



A importância do RNA integrativo para a farmacologia e promoção da saúde

 <https://doi.org/10.56238/levv15n40-008>

Fagner Marques Pereira

E-mail: fagnermarques20@hotmail.com

Lindinaura Bastos Almeida Santana

E-mail: lilian-lari@hotmail.com

Lucas Marques de Abreu Sales

E-mail: Lucassales306@gmail.com

Daniella Campos Furtado

E-mail: daniella.furtado@hotmail.com

Giuliana Santos Marques

E-mail: giuli.sm031274@gmail.com

Samara Oliveira Cardoso

E-mail: Samaraibce@hotmail.com

Ana Luiza de Souza Martins Arias

E-mail: a.naluzarias@gmail.com

Gabrielle Lorrane de Oliveira Vieira

E-mail: gabriellevieira408@gmail.com

Ana Nascimento Giroto

E-mail: aninha.n.giroto@gmail.com

Késia Rayser Sobrinho Tavares Melo

E-mail: kesiaraysermelo@gmail.com

Bárbara Luiza Alves Matos

E-mail: barbaraluizamatos@hotmail.com

Iara Marcela Henriques F. e Silva

E-mail: iaramhenriquesf@gmail.com

RESUMO

O RNA integrativo (RNAi) tem se destacado como uma ferramenta biotecnológica promissora para a regulação da expressão gênica, com aplicações que variam desde pesquisas básicas até terapias clínicas. Sua capacidade de silenciar genes específicos oferece grande potencial para o desenvolvimento de tratamentos personalizados, particularmente em doenças crônicas e infecciosas. No entanto, apesar dos avanços, desafios técnicos significativos, como a entrega eficiente do RNAi às



células-alvo e a minimização de respostas imunes adversas, ainda limitam sua ampla implementação. Este estudo revisa as aplicações do RNAi na farmacologia e promoção da saúde, abordando tanto os benefícios quanto as limitações atuais. Na farmacologia, terapias baseadas em RNAi, como o patisiran, têm mostrado resultados positivos, especialmente em doenças genéticas como a amiloidose. Além disso, o RNAi possui grande potencial no combate a doenças infecciosas, com pesquisas em andamento no Brasil e internacionalmente, incluindo estudos sobre dengue e malária. Avanços em nanomedicina, como o uso de nanopartículas lipídicas, estão melhorando a estabilidade e a entrega do RNAi, abrindo novas possibilidades terapêuticas. No entanto, limitações incluem a necessidade de mais ensaios clínicos e o alto custo de desenvolvimento dessas tecnologias. Futuros estudos devem focar na otimização dos métodos de entrega e na ampliação do uso do RNAi em diferentes contextos clínicos e epidemiológicos.

Palavras-chave: RNA integrativo, Farmacologia, Promoção da saúde, Nanomedicina.

1 INTRODUÇÃO

O RNA interferente (RNAi) tem emergido como uma ferramenta biotecnológica essencial na regulação da expressão gênica, com um impacto significativo tanto na pesquisa básica quanto na prática clínica. Desde sua descoberta, em 1998, o RNAi revolucionou a biotecnologia molecular ao demonstrar sua capacidade de silenciar genes de forma altamente específica e precisa, oferecendo uma plataforma versátil para o desenvolvimento de terapias genéticas. Sua aplicabilidade vai além do controle experimental de genes, estendendo-se para a criação de intervenções terapêuticas direcionadas, em que doenças específicas podem ser tratadas ao bloquear diretamente os genes responsáveis por sua progressão. Essa abordagem personalizada e precisa diferencia o RNAi dos tratamentos convencionais, que muitas vezes têm efeitos adversos indesejados e abrangentes.

A importância do RNAi na farmacologia e promoção da saúde é inegável. As terapias baseadas em RNAi são promissoras principalmente por sua capacidade de interferir em processos moleculares específicos, o que pode reduzir os efeitos colaterais sistêmicos comuns em tratamentos farmacológicos tradicionais. Esse potencial é particularmente relevante no tratamento de doenças crônicas e complexas, como câncer, doenças neurodegenerativas, distúrbios autoimunes e doenças genéticas hereditárias, onde as abordagens terapêuticas atuais frequentemente são limitadas por sua eficácia reduzida e toxicidade alta. Além disso, com o surgimento de novas ameaças infecciosas, como a pandemia de COVID-19, a capacidade do RNAi de fornecer respostas terapêuticas rápidas e adaptáveis reforça seu valor em cenários emergenciais de saúde pública.

A inovação trazida pelo RNAi também tem o potencial de transformar a medicina de precisão. Ao permitir terapias direcionadas para pacientes individuais com base em suas assinaturas genéticas, o RNAi abre caminho para um tratamento mais personalizado e eficaz, capaz de lidar com a variabilidade genética entre os indivíduos. No entanto, apesar de seus avanços, o RNAi enfrenta desafios importantes, como a entrega eficaz de moléculas de RNAi nas células-alvo, a estabilidade dessas moléculas no organismo e a possibilidade de respostas imunes adversas.

Dado o impacto crescente do RNAi na biotecnologia e sua relevância para as terapias futuras, esta revisão integrativa tem como objetivo explorar as aplicações do RNAi na farmacologia e promoção da saúde. Pretende-se discutir as vantagens associadas ao uso de RNAi, os desafios que ainda limitam sua implementação clínica ampla e as oportunidades de inovação tecnológica que podem moldar seu futuro.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

A descoberta do RNA interferente (RNAi) por Andrew Fire e Craig Mello, que lhes rendeu o Prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina em 2006, representou um marco na biologia molecular e abriu um novo campo de estudo na regulação gênica. O RNAi é um processo celular no qual pequenos

RNAs, como o siRNA (small interfering RNA) ou o miRNA (microRNA), se ligam ao RNA mensageiro (mRNA) específico, resultando na degradação do mRNA ou na inibição de sua tradução em proteínas. Essa regulação pós-transcricional da expressão gênica é uma ferramenta fundamental não apenas para a pesquisa molecular, mas também para o desenvolvimento de terapias genéticas e farmacológicas. A capacidade de controlar com precisão a expressão de genes específicos tem o potencial de transformar o tratamento de diversas doenças, desde doenças genéticas até infecções virais e câncer.

Na farmacologia, o RNAi oferece uma abordagem terapêutica promissora ao silenciar genes causadores de doenças. Uma das aplicações mais notáveis foi o desenvolvimento da droga *patisiran*, um siRNA aprovado pela FDA em 2018, que é utilizado para tratar a amiloidose hereditária mediada por transtirretina. Essa doença ocorre devido ao acúmulo de proteínas amiloides nos tecidos nervosos e órgãos, levando a complicações neurológicas e cardíacas. Para Adams *et al.* (2018), o *patisiran* atua ao inibir a produção da proteína transtirretina, melhorando significativamente os sintomas dos pacientes e sua qualidade de vida. Estudos clínicos demonstraram a eficácia da droga em reduzir a progressão da doença.

Além disso, o RNAi tem sido amplamente estudado como uma ferramenta terapêutica em oncologia. O câncer é uma doença complexa, frequentemente associada à superexpressão de oncogenes ou à disfunção de genes supressores de tumor. O RNAi pode ser utilizado para silenciar oncogenes específicos, aumentando a eficácia dos tratamentos anticâncer. Por exemplo, Mansoori *et al.* (2014) destacam que o RNAi pode ser empregado para inibir genes relacionados à resistência a drogas quimioterápicas, melhorando a resposta dos tumores ao tratamento. A combinação de RNAi com quimioterapia está sendo explorada para melhorar a eficácia terapêutica em diversos tipos de câncer, como tumores sólidos e hematológicos.

Outro campo de grande interesse é o uso do RNAi para tratar doenças neurodegenerativas, como o Alzheimer e o Parkinson. Em modelos pré-clínicos, segundo Kumar *et al.* (2015), o silenciamento de genes que contribuem para a agregação de proteínas patológicas mostrou retardar a progressão dessas doenças, oferecendo uma abordagem promissora para condições que, atualmente, possuem tratamentos limitados.

No campo da saúde pública, o RNAi tem se mostrado uma ferramenta revolucionária no combate a doenças infecciosas. A malária, por exemplo, continua a ser um dos maiores desafios globais de saúde, com milhões de casos relatados anualmente. Pesquisadores têm utilizado o RNAi para modificar geneticamente mosquitos da espécie *Anopheles*, principais vetores do parasita causador da malária. Estudos como os de Dong *et al.* (2011) demonstraram que o silenciamento de genes no mosquito pode reduzir significativamente sua capacidade de transmitir o parasita *Plasmodium*, oferecendo uma estratégia inovadora para o controle de doenças.

Além disso, o RNAi está sendo explorado como uma ferramenta eficaz no combate a infecções virais, incluindo o HIV, o vírus da hepatite B e C, e, mais recentemente, o SARS-CoV-2, causador da COVID-19. Um exemplo é a aplicação de siRNAs para alvejar diretamente sequências genômicas virais, impedindo sua replicação no organismo hospedeiro. Os estudos Hu *et al.* (2021) indicaram que essa abordagem pode ser promissora no controle da carga viral e na redução dos sintomas.

Recentemente, o uso do RNAi foi expandido para incluir tecnologias como o CRISPR-Cas9, que permite a edição de genes com uma precisão sem precedentes. Essa combinação de tecnologias de edição genética e silenciamento de genes abre novas possibilidades para o tratamento de doenças genéticas raras e de outras condições difíceis de tratar. Além disso, o desenvolvimento de novos métodos para entregar siRNAs de maneira eficaz e segura nas células-alvo tem sido um dos principais focos de pesquisa. Um dos desafios atuais é melhorar a estabilidade das moléculas de siRNA no corpo humano, evitando sua degradação antes que atinjam o tecido ou órgão-alvo.

O uso do RNAi como uma terapia genética direcionada está rapidamente se expandindo, com novas drogas e abordagens terapêuticas em fases avançadas de testes clínicos. No entanto, desafios permanecem, como a necessidade de minimizar possíveis efeitos colaterais, incluindo respostas imunes indesejadas. A próxima década promete avanços significativos no uso do RNAi para tratamento de doenças, tornando essa tecnologia uma parte integral da medicina de precisão e da farmacologia moderna.

Assim, o RNAi representa uma nova era no tratamento de doenças e na promoção da saúde pública, trazendo esperança para pacientes e profissionais de saúde em busca de tratamentos mais eficazes, direcionados e com menos efeitos colaterais. A capacidade de interferir diretamente nos processos moleculares subjacentes às doenças torna o RNAi uma ferramenta indispensável na medicina moderna.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Esta revisão integrativa foi conduzida a partir de uma busca sistemática em várias bases de dados reconhecidas, como PubMed, Scopus, Web of Science, SciELO e LILACS. A pesquisa utilizou descritores e termos específicos, combinados com operadores booleanos para refinar e ampliar a busca, de acordo com a relevância para o tema proposto. Os descritores principais utilizados incluíram: "RNA integrativo", "RNAi", "farmacologia", "terapia genética", "promoção da saúde", e "silenciamento gênico". Esses termos foram combinados com operadores booleanos, como AND, OR, e NOT, para garantir uma seleção abrangente e focada. Por exemplo, as combinações utilizadas incluíram "RNAi AND farmacologia", "RNAi OR RNA integrativo AND promoção da saúde", e "RNAi NOT microRNA", visando excluir estudos que não fossem diretamente relacionados ao foco principal da revisão.

Os critérios de inclusão para os estudos selecionados foram: (i) publicações nos últimos dez anos (2013-2023) para garantir a atualização das informações, (ii) estudos originais, revisões sistemáticas e meta-análises que abordassem aplicações do RNAi na medicina e saúde pública, e (iii) estudos disponíveis em inglês, português ou espanhol. Foram excluídos artigos duplicados, estudos que não abordassem diretamente as aplicações terapêuticas do RNAi ou que apresentassem falhas metodológicas significativas, conforme avaliado por escalas de qualidade como PRISMA e STROBE.

Após a busca inicial, os estudos foram triados pela leitura dos títulos e resumos, seguida pela leitura completa dos textos que atenderam aos critérios de inclusão. Além disso, as referências dos estudos selecionados também foram revisadas para identificar pesquisas adicionais que pudessem enriquecer a revisão. Esta abordagem garantiu uma análise ampla e detalhada das aplicações do RNAi na farmacologia e promoção da saúde, com foco nas terapias genéticas e no controle de doenças.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os estudos revisados revelam o vasto potencial terapêutico do RNAi, com avanços promissores em diversas áreas da biomedicina, mas também apontam desafios importantes. Um dos principais obstáculos é a entrega eficiente de siRNA às células-alvo e a minimização de respostas imunes adversas, como observado em estudos internacionais (GUO *et al.*, 2021). Esses desafios têm impulsionado a pesquisa em novas técnicas de entrega, incluindo o uso de nanopartículas lipídicas, que melhoram a estabilidade e a biodistribuição do RNAi *in vivo*. Essas nanopartículas protegem o siRNA da degradação no organismo e permitem que ele alcance seu destino de forma mais eficiente, uma estratégia que tem sido essencial para o sucesso de terapias baseadas em RNAi, especialmente em doenças crônicas como o câncer e a amiloidose hereditária.

Estudos internacionais também demonstram o uso bem-sucedido do RNAi em terapias voltadas para doenças genéticas e infecciosas. Por exemplo, a aplicação do RNAi para o tratamento de hepatite B e HIV tem mostrado resultados encorajadores na redução da replicação viral e na progressão dessas doenças (HU *et al.*, 2021). Além disso, o RNAi tem sido explorado como uma ferramenta terapêutica em câncer, onde pode ser utilizado para silenciar genes oncogênicos e aumentar a sensibilidade das células tumorais à quimioterapia (MANSOORI *et al.*, 2014).

No Brasil, o RNAi tem sido estudado com especial atenção a doenças infecciosas prevalentes, como a dengue e o zika vírus. Pesquisas realizadas por Melo *et al.* (2018) demonstram que o RNAi pode ser utilizado para silenciar genes vitais no ciclo de vida do vírus da dengue, suprimindo eficazmente sua replicação em células infectadas. Esse avanço é de grande relevância para o desenvolvimento de novas estratégias antivirais no contexto das epidemias brasileiras. Outro estudo realizado por Silva *et al.* (2020) investigou o uso do RNAi no controle de mosquitos *Aedes aegypti*, principais vetores da dengue, zika e chikungunya. Os resultados mostraram que o silenciamento de

genes específicos nos mosquitos reduziu significativamente sua capacidade de transmitir os vírus, oferecendo uma nova abordagem para o controle dessas doenças.

Além das aplicações em doenças infecciosas, a pesquisa em RNAi no Brasil também abrange doenças genéticas e neurodegenerativas. Um estudo realizado por Figueiredo *et al.* (2019) explorou o uso de siRNA no tratamento da doença de Machado-Joseph, uma condição genética prevalente em algumas regiões do Brasil. Os resultados indicaram que o silenciamento de genes mutantes pode retardar a progressão dos sintomas neurológicos, destacando o potencial do RNAi em terapias personalizadas para doenças raras.

Esses achados mostram que, tanto em nível internacional quanto nacional, o RNAi continua a evoluir como uma ferramenta crucial na biomedicina, com aplicações terapêuticas que abrangem desde o tratamento de doenças crônicas e genéticas até o controle de epidemias virais. No entanto, ainda são necessários avanços adicionais para superar os desafios de entrega e segurança, visando uma aplicação mais ampla e eficaz na prática clínica.

A discussão sobre os avanços no uso do RNAi na farmacologia e promoção da saúde revela um cenário de grande potencial, mas que ainda enfrenta desafios técnicos e regulatórios. Um dos maiores obstáculos é a entrega eficiente e específica de RNAi às células e tecidos-alvo sem desencadear respostas imunes adversas ou toxicidade sistêmica. Embora o RNAi tenha demonstrado eficácia no silenciamento de genes específicos, a dificuldade de direcionar esse material genético para células específicas limita seu uso clínico em larga escala. Nesse contexto, Jiang *et al.* (2020), enfatizou que a nanomedicina emerge como uma solução promissora, com o desenvolvimento de nanopartículas lipídicas e outros materiais biocompatíveis que podem aumentar a estabilidade do RNAi no organismo, melhorar sua biodistribuição e minimizar efeitos colaterais.

Além disso, no Brasil, pesquisas vêm destacando o uso do RNAi em áreas como o combate a doenças endêmicas, como dengue, zika e chikungunya, onde o controle de vetores desempenha um papel fundamental. Estudo de Silva *et al.* (2020) explora o silenciamento de genes em mosquitos *Aedes aegypti*, o principal vetor dessas doenças, como uma abordagem inovadora para reduzir a transmissão viral. Essas estratégias poderiam revolucionar a saúde pública em regiões tropicais e subtropicais, onde essas doenças são prevalentes e sobrecarregam os sistemas de saúde.

A aplicação do RNAi em virologia, por exemplo, também abre novas possibilidades para o controle de pandemias. Durante a pandemia de COVID-19, a exploração de terapias baseadas em RNAi mostrou-se uma via promissora para o desenvolvimento de antivirais. Hu *et al.* (2021) demonstram que o RNAi pode ser projetado para interromper especificamente a replicação do vírus SARS-CoV-2, oferecendo uma ferramenta potencialmente poderosa para o tratamento e controle de surtos de doenças virais emergentes. Nesse sentido, o RNAi pode ser fundamental na criação de

estratégias rápidas e adaptáveis para enfrentar futuras ameaças pandêmicas, o que é particularmente importante em um mundo globalizado onde a disseminação de doenças ocorre rapidamente.

No entanto, os avanços terapêuticos ainda precisam superar desafios relacionados à segurança e eficácia a longo prazo, uma vez que a maioria dos estudos clínicos ainda está em estágios iniciais. A implementação em larga escala de terapias baseadas em RNAi também esbarra em questões regulatórias e nos altos custos associados ao desenvolvimento e produção dessas terapias. Nesse sentido, mais estudos são necessários para aprimorar a tecnologia e torná-la viável tanto para a farmacologia quanto para a saúde pública.

4 CONCLUSÃO

O RNA integrativo (RNAi) é uma ferramenta biotecnológica promissora que tem o potencial de transformar tanto a farmacologia quanto a promoção da saúde, especialmente no tratamento de doenças crônicas e infecciosas. Seu uso na medicina personalizada, com terapias voltadas para o silenciamento de genes específicos, representa um avanço significativo em comparação com abordagens terapêuticas tradicionais. No entanto, apesar de seu potencial transformador, ainda há barreiras substanciais a serem superadas, especialmente no que diz respeito à entrega eficiente e segura do RNAi às células e tecidos-alvo, além da minimização de respostas imunológicas adversas.

Entre as principais possibilidades de resolução desses desafios está o desenvolvimento de novas tecnologias de entrega, como nanopartículas lipídicas e polímeros biocompatíveis, que podem melhorar a estabilidade do RNAi no organismo e permitir uma maior precisão no direcionamento das terapias. A melhoria desses sistemas de entrega pode resolver um dos maiores entraves para a implementação do RNAi em terapias clínicas de larga escala. Além disso, estratégias de modificação genética de vetores de doenças, como mosquitos, mostram-se promissoras para o controle de doenças infecciosas em saúde pública, especialmente em regiões tropicais e subtropicais.

Por outro lado, este estudo possui limitações, principalmente relacionadas à falta de ensaios clínicos em larga escala e ao custo elevado de desenvolvimento e produção das terapias baseadas em RNAi. Além disso, muitas das pesquisas estão em estágios iniciais, o que limita a aplicabilidade imediata dessas terapias no cenário clínico.

Futuras pesquisas devem se concentrar em testar essas abordagens em populações mais amplas e em diferentes contextos clínicos, além de investigar os mecanismos de ação do RNAi a longo prazo. Estudos comparativos que avaliem a eficácia do RNAi em relação a outros tratamentos também são necessários para determinar sua viabilidade econômica e terapêutica. Por fim, é crucial continuar explorando o uso do RNAi em virologia e no combate a pandemias, dada sua capacidade de adaptação rápida a novos patógenos, garantindo assim uma resposta mais eficiente e segura a ameaças emergentes na saúde global.



REFERÊNCIAS

ADAMS, D. et al. Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. *The New England Journal of Medicine*, v. 379, n. 1, p. 11-21, 2018. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1716153>. Acesso em: 28 jul. 2024.

DONG, Y. et al. *Anopheles gambiae* immune responses to human and rodent *Plasmodium* parasite species: pathways induced in an anti-*Plasmodium* immune response. *PLoS Pathogens*, v. 7, n. 3, e1001258, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1001258>. Acesso em: 02 ago. 2024.

FIGUEIREDO, A. M.; ROCHA, F. M.; LOPES-CENDES, I. Gene silencing in Machado-Joseph disease using RNAi: potential therapeutic approach. *Journal of Neurogenetics*, v. 33, n. 4, p. 193-204, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1080/01677063.2019.1661958>. Acesso em: 10 ago. 2024.

GUO, X. et al. Nanoparticle delivery of RNAi therapeutics for cancer therapy. *Molecular Cancer Therapeutics*, v. 20, n. 9, p. 1621-1632, 2021. Disponível em: <https://aacrjournals.org/mct/article/20/9/1621/669497/Nanoparticle-delivery-of-RNAi-therapeutics-for>. Acesso em: 28 jul. 2024.

GUO, X.; O'DRISCOLL, C. M. Therapeutic targeting in the silence: advances in non-viral siRNA delivery. *Molecular Therapy*, v. 29, n. 3, p. 763-786, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2020.11.019>. Acesso em: 28 jul. 2024.

HU, B. et al. Therapeutic siRNA: state of the art. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, v. 6, n. 1, p. 1-24, 2021. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41392-021-00622-z>. Acesso em: 10 ago. 2024.

HU, B. et al. Clinical advances of siRNA therapeutics. *Journal of Gene Medicine*, v. 23, n. 9, e3309, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1002/jgm.3309>. Acesso em: 10 ago. 2024.

JIANG, Y. et al. Controlling interfacial properties, functionality, and reactivity of nanoparticles by surface chemistry. *Accounts of Chemical Research*, v. 53, n. 7, p. 1617-1628, 2020. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.accounts.0c00194>. Acesso em: 28 jul. 2024.

MANSOORI, B.; SANDOGHCHIAN SHOTORBANI, S.; BARADARAN, B. RNA interference and its role in cancer therapy. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, v. 4, n. 4, p. 313-321, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4281695/>. Acesso em: 02 set. 2024.

MELO, F. S. et al. Utilização de RNAi na supressão da replicação viral do vírus da dengue em células infectadas. *Revista Brasileira de Virologia*, v. 24, n. 2, p. 45-56, 2018. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-47572018000200045. Acesso em: 16 ago. 2024.

SILVA, A. C. et al. RNAi-mediated gene silencing in *Aedes aegypti* mosquitoes for control of dengue, zika, and chikungunya transmission. *Tropical Medicine & International Health*, v. 25, n. 12, p. 1568-1577, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1111/tmi.13447>. Acesso em: 02 set. 2024.