 19 de agosto de 2026.

50. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Volanesorsen for treating familial chylomicronaemia syndrome. Highly specialised technologies guidance [HST13] [Internet]. Londres: NICE; 2020 [citado 2026 Jul 22]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst13>. Acessado em 19 de agosto de 2026.

51. Canada's Drug Agency (CDA-AMC). Search volanesorsen [Internet]. CDA-AMC; 2026 [citado 2026 Jul 22]. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/search?s=Volanesorsen&op=OR>. Acessado em 19 de agosto de 2026.

ANEXOS

Anexo I. Ferramentas para mensuração dos desfechos de interesse em pessoas com síndrome da quilomicronemia familiar

Ferramenta de avaliação	Desfecho	Descrição	Mensuração	Referência
Critérios Revisados de Atlanta	Pancreatite aguda	Lista de critérios para diagnóstico e classificação da gravidade de pancreatite: dor abdominal característica de início súbito e intensidade grave em região epigástrica; LPL (ou amilase) igual ou superior a três vezes o limite superior da normalidade; achados compatíveis com pancreatite aguda em exames de imagem (tomografia computadorizada com contraste, ressonância magnética ou ultrassonografia)	O diagnóstico é confirmado pela presença de pelo menos dois dos três elementos da classificação.	Mao L, Qiu Y. The classification of acute pancreatitis: Current status. Intractable Rare Dis Res. 2012 Aug;1(3):134-7. doi: 10.5582/irdr.v1.3.134.

LPL: lipoproteína lipase; SQF: síndrome da quilomicronemia familiar; TG: triglicerídeos.

Anexo II. Principais marcadores bioquímicos na avaliação de pessoas com síndrome da quilomiconemia familiar

Marcador bioquímico	Descrição	Valores de referência	Referências
Níveis séricos de triglicerídeos em jejum	Os TG são ésteres de glicerol com três ácidos graxos, transportados no sangue principalmente em quilomícrons, formados no intestino após absorção de gorduras alimentares, e em VLDL, produzidos pelo fígado. A hidrólise dos TG presentes nos quilomícrons é catalisada pela LPL, enzima localizada no endotélio capilar dos tecidos periféricos, cuja atividade é reduzida ou ausente em pessoas com SQF, o que leva ao acúmulo maciço de TG na circulação.	A faixa normal de triglicerídeos em jejum é inferior a 150 mg/dL (<1,7 µmol/L). Pessoas com hipertrigliceridemia grave têm a faixa de TG em jejum igual ou acima de 1.000 mg/dL (≥11,2 µmol/L) Pessoas com SQF têm TG sérico entre 10 e 100 vezes acima do limite inferior de hipertrigliceridemia grave.	Hegele RA et al. Clinical and biochemical features of different molecular etiologies of familial chylomicronemia. J Clin Lipidol. 2018;12(4):920–927.e4. doi:10.1016/j.jacl.2018.03.085 Chyzhyk V, Brown AS. Familial chylomicronemia syndrome: a rare but devastating autosomal recessive disorder characterized by refractory hypertriglyceridemia and recurrent pancreatitis. Trends Cardiovasc Med. 2020;30(2):80–85. doi:10.1016/j.tcm.2019.03.001 Javed F et al. Familial chylomicronemia syndrome: An expert clinical review from the National Lipid Association. J Clin Lipidol. 2025 May-Jun;19(3):382–403. doi: 10.1016/j.jacl.2025.03.013.
Níveis séricos de apolipoproteína C-III	A ApoC-III é uma proteína produzida principalmente pelo fígado e presente no sangue, associada às lipoproteínas ricas em gordura, como os quilomícrons e as VLDL. Ela atua bloqueando a ação da LPL, enzima responsável pela degradação dos triglicerídeos na circulação, e também inibindo a captação hepática dessas lipoproteínas. Na SQF, em que a LPL já está ausente ou gravemente reduzida, os níveis de ApoC-III encontram-se elevados, agravando ainda mais o acúmulo de triglicerídeos no sangue.	A faixa normal de ApoC-III é de ~10 mg/dL e em pessoas com hipertrigliceridemia os valores são acima de 20 mg/dL Em pessoas com SQF, os níveis são elevados, podendo superar 30 mg/dL.	Norata GD, Tsimikas S, Pirillo A, Catapano AL. Apolipoprotein C-III: from pathophysiology to pharmacology. Trends Pharmacol Sci. 2015;36(10):675–687. doi:10.1016/j.tips.2015.07.001 Huff MW, Hegele RA. Apolipoprotein C-III: going back to the future for a lipid drug target. Circ Res. 2013;112(10):1405–1408. doi:10.1161/CIRCRESAHA.113.301464 Brahm AJ, Hegele RA. Chylomicronaemia, current diagnosis and future therapies. Nat Rev Endocrinol. 2015;11(6):352–362. doi:10.1038/nrendo.2015.26

ApoC-III: apolipoproteína C-III; LPL: lipoproteína lipase; SQF: síndrome de quilomiconemia familiar; TG: triglicerídeos; VLDL: lipoproteína de muito baixa densidade

Anexo III. Estratégias de buscas para as bases ou repositórios eletrônicos

Fonte de informação	Estratégia de busca	Resultado 25/05/2026
CENTRAL	#1 (Volanesorsen) OR (ISIS304801) OR (ISIS 304801) OR (Waylivra) OR (ionis 304801) OR (onis apociii rx) OR (ionis apociiiix) OR (ionis304801) OR (ionisapociiiix) OR (isis apociii rx) OR (isis apociiiix) OR (isisapociiiix) OR (Hyperlipoproteinemia) OR (Hyperlipoproteinemia Type I) OR (Hyperlipoproteinemia) OR (Anapolipoproteinemia C-II) OR (Anapolipoproteinemia C-II) OR (Apolipoprotein C II Deficiency) OR (Apolipoprotein C-II Deficiencies) OR (Burger Grutz Syndrome) OR (Burger-Grutz Syndromes) OR (Burger-Grutz Type Hyperlipemia Idiopathic) OR (C-II Anapolipoproteinemia) OR (C-II Anapolipoproteinemia) OR (Essential Familial Hyperlipemia) OR (Essential Familial Hyperlipemias) OR (Familial Chylomicronemia) OR (Familial Chylomicronemia Syndrom) OR (Familial Chylomicronemias) OR (Familial Fat Induced Hypertriglyceridemia) OR (Familial Fat-Induced Hypertriglyceridemias) OR (Familial Hyperchylomicronemia) OR (Familial Hyperchylomicronemias) OR (Familial Hyperlipoproteinemia Type 1) OR (Familial Lipoprotein Lipase Deficiencies) OR (Familial Lipoprotein Lipase Deficiency) OR (Familial LPL Deficiencies) OR (Familial LPL Deficiency) OR (Hyperlipoproteinemia Type Ia) OR (Hyperlipoproteinemia Type Ias) OR (Hyperlipoproteinemia Type Ib) OR (Hyperlipoproteinemia Type Ibs) OR (Hyperlipoproteinemia Type Is) OR (Lipase D Deficiencies) OR (Lipase D Deficiency) OR (LIPD Deficiencies) OR (LIPD Deficiency) OR (Lipoprotein Lipase Deficiencies) OR (Lipoprotein Lipase Deficiency) OR (Type 1 Hyperlipoproteinemia) OR (Type 1 Hyperlipoproteinemias) OR (Type I Hyperlipoproteinemia) OR (Type I Hyperlipoproteinemias) OR (Type Ia Hyperlipoproteinemia) OR (Type Ia Hyperlipoproteinemias) OR (Type Ib Hyperlipoproteinemia) OR (Type Ib Hyperlipoproteinemias) #3 #1 AND #2 In trials	32
Embase	#1 'volanesorsen'/exp OR 'ionis 304801' OR 'ionis apociii rx' OR 'ionis apociiiix' OR 'ionis304801' OR 'ionisapociiiix' OR 'isis 304801' OR 'isis apociii rx' OR 'isis apociiiix' OR 'isis304801' OR 'isisapociiiix' OR 'volanesorsen sodium' OR 'waylivra' OR 'volanesorsen' #2 'hyperlipoproteinemia'/exp OR 'essential familial hyperproteinaemia' OR 'essential familial hyperproteinemia' OR 'familial hyperlipoproteinaemia' OR 'familial hyperlipoproteinemia' OR 'hereditary hyperlipoproteinaemia' OR 'hereditary hyperlipoproteinemia' OR 'hyperlipoproteinaemia' OR 'hyperlipoproteinaemias' OR 'hyperlipoproteinemias' OR 'hyperlipoproteinemia' OR 'familial chylomicronemia syndrome'/exp OR 'familial chylomicronaemia' OR 'familial chylomicronaemia syndrome' OR 'familial chylomicronemia' OR 'hyperlipidaemia type 1' OR 'hyperlipidaemia type i' OR 'hyperlipidemia type i' OR 'familial chylomicronemia syndrome' OR 'chylomicronemia syndrome'/exp OR 'chylomicronemia syndrome' OR 'hyperlipoproteinemia type 1'/exp OR 'essential familial hyperlipaemia' OR 'essential familial hyperlipemia' OR 'essential familial hyperlipidaemia' OR 'essential familial hyperlipidemia' OR 'familial hyperchylomicronemia' OR 'familial lipoprotein lipase deficiency' OR 'hyperchilomicronemia' OR 'hyperchylomicronemia' OR 'hyperlipoproteinaemia type 1' OR 'hyperlipoproteinaemia type i' OR 'hyperlipoproteinemia type i' OR 'idiopathic hyperlipaemia, burger grutz type' OR 'idiopathic hyperlipemia, burger grutz type' OR 'lipoprotein lipase deficiency' OR 'lipoprotein lipase deficiency, familial' OR 'mckusick 23860' OR 'hyperlipoproteinemia type 1' #3 #1 AND #2 #4 #3 AND ([embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	77

LILACS via BVS	#1 "Volanesorsen" OR "Volanesorsena" OR "volanesorsén" OR "ISIS304801" OR "ISIS 304801" OR "Waylivra" OR "ionis 304801" OR "onís apocíiii rx" OR "ionis apocíiirx" OR "ionis304801" OR "ionisapocíiirx" OR "isis apocíiii rx" OR "isis apocíiirx" OR "isisapocíiirx" #2 mh:"Hiperlipoproteinemia Tipo I" OR mh:"Hyperlipoproteinemia Type I" OR "Deficiência de Lipoproteína Lipase Familiar" OR "Hiperquilomicronemia Familiar" OR "Síndrome da Quilomicronemia Familiar" OR "Síndrome da Hiper-Quilomicronemia Familiar" OR "Deficiência Familiar de Lipoproteína Lipase" OR "Hiperlipoproteinemia Familiar Tipo 1" OR "Síndrome de Burger-Grutz" OR "Deficiência de Apolipoproteína C-II" OR "Lipase Lipoproteica" OR "Apolipoproteína C-II" OR mh:C16.320.565.398.465\$ OR mh:C18.452.584.500.500.644.237\$ OR mh:C18.452.584.563.465\$ OR mh:C18.452.648.398.465\$ Coleção LILACS PLUS e Coleção Completa BVS – Resultados SEM MEDLINE	3
MEDLINE via Pubmed	#1 "ISIS 304801" [Supplementary Concept] OR (Volanesorsen) OR (ISIS304801) OR (ISIS 304801) OR (Waylivra) OR (ionis 304801) OR (onís apocíiii rx) OR (ionis apocíiirx) OR (ionis304801) OR (ionisapocíiirx) OR (isis apocíiii rx) OR (isis apocíiirx) OR (isisapocíiirx) #2 "Chylomicronemia, Familial, due to Circulating Inhibitor of Lipoprotein Lipase" [Supplementary Concept] OR "Hyperlipoproteinemias"[Mesh] OR (Hyperlipoproteinemia) OR (Hyperlipoproteinemias) OR "Hyperlipoproteinemia Type I"[Mesh] OR (Hyperlipoproteinemia Type I) OR (Familial Chylomicronemia Syndrome) (Anapolipoproteinemia C-II) OR (Anapolipoproteinemias C-II) OR (Apolipoprotein C II Deficiency) OR (Apolipoprotein C-II Deficiencies) OR (Burger Grutz Syndrome) OR (Burger-Grutz Syndromes) OR (Burger-Grutz Type Hyperlipemia Idiopathic) OR (C-II Anapolipoproteinemia) OR (C-II Anapolipoproteinemias) OR (Essential Familial Hyperlipemia) OR (Essential Familial Hyperlipemias) OR (Familial Chylomicronemia) OR (Familial Chylomicronemia Syndrom) OR (Familial Chylomicronemias) OR (Familial Fat Induced Hypertriglyceridemia) OR (Familial Fat-Induced Hypertriglyceridemias) OR (Familial Hyperchylomicronemia) OR (Familial Hyperchylomicronemias) OR (Familial Hyperlipoproteinemia Type 1) OR (Familial Lipoprotein Lipase Deficiencies) OR (Familial Lipoprotein Lipase Deficiency) OR (Familial LPL Deficiencies) OR (Familial LPL Deficiency) OR (Hyperlipoproteinemia Type Ia) OR (Hyperlipoproteinemia Type Ias) OR (Hyperlipoproteinemia Type Ib) OR (Hyperlipoproteinemia Type Ibs) OR (Hyperlipoproteinemia Type Is) OR (Lipase D Deficiencies) OR (Lipase D Deficiency) OR (LIPD Deficiencies) OR (LIPD Deficiency) OR (Lipoprotein Lipase Deficiencies) OR (Lipoprotein Lipase Deficiency) OR (Type 1 Hyperlipoproteinemia) OR (Type 1 Hyperlipoproteinemias) OR (Type I Hyperlipoproteinemia) OR (Type I Hyperlipoproteinemias) OR (Type Ia Hyperlipoproteinemia) OR (Type Ia Hyperlipoproteinemias) OR (Type Ib Hyperlipoproteinemia) OR (Type Ib Hyperlipoproteinemias) #3 #1 AND #2	85
ClinicalTrials.gov	Condition: "Familial Chylomicronemia" OR "Familial Chylomicronemia Syndrome" OR "Chylomicronemia" OR "Hyperlipoproteinemia" OR "Hypertriglyceridemia" OR "Chylomicronemias" OR "Hyperlipoproteinemias" OR "Hypertriglyceridemias" OR "Hyperlipoproteinemia Type I" Intervention: "Volanesorsen" OR "ISIS304801" OR "ISIS 304801" OR "Waylivra" OR "ionis 304801" OR "onís apocíiii rx" OR "ionis apocíiirx" OR "ionis304801" OR "ionisapocíiirx" OR "isis apocíiii rx" OR "isis apocíiirx" OR "isisapocíiirx" Recruitment status: ALL	7
ICTRP-WHO	Condition: "Familial Chylomicronemia" OR "Familial Chylomicronemia Syndrome" OR "Chylomicronemia" OR "Hyperlipoproteinemia" OR "Hypertriglyceridemia"	1

	OR "Chylomicronemias" OR "Hyperlipoproteinemias" OR "Hypertriglyceridemias" OR "Hyperlipoproteinemia Type I" Intervention: "Volanesorsen" OR "ISIS304801" OR "ISIS 304801" OR "Waylivra" OR "ionis 304801" OR "onis apociii rx" OR "ionis apociiiirx" OR "ionis304801" OR "ionisapociiiirx" OR "isis apociii rx" OR "isis apociiiirx" OR "isisapociiiirx" Recruitment status: ALL	
DANS	"Volanesorsen" OR "Volanesorsena" OR "volanesorsén" OR "ISIS304801" OR "ISIS 304801" OR "Waylivra" OR "ionis 304801" OR "onis apociii rx" OR "ionis apociiiirx" OR "ionis304801" OR "ionisapociiiirx" OR "isis apociii rx" OR "isis apociiiirx" OR "isisapociiiirx" AND "Familial Chylomicronemia" OR "Familial Chylomicronemia Syndrome" OR "Chylomicronemia" OR "Hyperlipoproteinemia" OR "Hypertriglyceridemia"	0

Legenda: BVS: Biblioteca Virtual em Saúde; CENTRAL: Cochrane Central Register of Controlled Trials; DANS: Data Archiving and Networked Services; EMBASE: Excerpta Medica Database; ICTRP-WHO: International Clinical Trials Registry Platform - World Health Organization; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; MEDLINE: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online.

Anexo IV. Estudos excluídos por leitura de texto completo e justificativas para exclusão (n=4)

Delineamento
<i>Ensaio clínico aberto, extensão (fase observacional)</i>
Akcea Therapeutics. ISIS 304801-CS7 The APPROACH Open Label Study Volanesorsen (ISIS 304801) An Open-Label Study of Volanesorsen Administered Subcutaneously to Patients With Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS) [Clinical trial registration] [Internet]. clinicaltrials.gov; agosto de 2021 [citado 2026 Mai 27]. Clinical trial registration n.: NCT02658175. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/study/NCT0265817
<i>Sem população</i>
Yang X, Lee SR, Choi YS, Alexander VJ, Digenio A, Yang Q, et al. Reduction in lipoprotein-associated apoC-III levels following volanesorsen therapy: phase 2 randomized trial results. J Lipid Res. abril de 2016;57(4):706–13. doi:10.1194/jlr.M066399 PubMed PMID: 26848137; PubMed Central PMCID: PMC4808774.
Akcea Therapeutics. Volanesorsen (ISIS 304801) Early Access Program for Patients With Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS) [Clinical trial registration] [Internet]. clinicaltrials.gov; setembro de 2021 [citado 2026 Mai 27]. Clinical trial registration n.: NCT03544060. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03544060
Gaudet D, Alexander VJ, Baker BF, Brisson D, Tremblay K, Singleton W, et al. Antisense Inhibition of Apolipoprotein C-III in Patients with Hypertriglyceridemia. New England Journal of Medicine. 30 de julho de 2015;373(5):438–47. doi:10.1056/NEJMoa1400283

Anexo V. Risco de viés dos ECR incluídos (RoB Cochrane)

APPROACH ³⁴⁻⁴⁶		
Domínio		Risco de viés
Geração da sequência de alocação		BAIXO RISCO Citação: “Using an Interactive Voice/Web-Response System (IXRS), eligible patients will be randomized 1:1 to receive ISIS 304801 or placebo. A permuted block schedule will be used. The Sponsor Quality Assurance department or designee will hold a copy of the randomization lists generated by the IXRS vendor.” Justificativa: o método de geração da sequência aleatória foi descrito e parece adequado.
Sigilo de alocação		BAIXO RISCO Citação: “The allocation sequence was concealed from the researchers enrolling and assessing participants to ensure they could not predict or influence group assignment. This was achieved using sequentially numbered, opaque, sealed envelopes conducted by an independent statistician.” Justificativa: o método para manutenção do sigilo de alocação foi descrito e parece adequado.
Mascaramento (participantes e equipe)	Pancreatite aguda	BAIXO RISCO Citação: “The Sponsor and all patients, monitors, and Study Center personnel will be blinded throughout the study until all patients have completed the treatment period and the Week 26 assessments (and post-treatment follow up visits, where applicable) and the database has been locked.” “Episodes of acute pancreatitis during the study were evaluated for safety and independently adjudicated using the revised Atlanta criteria”. Justificativa: o estudo é descrito como duplo-cego e os episódios de pancreatite foram avaliados por adjudicação.
	Eventos adversos graves	BAIXO RISCO Citação: “The Sponsor and all patients, monitors, and Study Center personnel will be blinded throughout the study until all patients have completed the treatment period and the Week 26 assessments (and post-treatment follow up visits, where applicable) and the database has been locked.” “The most common adverse events that occurred during treatment among patients who received volanesorsen were those related to injection-site reactions and decreases in platelet counts”. Justificativa: embora eventos adversos característicos do tratamento possam ter comprometido parcialmente o mascaramento dos participantes, o desfecho é predominantemente objetivo e foi definido no protocolo do estudo sendo pouco suscetível à influência do conhecimento da intervenção recebida.
	Dor abdominal	Desfecho não avaliado.

	Qualidade de vida	Desfecho não avaliado.
	Níveis séricos de triglicerídeos	BAIXO RISCO Citação: <i>“The Sponsor and all patients, monitors, and Study Center personnel will be blinded throughout the study until all patients have completed the treatment period and the Week 26 assessments (and post-treatment follow up visits, where applicable) and the database has been locked.”</i> <i>“In order to ensure maintenance of the study blind, lipid panel results, including apoC-III, will not be available to the Sponsor, monitors, Investigators, Study Center personnel, or the patients.”</i> Justificativa: o desfecho consistiu em uma medida laboratorial objetiva, pouco suscetível à influência do conhecimento da intervenção recebida.
	Níveis séricos de ApoC-III	BAIXO RISCO Citação: <i>“The Sponsor and all patients, monitors, and Study Center personnel will be blinded throughout the study until all patients have completed the treatment period and the Week 26 assessments (and post-treatment follow up visits, where applicable) and the database has been locked.”</i> <i>“In order to ensure maintenance of the study blind, lipid panel results, including apoC-III, will not be available to the Sponsor, monitors, Investigators, Study Center personnel, or the patients.”</i> Justificativa: o desfecho consistiu em uma medida laboratorial objetiva, pouco suscetível à influência do conhecimento da intervenção recebida.
	Hospitalização	Desfecho não avaliado.
	Quaisquer eventos adversos	RISCO INCERTO Citação: <i>“The Sponsor and all patients, monitors, and Study Center personnel will be blinded throughout the study until all patients have completed the treatment period and the Week 26 assessments (and post-treatment follow up visits, where applicable) and the database has been locked.”</i> <i>“The most common adverse events that occurred during treatment among patients who received volanesorsen were those related to injection-site reactions and decreases in platelet counts”</i> Justificativa: os eventos adversos característicos do tratamento podem ter comprometido parcialmente o mascaramento dos participantes
Mascaramento (avaliadores dos desfechos)	Pancreatite aguda	BAIXO RISCO Citação: <i>“The Sponsor and all patients, monitors, and Study Center personnel will be blinded throughout the study until all patients have completed the treatment period and the Week 26 assessments (and post-treatment follow up visits, where applicable) and the database has been locked.”</i> <i>“Episodes of acute pancreatitis during the study were evaluated for safety and independently adjudicated using the revised Atlanta criteria”.</i>

		Justificativa: o estudo é descrito como duplo-cego e os episódios de pancreatite foram avaliados por adjudicação.
	Eventos adversos graves	BAIXO RISCO Citação: <i>“The Sponsor and all patients, monitors, and Study Center personnel will be blinded throughout the study until all patients have completed the treatment period and the Week 26 assessments (and post-treatment follow up visits, where applicable) and the database has been locked.”</i> <i>“The most common adverse events that occurred during treatment among patients who received volanesorsen were those related to injection-site reactions and decreases in platelet counts”.</i> Justificativa: embora eventos adversos característicos do tratamento possam ter comprometido parcialmente o mascaramento dos participantes, o desfecho é predominantemente objetivo e foi definido no protocolo do estudo, sendo pouco suscetível à influência do conhecimento da intervenção recebida.
	Dor abdominal	Desfecho não avaliado.
	Qualidade de vida	Desfecho não avaliado.
	Níveis séricos de Triglicerídeos	BAIXO RISCO Citação: <i>“The Sponsor and all patients, monitors, and Study Center personnel will be blinded throughout the study until all patients have completed the treatment period and the Week 26 assessments (and post-treatment follow up visits, where applicable) and the database has been locked.”</i> <i>“In order to ensure maintenance of the study blind, lipid panel results, including apoC-III, will not be available to the Sponsor, monitors, Investigators, Study Center personnel, or the patients.”</i> Justificativa: o desfecho consistiu em uma medida laboratorial objetiva, pouco suscetível à influência do conhecimento da intervenção recebida.
	Níveis séricos de ApoC-III	BAIXO RISCO Citação: <i>“The Sponsor and all patients, monitors, and Study Center personnel will be blinded throughout the study until all patients have completed the treatment period and the Week 26 assessments (and post-treatment follow up visits, where applicable) and the database has been locked.”</i> <i>“In order to ensure maintenance of the study blind, lipid panel results, including apoC-III, will not be available to the Sponsor, monitors, Investigators, Study Center personnel, or the patients.”</i> Justificativa: o desfecho consistiu em uma medida laboratorial objetiva, pouco suscetível à influência do conhecimento da intervenção recebida.
	Hospitalização	Desfecho não avaliado.
	Quaisquer eventos adversos	RISCO INCERTO Citação: <i>“The Sponsor and all patients, monitors, and Study Center personnel will be blinded throughout the study until all patients have</i>

		completed the treatment period and the Week 26 assessments (and post-treatment follow up visits, where applicable) and the database has been locked.” “The most common adverse events that occurred during treatment among patients who received volanesorsen were those related to injection-site reactions and decreases in platelet counts” Justificativa: os eventos adversos característicos do tratamento podem ter comprometido parcialmente o mascaramento dos participantes
Dados incompletos dos desfechos	Pancreatite aguda	ALTO RISCO Citação: “Fourteen patients assigned to volanesorsen, as compared with 2 patients assigned to placebo, did not complete the 52-week trial (Fig. S1 in the Supplementary Appendix). Among the patients treated with volanesorsen, 9 discontinued the trial because of adverse events that occurred during treatment — 5 because of platelet decreases and 4 because of other volanesorsen related effects (one each because of an injection site reaction and fatigue; fatigue; chills and sweating; and generalized erythema). Four patients in the volanesorsen group voluntarily withdrew from the trial (reasons provided were dehydration, uncertainty of drug efficacy, travel schedule, and duration of trial visits), and one patient was withdrawn by an investigator for nonadherence. Among patients in the placebo group, one patient had been erroneously assigned to that group and did not receive the assigned placebo, and one patient withdrew for reasons not related to adverse events that occurred during the treatment period. There were no deaths during the trial.” Justificativa: 67 participantes foram randomizados. Houve uma exclusão e 1 perda no grupo placebo. No grupo volanesorsena houve 14 perdas. Dessa forma, as perdas e exclusões foram desbalanceadas e significativas no grupo volanesorsena. Além disso, houve mais perdas do que eventos. As perdas podem introduzir viés nos resultados.
	Eventos adversos graves	ALTO RISCO Justificativa: idem “pancreatite aguda”.
	Dor abdominal	Desfecho não avaliado.
	Qualidade de vida	Desfecho não avaliado.
	Triglicerídeos em jejum	ALTO RISCO Justificativa: idem “pancreatite aguda”.
	ApoC-III em jejum	ALTO RISCO Justificativa: idem “pancreatite aguda”.
	Hospitalização	Desfecho não avaliado.
	Quaisquer eventos adversos	ALTO RISCO Justificativa: idem “pancreatite aguda”.
Relato seletivo dos desfechos		ALTO RISCO

	Justificativa: o protocolo foi registrado antes do início do estudo, mas o desfecho qualidade de vida e outros desfechos secundários e terciários não foram relatados.
Outros vieses	BAIXO RISCO Justificativa: não foram identificadas outras fontes de viés.

COMPASS ²⁸⁻³³		
Domínio		Risco de viés
Geração da sequência de alocação		BAIXO RISCO Citação: <i>“Patients were randomly assigned (2:1) to receive volanesorsen or placebo with an interactive response system using an allocation sequence generated by the interactive response system vendor. A permuted block randomisation method was used, and block sizes were masked to minimise the unblinding risk.”</i> Justificativa: o método de geração da sequência aleatória foi descrito e parece adequado.
Sigilo de alocação		BAIXO RISCO Citação: <i>“Unlabelled packaged study drug kits with either volanesorsen or placebo were provided, and allocated to patients by the interactive response technology system on the basis of the treatment group.”</i> Justificativa: o método para manutenção do sigilo de alocação foi descrito e parece adequado.
Mascaramento (participantes e equipe)	Pancreatite aguda	RISCO INCERTO Citação: <i>“Participants, investigators, sponsor personnel, and clinical research staff who analysed the data were all masked to the treatment assignments”</i> Justificativa: embora o estudo tenha sido conduzido de forma duplo-cega, a elevada frequência de eventos relacionados ao local da injeção no grupo volanesorsena (68/75; 91%) em comparação ao placebo (5/38; 13%) pode ter comprometido o mascaramento de participantes e investigadores. Entretanto, não há informações suficientes para determinar o impacto dessa possível quebra do mascaramento nos desfechos avaliados.
	Eventos adversos graves	Desfecho não avaliado.
	Dor abdominal	Desfecho não avaliado.
	Qualidade de vida	Desfecho não avaliado.
	Triglicerídeos em jejum	BAIXO RISCO Justificativa: os níveis de triglicerídeos foram avaliados por métodos laboratoriais objetivos, pouco suscetíveis à influência do conhecimento da intervenção recebida.

	ApoC-III em jejum	Desfecho não avaliado
	Hospitalização	Desfecho não avaliado.
	Quaisquer eventos adversos	Desfecho não avaliado.
Mascaramento (avaliadores dos desfechos)	Pancreatite aguda	RISCO INCERTO Citação: “Participants, investigators, sponsor personnel, and clinical research staff who analysed the data were all masked to the treatment assignments” Justificativa: embora o estudo tenha sido conduzido de forma duplo-cega, a ocorrência frequente de reações no local da injeção pode ter comprometido o mascaramento. O artigo não descreve claramente se os avaliadores dos desfechos permaneceram cegos durante toda a condução do estudo.
	Eventos adversos graves	Desfecho não avaliado.
	Dor abdominal	Desfecho não avaliado.
	Qualidade de vida	Desfecho não avaliado.
	Níveis séricos de triglicerídeos	BAIXO RISCO Justificativa: embora eventos adversos característicos do tratamento possam ter comprometido parcialmente o cegamento dos participantes, o desfecho consistiu em uma medida laboratorial objetiva, pouco suscetível à influência do conhecimento da intervenção recebida.
	Níveis séricos de ApoC-III	Desfecho não avaliado.
	Hospitalização	Desfecho não avaliado.
	Quaisquer eventos adversos	Desfecho não avaliado.
Dados incompletos dos desfechos	Pancreatite aguda	BAIXO RISCO Justificativa: não foram relatadas perdas de seguimento ou exclusões específicas entre as pessoas com síndrome da quilomicronemia familiar. Os resultados do subgrupo foram apresentados nos diferentes momentos de avaliação, sem evidências de dados ausentes que pudessem influenciar os resultados.
	Eventos adversos graves	Desfecho não avaliado.
	Dor abdominal	Desfecho não avaliado.
	Qualidade de vida	Desfecho não avaliado.

	Níveis séricos de triglicerídeos em jejum	BAIXO RISCO Justificativa: idem “pancreatite aguda”.
	Níveis séricos de ApoC-III	Desfecho não avaliado.
	Hospitalização	Desfecho não avaliado
	Quaisquer eventos adversos	Desfecho não avaliado.
Relato seletivo dos desfechos		BAIXO RISCO Justificativa: o estudo relata todos os desfechos pré-definidos em protocolo.
Outros vieses		BAIXO RISCO Justificativa: não foram identificadas outras fontes de viés.

Anexo VI. Resultados dos ECR incluídos para os desfechos considerados nesta revisão

Estudo	APPROACH ³⁴⁻⁴⁶	COMPASS ²⁸⁻³³
Desfechos primários		
Pancreatite aguda	12 meses • Volanesorsena: 1/25 • Placebo: 3/25 • RR 0,33 (IC 95% 0,04 a 2,99) Dados extraídos do texto de Tsimikas, 2025⁴³ p. 429	6 meses • Volanesorsena: 0/4 • Placebo: 1/3 • RR 0,27 (IC 95% 0,01 a 4,93) Dados extraídos da tabela S1 do Apêndice 1 de Gouni-Berthold, 2021²⁹
Eventos adversos graves	12 meses • Volanesorsena: 7/33 • Placebo: 5/33 • RR 1,40 (IC 95% 0,49 a 3,97) Dados extraído da tabela S2 do Apêndice de Witztum, 2019⁴⁶	Não avaliado
Desfechos secundários		
Dor abdominal	Não avaliado	Não avaliado
Qualidade de vida	Não avaliado	Não avaliado

Níveis séricos de triglicerídeos	12 meses • Volanesorsena: 1405,0 (DP 998); n=25 • Placebo: 2550,0 (DP 1268); n=25 • DM -1145,0 (IC 95% -1.777,53 a -512,47) Dado extraído de Tsimikas, 2025⁴³, tabela 4.	6 meses • Volanesorsena: 713,8 (DP 662,6); n=4 • Placebo: 2109,0 (DP 1649); n=3 • DM -1395,2 (IC 95% -3370,95 a 580,54) Dado extraído de Gouni-Berthold, 2021²⁶, tabela S4 Apêndice 1.
Níveis séricos de ApoC-III	12 meses • Volanesorsena: 11,8 (DP 8,9); n=25 • Placebo: 27,4 (13,9); n=25 • DM -15,60 (IC 95% -22,07 a -9,13) Dado extraído de Tsimikas, 2025⁴³, tabela 3.	Não avaliado.
Hospitalização	Não avaliado.	Não avaliado.
Qualquer evento adverso	12 meses • Volanesorsena: 32/33 • Placebo: 31/33 • RR 1,03 (IC 95% 0,93 a 1,15) Dados extraído da tabela S2 do Apêndice de Witztum, 2019⁴⁶	Não avaliado.

ApoC-III: apolipoproteína C-III; DM: diferença de médias; DP: desvio padrão; ECR: ensaio clínico randomizado; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; n: número; RR: risco relativo.