



BENEFÍCIOS DA UTILIZAÇÃO ESTRATÉGICA DE ESTATINAS ASSOCIADAS A OUTROS HIPOLIPEMIANTE NO MANEJO DE PACIENTES DISLIPIDÊMICOS: SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS

Benefits of strategic use of statins associated with other hypolipemyants in the dislipidemic patient's management: summary of evidences

Roberta Acyole Oliveira¹, Tania Carmen Peñaranda Govato², Rafael Guzella de Carvalho³, Paolo Ruggero Errante⁴, Gustavo Miranda Pires Santos⁵, Patrícia Colombo-Souza⁶, Cíntia Leci Rodrigues⁷, Alexandre Raphael Junior⁸, Renato Ribeiro Nogueira Ferraz⁹, Francisco Sandro Menezes-Rodrigues¹⁰

^{1,2}Faculdades Oswaldo Cruz (FOC). ³Departamento de Bioquímica - Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo (EPM-UNIFESP). ^{4,10}Departamento de Farmacologia - Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo (EPM-UNIFESP), São Paulo – SP. ⁵Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador – BA. ⁶⁻¹⁰Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro (UNISA), São Paulo - SP. ¹⁰Departamento de Neurologia e Neurocirurgia – EPM-UNIFESP, São Paulo - SP.

Resumo

As dislipidemias são doenças de caráter multifatorial que podem ser diagnosticadas por meio da mensuração das concentrações plasmáticas de lipoproteínas importantes tanto para o transporte de colesterol quanto de triglicerídeos como, por exemplo, a lipoproteína rica em triglicerídeos e colesterol, a lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL), a rica em colesterol, a lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) e, por fim, a lipoproteína de alta densidade (HDL). O tratamento das dislipidemias pode ser realizado de forma multidisciplinar, no entanto, na maioria dos casos, faz-se necessário a utilização de fármacos, que buscam diminuir as concentrações de VLDL e LDL-C e aumentar a concentração de HDL, uma vez que a redução das concentrações plasmáticas de LDL-C diminui o risco de doenças cardiovasculares como, por exemplo, incidência de eventos coronarianos maiores, revascularizações e acidente vascular encefálico. Dentre as diversas classes farmacológicas disponíveis para a farmacoterapia das dislipidemias, certamente, as estatinas ocupam um papel de destaque, no entanto, em muitos casos, as estatinas precisam ser administradas concomitantemente a outros fármacos antidislipidêmicos como, por exemplo, a ezetimiba (um inibidor de absorção intestinal de colesterol), os fibratos, as resinas sequestradoras de ácidos biliares e ácido nicotínico ou niacina com intuito de diminuir os riscos elevados de doenças cardiovasculares, em pacientes dislipidêmicos. Assim, esta revisão tem como objetivo discutir os benefícios da utilização das estatinas como monoterapia ou em associação com outros fármacos no manejo de pacientes dislipidêmicos com alto risco cardiovascular.

Palavras-chave: Dislipidemias. Estatinas. Manejo. Fibratos. Antidislipidêmicos.

Abstract

Dyslipidemia is a multifactorial disease that can be diagnosed by measuring plasma concentrations of lipoproteins important for the transport of both cholesterol and triglycerides, such as triglyceride-rich lipoprotein cholesterol and very low density lipoprotein (VLDL), high-cholesterol, low-density lipoprotein (LDL-C) and, finally, high-density lipoprotein (HDL). The treatment of dyslipidemias



can be performed in a multidisciplinary way, however, in most cases, it is necessary to use drugs, which seek to decrease the concentrations of VLDL and LDL-C and increase the concentration of HDL, since it reduces the plasma concentrations of LDL-C decrease the risk of cardiovascular diseases, such as the incidence of major coronary events, revascularizations and stroke. Among the various pharmacological classes available for the pharmacotherapy of dyslipidemias, statins certainly play a prominent role, however, in many cases, statins are presumed to be administered concomitantly with other antidyslipidemic drugs, such as ezetimibe (a absorption of cholesterol), fibrates, bile acid sequestrants and nicotinic acid or niacin in order to reduce the high risks of cardiovascular diseases in dyslipidemic patients. Thus, this review aims to discuss the benefits of using statins as monotherapy or in combination with other drugs in the management of dyslipidemic patients with high cardiovascular risk.

Keywords: Dyslipidemias. Statins. Management. Fibrates. Antidyslipidemic.

Introdução

Dentre as diversas doenças cardiovasculares relevantes, a doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA), a qual está relacionada a importantes manifestações clínicas como, por exemplo, acidente vascular encefálico isquêmico (AVE) e infarto agudo do miocárdio (IAM), são as principais causas de morbimortalidade em países desenvolvidos (TOWNSEND et al., 2015). Como fatores de risco das DCVA podemos destacar a hipertensão arterial, diabetes, obesidade, tabagismo, etilismo e as dislipidemias (YUSUF et al., 2004).

As dislipidemias são doenças de caráter metabólico e multifatorial, fortemente, associadas a distúrbios genéticos que são caracterizadas por alterações das lipoproteínas, componentes do perfil lipídico nos pacientes como, por exemplo, aumento das concentrações plasmáticas de triglicérides (TG, > 150 mg/dL), colesterol total (CT, \geq 200 mg/dL), colesterol de lipoproteínas de baixa densidade (LDL-C, > 100 mg/dL) e diminuição de lipoproteína de alta densidade (HDL-C, <40 mg/dL). Dentre as principais causas secundárias de dislipidemia podemos destacar algumas doenças como, por exemplo, síndrome nefrótica, doenças renais crônicas, hipotireoidismo, doença hepática obstrutiva, diabetes mellitus, tabagismo, etilismo, assim como a utilização de determinados medicamentos como β -bloqueadores, fármacos esteroidais (glicocorticoides e estrogênios orais), diuréticos tiazídicos e ciclosporina (CUCHEL et al., 2014).

Elevados níveis de LDL-C constituem um dos principais aspectos na fisiopatologia da DCVA, uma vez que o acúmulo de LDL-C oxidado nas paredes vasculares pode levar tanto à formação quanto à progressão das lesões ateroscleróticas (GOLDSTEIN et al., 2015). Vários estudos epidemiológicos demonstraram, de forma inquestionável, a associação consistente e linear entre concentrações plasmáticas elevadas de LDL-C e risco de desenvolvimento de DCVA (KANNEL et al., 1964; FERENCE et al., 2017), assim como várias metanálises e estudos genéticos têm demonstrado que elevados níveis séricos de TG se constituem em um importante fator de risco independente para o surgimento de DCVA (HOKANSON et al., 1996; DIANGELANTONIO et al., 2009; JØRGENSEN et al., 2013). No entanto, no que diz respeito à lipoproteína HDL-C, diversos estudos têm demonstrado que a mesma possui um caráter vasculoprotetor e, por isso, concentrações plasmáticas elevadas de HDL-C são benéficas para a prevenção de DCVA, porém, alguns estudos recentes mostram que devido a existência de um HDL-C disfuncional, esta lipoproteína poderia exercer um possível papel negativo, na formação da placa aterosclerótica (KHERA et al., 2011; VOIGHT et al., 2012).



No que diz respeito às ações preventivas e capazes de diminuir os riscos e incidência de lesões cardiovasculares importantes destacamos a prática de atividades físicas, mudança alimentar e a utilização de fármacos antidislipidêmicos, principalmente, com estatinas, tanto na forma de monoterapia quanto associada a outros fármacos antidislipidêmicos (polifarmácia) como, por exemplo, o uso de estatinas em combinação com fibratos, ácido nicotínico (AN), sequestrantes de ácidos biliares, ezetimiba e orlistat em pacientes dislipidêmicos com alto risco de DCVA (FULCHER et al., 2015; CATAPANO et al., 2016; JELLINGER et al., 2017; GRUNDY et al., 2018). Assim, este artigo de revisão tem como objetivo discutir as evidências científicas atuais sobre os benefícios da utilização de estatinas, de forma isolada ou em combinação com outras classes de fármacos antidislipidêmicos, dentre as quais se destacam os fibratos, niacina, sequestrantes de ácidos biliares, ezetimiba em pacientes dislipidêmicos.

Método

Realizou-se o estudo por meio de revisão bibliográfica e integrativa da literatura, através da compilação de artigos científicos e livros sobre o tema proposto. As informações foram pesquisadas na base de dados do Scielo e *PubMed*. As palavras-chave utilizadas para a busca dos artigos científicos foram: “Dyslipidemias; Antidyslipidemic drug; Statins; Fibrates; Niacin; Bile acid sequestrant; Orlistat”. Para a elaboração deste estudo foram pesquisadas publicações a partir de 1964 a 2018, levando em consideração o fator atualidade e relevância do tema, cujo título estabelecia a relação com o estudo. Das inúmeras publicações encontradas, 66 foram utilizadas.

Resultados e Discussão

Diversos estudos têm demonstrado de forma inquestionável que a diminuição das concentrações da LDL-C reduz o risco de DCVA (BAIGENT et al., 2005; ANDERSON et al., 2013; TERAMOTO et al., 2013; MIHAYLOVA et al., 2012; CHOLESTEROL TREATMENT TRIALISTS’ (CTT) COLLABORATION et al., 2010). Cholesterol Treatment Trialists’ (CTT) Collaboration et al. (2010) demonstraram através de uma meta-análise de 26 estudos randomizados, em 170.000 pacientes, que a farmacoterapia com estatina foi capaz de reduzir a concentração plasmática do LDL-C, a incidência de eventos coronarianos maiores, as revascularizações coronarianas e AVEi. Além disso, outra meta-análise de 27 ensaios clínicos randomizados também demonstrou que a terapia com estatina foi capaz de diminuir os níveis séricos de LDL-C, fato este que resultou numa redução de eventos vasculares importantes (MIHAYLOVA et al., 2012).

De fato, as diretrizes atuais reconhecem que a diminuição das concentrações séricas de LDL-C deve ser um alvo primário no tratamento das dislipidemias, sendo recomendado uma concentração sérica menor que 100 mg/dL para a prevenção primária em indivíduos que apresentam diversos fatores de risco para o desenvolvimento de DCVA e uma concentração menor que 70 mg/dL para pacientes de alto risco com doença vascular aterosclerótica (GRUNDY et al., 2004; SMITH Jr et al., 2006). Muitos estudos e diretrizes recomendam a utilização de estatinas para a realização do controle dos níveis específicos de LDL-C no manejo do paciente dislipidêmico com intuito de prevenir ou atenuar a DCVA (BRUNZELL et al., 2008; CATAPANO et al., 2011; JELLINGER et al., 2012; INTERNATIONAL ATHEROSCLEROSIS SOCIETY, 2013; THE NATIONAL LIPID ASSOCIATION, 2014).

No momento de estabelecer a farmacoterapia, o profissional médico deve levar em conta alguns parâmetros e comorbidades apresentadas pelo paciente, dentre as quais podemos destacar a existência de DCVA com concentração de LDL-C de 190 mg/dL, assim como a existência de diabetes



II em pacientes com concentração LDL-C de 70 a 189 mg/dL LDL-C e de 70 a 189 mg/dL, com elevado de surgimento de DCVA (STONE et al., 2014). Contudo, vale a pena ressaltar que apesar das estatinas se mostrarem uma excelente e eficaz forma de tratamento para a dislipidemia, infelizmente, muitos pacientes não atingem os níveis séricos de LDL-C desejados e estabelecidos quando tratados somente com estatina (KARALIS et al., 2011; GITT et al., 2012) e, por isso, para o tratamento desses pacientes, faz-se necessário o manejo da dislipidemia através do aumento da dose de estatina ou, ainda, realizar associações de estatina com outros fármacos hipolipemiantes (GRUNDY et al., 2004; SMITH Jr et al., 2006; CATAPANO et al., 2011; INTERNATIONAL ATHEROSCLEROSIS SOCIETY, 2013; THE NATIONAL LIPID ASSOCIATION, 2014).

É sempre importante ressaltar que a prescrição da dose máxima recomendada de estatina só deve ser utilizada em pacientes de alto risco e também que a associação de estatinas com outros fármacos hipolipemiantes deve levar em conta o custo-benefício, ou seja, se a redução de risco de DCVA for superior ao risco do tratamento terapêutico com estatinas (STONE et al., 2014). As estatinas são fármacos de primeira escolha no manejo de pacientes com dislipidemia, em que atuam promovendo a inibição competitiva da enzima marcapasso da via bioquímica de síntese endógena do colesterol, denominada de Hidroxi-Metil-Glutaril-CoA redutase (HMG-CoA redutase), inibição esta que diminui a conversão do Hidroxi-Metil-Glutaril-CoA (Hidroxi-Metil-Glutaril-CoA) a mevalonato, uma substância precursora do colesterol. Tal inibição ocorre devido às estatinas possuírem uma estrutura análoga do HMG-CoA, o substrato da HMG-CoA redutase (CAMPO, CARVALHO, 2007).

Dados da literatura demonstram que as estatinas possuem diversos efeitos pleiotrópicos que corroboram suas ações cardioprotetoras, dentre os quais podemos destacar: o seu efeito anti-inflamatório, ao diminuir as concentrações de proteína C reativa, interleucina-6 (IL6), moléculas de adesão solúveis ICAM-1 e o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α), o seu efeito antitrombótico por diminuir a agregação plaquetária, o efeito vasodilatador por aumentar a biodisponibilidade de óxido nítrico e diminuir estresse oxidativo através da redução das concentrações de LDL-C oxidado e F2-isoprostanos, redução da proliferação por diminuir a proliferação de miócitos *in vitro* e também atua para estabilizar a placa aterosclerótica por diminuir metaloproteinases na placa inflamatória (CAMPO, CARVALHO, 2007). Sob o ponto de vista farmacocinético, as estatinas, geralmente, são rapidamente absorvidas, porém, apresentam baixa biodisponibilidade, devido a ocorrência de efeito de primeira passagem (fígado), elevada taxa de ligação às proteínas plasmáticas e por sua excreção ser principalmente pela via biliar. Esses fármacos possuem a capacidade de reduzir consideravelmente as concentrações plasmáticas de LDL-C e triglicérides e, além disso, promovem o aumento dos níveis de HDL-C (CHOU et al., 2016).

Estudos têm mostrado que duplicar a dose de estatina promove uma redução de 4 a 7% nos níveis séricos de LDL-C (ROBERTS et al., 1997; NICHOLLS et al., 2010), embora, exista a preocupação no que diz respeito à segurança do paciente, tendo em vista que altas doses de estatinas podem causar aumento da frequência e intensidade de reações adversas musculares (mialgia, miopatias, miosite e, raramente, rabdomiólise) e hepáticas (aumento sérico das concentrações das enzimas aminotransferases, ou seja, das enzimas alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST)) (ARMITAGE, 2007). Os principais efeitos colaterais são miopatia, anormalidades de enzimas hepáticas, risco de diabetes incidente e acidente vascular cerebral hemorrágico (CHOU et al., 2016).

Muitos estudos demonstraram uma relação importante entre a diminuição das concentrações séricas de LDL-C e redução da incidência de doenças vasculares, aproximadamente, de 20 a 30% em pacientes tratados com estatina, dentre as quais as doenças coronarianas (BAIGENT et al., 2005). A



terapia agressiva com estatinas pode fornecer reduções adicionais nos eventos cardiovasculares maiores (ECM), dentre os quais se destacam morte coronária, infarto do miocárdio não fatal (IAM), revascularização coronariana e acidente vascular cerebral isquêmico (MIHAYLOVA et al., 2012; CHOLESTEROL TREATMENT TRIALISTS' (CTT) COLLABORATION et al., 2010). Uma meta-análise de 26 estudos com aproximadamente 170.000 pacientes tratados com estatinas demonstrou uma correlação entre o tratamento com esses fármacos e uma redução significativa de doenças coronarianas (CHOLESTEROL TREATMENT TRIALISTS' (CTT) COLLABORATION et al., 2010).

Em diversos casos de dislipidemias, os pacientes necessitam de farmacoterapia combinada ou polifarmácia (associação de estatinas com outros hipolipemiantes) como, por exemplo, a associação de estatina com fibrato, com AN ou ezetimiba. Os resultados dos estudos demonstraram que a farmacoterapia realizada com polifarmácia promoveu melhoras significativas no perfil lipídico dos pacientes (HUNNINGHAKE et al., 2001; BAYS et al., 2006; GINSBERG et al., 2010; MORRONE et al., 2012; MARON et al., 2013), diminuição dos níveis séricos da proteína C reativa de alta sensibilidade (BAYS et al., 2006) e diminuição da velocidade de espessamento médio-intimal da artéria carótida (TAYLOR et al., 2002; FLEG et al., 2008; LEE et al., 2009; VILLINES et al., 2010), contudo, alguns autores ainda questionam os benefícios cardiovasculares causados pela associação de estatinas a outros fármacos hipolipemiantes (GINSBERG et al., 2010; LAVIGNE et al., 2013; AIM-HIGH INVESTIGATORS et al., 2011).

Associação de estatinas com fibratos

Outra classe de fármacos hipolipemiantes de extrema importância para a clínica médica é a dos fibratos, as ações dos fibratos no metabolismo lipídico decorrem de sua capacidade de atuar como agonista dos receptores ativado pelo proliferador de peroxissomos (PPARs), ligando-se a fatores de transcrição específicos, os quais são expressos em diversos órgãos como, por exemplo, no fígado, rins, coração e músculo. A ativação dos PPARs pelos fibratos ativam uma série de genes relacionados com hidrólise dos TGs (lipase lipoproteica e apolipoproteína CIII), degradação e síntese de AG e HDL. Os PPAR α são capazes de regular a expressão de genes envolvidos no metabolismo lipídico e, por isso, estão associados a diversas doenças relacionadas a distúrbios do metabolismo lipídico como, por exemplo, a aterosclerose e doenças cardiovasculares. O clofibrato foi o primeiro fibrato utilizado na clínica médica para o tratamento da dislipidemia, em 1965, aproximadamente, três décadas depois, ocorreu a descoberta do seu mecanismo de ação e o lançamento de fibratos denominados de segunda geração como o fenofibrato, ciprofibrato, bezafibrato e a genfibrozila (RIGANO et al., 2017). Um ensaio clínico randomizado realizado por 5 anos com homens com dislipidemia, mostrou que a genfibrozila é capaz de reduzir em 34% os eventos cardiovasculares (FRICK et al., 1987). Em um estudo controlado com placebo, pacientes com DCVA e com níveis séricos de HDL-C < 40 mg/dL, a genfibrozila promoveu uma redução significativa de 24% de morte por doença coronariana, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral (RUBINS et al., 1999).

Alguns estudos sugerem que os fibratos são capazes de reduzir o risco cardiovascular com monoterapia, embora, demonstrem também que não há benefícios adicionais quando fibratos são associados a estatinas (BIRJMOHUN et al., 2005). Além disso, vários estudos sugerem que há um possível benefício em pacientes com elevadas concentrações séricas de TG e baixos níveis de HDL-C (GINSBERG et al., 2010; BRUCKERT et al., 2011; LEE et al., 2011), assim como outros estudos demonstraram que o tratamento realizado através da associação de fenofibrato à sinvastatina é capaz de diminuir, significativamente, o risco de progressão da retinopatia proliferativa, embora, os fibratos



possam causar elevação sérica das enzimas creatina-quinases e hiper-homocisteinemia (LEE et al., 2011). Contudo, vale destacar que a administração concomitante de genfibrozila e estatinas pode levar à diminuição da excreção de estatina e aumento do risco de miopatia e rabdomiólise (PRUEKSARITANONT et al., 2002), fato que não ocorre com fenofibrato.

Associação de estatinas com ácido nicotínico

O AN, também conhecido como niacina ou nicotinamida, tem sido utilizado no tratamento das dislipidemias há mais de cinco décadas (CARLSON, 2005) e, diversos ensaios clínicos mostraram que AN reduziu as concentrações séricas de LDL-C e TG em 12% e 20%, respectivamente, assim como promoveu aumento na concentração de HDL-C em 16% (BIRJMOHUN et al., 2005). Além disso, o AN diminuiu em aproximadamente 40% a lipoproteína (a), um fator de risco independente para DCV (CARLSON et al., 1989) e que a associação entre estatina e AN foi capaz de melhorar de forma significativa os níveis de LDL-C, HDL-C e TG quando comparado ao tratamento com estatina na forma de monoterapia (VILLINES et al., 2010). Airan-Javia et al. (2009) demonstraram que a administração concomitante de sinvastatina e AN melhorou significativamente os níveis de ApoB e de HDL-C quando comparado à monoterapia com sinvastatina.

O AN pode ser utilizado para o tratamento das dislipidemias devido ao fato de inibir a lipólise no tecido adiposo, levando a diminuições das concentrações plasmáticas de ácidos graxos livres, diminuição de VLDL e LDL, além de aumentar os níveis de HDL em até 35%, embora o mecanismo pelo qual o AN promove esse último efeito não esteja claro. Parece que o AN é capaz de inibir as ações do segundo-mensageiro AMP-cíclico (AMPc), produzido pela enzima adenilato ciclase, no tecido adiposo (AKTORIES et al. 1980), assim como alguns autores defendam a ideia de que o AN atue como um agonista de um receptor metabotrópico, ou seja, receptor acoplado à proteína Gi, o que resultou na descoberta do receptor do ácido nicotínico (SOGA et al. 2003; TUNARU et al. 2003; WISE et al. 2003). Acredita-se o AN ao ativar esse receptor promova uma diminuição de VLDL através da diminuição dos efeitos do AMPc na lipólise, levando à diminuição da proteína de transferência de éster de colesterol (CETP), da troca de ésteres de TG e colesterol entre Apo-B contendo lipoproteínas (VLDL, LDL) e aumento de HDL.

Além disso, estudos recentes demonstraram que o AN modula a leptina e a liberação de adiponectina, ações que explicam de que forma o AN afeta o metabolismo de HDL, a fim de fornecer efeitos cardioprotetores. A leptina atua como agonista do seu receptor (RL), o qual medeia a sinalização intracelular através da ativação de enzimas tirosina-quinases (MYERS, 2004). O RL recruta o transdutor de sinal e ativador da transcrição 3, que por sua vez, aciona importantes efeitos positivos da ação da leptina, que exerce ação hipolipemiante através da ativação de PPAR α , os mesmos receptores ativados pelos fibratos (FRUCHART et al. 1999; LEE et al. 2002), assim como mediando efeitos pleiotrópicos como, por exemplo, a estimulação da oxidação lipídica, as alterações no metabolismo das lipoproteínas e a inibição da inflamação vascular. Além disso, a ativação do PPAR- α induz a remoção do colesterol de células espumosas de macrófagos humanos por meio da estimulação da via do transportador de cassete de ligação ao ATP 1 (CHINETTI-GBAGUIDI et al. 2005).

Ensaios investigando o efeito da administração concomitante do AN e estatina demonstraram resultados mistos, uma vez que um estudo realizado em 2011 pacientes que receberam tratamento intensivo com estatina foi interrompido prematuramente após um seguimento médio de 3 anos, quando nenhum outro benefício foi observado a partir da adição de AN de liberação prolongada à terapia com estatinas (AIM-HIGH INVESTIGATORS et al., 2011). Numa meta-análise de 11 ensaios



clínicos randomizados de AN, isoladamente ou em combinação com outras terapias hipolipemiantes, incluindo estatinas, verificou-se que houve reduções significativas nos principais eventos coronarianos e cardiovasculares (BRUCKERTET al., 2010). No mesmo sentido, outra meta-análise de 11 ensaios clínicos (LAVIGNE, KARAS, 2013) envolvendo quase 10.000 pacientes mostrou que o tratamento com AN, associado ou não a estatinas, causou uma redução significativa nas DCV.

Dentre as principais reações adversas causadas pelo uso de AN estão o aumento de diarreia, náuseas, vômitos, tosse improdutiva, rubor e prurido, reações estas que limitam seu uso na prática clínica (GUYTON, BAYS, 2007). Além disso, quando administrado concomitantemente com lovastatina ou sinvastatina, há um aumento do o risco de miopatia (em pacientes asiáticos), rabdomiólise e disfunção do fígado aumentada, particularmente em idosos e em pacientes com diabetes, DRC ou hipotireoidismo descompensado (GUYTON, BAYS, 2007). A ocorrência de hiperglicemia e diabetes foi significativamente maior no grupo que recebeu o tratamento combinado quando comparado ao grupo que recebeu somente a estatina (AIM-HIGH INVESTIGATORS et al., 2011).

Associação de estatinas com ezetimiba

Após discutirmos as classes farmacológicas dos fibratos e AN, podemos discutir o mecanismo de ação do fármaco ezetimiba, responsável pela inibição da absorção de colesterol pelas células intestinais realizada pela proteína transportadora de membrana responsável pelo transporte de colesterol (NPC1L1) do lúmen intestinal para a circulação linfática. A monoterapia com ezetimiba com uma dose de 10 mg é capaz de diminuir os níveis sérico de LDL-C, de 17 a 22%, e, quando adicionado à terapia contínua com estatinas, reduz o LDL-C de 21 a 27% (BAYS et al., 2006; MORRONE et al., 2012; TOTH et al., 2010). Estudos mostram que a associação de ezetimiba e estatina promoveu uma diminuição de até 15% nos níveis séricos de LDL-C tanto quando comparado com os tratamentos realizados somente com estatinas quanto com tratamentos que utilizaram o dobro da dose de estatina, redução de 13 a 20%.

Da mesma forma, um estudo randomizado recente, com 1547 pacientes dislipidêmicos de alto risco, demonstrou que o uso concomitante de ezetimiba mais atorvastatina (10 ou 20 mg) proporcionou melhoras significativas nas concentrações séricas de LDL-C, HDL-C e ApoB quando comparado ao tratamento realizado somente com atorvastatina ou rosuvastatina (BAYS et al., 2006). Além disso, estudos comprovaram que a associação de sinvastatina com ezetimiba foi efetiva na redução de eventos cardiovasculares importantes em pacientes nefropatas crônicos e de eventos isquêmicos em pacientes com insuficiência cardíaca causada por estenose aórtica (ROSSEBO et al., 2008; HOLME et al., 2010; BAIGENT et al., 2011).

Por fim, discutiremos os fármacos denominados de resinas ou sequestradores de sais biliares e lipídeos no intestino, os quais são uteis no tratamento das hiperlipoproteinemias com níveis elevados de LDL-C, uma vez que estas substâncias sequestram ácidos biliares no intestino e impedem a sua reabsorção através do ciclo entero-hepático. Um estudo randomizado que avaliou 3806 pacientes dislipidêmicos, do sexo masculino, mostrou uma redução nos eventos de DCV após o tratamento com colestiramina (THE LIPID RESEARCH CLINICS INVESTIGATORS, 1992). Além disso, os resultados de um estudo de coorte retrospectivo recente em pacientes com hiperlipidemia e/ou diabetes tipo 2 e tratados com colesevelam revelaram, que essa resina, apresenta um menor risco de IAM e acidente vascular encefálico (YE et al., 2013). Além disso, a administração concomitante de colesevelam e atorvastatina foi bem tolerada e mostrou-se eficaz em produzir diminuições aditivas de LDL-C quando comparado àquelas reduções promovidas com a administração da dose máxima de



atorvastatina. No que diz respeito às reações adversas causadas por estes fármacos, podemos destacar as gastrointestinais e aquelas relacionadas ao músculo esquelético, as quais são menos intensas e frequentes com o colesevelam (HUNNINGHAKE et al., 2001). Contudo, vale a pena de destacar que o único fármaco desta classe que está disponível no mercado brasileiro é a colestiramina (SCHULZ, 2006).

Associação de estatinas com Orlistat

Outra possibilidade de associação farmacológica com as estatinas para o tratamento das dislipidemias é o orlistat, um fármaco inibidor de enzimas lipases pancreáticas e gastrointestinais que diminui em aproximadamente 30% da digestão e absorção dos triglicerídeos ingeridos através da dieta (ALVES et al., 2012). Em estudo experimental recente realizado em ratos, verificou-se que após ser administrado por via oral por dez dias, o orlistat foi capaz de causar a diminuição dos níveis séricos de LDL-C, assim como promover cardioproteção a esses animais submetidos a um protocolo de isquemia e reperfusão cardíaca que, mimetiza os sinais e sintomas clínicos observados em humanos (MENEZES-RODRIGUES et al., 2017; MENEZES-RODRIGUES et al., 2018). Assim, os dados científicos disponíveis e discutidos nessa revisão demonstram que tanto a utilização das estatinas na forma de monoterapia quanto em associação com outros fármacos hipolipemiantes são capazes de reduzir os riscos de acidentes vasculares, assim como de promover neuro e cardioproteção.

Síntese de Evidências

Na maioria dos casos de pacientes diagnosticados com dislipidemias, a utilização das estatinas tanto na forma de monoterapia quanto em associação de estatinas com os fibratos, o AN e ezetimiba promove melhora do perfil lipídico dos pacientes, assim como diminuição dos riscos de eventos neurológicos e cardiovasculares, fato este que torna tais estratégias farmacológicas hipolipemiantes eficazes para o manejo de pacientes dislipidêmicos.

Referências

- AIM-HIGH INVESTIGATORS, BODEN, WE; PROBSTFIELD, JL; ANDERSON, T; CHAITMAN, BR; DESVIGNES-NICKENS, P; KOPROWICZ, K; MCBRIDE, R; TEO, K; WEINTRAUB, W. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N. Engl. J. Med.* v. 365, n. 24, p. 2255-67, 2011.
- AIRAN-JAVIA, SL; WOLF, RL; WOLFE, ML; TADESSE, M; MOHLER, E; REILLY, MP. Atheroprotective lipoprotein effects of a niacin-simvastatin combination compared to low- and high-dose simvastatin monotherapy. *Am. Heart J.* v. 157, n. 4, p. 687.e1-687, 2009.
- ALVES, AM; MATRICARDE, ES; YONAMINA, CM; FIGUEIREDO, LB; BERGANTIN, LB; DUARTE, T; TAVARES, JGP; ERRANTE, PR; FERRAZ, RRN; OLIVEIRA-JÚNIOR, IS; BOUÇAS, RI; RODRIGUES, FSM. Ausência de litíase urinária em usuários de orlistat. *Science in Health.* v. 3, n. 1, p. 18-22, 2012.
- ANDERSON, TJ; GREGOIRE, J; HEGELE, RA; COUTURE, P; MANCINI, GB; MCPHERSON, R; FRANCIS, GA; POIRIER, P; LAU, DC; GROVER, S; GENEST, JRJ; CARPENTIER, AC; DUFOUR, R; GUPTA, M; WARD, R; LEITER, LA; LONN, E; NG, DS; PEARSON, GJ; YATES, GM; STONE, JÁ; Ur, E. 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can. J. Cardiol.* v. 29, n. 2, p. 151-67, 2013.
- ARMITAGE, J. The safety of statins in clinical practice. *Lancet.* V. 370, n. 9601, p. 1781-90 2007.



- BAIGENT, C; KEECH, A; KEARNEY, PM; BLACKWELL, L; BUCK, G; POLLICINO, C; KIRBY, A; SOURJINA, T; PETO, R; COLLINS, R; SIMES, R. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. v. 366, n. 9493, p. 1267-78, 2005.
- BAIGENT C, LANDRAY MJ, REITH C, EMBERSON J, WHEELER DC, TOMSON C, WANNER C, KRANE V, CASS A, CRAIG J, NEAL B, JIANG L, HOOI LS, LEVIN A, AGODOA L, GAZIANO M, KASISKE B, WALKER R, MASSY ZA, FELDT-RASMUSSEN B, KRAIRITTICHAU U, OPHASCHAROENSUK V, FELLSTROM B, HOLDAAS H, TESAR V, WIECEK A, GROBBEE D, DE ZD, GRONHAGEN-RISKA C, DASGUPTA T, LEWIS D, HERRINGTON W, MAFHAM M, MAJONI W, WALLENDENZUS K, GRIMM R, PEDERSEN T, TOBERT J, ARMITAGE J, BAXTER A, BRAY C, CHEN Y, CHEN Z, HILL M, KNOTT C, PARISH S, SIMPSON D, SLEIGHT P, YOUNG A, COLLINS R. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo controlled trial. *Lancet*. v. 377, n. 9784, p. 2181-92, 2011.
- BAYS, HE; DAVIDSON, M; JONES, MR; ABBY, SL. Effects of colesvelam hydrochloride on low-density lipoprotein cholesterol and high-sensitivity C-reactive protein when added to statins in patients with hypercholesterolemia. *Am. J. Cardiol.* v. 97, n. 8, 1198-205, 2006.
- BIRJMOHUN, RS; HUTTEN, BA; KASTELEIN, JJ; STROES, ES. Efficacy and safety of high-density lipoprotein cholesterol-increasing compounds: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* v. 45, n. 2, p. 185-97, 2005.
- BRUCKERT, E; LABREUCHE, J; AMARENCO, P. Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. v. 210, n. 2, p. 353-61, 2010
- BRUCKERT, E; LABREUCHE, J; DEPLANQUE, D; TOUBOUL, PJ; AMARENCO, P. Fibrates effect on cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: a systematic review and meta-analysis. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* v. 57, n. 2, p. 267-72, 2011.
- BRUNZELL, JD; DAVIDSON, M; FURBERG, CD; GOLDBERG, RB; HOWARD, BV; STEIN, JH; WITZTUM, JL. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus statement from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. *Diabetes Care*. v. 31, n. 4, p. 811-22, 2008.
- CAMPO, VL; CARVALHO, I. Estatinas hipolipêmicas e novas tendências terapêuticas. *Quim. Nova*, v. 30, n. 2, p. 425-430, 2007.
- CARLSON, LA; HAMSTEN, A; ASPLUND, A. Pronounced lowering of serum levels of lipoprotein Lp(a) in hyperlipidaemic subjects treated with nicotinic acid. *J. Intern. Med.* v. 226, n. 4, p. 271-6, 1989.
- CARLSON, LA. Nicotinic acid: the broad-spectrum lipid drug. A 50th anniversary review. *J. Intern. Med.* v. 258, n. 2, p. 94-114, 2005.
- CATAPANO, AL; REINER, Z; DE BACKER, G; GRAHAM, I; TASKINEN, MR; WIKLUND, O; AGEWALL, S; ALEGRIA, E; CHAPMAN, M; DURRINGTON, P; ERDINE, S; HALCOX, J; HOBBS, R; KJEKSHUS, J; FILARDI, PP; RICCARDI, G; STOREY, RF; WOOD, D. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*. v. 217, n. 1, p. 3-46, 2011.



CATAPANO, AL; GRAHAM, I; DE BACKER, G; WIKLUND, O; CHAPMAN, MJ; DREXEL, H; HOES, AW; JENNINGS, CS; LANDMESSER, U; PEDERSEN, TR; REINER, Ž; RICCARDI, G; TASKINEN, MR; TOKGOZOGLU, L; MONIQUE VERSCHUREN, WM; VLACHOPOULOS, C; WOOD, DA; LUIS ZAMORANO, J; ADDITIONAL CONTRIBUTOR, COONEY, MT. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J.* v. 37, n. 2, p. 2999–3058, 2016.

CHOLESTEROL TREATMENT TRIALISTS' (CTT) COLLABORATION, BAIGENT, C; BLACKWELL, L; EMBERSON, J; HOLLAND, LE; REITH, C; BHALA, N; PETO, R; BARNES, EH; KEECH, A; SIMES, J; COLLINS, R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* v. 376, n. 9753, p. 1670-81, 2010.

CHOU, R; DANA, T; BLAZINA, I; DAEGES, M; JEANNE, TL. Statins for Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* v. 316, n. 19, p. 2008-2024, 2016.

CUCHEL, M; BRUCKERT, E; GINSBERG, HN; RAAL, FJ; SANTOS, RD; HEGELE, RA; KUIVENHOVEN, JÁ; NORDESTGAARD, BG; DESCAMPS, OS; STEINHAGEN-THIESSEN, E; TYBJÆRG-HANSEN, A; WATTS, GF; AVERNA, M; BOILEAU, C; BORÉN, J; CATAPANO, AL; DEFESCHE, JC; HOVINGH, GK; HUMPHRIES, SE; KOVANEN, PT; MASANA, L; PAJUKANTA, P; PARHOFER, KG; RAY, KK; STALENHOF, AF; STROES, E; TASKINEN, MR; WIEGMAN, A; WIKLUND, O; CHAPMAN, MJ; EUROPEAN ATHEROSCLEROSIS SOCIETY CONSENSUS PANEL ON FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLAEMIA. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the consensus panel on familial hypercholesterolaemia of the European atherosclerosis society. *Eur Heart J.* v. 35, p. 2146-2157, 2014.

EMERGING RISK FACTORS COLLABORATION, DIANGELANTONIO, E; SARWAR, N; PERRY, P; KAPTOGE, S; RAY, KK; THOMPSON, A; WOOD, AM; LEWINGTON, S; SATTAR, N; PACKARD, CJ; COLLINS, R; THOMPSON, SG; DANESH, J. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA.* v. 302, n. 18, p. 1993-2000, 2009.

REFERENCE, BA; GINSBERG, HN; GRAHAM, I; ET AL. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* v. 38, n. 32, p. 2459-2472, 2017.

FLEG, JL; METE, M; HOWARD, BV; UMANS, JG; ROMAN, MJ; RATNER, RE; SILVERMAN, A; GALLOWAY, JM; HENDERSON, JÁ; WEIR, MR; WILSON, C; STYLIANOU, M; HOWARD, WJ. Effect of statins alone versus statins plus ezetimibe on carotid atherosclerosis in type 2 diabetes: the SANDS (Stop Atherosclerosis in Native Diabetics Study) trial. *J. Am. Coll. Cardiol.*;v. 52, n. 25, p. 2198-205, 2008.

FRICK, MH; ELO, O; HAAPA, K; HEINONEN, OP; HEINSALMI, P; HELO, P; HUTTUNEN, JK; KAITANIEMI, P; KOSKINEN, P; MANNINEN, V. Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.* v. 317, p. 1237-45, 1987.

GINSBERG, HN; ELAM, MB; LOVATO, LC; CROUSE, III JR; LEITER, LA; LINZ, P; FRIEDEWALD, WT; BUSE, JB; GERSTEIN, HC; PROBSTFIELD, J; GRIMM, RH; ISMAIL-BEIGI, F; BIGGER, JT; GOFF, JR DC; CUSHMAN, WC; SIMONS-MORTON, DG; BYINGTON,



- RP. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* v. 362, p. 1563-74, 2010.
- GITT, AK; DREXEL, H; FEELY, J; FERRIERES, J; GONZALEZ-JUANATEY, JR; THOMSEN, KK; LEITER, LA; LUNDMAN, P; DA SILVA, PM; PEDERSEN, T; WOOD, D; JUNGER, C; DELLEA, OS; SAZONOV, V; CHAZELLE, F; KASTELEIN, JJ. Persistent lipid abnormalities in statintreated patients and predictors of LDL-cholesterol goal achievement in clinical practice in Europe and Canada. *Eur. J. Prev. Cardiol.* v. 19, p. 221-30, 2012.
- GOLDSTEIN, JL; BROWN, MS. A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins. *Cell.* v. 161, p. 161–172, 2015.
- GRUNDY, SM; BREWER, JR HB; CLEEMAN, JI; SMITH, JR SC; LENFANT, C. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/ American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation.* v. 109, p. 433-8, 2004.
- GRUNDY, SM; CLEEMAN, JI; MERZ, CN; BREWER, JR HB; CLARK, LT; HUNNINGHAKE, DB; PASTERNAK, RC; SMITH, JR SC; STONE, NJ. Implications of recent clinical trials for the national cholesterol education program adult treatment panel III guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.* v. 44, p. 720-32, 2004.
- GRUNDY SM, HANSEN B, SMITH JR SC, CLEEMAN JI, KAHN RA. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/ National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation.* v. 109, p. 551-6, 2004.
- GUYTON, JR; BAYS, HE. Safety considerations with niacin therapy. *Am. J. Cardiol.* v. 99, p. 22C-31C, 2007.
- HOKANSON, JE; AUSTIN, MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk.* v. 3, p. 213–219, 1996.
- HOLME, I; BOMAN, K; BRUDI, P; EGSTRUP, K; GOHLKE-BAERWOLF, C; KESANIEMI, YA; MALBECQ, W; ROSSEBO, AB; WACHTELL, K; WILLENHEIMER, R; PEDERSEN, TR. Observed and predicted reduction of ischemic cardiovascular events in the simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis trial. *Am. J. Cardiol.* v. 105, p. 1802-8, 2010.
- HUNNINGHAKE, D; INSULL, JR W; TOTH, P; DAVIDSON, D; DONOVAN, JM; BURKE, SK. Coadministration of colesvelam hydrochloride with atorvastatin lowers LDL cholesterol additively. *Atherosclerosis.* v. 158, p. 407-16, 2001.
- JELLINGER, OS; HANDELSMAN, Y; ROSENBLIT, PD. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocr Pract.* v. 23, p. 1–87, 2017.
- JELLINGER, OS; SMITH, DA; MEHTA, AE; GANDA, O; HANDELSMAN, Y; RODBARD, HW; SHEPHERD, MD; SEIBEL, JA. American association of clinical endocrinologists' guidelines for management of dyslipidemia and prevention of atherosclerosis. *Endocr. Pract.* v. 18(Suppl. 1), p. 1-78, 2012.
- JØRGENSEN, AB; FRIKKE-SCHMIDT, R; WEST, AS. Genetically elevated non-fasting triglycerides and calculated remnant cholesterol as causal risk factors for myocardial infarction. *Eur Heart J.* v. 34, p. 1826–1833, 2013.
- KANNEL, WB; DAWBER, TR; FRIEDMAN, GD. Risk factors in coronary heart disease: an evaluation of several serum lipids as predictors of coronary heart disease: the Framingham study. *Ann Intern Med.*; v. 61, p. 888–899, 1964.



- KARALIS, DG; SUBRAMANYA, RD; HESSEN, SE; LIU, L; VICTOR, MF. Achieving optimal lipid goals in patients with coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* v. 107, p. 886-90, 2011.
- KHERA, AV; CUCHEL, M; DE LA LLERA-MOYA, M. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis. *N Engl J Med.* v. 364, p. 127–135, 2011.
- LAVIGNE, PM; KARAS, RH. The current state of niacin in cardiovascular disease prevention: a systematic review and meta-regression. *J. Am. Coll. Cardiol.* v. 61, p 440-6, 2013.
- LEE, JM; ROBSON, MD; YU, LM; SHIRODARIA, CC; CUNNINGTON, C; KYLINTIREAS, I; DIGBY, JE; BANNISTER, T; HANDA, A; WIESMANN, F; DURRINGTON, PN; CHANNON, KM; NEUBAUER, S; CHOUDHURY, RP. Effects of high-dose modified-release nicotinic acid on atherosclerosis and vascular function: a randomized, placebo controlled, magnetic resonance imaging study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009;54:1787e94.
- Lee K, Ahn TH, Kang WC, Han SH, Choi IS, Shin EK. The effects of statin and niacin on plaque stability, plaque regression, inflammation and oxidative stress in patients with mild to moderate coronary artery stenosis. *Korean Circ. J.* v. 41, p. 641-8, 2011.
- LEE, M; SAVER, JL; TOWFIGHI, A; CHOW, J; OVBIAGELE, B. Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: a meta-analysis. *Atherosclerosis.* v. 217, p. 492-8, 2011.
- MARON, DJ; HARTIGAN, PM; NEFF, DR; WEINTRAUB, WS; BODEN, WE. Impact of adding ezetimibe to statin to achieve low-density lipoprotein cholesterol goal (from the clinical outcomes utilizing revascularization and aggressive drug evaluation [COURAGE] trial). *Am. J. Cardiol.* v. 111, p. 1557-62, 2013.
- MENEZES-RODRIGUES, FS; ERRANTE, PR; FERREIRA, RM; TAVARES, JGP; DE PAULA, L; ARAÚJO, EA; GOVATO, TCP; TIKAZAWA, EH; REIS, MDCM; LUNA-FILHO, B; FERRAZ, RRN; OLIVEIRA-JÚNIOR, IS; TAHA, MO; CARICATI-NETO, A. Cardioprotective effect of lipostatin derivative orlistat on normotensive rats submitted to cardiac ischemia and reperfusion. *Acta Cir Bras.* v. 33, n. 6, p. 524-32, 2018.
- MENEZES-RODRIGUES, FS; TAVARES, JGP; ARAÚJO, EA; DE PAULA, L; ERRANTE, PR; CARICATI-NETO, A; BERGANTIN, LB. Potential Cardioprotective Effects of Orlistat for Treatment of Myocardial Infarction. *Thrombo Cir.* v. 3, p. 3. 2017
- MIHAYLOVA, B; EMBERSON, J; BLACKWELL, L; KEECH, A; SIMES, J; BARNES, EH; VOYSEY, M; GRAY, A; COLLINS, R; BAIGENT, C. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet.* v. 380, p. 581-90, 2012.
- MORRONE, D; WEINTRAUB, WS; TOTH, PP; HANSON, ME; LOWE, RS; LIN, J; SHAH, AK; TERSHAKOVEC, AM. Lipid-altering efficacy of ezetimibe plus statin and statin monotherapy and identification of factors associated with treatment response: a pooled analysis of over 21,000 subjects from 27 clinical trials. *Atherosclerosis.* v. 223, p. 251-61, 2012.
- NICHOLLS, SJ; BRANDRUP-WOGNSEN, G; PALMER, M; BARTER, PJ. Meta-analysis of comparative efficacy of increasing dose of Atorvastatin versus Rosuvastatin versus Simvastatin on lowering levels of atherogenic lipids (from VOYAGER). *Am. J. Cardiol.* v. 105, p. 69-76, 2010.
- PRUEKSARITANONT, T; ZHAO, JJ; MA, B; ROADCAP, BA; TANG, C; QIU, Y; LIU, L; LIN, JH; PEARSON, PG; BAILLIE, TA. Mechanistic studies on metabolic interactions between gemfibrozil and statins. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* v. 301, p. 1042-51, 2002.
- RIGANO, D; SIRIGNANO, C; TAGLIALATELA-SCAFATI, O. The potential of natural products for targeting PPAR α . *Acta Pharm Sin B.* v. 7, n. 4, p. 427-438, 2017.



- ROBERTS, WC. The rule of 5 and the rule of 7 in lipid-lowering by statin drugs. *Am. J. Cardiol.* v. 80, p. 106-7, 1997.
- ROSSEBO, AB; PEDERSEN, TR; BOMAN, K; BRUDI, P; CHAMBERS, JB; EGSTRUP, K; GERDTS, E; GOHLKE-BARWOLF, C; HOLME, I; KESANIEMI, YA; MALBECQ, W; NIENABER, CA; RAY, S; SKJAERPE, T; WACHTELL, K; WILLENHEIMER, R. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N. Engl. J. Med.* v. 359, p. 1343-56, 2008.
- RUBINS, HB; ROBINS, SJ; COLLINS, D; FYE, CL; ANDERSON, JW; ELAM, MB; FAAS, FH; LINARES, E; SCHAEFER, EJ; SCHECTMAN, G; WILT, TJ; WITTES, J. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N. Engl. J. Med.* v. 341, p. 410-8, 1999.
- SCHULZ, I. Tratamento das Dislipidemias – Como e Quando Indicar a Combinação de Medicamentos Hipolipemiantes. *Arq Bras Endocrinol Metab.* v. 50, n. 2, p. 344-359, 2006.
- SMITH, JR SC; ALLEN, J; BLAIR, SN; BONOW, RO; BRASS, LM; FONAROW, GC; GRUNDY, SM; HIRATZKA, L; JONES, D; KRUMHOLZ, HM; MOSCA, L; PASTERNAK, RC; PEARSON, T; PFEFFER, MA; TAUBERT, KA. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation.* v. 113, p. 2363-72, 2006.
- STONE, NJ; ROBINSON, J; LICHTENSTEIN, AH; BAIREY MERZ, CN; LLOYD-JONES, DM; BLUM, CB; MCBRIDE, P; ECKEL, RH; SCHWARTZ, JS; GOLDBERG, AC; SHERO, ST; GORDON, D; SMITH, JR SC; LEVY, D; WATSON, K; WILSON, PW. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.* v. 63, 2889-934, 2014
- TAYLOR, AJ; KENT, SM; FLAHERTY, PJ; COYLE, LC; MARKWOOD, TT; VERNALIS, MN. ARBITER: arterial biology for the investigation of the treatment effects of reducing cholesterol: a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness. *Circulation.* v. 106, p. 2055-60, 2002.
- TERAMOTO, T; SASAKI, J; ISHIBASHI, S; BIROU, S; DAIDA, H; DOHI, S; EGUSA, G; HIRO, T; HIROBE, K; IIDA, M; KIHARA, S; KINOSHITA, M; MARUYAMA, C; OHTA, T; OKAMURA, T; YAMASHITA, S; YOKODE, M; YOKOTE, K. Executive summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) guidelines for the diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases in Japan e 2012 version. *J. Atheroscler. Thromb.* v. 20, p. 517-23, 2013.
- THE NATIONAL LIPID ASSOCIATION. Recommendations for Patient-centered Treatment of Dyslipidemia, 2014. Available from: <https://www.lipid.org/patient-centered>.
- THE LIPID RESEARCH CLINICS INVESTIGATORS. The lipid research clinics coronary primary prevention trial. Results of 6 years of post-trial follow-up. *Arch. Intern. Med.* v. 152, p. 1399-410, 1992.
- TOWNSEND, N; NICHOLS, M; SCARBOROUGH, P; RAYNER M. Cardiovascular disease in Europe - epidemiological update 2015. *Eur Heart J.* v. 36, n. 40, p. 2673-2674, 2015.
- VILLINES, TC; STANEK, EJ; DEVINE, PJ; TURCO, M; MILLER, M; WEISSMAN, NJ; GRIFFEN, L; TAYLOR, AJ. The ARBITER 6-HALTS trial (arterial biology for the investigation of the treatment effects of reducing cholesterol 6-HDL and LDL treatment strategies in atherosclerosis): final results and the impact of medication adherence, dose, and treatment duration. *J. Am. Coll. Cardiol.* v. 55, n. 24, p. 2721-6, 2010.



VOIGHT, BF; PELOSO, GM; ORHO-MELANDER, M; ET AL. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a Mendelian randomisation study. *Lancet*. v. 380, n. 9841, p. 572-580, 2012.

YE, X; QIAN, C; LIU, J; ST PETER, WL. Lower risk of major cardiovascular events associated with adherence to colesevelam HCl. *Pharmacotherapy*. v. 33, n. 10, p. 1062-70, 2013.

YUSUF, S; HAWKEN, S; ÔUNPUU, S; DANS, T; AVEZUM, A; LANAS, F; MCQUEEN, M; BUDAJ, A; PAIS, P; VARIGOS, J; LISHENG, L; INTERHEART STUDY INVESTIGATORS. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. v. 364, . 9438, p. 937-952, 2004.