

Abordagem das Dislipidemias à luz das *Guidelines* da ESC/EAS 2019

Coordenação

José Pereira de Moura

Luciana Couto



Apoio:



Índice

Abreviaturas e Acrónimos	04
1. Introdução	06
2. Estimativa do risco	07
3. Alvos terapêuticos	08
4. Estilos de vida para melhorar o perfil lipídico	09
4.1. Papel da nutrição	09
4.2. Gordura da dieta	11
4.3. Hidratos de carbono e fibra	11
4.4. Álcool	11
4.5. Alimentos funcionais	11
4.5.1. Fitosteróis	11
4.5.2. Monacolina e levedura do arroz vermelho	12
4.5.3. Fibra dietética	12
4.5.4. Soja	12
4.5.5. Policonasol e berberina	12
4.5.6. Ácidos Gordos Polinsaturados n-3	13
5. Atividade física e peso corporal	13
6. Tabagismo	13
7. Terapêutica Farmacológica das Dislipidemias	14
7.1. Estatinas	14
7.1.1. Mecanismo de ação	14
7.1.2. Efeitos lipídicos	13
7.1.2.1. Colesterol LDL (C-LDL)	14
7.1.2.2. Triglicérideos	14
7.1.2.3. Colesterol HDL (C-HDL)	14
7.1.2.4. Lipoproteína (a) (Lp(a))	15
7.1.3. Efeitos a nível da doença vascular	15
7.1.4. Efeitos laterais e interações das estatinas	15
7.1.4.1. Efeitos a nível do músculo	15
7.1.4.2. Efeitos a nível hepático	16
7.1.4.3. Aumento do risco de diabetes	16
7.1.4.4. Aumento do risco de AVC hemorrágico	16
7.1.4.5. Efeitos a nível renal	16
7.1.4.6. Interações	17

Índice

7.2 . Inibidores da absorção do colesterol - Ezetimiba	17
7.2.1 . Mecanismo de ação	17
7.2.2 . Efeitos nos lípidos	17
7.2.3 . Efeitos a nível da doença vascular	18
7.2.4 . Efeitos adversos e interações	18
7.3 . Quelantes dos ácidos biliares (QSB)	18
7.3.1 . Mecanismo de ação	18
7.3.2 . Efeitos nos lípidos	19
7.3.3 . Efeitos a nível da doença vascular	19
7.3.4 . Efeitos adversos e interações	19
7.4 . Inibidores da pró-proteína convertase subtilisina/ quexina de tipo 9 (PCSK9)	19
7.4.1 . Mecanismo de ação	19
7.4.2 . Efeitos nos Lípidos	20
7.4.2.1 . C-LDL	20
7.4.2.2 . Triglicerídeos	20
7.4.2.3 . Lipoproteína (a)	20
7.4.3 . Efeitos a nível da morbilidade e mortalidade cardiovascular	20
7.4.4 . Interações e efeitos adversos	21
7.5 . Fibratos	21
7.5.1 . Mecanismo de ação	21
7.5.2 . Efeitos lipídicos	21
7.5.3 . Efeitos a nível da morbilidade e mortalidade cardiovascular	22
7.5.4 . Interações e efeitos adversos	22
7.6 . Ácidos Gordos n-3 (AG n-3)	23
7.6.1 . Mecanismo de ação	23
7.6.2 . Efeitos nos lípidos	23
7.6.3 . Efeitos a nível da morbilidade e mortalidade cardiovascular	23
7.6.4 . Interações e efeitos adversos	23
7.7 . Lomitapida	24
7.7.1 . Mecanismo de ação	24
7.7.2 . Efeitos nos lípidos	24
7.7.3 . Interações e efeitos adversos	24
7.8 . Mipomersen	24
7.9 . Inclisiran	25
7.10 . Ácido Bempedoico	25
8 . Abordagem das Dislipidemias	26
Bibliografia	29



Abreviaturas e Acrónimos

ACCORD – *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*

AG – ácidos gordos

AGS – ácidos gordos saturados

ALT – alanina aminotransferase

Apo – apolipoproteína

AVC – acidente vascular cerebral

BIP – *Bezafibrate Infarction Prevention*

C-HDL – colesterol de lipoproteínas de alta densidade

C-LDL – colesterol de lipoproteínas de baixa densidade

CK – creatinina quinase

CT – colesterol total

CTT – *Cholesterol Treatment Trialists*

CV – cardiovascular

DASH – *Dietary Approaches to Stop Hypertension*

DCV – doença cardiovascular

DCVA – doença cardiovascular aterosclerótica

DM – diabetes *mellitus*

DMT1 – diabetes *mellitus* tipo 1

DMT2 – diabetes *mellitus* tipo 2

DRC – doença renal crónica

EAM – enfarte agudo do miocárdio

EAS – *European Atherosclerosis Society*

EBBINGHAUS – *Evaluating PCSK9 Binding antiBody Influence oN coGnitive HeAlth in High cardiovascular Risk Subjects*

ESC – *European Society of Cardiology*

FDA – *Food and Drug Administration*

FIELD – *Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes*

FOURIER – *Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk*

FR – fatores de risco

HF – hipercolesterolemia familiar

HFHe – hipercolesterolemia familiar heterozigótica

HFHo – hipercolesterolemia familiar homozigótica

HHS – *Helsinki Heart Study*

IMPROVE-IT – *Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*



Abreviaturas e Acrónimos

LDL – lipoproteínas de baixa intensidade

LEADER – *Lower Extremity Arterial Disease Event Reduction*

Lp(a) – lipoproteína (a)

MACE – *major adverse cardiovascular events*

MTP – proteína microsomal da transferência de triglicéridos

NNT – número necessário tratar

NPC1L1 – proteína *Niemann-Pick C1-like 1*

ODISSEY – *Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab*

PA – pressão arterial

PCR – proteína C reativa

PCSK9 – pró-proteína convertase subtilisina/quexina tipo 9

PPAR- α – peroxissomas- α

PREDIMED – *Prevención con Dieta Mediterránea*

PROMINENT – *Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides IN Patients With Diabetes*

PUFA – ácidos gordos polinsaturados

QSB – quelantes dos ácidos biliares

REDUCE-IT – *Reduction of Cardiovascular Events with EPA-Intervention Trial*

rLDL – recetor LDL

RNA – ácido ribonucleico

SAMS – *statin-associated muscle symptoms* (sintomas musculares associados às estatinas)

sc – sub cutânea

SCORE – *Systematic Coronary Risk Estimation*

STRENGTH – *Outcomes Study to Assess STatin Residual Risk Reduction with EpaNova in High CV Risk Patients with Hypertriglyceridemia*

TFGe – taxa de filtração glomerular estimada

TG – triglicéridos

VA-HIT – *Veterans Affairs High Density Lipoprotein Intervention Trial*

VLDL – lipoproteínas de muito baixa intensidade



1 . Introdução

As doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de morte na Europa (mais de 4 milhões de mortes por ano), especialmente devido ao enfarte agudo do miocárdio (EAM) e ao acidente vascular cerebral. O seu início começa, contudo, muitos anos antes, com o desenvolvimento do processo aterosclerótico, devido a múltiplos fatores de risco cardiovascular, com diferentes impactos no risco global. A prevenção da doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA) tem de ter em conta a influência de fatores de risco (FR), como as dislipidemias, a hipertensão arterial, a diabetes, a obesidade e o tabagismo. A dislipidemia, como o principal fator de risco para a doença coronária, e um dos principais para doença vascular cerebral, tem de ser encarada no contexto do risco cardiovascular global (RCV). Neste trabalho, vamos focar-nos na abordagem terapêutica das perturbações do metabolismo lipídico, baseando-nos nas *Guidelines* Europeias de 2019.

Existe uma variabilidade individual na resposta das dislipidemias em geral, e do colesterol LDL em particular, às modificações do estilo de vida, incluindo a dieta e o exercício físico, e ao tratamento farmacológico. A redução do risco cardiovascular global deve ser individualizada, obrigando a objetivos muito específicos e realçando o papel da comunicação médico/doente na adesão ao plano terapêutico.

As *Guidelines* sobre a terapêutica das dislipidemias, publicadas em setembro de 2019, resultam essencialmente de diversos ensaios clínicos, utilizando fármacos como a ezetimiba e os inibidores da pró-proteína convertase subtilisina/quexina de tipo 9 (PCSK9) que, em associação às estatinas, conseguiram reduções significativas do C-LDL, e dos eventos vasculares *major*, atingindo valores extremamente baixos de C-LDL (inferiores a 20 mg/dl), vindo confirmar o conceito *quanto mais baixo melhor!* Para além da redução significativa do risco cardiovascular, os baixos valores de C-LDL atingidos com estas terapêuticas de associação não demonstraram, até ao presente, quaisquer efeitos secundários sérios. Na sequência destes ensaios clínicos, surgiram novos alvos lipídicos para os diversos níveis de risco (quadros 1 e 2) e a terapêutica hipolipemiante de associação, estatinas, ezetimiba e/ou inibidores da PCSK9, adquiriu um papel cada vez mais importante.



2 . Estimativa do risco

Deve ser avaliado o risco cardiovascular global do indivíduo e proceder-se a uma abordagem multifatorial dos diversos fatores e condicionantes do risco cardiovascular. No quadro 1 estão indicadas as diversas categorias de risco e os critérios que lhe estão subjacentes.

Categoria	CrITÉrios de Inclusão
Muito alto risco	Doença aterosclerótica (mesmo se assintomática) Obstrução arterial $\geq 50\%$ DM: com lesão de órgão-alvo e/ou ≥ 3 fatores de risco e/ou DMT1 duração > 20 anos DRC estÁgios \geq IIIb SCORE $\geq 10\%$ Hipercolesterolemia familiar com aterosclerose subclínica ou outro fator de risco <i>major</i>
Alto risco	Fator de risco isolado muito alterado, como PA $\geq 180/110$ mmHg ou C-LDL ≥ 190 mg/dl Hipercolesterolemia familiar sem fatores de risco associados DRC estÁgios II e IIIa Diabetes sem lesão órgão-alvo e (≥ 10 anos ou fator de risco associado) SCORE 5-10%
Risco moderado	DM < 10 anos de duração + idade jovem (tipo 1 < 35 anos ou tipo 2 < 50 anos) SCORE 1-5%
Baixo risco	SCORE $< 1\%$

Quadro 1 - Categorias de risco e critérios que lhe estão subjacentes



3. Alvos terapêuticos

Os valores alvo para o C-LDL, consoante o risco cardiovascular global estão representados no quadro 2.

C-LDL	Prevenção secundária ou muito alto risco Redução > a 50% e C-LDL < a 55 mg/dl
	Doença coronária recidivante apesar de terapêutica intensiva C-LDL < 40 mg/dl
	Alto Risco Redução > a 50% e C-LDL < a 70 mg/dl
	Risco moderado C-LDL < 100 mg/dl
	Baixo risco C-LDL < 116 mg/dl
C não HDL	Alvo secundário; < a 85, 100 e 130 mg/dl nos casos de risco muito alto, alto e moderado
ApoB	Alvo secundário; < a 65, 80 e 100 mg/dl nos casos de risco muito alto, alto e moderado
Triglicérides	Níveis < a 150 mg/dl associam-se a um risco cardiovascular mais baixo

Quadro 2 - Valores alvo para o C-LDL em função do risco cardiovascular global

4 . Estilos de vida para melhorar o perfil lipídico

4.1 . Papel da nutrição

O papel pivotal da nutrição na prevenção cardiovascular tem tido cada vez mais ênfase e tem sido destacada a sua influência no desenvolvimento da doença cardiovascular diretamente ou através dos fatores de risco como lípidos plasmáticos, pressão arterial ou níveis de glicose. Diversos estudos epidemiológicos indicam que a dieta mediterrânica está associada a uma menor incidência da DCV, estruturada num maior consumo de frutas, vegetais, nozes, legumes, peixe, óleos vegetais, iogurte e cereais integrais, simultaneamente com uma menor ingestão de carnes vermelhas e processadas, de alimentos ricos em hidratos de carbono refinados e de sal ¹. A substituição da gordura animal, incluindo a gordura dos produtos lácteos, pela gordura de origem vegetal e ácidos gordos polinsaturados, pode reduzir o risco de DCV². Dietas como a *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH) e a Dieta Mediterrânica (rica em azeite) têm-se associado a uma menor incidência da DCV. O estudo PREDIMED (*Prevención con Dieta Mediterránea*), controlado e randomizado, mostrou que os indivíduos que consumiram a dieta mediterrânica enriquecida em azeite apresentaram uma incidência significativamente menor de eventos cardiovasculares, comparativamente aos que consumiram uma dieta hipolipídica³.

Os ácidos gordos saturados (AGS) apresentam o maior impacto sobre os níveis do C-LDL (aumento de 0,8 a 1,6 mg/dl por cada 1% de aumento energético resultante do consumo dos ácidos gordos saturados (AGS)⁴. Os ácidos gordos *trans* encontram-se em pequenas quantidades nos produtos lácteos e na carne dos ruminantes mas são os ácidos gordos parcialmente hidrogenados, de origem industrial, a maior fonte destes ácidos gordos *trans*⁵. Têm um efeito quantitativamente semelhante ao dos AGS sobre os níveis do C-LDL mas, contrariamente a estes, reduzem o C-HDL³. Os alimentos ricos em hidratos de carbono refinados induzem aumento dos níveis dos triglicéridos, sendo este efeito menor nas dietas ricas em fibra e com baixo índice glicémico^{6,7}. O consumo exagerado de frutose (> 10% energia diária) causa elevação dos triglicéridos, com incrementos de 30-40% e contribuindo para 15-20% do aporte calórico diário^{8,9,10}. A sucrose, um dissacarídeo constituído por glucose e frutose representa uma importante fonte de frutose na dieta¹¹. A frutose foi identificada como um monossacarídeo com um efeito especialmente potente na lipogénese particularmente nos obesos hiperinsulinémicos.



Alimentos	Preferir	Moderadamente	Raramente
Cereais	Integrais	Pão, arroz e massas refinados, biscoitos, flocos de milho	Doces, bolos, tortas, <i>croissants</i>
Vegetais	Crus e cozidos	Batatas	Preparados com manteiga ou natas
Legumes	Lentilhas, feijões, favas, ervilhas, grão de bico, soja		
Fruta	Fresca ou congelada	Frutas secas, geleias, frutas enlatadas, sorvetes, gelados, sumos de fruta	
Doces e adoçantes	Adoçantes não calóricos	Sacarose, mel, chocolate, doces	Bolos, gelados, frutose, refrigerantes
Carne e peixe	Peixe magro e gordo, aves sem pele	Carne magra de cordeiro, porco e vitela, frutos do mar, mariscos	Salsichas, salame, bacon, entrecosto, cachorro-quente, vísceras
Laticínios e ovos	Leite magro e iogurte	Leite meio gordo, queijo com baixo teor de gordura e outros produtos lácteos, ovos	Queijo comum, natas, leite integral e iogurte
Cozinhar com gorduras e temperos	Vinagre, mostarda, temperos sem gordura	Azeite, óleos vegetais, margarinas vegetais, molho para salada, maionese, <i>ketchup</i>	Gorduras <i>trans</i> e margarinas "duras", óleo de palma e coco, manteiga, banha de porco, gordura de bacon
Sementes / nozes	Grelhar, cozer, cozinhar	Todos sem sal (excepto coco)	Coco
Confeção	Grelhar, cozer, escalfar	Assar	Fritar

Quadro 3 - Alimentos recomendados para diminuir as lipoproteínas de baixa densidade e modos de confeção



4.2 . Gordura da dieta

O consumo de gorduras *trans*, produzidas a partir da hidrogenação parcial dos óleos vegetais, tal como de ácidos gordos saturados, induz um aumento do colesterol total. Quer uns quer outros devem constituir menos de 10% da ingestão calórica diária, devendo este valor ser ainda menor, <7%, nas hipercolesterolemias. No entanto, dietas muito restritivas em termos de ácidos gordos estão associadas a um maior risco de défice de vitamina E, de ácidos gordos essenciais e a reduções do C-HDL⁴. O consumo de gordura deve ser predominantemente de ácidos gordos monoinsaturados e de polinsaturados n-6 e n-3. A ingestão diária de colesterol deve ser inferior a 300 mg^{12,13}.

4.3 . Hidratos de carbono e fibra

O consumo excessivo de hidratos de carbono pode traduzir-se num aumento dos níveis dos triglicéridos e numa redução do C-HDL⁴. A fibra dietética presente nos legumes, frutas, vegetais e cereais integrais tem uma ação hipocolesteremiante, sendo uma boa opção como substituto da gordura saturada na dieta e contraria os efeitos lipídicos dos hidratos de carbono¹⁴. Estes devem fornecer 45 a 50% do teor calórico diário e na dieta devem ser incluídos 25 a 40 g de fibra dietética, dos quais 7 a 13 g deverão ser solúveis¹⁵. O açúcar da dieta não deve exceder 10% das calorias diárias, devendo ser inferior em situações de hipertrigliceridemia, síndrome metabólica, diabetes e de excesso de peso^{11,16,17}.

4.4 . Álcool

Um consumo de álcool inferior a 10 g /dia para os dois sexos é tolerado, excepto nas hipertrigliceridemias¹⁸ e quando há peso a perder.

4.5 . Alimentos funcionais

No controlo da dislipidemia têm sido desenvolvidas sucessivas estratégias nutricionais, baseadas na alteração de componentes dietéticos de «risco» ou no encorajamento do consumo de alimentos funcionais identificados como «saudáveis» e/ou suplementos dietéticos. Estes podem ser utilizados quer como alternativa, quer como complemento de fármacos hipolipemiantes. A evidência disponível sobre alimentos funcionais tem falhas, como a ausência de ensaios baseados em intervenções na dieta de duração suficiente para se tornarem relevantes na história natural das dislipidemias, mas tornam-se necessárias avaliações de elevada qualidade metodológica para analisar o impacto em termos de morbimortalidade e demonstrar o seu benefício e segurança.



4.5.1 . Fitosteróis

O consumo de 2 g /dia de fitosteróis (sitosterol, campesterol e estigmasterol) pode reduzir o CT e o C-LDL em 7 a 10%, não havendo qualquer estudo sobre os efeitos a nível da doença cardiovascular¹⁹. Os fitosteróis poderão ser um adjuvante à terapêutica farmacológica nas situações de hipercolesterolemia²⁰.

4.5.2 . Monacolina e levedura do arroz vermelho

A monacolina, o constituinte bioativo da levedura do arroz vermelho, tem um efeito inibidor da HMG-CoA reductase, advindo daí o seu efeito hipocolesteremiante. Em Portugal, um nutracêutico à base de levedura do arroz vermelho pode reduzir o CT e o C-LDL até 20%. No único estudo randomizado e controlado com esta levedura, realizado em indivíduos com prévio enfarte agudo do miocárdio, verificou-se uma redução de 45% na taxa de recorrência de eventos²¹.

4.5.3 . Fibra dietética

Alimentos enriquecidos com Beta-glucano, um tipo de fibra viscosa presente na aveia e na cevada possuem um efeito redutor do CT e do C-LDL. São necessários 3 a 10 g/dia de fibra, dependendo do tipo (alimentar ou suplemento), para reduzir em 3 a 5% o C-LDL^{22,23}.

4.5.4 . Soja

O efeito redutor do colesterol associado ao consumo de soja estará dependente do seu conteúdo em isoflavona e fitoestrogénios. Este efeito hipocolesteremiante da soja perdeu significado quando se entrou em consideração com outros componentes da dieta^{23,24}.

4.5.5 . Policonasol e berberina

Não existem estudos que evidenciem qualquer efeito significativo do policonasol sobre os níveis dos lípidos, da apoB, da Lp(a), da homocisteína, da PCR, do fibrinogénio, ou dos dos fatores da coagulação²⁵. Relativamente à berberina associada a intervenções dietéticas, quando comparada com placebo, reduziu significativamente os níveis do C-LDL e dos triglicéridos. Não há ensaios clínicos randomizados de alta qualidade que demonstrem inequivocamente o efeito hipolipemiante da berberina²⁶.



4.5.6 . Ácidos Gordos Polinsaturados n-3

Estudos observacionais têm demonstrado uma associação significativa entre o consumo de peixe e de óleos vegetais, ricos em ácidos gordos polinsaturados n-3 (PUFA n-3), com um menor risco de morte por causas cardiovasculares e de acidente vascular cerebral (AVC), aparentemente não relacionada com alteração do metabolismo lipídico. Doses farmacológicas de PUFA n-3 (2-3 g/dia) reduzem os níveis dos triglicerídeos em cerca de 30% e, mais importante, a lipemia pós-prandial²⁷. Em indivíduos sob terapêutica com estatinas e com níveis elevados de triglicerídeos, o etil eicosapentaenóico reduziu significativamente os eventos vasculares isquémicos²⁸.

5 . Atividade física e peso corporal

O exercício físico e a perda de peso aumentam a sensibilidade periférica à insulina, reduzem os níveis de triglicerídeos, enquanto o álcool tem efeito oposto^{29,30,31,32}. Com a redução do peso (cerca de 0,4 mg/dl por cada kg de peso perdido) aumentam os níveis séricos de C-HDL, assim como com o exercício aeróbico. Uma redução de peso, mesmo que modesta (5 a 10%), melhora o perfil lipídico, bem como os outros FR cardiovasculares³³. A combinação de dieta (défice calórico de 300-500 Kcal/dia) e de exercício físico regular (por exemplo 30 min/dia de marcha adaptada às condições da pessoa) melhora o controlo ponderal e a qualidade de vida, contrariando simultaneamente a perda muscular e óssea dos mais idosos^{30,34}.

6 . Tabagismo

A cessação tabágica contribui igualmente para o aumento dos níveis do C-HDL^{35,36}. Deve ser sempre incentivada a abstinência total.

7 . Terapêutica Farmacológica das Dislipidemias

7.1 . Estatinas

7.1.1 . Mecanismo de ação

Através da inibição da enzima HMG-CoA reductase as estatinas inibem a síntese hepática do colesterol. A redução do colesterol intracelular conduz ao aumento da expressão do recetor LDL (rLDL) na superfície dos hepatócitos e a uma maior internalização destas lipoproteínas, reduzindo a concentração plasmática das LDL e de outras lipoproteínas contendo apoB.

7.1.2 . Efeitos lipídicos

7.1.2.1 . Colesterol LDL (C-LDL)

O efeito redutor no C-LDL é dose dependente. Quando se obtém uma redução média \geq a 50% diz-se ser uma terapêutica estatínica de alta intensidade; uma redução de 30-50% corresponde a uma terapêutica de moderada intensidade e quando a redução no C-LDL é $<$ a 30% está-se perante uma terapêutica de baixa intensidade. Há uma variação na resposta às estatinas de indivíduo para indivíduo, sendo essa variação explicada por uma má adesão e por mecanismos genéticos^{37,38,39}. Quando a intensidade terapêutica recomendada não é tolerada, ou não se atinge o alvo desejado, preconiza-se a associação de um outro hipolipemiante não estatínico à dose máxima tolerada da estatina^{40,41}.

7.1.2.2 . Triglicerídeos

As estatinas induzem reduções nos níveis dos triglicerídeos na ordem dos 10-20%, com as estatinas mais potentes conseguindo reduções mais significativas. Este efeito redutor depende dos níveis basais dos triglicerídeos, sendo o mecanismo aparentemente independente do rLDL^{42,43}.

7.1.2.3 . Colesterol HDL (C-HDL)

As estatinas conseguem aumentos discretos no C-HDL, na ordem de 1 a 10%⁴⁴.



7.1.2.4 . Lipoproteína (a) (Lp(a))

O efeito das estatinas a nível da Lp(a) é variável e sem significado^{45,46}.

7.1.3 . Efeitos a nível da doença vascular

O *Cholesterol Treatment Trialists* (CTT), meta-análise que incluiu > 170 000 participantes, de 26 estudos randomizados e controlados, que compararam estatina com placebo, e terapêutica com estatinas mais intensiva ou menos intensiva, detetou uma relação constante e independente da população avaliada, entre a redução de 1 mmol do C-LDL e a redução de 22% dos eventos vasculares (EAM, morte por doença coronária, qualquer AVC e revascularização coronária), de 23% de eventos coronários *major*, de 20% de morte por doença coronária, de 17% de todos os AVC(s) e de 10% da mortalidade total⁴⁷. O benefício encontrado foi menor no primeiro ano, quando comparado com os anos subsequentes, não se verificando nenhum aumento de morte não cardiovascular. A redução absoluta do risco foi menor nos indivíduos em prevenção primária, habitualmente com um menor risco^{48,49}. No idoso, incluindo os que têm mais de 75 anos, apresentam igualmente uma redução dos eventos vasculares com as estatinas⁵⁰. Nos indivíduos com insuficiência cardíaca, e sob terapêutica hemodialítica, as estatinas não se mostraram eficazes na redução de eventos⁵¹⁻⁵⁴.

7.1.4 . Efeitos laterais e interações das estatinas

As estatinas são administradas na sua forma ativa, exceto a lovastatina e a sinvastatina que são pró-drogas. A sua biodisponibilidade é relativamente baixa devido ao efeito de primeira passagem hepática, onde são metabolizadas pelo sistema do citocromo P450, exceto a pravastatina, a rosuvastatina e a pitavastatina que têm vias de metabolização diferente. São fármacos habitualmente bem tolerados, apresentando alguns efeitos secundários a nível do músculo e do metabolismo da glucose.

7.1.4.1 . Efeitos a nível do músculo

A miopatia é o efeito adverso mais frequente das estatinas. A rabdomiólise é a forma mais severa de toxicidade muscular, com dor e necrose muscular, traduzida laboratorialmente por elevação dos níveis séricos da creatina quinase (CK) de 10 a mais de 40 vezes o limite superior da normalidade, com uma frequência de 1 a 3 casos por 100 000^{55,56}. Muito mais frequentes são os chamados '*statin-associated muscle symptoms*' (SAMS), essencialmente traduzidos por mialgias inespecíficas, sem elevação da CK. A frequência destes SAMS varia consoante os estudos, sendo de 10 a 15% nos estudos não randomizados observacionais e praticamente sem significado nos estudos randomizados e cegos⁵⁷⁻⁶⁰. Quando os SAMS estão comprovadamente presentes podem ser tentadas diversas estratégias para os minimizar, desde a redução da dose diária, a mudança para outra estatina e a administração em dias alternados⁶¹.



7.1.4.2 . Efeitos a nível hepático

Níveis moderadamente elevados da alanina aminotransferase (ALT) podem ocorrer em 0,5 a 2% dos indivíduos sob terapêutica com estatinas, não se associando a uma verdadeira toxicidade hepática e não estando indicada a determinação por rotina das aminotransferases nos doentes a fazer estes fármacos⁶².

7.1.4.3 . Aumento do risco de diabetes

Diversos estudos mostraram um aumento consistente e dose-dependente do risco de diabetes associado às estatinas⁶³. O número necessário tratar (NNT) para induzir um caso de diabetes é de 255 durante 4 anos de tratamento e este risco é maior com as doses mais altas das estatinas mais potentes, na presença de fatores de risco para a diabetes e nos idosos⁶⁴⁻⁶⁶. Apesar deste aumento do risco de diabetes o benefício conseguido com as estatinas a nível da doença vascular é largamente compensador⁶⁷.

7.1.4.4 . Aumento do risco de AVC hemorrágico

Estudos observacionais demonstraram um aumento do risco de AVC hemorrágico associado à redução do colesterol, relação encontrada igualmente na meta-análise CTT, mas outros estudos encontraram resultados discordantes relativamente a esta relação⁶⁸. Realça-se o facto do benefício a nível da doença vascular cerebral global ser significativamente superior a este eventual aumento do risco da hemorragia cerebral⁶⁹.

7.1.4.5 . Efeitos a nível renal

Diversos estudos têm demonstrado um aumento na incidência de proteinúria associado a todas as estatinas, em particular às doses elevadas da rosuvastatina (80 mg/dia). Com as doses aprovadas na clínica (< 40 mg/dia), o efeito da rosuvastatina nas proteínas urinárias é semelhante ao das outras estatinas. A proteinúria parece ser devida à reduzida reabsorção tubular e não a uma disfunção glomerular. Nos ensaios clínicos com as estatinas, a incidência de proteinúria não difere da associada ao placebo⁷⁰⁻⁷².



7.1.4.6 . Interações

As estatinas são metabolizadas a nível hepático através do citocromo P450, com exceção da pravastatina, da rosuvastatina e da pitavastatina. Podem existir interações entre estes e outros fármacos metabolizados por este mesmo sistema enzimático (Quadro 4).

Itraconazol	Verapamil	Ciclosporina
Cetoconazol	Diltiazem	Danazol
Posaconazol	Amlodipina	Amiodarona
Eritromicina		Ranolazina
Claritromicina		Sumo de toranja
Telitromicina		Nefazodona
Inibidores protease HIV		Genfibrozil

Quadro 4 - Fármacos com potencial interação com as estatinas.

7.2 . Inibidores da absorção do colesterol - Ezetimiba

7.2.1 . Mecanismo de ação

A ezetimiba, ao bloquear a proteína de transporte *Niemann-Pick C1-like 1* (NPC1L1) a nível da bordadura em escova do intestino, inibe a absorção do colesterol biliar e alimentar. Contrariamente a outros fármacos não interfere com a absorção dos nutrientes e vitaminas lipossolúveis. Ao reduzir o fornecimento de colesterol aos hepatócitos, estes reagem aumentando a expressão dos rLDL(s) com redução do C-LDL sérico.

7.2.2 . Efeitos nos lípidos

Uma meta-análise de estudos randomizados e controlados demonstrou uma redução de 18,5% no C-LDL, de 13% no CT, de 8% nos triglicerídeos e um aumento de 3% no C-HDL com 10 mg/dia de ezetimiba⁷³. Associada às estatinas, a ezetimiba conseguiu reduções adicionais do C-LDL na ordem dos 15 a 20%, comparativamente à monoterapia com estatina. Quando associada às resinas sequestradoras dos ácidos biliares, verificaram-se reduções no C-LDL de 10 a 20%⁷⁴. Também em associação aos inibidores da PCSK9, a ezetimiba conseguiu um efeito adicional no C-LDL⁷⁵.



7.2.3 . Efeitos a nível da doença vascular

No IMPROVE-IT, a associação ezetimiba + sinvastatina, comparativamente à sinvastatina isolada, conseguiu uma redução significativa no C-LDL (55 versus 70 mg/dl) e, mais importante, uma redução igualmente significativa nos eventos, incluindo uma redução de 21% no AVC isquémico⁷⁶. A ezetimiba deve ser utilizada como terapêutica de segunda linha associada às estatinas quando os objetivos terapêuticos não são atingidos com a máxima dose tolerada da estatina ou quando esta não pode ser prescrita⁷⁷.

7.2.4 . Efeitos adversos e interações

A ezetimiba é rapidamente absorvida e metabolicamente transformada na molécula metabolicamente activa, o glucoronido de ezetimiba. Pode ser administrada a qualquer hora do dia, independentemente das refeições, não havendo qualquer necessidade de ajustar as doses relativamente à idade, sexo, raça ou a moderadas graus de insuficiência hepática ou renal. A sua associação a uma estatina não aumenta a incidência de miopatia⁷⁸.

7.3 . Quelantes dos ácidos biliares (QSB)

7.3.1 . Mecanismo de ação

Estes fármacos, ao sequestrar os ácidos biliares a nível do intestino, impedem a sua circulação enterohepática. Existem três QSB, a colestiramina, o colestipol e o colesevelam. Ao reduzir o conteúdo do fígado em ácidos biliares, o hepatócito necessita de sintetizar estes compostos a partir do colesterol, havendo um maior consumo deste a nível celular e um aumento da expressão do rLDL na parede do hepatócito, reduzindo os níveis plasmáticos de C-LDL.

7.3.2 . Efeitos nos lípidos

Os QSB induzem uma redução de cerca de 18 a 25% nos níveis do C-LDL sem efeitos significativos no C-HDL, podendo induzir um aumento dos níveis dos triglicéridos⁷⁹. Para além destes efeitos lipídicos, o colesevelam, que não está disponível em Portugal, pode igualmente reduzir os níveis da glicose nas hiperglicemias⁸⁰.



7.3.3 . Efeitos a nível da doença vascular

Ao reduzir o C-LDL, os QSB demonstraram uma redução dos eventos vasculares em indivíduos hipercolesterolemicos. A redução dos eventos foi proporcional à redução do C-LDL^{81,82}.

7.3.4 . Efeitos adversos e interações

Os principais efeitos adversos dos QSB são a nível gastrointestinal (flatulência, obstipação, dispepsia e náuseas). Estes efeitos adversos podem ser parcialmente reduzidos com o aumento progressivo das doses. Devido ao seu mecanismo de ação, estes fármacos podem interferir com a absorção de outras moléculas, incluindo fármacos e vitaminas lipossolúveis. Para obviar este efeito, os QSB devem ser ingeridos 4 h antes ou 1 h após os outros fármacos. Como dito anteriormente, podem induzir elevação dos níveis dos triglicéridos. O colesevelam terá menos efeitos secundários do que os outros QSB, não interferindo com a absorção de outros fármacos, incluindo as estatinas⁸³.

7.4 . Inibidores da pró-proteína convertase subtilisina/ quexina de tipo 9 (PCSK9)

7.4.1 . Mecanismo de ação

Uma elevada concentração / ou função da PCSK9 plasmática inibe a expressão do rLDL, com o consequente aumento dos níveis do C-LDL. Presentemente estão disponíveis dois anticorpos anti-PCSK9, o evolocumab e o alirocumab. Atendendo ao aumento de PCSK9 induzida pelas estatinas, a maior eficácia destes inibidores da PCSK9 verifica-se quando em associação com as estatinas⁸⁴.

7.4.2 . Efeitos nos Lípidos

7.4.2.1 . C-LDL

O evolocumab e o alirocumab em associação a outros hipolipemiantes ou isoladamente induzem reduções à volta de 60% no C-LDL. Estes fármacos, em associação às estatinas em alta dose, reduzem o C-LDL em 46-73%, em comparação com placebo, e em 30% quando comparados com a ezetimiba. Os inibidores da PCSK9 são eficazes sempre que se verifica expressão dos rLDL no fígado, como no caso da hipercolesterolemia familiar heterozigótica (HFHe) e na própria forma homozigótica (HFHo) se houver expressão residual dos rLDL. Se houver deficiência absoluta destes receptores não haverá qualquer ação por parte dos inibidores da PCSK9⁸⁵.

7.4.2.2 . Triglicerídeos

Em ensaios de fase II, o evolocumab e o alirocumab reduziram os níveis séricos dos triglicerídeos em 26% e aumentaram os níveis do C-HDL e da ApoA1 em 9 e 4%, respetivamente^{86,87}.

7.4.2.3 . Lipoproteína (a)

Estudos de fase II demonstraram uma redução dos níveis séricos da Lp(a) na ordem dos 30 a 40%. O mecanismo parece ser independente do rLDL, faltando verificar os eventuais efeitos desta redução a nível dos eventos^{88,89}.

7.4.3 . Efeitos a nível da morbilidade e mortalidade cardiovascular

O estudo *Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk* (FOURIER) incluiu 27 564 indivíduos com doença cardiovascular aterosclerótica, C-LDL superior ou igual a 70 mg/dl e sob terapêutica com estatinas. O evolocumab, para além de reduzir o C-LDL para valores médios de 30 mg/dl, reduziu significativamente o *endpoint* primário composto de morte cardiovascular, EAM, AVC, hospitalização por angina *pectoris* ou revascularização coronária em 15%. Tal como acontece com as estatinas, a redução de eventos foi superior depois do primeiro ano de tratamento⁹⁰. No outro estudo com inibidores da PCSK9, o *Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab* (ODYSSEY Outcomes) foram incluídos 18 924 indivíduos após hospitalização por EAM ou angina instável e com C-LDL superior ou igual a 70 mg/dl e sob terapêutica com estatinas. O alirocumab reduziu significativamente o C-LDL para valores médios de 48 mg/dl e o *endpoint* composto de morte por doença cardíaca coronária, EAM não fatal, AVC isquémico ou angina instável requerendo hospitalização em 15%⁹¹.



7.4.4 . Interações e efeitos adversos

Os efeitos adversos mais frequentemente relatados são o prurido a nível do local da administração e os sintomas *flu-like*⁹². Embora alguns estudos tenham sugerido perturbações cognitivas associadas aos inibidores da PCSK9⁹³, o *EBBINGHAUS trial*, desenhado especificamente para avaliar eventuais alterações cognitivas, demonstrou não haver qualquer deterioração destas funções associadas à terapêutica com inibidores da PCSK9, resultados corroborados pelo *FOURIER* e pelo *ODYSSEY*⁹⁴. Relativamente à ocorrência de anticorpos anti inibidores da PCSK9, atendendo a que o evolocumab e o alirocumab são moléculas totalmente humanas, com baixa antigenicidade, a formação de anticorpos é pouco provável. O mesmo não acontece com o bococizumab, um anticorpo humanizado que induziu a formação de quantidades significativas de anticorpos, com inibição da ação terapêutica a nível do C-LDL⁹⁵.

7.5 . Fibratos

7.5.1 . Mecanismo de ação

Estes fármacos interferem no metabolismo lipídico através da sua ação como agonistas dos perixissomas- α (PPAR- α).

7.5.2 . Efeitos lipídicos

As alterações lipídicas associadas à terapêutica com os derivados do ácido fibríco compreendem reduções na ordem dos 50% nos triglicerídeos, até 20% no C-LDL (pode verificar-se um aumento paradoxal do C-LDL nas grandes hipertrigliceridemias) e uma elevação até 20% do C-HDL, dependendo estas alterações dos níveis basais dos lípidos⁹⁶. Em diabéticos sem hipertrigliceridemia, os efeitos dos fibratos são substancialmente inferiores, cerca de 5% no aumento do C-HDL e 20% na redução dos triglicerídeos^{97,98}.



7.5.3 . Efeitos a nível da morbilidade e mortalidade cardiovascular

Diversos ensaios clínicos avaliaram o efeito dos fibratos na incidência da doença vascular: o *Helsinki Heart Study* (HHS), o *Veterans Affairs High Density Lipoprotein Intervention Trial* (VA-HIT), o *Bezafibrate Infarction Prevention* (BIP), o *Lower Extremity Arterial Disease Event Reduction* (LEADER), o *Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes* (FIELD), e o *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD) sendo que, neste último, o fenofibrato foi associado a uma estatina. Apenas o HHS mostrou uma significativa redução dos eventos com o fibrato (gemfibrozil). Na maioria dos outros estudos os resultados foram decepcionantes, mas no ACCORD houve redução de eventos nos indivíduos que apresentavam inicialmente elevados valores de triglicéridos e baixos níveis de C-HDL^{99,100}. Um estudo ainda a decorrer, o *Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides IN PatiENts With DiabeTes* (PROMINENT), procura avaliar o efeito em termos de eventos vasculares de um novo fibrato, o pemafibrato, numa população de 10 000 indivíduos diabéticos com altos níveis de triglicéridos e baixos valores de C-HDL¹⁰¹.

7.5.4 . Interações e efeitos adversos

Os fibratos são de uma maneira geral bem tolerados apresentando como efeitos secundários mais descritos a miopatia, a elevação das enzimas hepáticas e a litíase biliar. O risco de miopatia é aumentado pela associação às estatinas, particularmente o gemfibrozil que não deve por isso ser utilizado em associação a estes hipolipemiantes. Esta interação é devida à inibição por parte do gemfibrozil do metabolismo das estatinas através da glucuronidação, induzindo um aumento da concentração sérica destes fármacos. Por não interferir com este mecanismo de glucuronidação, o fenofibrato deverá ser o fibrato de eleição para associação a uma estatina¹⁰². Com a utilização destes fármacos pode ser observado aumento dos níveis da creatinina e da homocisteína, efeito completamente revertido pela suspensão do fármaco, não sendo aparentemente resultante de qualquer toxicidade renal¹⁰³. Um discreto aumento do risco de pancreatite aguda está associado à terapêutica com fibratos, assim como níveis séricos elevados de homocisteína^{104,105}. Este aumento da homocisteína poderá contrariar os previsíveis efeitos protetores do aumento do C- HDL e da ApoA1.

7.6 . Ácidos Gordos n-3 (AG n-3)

7.6.1 . Mecanismo de ação

Os ácidos eicosapentaenóico e docosahexanóico, quando usados em doses farmacológicas, reduzem os níveis séricos dos triglicerídeos, muito provavelmente através da interação com os recetores PPAR- α redução da secreção da ApoB.

7.6.2 . Efeitos nos lípidos

A ação dos AG n-3 a nível dos lípidos, nas doses de 2 a 4 g/dia, é significativa apenas nos triglicerídeos, com reduções que podem chegar aos 45%¹⁰⁶⁻¹⁰⁹.

7.6.3 . Efeitos a nível da morbidade e mortalidade cardiovascular

Numa meta-análise que incluiu 112 059 indivíduos não se demonstrou qualquer efeito dos AG n-3 na incidência da doença cardiovascular nem na mortalidade global, com apenas discreta redução da doença coronária¹¹⁰. Também em 15 480 diabéticos sem doença cardiovascular, os AG n-3 não se mostraram superiores ao placebo na redução dos eventos vasculares¹¹¹. Na maioria dos estudos com AG n-3 foram utilizadas doses diárias inferiores às necessárias para reduzir os níveis dos triglicerídeos (> 2g/dia). Mais recentemente no *Reduction of Cardiovascular Events with EPA-Intervention Trial* (REDUCE-IT), que incluiu 8000 hipertrigliceridémicos com vários fatores de risco cardiovascular e doença cardiovascular e/ou diabetes, sob terapêutica com estatina, o etil eicosapentaenóico na dose de 2 g, 2 vezes ao dia, reduziu em 25% o risco relativo dos MACE¹¹². Os resultados do *Outcomes Study to Assess Statin Residual Risk Reduction with EpaNova in High CV Risk Patients with Hypertriglyceridemia* (STRENGTH) realizado em doentes com hipertrigliceridemia e medicados já com estatinas. Nos doentes tratados com estatina com alto risco cardiovascular, a adição de AG omega-3, em comparação com óleo de milho, não alcançou nenhum benefício significativo em termos de um composto de eventos cardiovasculares *major*¹¹³.

7.6.4 . Interações e efeitos adversos

Os AG n-3 são habitualmente bem tolerados, sendo os efeitos secundários mais frequentes a nível do tubo digestivo. Devido aos seus efeitos antitrombóticos, a associação a antiagregantes plaquetares pode aumentar o risco de hemorragia. Num estudo recente, um alto consumo dietético de AG n-3 esteve associado ao aumento do risco de cancro da próstata¹¹⁴.



7.7 . Lomitapida

7.7.1 . Mecanismo de ação

A lomitapida é uma molécula inibidora da proteína microsomal da transferência de triglicéridos (MTP). Esta proteína tem um papel crucial na transferência dos triglicéridos e dos fosfolípidos do retículo endoplasmático para a ApoB, etapa essencial na formação das VLDL no hepatócito e das quilomicras no enterócito.

7.7.2 . Efeitos nos lípidos

Este fármaco administrado por via oral é utilizado no tratamento da Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica (HFHo). Associada às estatinas, com ou sem LDL aferese, a lomitapida conseguiu reduções adicionais no C-LDL na ordem dos 50%. Desconhece-se ainda se estes efeitos a nível do C-LDL se traduzem em redução de eventos¹¹⁵.

7.7.3 . Interações e efeitos adversos

A lomitapida induz um aumento dos níveis das aminotransferases em provável relação com esteatose, obrigando à monitorização da enzimologia hepática durante a sua utilização.

7.8 . Mipomersen

O mipomersen é um oligonucleótido capaz de se ligar ao RNA mensageiro da ApoB-100 e de inibir a síntese das lipoproteínas que contêm esta apoproteína, tal como as LDL e a Lp(a). É um fármaco com indicação no tratamento da HFHo, não aprovado pela agência europeia do medicamento devido à sua toxicidade hepática^{116,117}.

7.9 . Inclisiran

É um siRNA de dupla cadeia, conjugado com um complexo ternário de N-acetilgalactosamina, que inibe a produção da PCSK9, ao ativar a clivagem do respetivo mRNA. Nos ensaios de fase 3 demonstrou reduzir o C-LDL até 50%, de forma consistente e duradoura. Inclisiran é administrado por via sc, duas vezes por ano, por um profissional de saúde. Já foi aprovado pela EMA e está a decorrer o ensaio clínico que avalia o efeito de Inclisiran na redução de eventos *major* cardiovasculares¹¹⁹.

7.10 . Ácido Bempedoico

É uma pequena molécula inibidora da síntese do colesterol, atuando a montante das estatinas, a nível da ATP citrato liase. Tal como as estatinas, ele aumenta a expressão do rLDL¹²⁰. É um pró fármaco unicamente ativado a nível hepático pelo que os efeitos secundários musculares não são observados. Reduz significativamente o C-LDL em associação às estatinas, ao ezetimiba ou isoladamente, mostrando-se seguro e bem tolerado¹²¹⁻¹²³. Aguarda-se o resultado do *CLEAR Outcomes*, realizado em doentes intolerantes às estatinas, em que o *endpoint* primário é um composto de morte cardiovascular, EAM, AVC ou revascularização coronária¹²⁴.



8 . Abordagem das Dislipidemias

Como súmula final, reproduzimos dois quadros adaptados e um algoritmo (fig. 1) com as orientações para a terapêutica das dislipidemias, incluídos nas Recomendações para o tratamento de dislipidemias: modificação dos lípidos para redução de risco, da ESC/EAS, de 2019 (Quadro 5).

Recomendação	Classe	Nível
Recomendação de prescrição de estatina de alta intensidade até atingir objetivos terapêuticos em função do risco do doente	I	A
Se objetivos não são atingidos com a dose máxima de estatina associar ezetimiba	I	B
Para doentes em prevenção primária de muito alto risco, mas sem HF, se objetivos do C-LDL não forem atingidos com a dose máxima tolerada de estatina associada a ezetimiba, recomendado associar inibidor da PCSK9	IIb	C
Para doentes em prevenção secundária de muito alto risco, não atingindo os objetivos do C-LDL com a dose máxima tolerada de estatina associada a ezetimiba, recomendado associar inibidor da PCSK9	I	A
Para doentes com HF de muito alto risco (com DCVA ou com fator de risco <i>major</i>) que não atingiram os objetivos com a dose de estatina maximamente tolerada e ezetimiba, associar inibidor da PCSK9	I	C
Se não existe tolerância com tratamento com qualquer dose de estatina (mesmo após reavaliação) considerar usar ezetimiba	IIa	C
Se não existe tolerância com tratamento com qualquer dose de estatina (mesmo após reavaliação) usar ezetimiba associado a inibidor da PCSK9	IIb	C
Se objetivo não conseguido, usar combinação com sequestrador dos ácidos biliares	IIb	C

Quadro 5 - Terapêutica dos elevados níveis de colesterol.

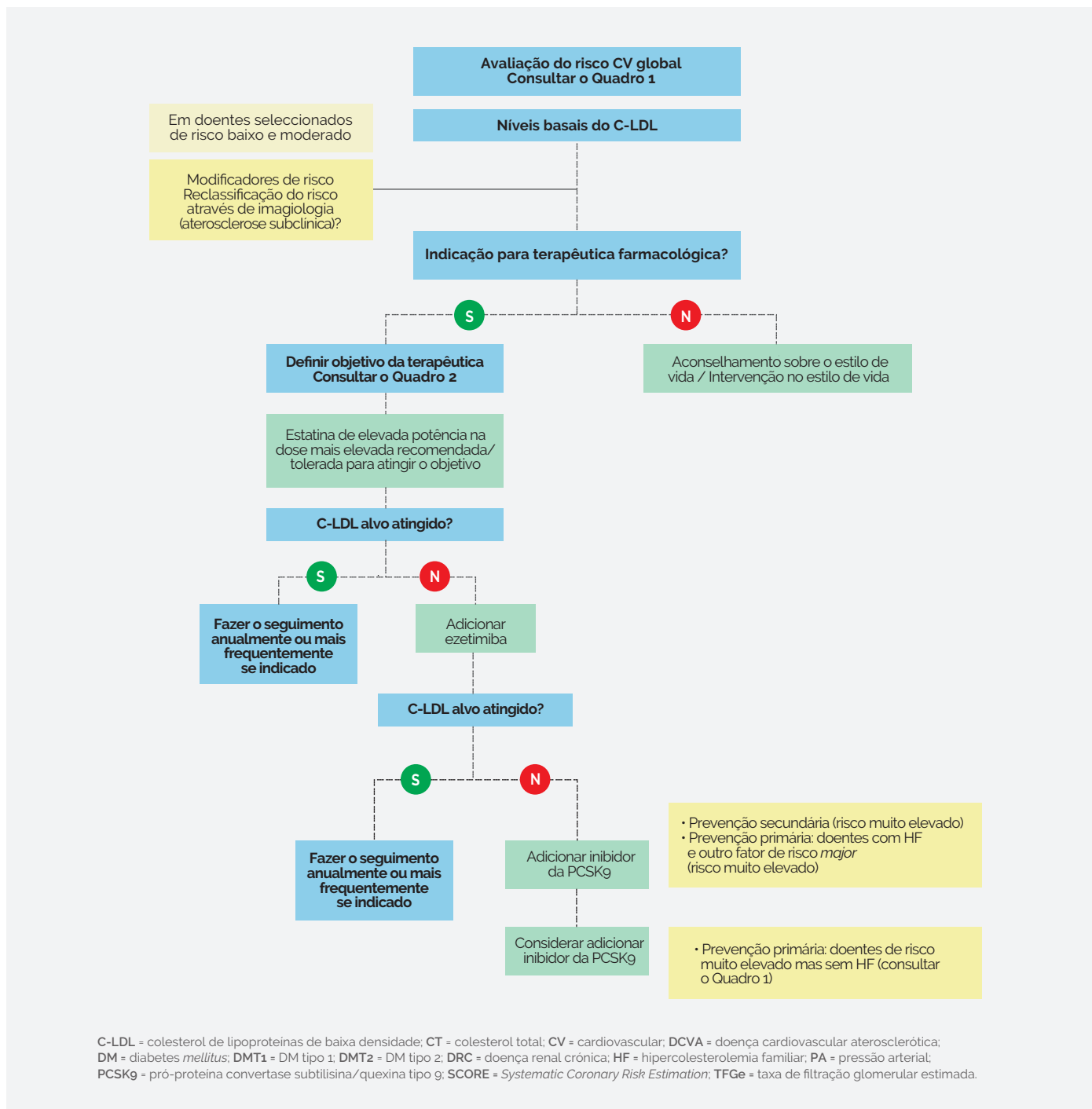


Figura 1 - Algoritmo de avaliação de doentes de risco cardiovascular (2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS))



Recomendação	Classe	Nível
Tratamento com estatinas recomendado como 1ª escolha para redução de risco de DCV em doentes de alto risco com hipertrigliceridemia (TG > 200mg/dl (2,3mmol/l)	I	B
Nos doentes de alto risco (ou superior) com níveis de TG entre 135-499mg/dl (1,5-5,6mmol/l) apesar de tratamento com estatina, considerar associação com PUFA n-3 (etil eicosapentaenóico 2x2g/dia)	IIa	B
Em prevenção primária, com objetivo de C-LDL atingido, mas com TG >200mg/dl (>2,3mmol/l), pode ser considerado uso de fenofibrato e bezafibrato em combinação com estatinas	IIb	B
Para doentes de muito alto risco que atingiram os objetivos com C-LDL, com TG >200mg/dl (>2,3mmol/L), pode ser considerado uso de fenofibrato e bezafibrato, em combinação com estatinas	IIb	C

Quadro 6 - Terapêutica dos elevados níveis de triglicerídeos.



Bibliografia

1. Santos P The Role of Cardiovascular Risk Assessment in Preventive Medicine: A Perspective from Portugal Primary Health-Care Cardiovascular Risk Assessment Hindawi. *Journal of Environmental and Public Health*. Volume 2020, Article ID 1639634
2. Chen M, Li Y, Sun Q, Pan A, Manson JE, Rexrode KM, Willett WC, Rimm EB, Hu FB. Dairy fat and risk of cardiovascular disease in 3 cohorts of US adults. *Am J Clin Nutr* 2016;104:1209–121
3. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventós RM, Serra-Majem L, Pintó X, Basora J, Muñoz MA, Sorlí JV, Martínez JA, Martínez-González MA. Retraction and republication: primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2018;378:2441–2442
4. Mensink RP, Zock PL, Kester AD, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2003;77: 1146–1155.
5. Micha R, Khatibzadeh S, Shi P, Fahimi S, Lim S, Andrews KG, Engell RE, Powles J, Ezzati M, Mozaffarian D; Global Burden of Diseases Nutrition and Chronic Diseases Expert Group NutriCoDE. Global, regional, and national consumption levels of dietary fats and oils in 1990 and 2010: a systematic analysis including 266 country-specific nutrition surveys. *BMJ* 2014;348:g2272.
6. Liu S, Manson JE, Stampfer MJ, Holmes MD, Hu FB, Hankinson SE, Willett WC. Dietary glycemic load assessed by food-frequency questionnaire in relation to plasma high-density-lipoprotein cholesterol and fasting plasma triacylglycerols in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2001; 73:560–566.
7. De Natale C, Annuzzi G, Bozzetto L, Mazzarella R, Costabile G, Ciano O, Riccardi G, Rivellese AA. Effects of a plant-based high-carbohydrate/high-fiber diet versus high-monounsaturated fat/low-carbohydrate diet on postprandial lipids in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2009;32:2168–2173.
8. Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL, Griffen SC, Bremer AA, Graham JL, Hatcher B, Cox CL, Dyachenko A, Zhang W, McGahan JP, Seibert A, Krauss RM, Chiu S, Schaefer EJ, Ai M, Otokoza S, Nakajima K, Nakano T, Beyens C, Hellerstein MK, Berglund L, Havel PJ. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *J Clin Invest* 2009;119:1322–1334.
9. Taskinen MR, Soderlund S, Bogl LH, Hakkarainen A, Matikainen N, Pietilainen KH, Rasanen S, Lundbom N, Bjornson E, Eliasson B, Mancina RM, Romeo S, Almeras N, Pepa GD, Vetrani C, Prinster A, Annuzzi G, Rivellese A, Despres JP, Boren J. Adverse effects of fructose on cardiometabolic risk factors and hepatic lipid metabolism in subjects with abdominal obesity. *J Intern Med* 2017; 282:187–201.
10. Stanhope KL, Medici V, Bremer AA, Lee V, Lam HD, Nunez MV, Chen GX, Keim NL, Havel PJ. A dose-response study of consuming high-fructose corn syrup-sweetened beverages on lipid/lipoprotein risk factors for cardiovascular disease in young adults. *Am J Clin Nutr* 2015;101:1144–1154.
11. Taskinen MR, Soderlund S, Bogl LH, Hakkarainen A, Matikainen N, Pietilainen KH, Rasanen S, Lundbom N, Bjornson E, Eliasson B, Mancina RM, Romeo S, Almeras N, Pepa GD, Vetrani C, Prinster A, Annuzzi G, Rivellese A, Despres JP, Boren J. Adverse effects of fructose on cardiometabolic risk factors and hepatic lipid metabolism in subjects with abdominal obesity. *J Intern Med* 2017;282:187–201.
12. Harris WS, Mozaffarian D, Rimm E, Kris-Etherton P, Rudel LL, Appel LJ, Engler MM, Engler MB, Sacks F. Omega-6 fatty acids and risk for cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Nutrition Subcommittee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2009;119:902–907
13. Mozaffarian D, Lemaitre RN, King IB, Song X, Huang H, Sacks FM, Rimm EB, Wang M, Siscovick DS. Plasma phospholipid long-chain omega-3 fatty acids and total and cause-specific mortality in older adults: a cohort study. *Ann Intern Med* 2013;158:515–525.
14. Riccardi G, Vaccaro O, Costabile G, Rivellese AA. How well can we control dyslipidemias through lifestyle modifications? *Curr Cardiol Rep* 2016;18:66.

Bibliografia

15. Poli A, Marangoni F, Paoletti R, Mannarino E, Lupattelli G, Notarbartolo A, Aureli P, Bernini F, Cicero A, Gaddi A, Catapano A, Cricelli C, Gattone M, Marrocco W, Porrini M, Stella R, Vanotti A, Volpe M, Volpe R, Cannella C, Pinto A, Del Toma E, La Vecchia C, Tavani A, Manzato E, Riccardi G, Sirtori C, Zamboni A; Nutrition Foundation of Italy. Non-pharmacological control of plasma cholesterol levels. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008; 18: S1–S16.
16. Kelishadi R, Mansourian M, Heidari-Beni M. Association of fructose consumption and components of metabolic syndrome in human studies: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition* 2014;30: 503–510.
17. Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL, Griffen SC, Bremer AA, Graham JL, Hatcher B, Cox CL, Dyachenko A, Zhang W, McGahan JP, Seibert A, Krauss RM, Chiu S, Schaefer EJ, Ai M, Otokozawa S, Nakajima K, Nakano T, Beysen C, Hellerstein MK, Berglund L, Havel PJ. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *J Clin Invest* 2009;119:1322–1334.
18. Global Burden of Disease 2016 Alcohol Collaborators. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2018; 392: 1015–1035.
19. Musa-Veloso K, Poon TH, Elliot JA, Chung C. A comparison of the LDL-cholesterol lowering efficacy of plant stanols and plant sterols over a continuous dose range: results of a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2011; 85: 9–28.
20. Gylling H, Plat J, Turley S, Ginsberg HN, Ellegård L, Jessup W, Jones PJ, Lütjohann D, Maerz W, Masana L, Silbernagel G, Staels B, Borén J, Catapano AL, De Backer G, Deanfield J, Descamps OS, Kovanen PT, Riccardi G, Tokgözoğlu L, Chapman MJ; European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Phytosterols. Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2014; 232: 346–360.
21. Lu Z, Kou W, Du B, Wu Y, Zhao S, Brusco OA, Morgan JM, Capuzzi DM, Chinese Coronary Secondary Prevention Study Group, Li S. Effect of Xuezhikang, an extract from red yeast Chinese rice, on coronary events in a Chinese population with previous myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2008; 101:1689–1693.
22. Hartley L, May MD, Loveman E, Colquitt JL, Rees K. Dietary fibre for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;1: CD011472.
23. Pirro M, Vetrani C, Bianchi C, Mannarino MR, Bernini F, Rivellese AA. Joint position statement on “Nutraceuticals for the treatment of hypercholesterolemia” of the Italian Society of Diabetology (SID) and of the Italian Society for the Study of Arteriosclerosis (SISA). *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2017; 27: 2–17.
24. Dewell A, Hollenbeck PL, Hollenbeck CB. Clinical review: a critical evaluation of the role of soy protein and isoflavone supplementation in the control of plasma cholesterol concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 772–780.
25. Reiner Z, Tedeschi-Reiner E, Romic Z. Effects of rice policosanols on serum lipoproteins, homocysteine, fibrinogen and C-reactive protein in hypercholesterolaemic patients. *Clin Drug Investig* 2005; 25: 701–707.
26. Lan J, Zhao Y, Dong F, Yan Z, Zheng W, Fan J, Sun G. Meta-analysis of the effect and safety of berberine in the treatment of type 2 diabetes mellitus, hyperlipemia and hypertension. *J Ethnopharmacol* 2015; 161: 69–81.
27. Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu JHY, Appel LJ, Creager MA, Kris-Etherton PM, Miller M, Rimm EB, Rudel LL, Robinson JG, Stone NJ, Van Horn LV; American Heart Association. Dietary fats and cardiovascular disease: a presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2017; 136: e1–e23.
28. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, Doyle RT Jr, Juliano RA, Jiao L, Granowitz C, Tardif JC, Ballantyne CM; REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019; 380:11–22.
29. Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, Del Mar C. Exercise for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:CD003817.

Bibliografia

- 30.** Huffman KM, Hawk VH, Henes ST, Ocampo CI, Orenduff MC, Slentz CA, Johnson JL, Houmard JA, Samsa GP, Kraus WE, Bales CW. Exercise effects on lipids in persons with varying dietary patterns—does diet matter if they exercise? Responses in studies of a targeted risk reduction intervention through defined exercise I. *Am Heart J* 2012; 164:117–124.
- 31.** Brien SE, Ronksley PE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of interventional studies. *BMJ* 2011;342:d636.
- 32.** Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stampfer MJ. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ* 1999; 319:1523–1528.
- 33.** Zomer E, Gurusamy K, Leach R, Trimmer C, Lobstein T, Morris S, James WP, Finer N. Interventions that cause weight loss and the impact on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2016;17:1001–1011.
- 34.** Batsis JA, Gill LE, Masutani RK, Adachi-Mejia AM, Blunt HB, Bagley PJ, Lopez-Jimenez F, Bartels SJ. Weight loss interventions in older adults with obesity: a systematic review of randomized controlled trials since 2005. *J Am Geriatr Soc* 2017;65:257–268.
- 35.** Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, Knetzger KJ, Wharton MB, McCartney JS, Bales CW, Henes S, Samsa GP, Otvos JD, Kulkarni KR, Slentz CA. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 2002; 347:1483–1492.
- 36.** Maeda K, Noguchi Y, Fukui T. The effects of cessation from cigarette smoking on the lipid and lipoprotein profiles: a meta-analysis. *Prev Med* 2003;37:283–290.
- 37.** Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarencu P, Pedersen TR, LaRosa JC, Waters DD, DeMicco DA, Simes RJ, Keech AC, Colquhoun D, Hitman GA, Betteridge DJ, Clearfield MB, Downs JR, Colhoun HM, Gotto AM Jr, Ridker PM, Grundy SM, Kastelein JJ. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 485–494.
- 38.** Chasman DI, Giulianini F, MacFadyen J, Barratt BJ, Nyberg F, Ridker PM. Genetic determinants of statin-induced low-density lipoprotein cholesterol reduction: the Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) trial. *Circ Cardiovasc Genet* 2012; 5: 257–264.
- 39.** Reiner Z. Resistance and intolerance to statins. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014; 24: 1057–1066.
- 40.** Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, Guyton JR, Bergeron J, Zieve FJ, Bruckert E, Jacobson TA, Kopecky SL, Baccara-Dinet MT, Du Y, Pordy R, Gipe DA, ODYSSEY ALTERNATIVE Investigators. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol* 2015;9: 758–769.
- 41.** Stroses E, Colquhoun D, Sullivan D, Civeira F, Rosenson RS, Watts GF, Bruckert E, Cho L, Dent R, Knusel B, Xue A, Scott R, Wasserman SM, Rocco M; GAUSS-2 Investigators. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2541–2548.
- 42.** Reiner Z. Managing the residual cardiovascular disease risk associated with HDL-cholesterol and triglycerides in statin-treated patients: a clinical update. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013;23:799–807.
- 43.** Sharma A, Joshi PH, Rinehart S, Thakker KM, Lele A, Voros S. Baseline very low-density lipoprotein cholesterol is associated with the magnitude of triglyceride lowering on statins, fenofibrate, or their combination in patients with mixed dyslipidemia. *J Cardiovasc Transl Res* 2014;7:465–474.
- 44.** Barter PJ, Brandrup-Wognsen G, Palmer MK, Nicholls SJ. Effect of statins on HDL-C: a complex process unrelated to changes in LDL-C: analysis of the VOYAGER Database. *J Lipid Res* 2010;51:1546–1553.
- 45.** Tsimikas S, Witztum JL, Miller ER, Sasiela WJ, Szarek M, Olsson AG, Schwartz GG; Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. High-dose atorvastatin reduces total plasma levels of oxidized phospholipids and immune complexes present on apolipoprotein B-100 in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL trial. *Circulation* 2004;110:1406–1412.

Bibliografia

- 46.** Khera AV, Everett BM, Caulfield MP, Hantash FM, Wohlgenuth J, Ridker PM, Mora S. Lipoprotein(a) concentrations, rosuvastatin therapy, and residual vascular risk: an analysis from the JUPITER Trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). *Circulation* 2014;129:635–642.
- 47.** Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra 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* 2010;376:1670–1681.
- 48.** Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, 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* 2012;380:581–590.
- 49.** Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, Herrington WG, Emberson J, Mihaylova B, Blackwell L, Reith C, Solbu MD, Mark PB, Fellstrom B, Jardine AG, Wanner C, Holdaas H, Fulcher J, Haynes R, Landray MJ, Keech A, Simes J, Collins R, Baigent C. Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:829–839.
- 50.** Cholesterol Treatment Trialists C. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet* 2019;393:407–415.
- 51.** Rogers JK, Jhund PS, Perez AC, Bohm M, Cleland JG, Gullestad L, Kjekshus J, van Veldhuisen DJ, Wikstrand J, Wedel H, McMurray JJ, Pocock SJ. Effect of rosuvastatin on repeat heart failure hospitalizations: the CORONA Trial (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure). *JACC Heart Fail* 2014;2:289–297.
- 52.** Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioni R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G; GISSI-HF Investigator. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1231–1239.
- 53.** Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, Ritz E; German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:238–248.
- 54.** Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, Chae DW, Chevaile A, Cobbe SM, Gronhagen-Riska C, De Lima JJ, Lins R, Mayer G, McMahon AW, Parving HH, Remuzzi G, Samuelsson O, Sonkodi S, Sci D, Süleymanlar G, Tsakiris D, Tesar V, Todorov V, Wiecek A, Wüthrich RP, Gottlow M, Johnsson E, Zannad F; AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;360:1395–1407.
- 55.** Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, Roden M, Stein E, Tokgozoglu L, Nordestgaard BG, Bruckert E, De Backer G, Krauss RM, Laufs U, Santos RD, Hegele RA, Hovingh GK, Leiter LA, Mach F, Marz W, Newman CB, Wiklund O, Jacobson TA, Catapano AL, Chapman MJ, Ginsberg HN; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy—European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J* 2015; 36:1012–1022.
- 56.** Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006; 97:52C–60C.
- 57.** Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Begaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients—the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005;19:403–414.
- 58.** Gupta A, Thompson D, Whitehouse A, Collier T, Dahlof B, Poulter N, Collins R, Sever P; ASCOT Investigators. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension phase. *Lancet* 2017; 389:2473–2481.

Bibliografia

59. Finegold JA, Manisty CH, Goldacre B, Barron AJ, Francis DP. What proportion of symptomatic side effects in patients taking statins are genuinely caused by the drug? Systematic review of randomized placebo-controlled trials to aid individual patient choice. *Eur J Prev Cardiol* 2014; 21: 464–474.
60. Naci H, Brughts J, Ades T. Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246955 participants from 135 randomized, controlled trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013; 6:390–399.
61. Keating AJ, Campbell KB, Guyton JR. Intermittent nondaily dosing strategies in patients with previous statin-induced myopathy. *Ann Pharmacother* 2013; 47: 398–404.
62. Marcum ZA, Vande Griend JP, Linnebur SA. FDA drug safety communications: a narrative review and clinical considerations for older adults. *Am J Geriatr Pharmacother* 2012;10:264–271.
63. Mach F, Ray KK, Wiklund O, Corsini A, Catapano AL, Bruckert E, De Backer G, Hegele RA, Hovingh GK, Jacobson TA, Krauss RM, Laufs U, Leiter LA, Marz W, Nordestgaard BG, Raal FJ, Roden M, Santos RD, Stein EA, Stroes ES, Thompson PD, Tokgozoglu L, Vladutiu GD, Gencer B, Stock JK, Ginsberg HN, Chapman MJ; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence - focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. *Eur Heart J* 2018;39:2526–2539.
64. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, Seshasai SR, McMurray JJ, Freeman DJ, Jukema JW, Macfarlane PW, Packard CJ, Stott DJ, Westendorp RG, Shepherd J, Davis BR, Pressel SL, Marchioli R, Marfisi RM, Maggioni AP, Tavazzi L, Tognoni G, Kjekshus J, Pedersen TR, Cook TJ, Gotto AM, Clearfield MB, Downs JR, Nakamura H, Ohashi Y, Mizuno K, Ray KK, Ford I. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010;375:735–742.
65. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, DeMicco DA, Barter P, Cannon CP, Sabatine MS, Braunwald E, Kastelein JJ, de Lemos JA, Blazing MA, Pedersen TR, Tikkanen MJ, Sattar N, Ray KK. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011;305:2556–2564.
66. Waters DD, Ho JE, Boekholdt SM, DeMicco DA, Kastelein JJ, Messig M, Breazna A, Pedersen TR. Cardiovascular event reduction versus new-onset diabetes during atorvastatin therapy: effect of baseline risk factors for diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:148–152.
67. Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, Blumenthal R, Danesh J, Smith GD, DeMets D, Evans S, Law M, MacMahon S, Martin S, Neal B, Poulter N, Preiss D, Ridker P, Roberts I, Rodgers A, Sandercock P, Schulz K, Sever P, Simes J, Smeeth L, Wald N, Yusuf S, Peto R. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016;388:2532–2561.
68. McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke* 2012;43:2149–2156.
69. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra 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* 2010 ;376:1670–1681.
70. Agarwal R. Effects of statins on renal function. *Am J Cardiol* 2006; 97:748–755.
71. Sidaway JE, Davidson RG, McTaggart F, Orton TC, Scott RC, Smith GJ, Brunskill NJ. Inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase reduce receptor-mediated endocytosis in opossum kidney cells. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2258–2265.
72. Davidson MH. Rosuvastatin safety: lessons from the FDA review and post-approval surveillance. *Expert Opin Drug Saf* 2004;3:547–557.
73. Pandor A, Ara RM, Tumor I, Wilkinson AJ, Paisley S, Duenas A, Durrington PN, Chilcott J. Ezetimibe monotherapy for cholesterol lowering in 2,722 people: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Intern Med* 2009;265:568–580.

Bibliografia

74. Jones MR, Nwose OM. Role of colesevelam in combination lipid-lowering therapy. *Am J Cardiovasc Drugs* 2013;13:315–323.
75. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, Rosenson RS, Lehman SJ, Sattar N, Preiss D, Bruckert E, Ceska R, Lepor N, Ballantyne CM, Gouni-Berthold I, Elliott M, Brennan DM, Wasserman SM, Somaratne R, Scott R, Stein EA; Gauss-3 Investigators. Efficacy and tolerability of evolocumab vs ezetimibe in patients with muscle-related statin intolerance: the GAUSS-3 randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315:1580–1590.
76. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tershakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387–2397.
77. Koskinas KC, Siontis GCM, Piccolo R, Mavridis D, Raber L, Mach F, Windecker S. Effect of statins and non-statin LDL-lowering medications on cardiovascular outcomes in secondary prevention: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2018;39:1172–1180.
78. Phan BA, Dayspring TD, Toth PP. Ezetimibe therapy: mechanism of action and clinical update. *Vasc Health Risk Manag* 2012;8:415–427.
79. Mazidi M, Rezaie P, Karimi E, Kengne AP. The effects of bile acid sequestrants on lipid profile and blood glucose concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2017;227:850–857.
80. Ooi CP, Loke SC. Colesevelam for type 2 diabetes mellitus: an abridged Cochrane review. *Diabet Med* 2014;31:2–14.
81. The Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984;251(3):351–64.
82. The Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial. Results of 6 years of post-trial follow-up. The Lipid Research Clinics Investigators. *Arch Intern Med* 1992;152:1399–1410.
83. He L, Wickremasingha P, Lee J, Tao B, Mendell-Harary J, Walker J, Wight D. Lack of effect of colesevelam HCl on the single-dose pharmacokinetics of aspirin, atenolol, enalapril, phenytoin, rosiglitazone, and sitagliptin. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;104:401–409.
84. Nozue T. Lipid lowering therapy and circulating PCSK9 concentration. *J Atheroscler Thromb* 2017;24:895–907.
85. Thedrez A, Blom DJ, Ramin-Mangata S, Blanchard V, Croyal M, Chemello K, Nativel B, Pichelin M, Cariou B, Bourane S, Tang L, Farnier M, Raal FJ, Lambert G. Homozygous familial hypercholesterolemia patients with identical mutations variably express the LDLR (low-density lipoprotein receptor): implications for the efficacy of evolocumab. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2018;38:592–598.
86. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, Stroes ES, Langslet G, Raal FJ, El Shahawy M, Koren MJ, Lepor NE, Lorenzato C, Porady R, Chaudhari U, Kastelein JJ; ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372:1489–1499.
87. Stein EA, Turner TA. Are the PCSK9 inhibitors the panacea of atherosclerosis treatment? *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2017;15:491–494.
88. Gaudet D, Kereiakes DJ, McKenney JM, Roth EM, Hanotin C, Gipe D, Du Y, Ferrand AC, Ginsberg HN, Stein EA. Effect of alirocumab, a monoclonal proprotein convertase subtilisin/kexin 9 antibody, on lipoprotein(a) concentrations (a pooled analysis of 150 mg every two weeks dosing from phase 2 trials). *Am J Cardiol* 2014;114:711–715.
89. Raal FJ, Giugliano RP, Sabatine MS, Koren MJ, Langslet G, Bays H, Blom D, Eriksson M, Dent R, Wasserman SM, Huang F, Xue A, Albizem M, Scott R, Stein EA. Reduction in lipoprotein(a) with PCSK9 monoclonal antibody evolocumab (AMG 145): a pooled analysis of more than 1,300 patients in 4 phase II trials. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1278–1288.
90. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713–1722.

Bibliografia

- 91.** Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Lecorps G, Mahaffey KW, Moryusef A, Pordy R, Quintero K, Roe MT, Sasiela WJ, Tamby JF, Tricoci P, White HD, Zeiher AM; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:2097–2107.
- 92.** Cicero AF, Tartagni E, Ertek S. Safety and tolerability of injectable lipid-lowering drugs: a review of available clinical data. *Expert Opin Drug Saf* 2014;13:1023–1030.
- 93.** Lipinski MJ, Benedetto U, Escarcega RO, Biondi-Zoccai G, Lhermusier T, Baker NC, Torguson R, Brewer HB Jr, Waksman R. The impact of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 serine protease inhibitors on lipid levels and outcomes in patients with primary hypercholesterolaemia: a network meta-analysis. *Eur Heart J* 2016;37:536–545.
- 94.** Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, Kurtz C, Im K, Kanevsky E, Schneider J, Wang H, Keech A, Pedersen TR, Sabatine MS, Sever PS, Robinson JG, Honarpour N, Wasserman SM, Ott BR; EBBINGHAUS Investigators. Cognitive function in a randomized trial of evolocumab. *N Engl J Med* 2017;377:633–643.
- 95.** Ridker PM, Tardif JC, Amarenco P, Duggan W, Glynn RJ, Jukema JW, Kastelein JJP, Kim AM, Koenig W, Nissen S, Revkin J, Rose LM, Santos RD, Schwartz PF, Shear CL, Yunis C; SPIRE Investigators. Lipid-reduction variability and antidrug-antibody formation with bococizumab. *N Engl J Med* 2017;376:1517–1526.
- 96.** Chapman MJ, Redfern JS, McGovern ME, Giral P. Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk. *Pharmacol Ther* 2010;126:314–345.
- 97.** Accord Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR III, Leiter LA, Linz P, Friedewald WT, Buse JB, Gerstein HC, Probstfield J, Grimm RH, Ismail-Beigi F, Bigger JT, Goff DC Jr, Cushman WC, Simons-Morton DG, Byington RP. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362:1563–1574.
- 98.** Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, Forder P, Pillai A, Davis T, Glasziou P, Drury P, Kesaniemi YA, Sullivan D, Hunt D, Colman P, d'Emden M, Whiting M, Ehnholm C, Laakso M; FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*; 2005; 366:1849–186.
- 99.** 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* 2011;57:267–272.
- 100.** 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* 2011;217:492–498.
- 101.** Pradhan AD, Paynter NP, Everett BM, Glynn RJ, Amarenco P, Elam M, Ginsberg H, Hiatt WR, Ishibashi S, Koenig W, Nordestgaard BG, Fruchart JC, Libby P, Ridker PM. Rationale and design of the Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients with Diabetes (PROMINENT) study. *Am Heart J* 2018 ;206:80–93.
- 102.** Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, Andrade SE, Schech SD, La Grenade L, Gurwitz JH, Chan KA, Goodman MJ, Platt R. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA* 2004;292:2585–2590.
- 103.** Jun M, Zhu B, Tonelli M, Jardine MJ, Patel A, Neal B, Liyanage T, Keech A, Cass A, Perkovic V. Effects of fibrates in kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2061–2071.
- 104.** Preiss D, Tikkanen MJ, Welsh P, Ford I, Lovato LC, Elam MB, LaRosa JC, DeMicco DA, Colhoun HM, Goldenberg I, Murphy MJ, MacDonald TM, Pedersen TR, Keech AC, Ridker PM, Kjekshus J, Sattar N, McMurray JJ. Lipid-modifying therapies and risk of pancreatitis: a meta-analysis. *JAMA* 2012;308:804–811.

Bibliografia

- 105.** Taskinen MR, Sullivan DR, Ehnholm C, Whiting M, Zannino D, Simes RJ, Keech AC, Barter PJ; FIELD study investigators. Relationships of HDL cholesterol, ApoA-I, and ApoA-II with homocysteine and creatinine in patients with type 2 diabetes treated with fenofibrate. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29:950–955.
- 106.** Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M, Kupelnick B, Chew P, Lau J. Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. *Atherosclerosis* 2006;189:19–30.
- 107.** Ballantyne CM, Bays HE, Kastelein JJ, Stein E, Isaacsohn JL, Braeckman RA, Soni PN. Efficacy and safety of eicosapentaenoic acid ethyl ester (AMR101) therapy in statin-treated patients with persistent high triglycerides (from the ANCHOR study). *Am J Cardiol* 2012;110:984–992.
- 108.** Bays HE, Ballantyne CM, Kastelein JJ, Isaacsohn JL, Braeckman RA, Soni PN. Eicosapentaenoic acid ethyl ester (AMR101) therapy in patients with very high triglyceride levels (from the Multi-center, placebo-controlled, Randomized, double-blind, 12-week study with an open-label Extension [MARINE] trial). *Am J Cardiol* 2011;108:682–690.
- 109.** Kastelein JJ, Maki KC, Susekov A, Ezhov M, Nordestgaard BG, Machielse BN, Kling D, Davidson MH. Omega-3 free fatty acids for the treatment of severe hypertriglyceridemia: the EpanoVa for Lowering Very high triglyceridEs (EVOLVE) trial. *J Clin Lipidol* 2014;8:94–106.
- 110.** Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, Biswas P, Thorpe GC, Moore HJ, Deane KH, AlAbdulghafoor FK, Summerbell CD, Worthington HV, Song F, Hooper L. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;7:CD003177.
- 111.** ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, Barton J, Murphy K, Aung T, Haynes R, Cox J, Murawska A, Young A, Lay M, Chen F, Sammons E, Waters E, Adler A, Bodansky J, Farmer A, McPherson R, Neil A, Simpson D, Peto R, Baigent C, Collins R, Parish S, Armitage J. Effects of n-3 fatty acid supplements in diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2018;379:1540–1550.
- 112.** Deepak L. Bhatt, M.D., M.P.H., P. Gabriel Steg, M.D., Michael Miller, M.D., Eliot A. Brinton, M.D., Terry A. Jacobson, M.D., Steven B. Ketchum, Ph.D., Ralph T. Doyle, Jr., B.A., Rebecca A. Juliano, Ph.D., Lixia Jiao, Ph.D., Craig Granowitz, M.D., Ph.D., Jean-Claude Tardif, M.D., and Christie M. Ballantyne, M.D. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019; 380:11-22
- 113.** Nicholls SJ, Lincoff AM, Bash D, Ballantyne CM, Barter PJ, Davidson MH, Kastelein JJP, Koenig W, McGuire DK, Mozaffarian D, Pedersen TR, Ridker PM, Ray K, Carlson BW, Lundstrom T, Wolski K, Nissen SE. Assessment of omega-3 carboxylic acids in statin-treated patients with high levels of triglycerides and low levels of high-density lipoprotein cholesterol: rationale and design of the STRENGTH trial. *Clin Cardiol* 2018;41:1281–1288.
- 114.** Brasky TM, Darke AK, Song X, Tangen CM, Goodman PJ, Thompson IM, Meyskens FL Jr, Goodman GE, Minasian LM, Parnes HL, Klein EA, Kristal AR. Plasma phospholipid fatty acids and prostate cancer risk in the SELECT trial. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:1132–41.
- 115.** Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, Blom DJ, Marais AD, Hegele RA, Aversa MR, Sirtori CR, Shah PK, Gaudet D, Stefanutti C, Vigna GB, Du Plessis AM, Probert KJ, Sasiela WJ, Bloedon LT, Rader DJ; Phase 3 HoFH Lomitapide Study investigators. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2013;381:40–46.
- 116.** Agarwala A, Jones P, Nambi V. The role of antisense oligonucleotide therapy in patients with familial hypercholesterolemia: risks, benefits, and management recommendations. *Curr Atheroscler Rep* 2015;17:467.
- 117.** Alberico L. Catapano Think Again About Cholesterol Survey European Atherosclerosis Society 2019
- 118.** Kausik K. Ray, M.D., M.Phil., R. Scott Wright, M.D., David Kallend, M.D., Wolfgang Koenig, M.D., Lawrence A. Leiter, M.D., Frederick J. Raal, Ph.D., Jenna A. Bisch, B.A., Tara Richardson, B.A., Mark Jaros, Ph.D., Peter L.J. Wijnjaard, Ph.D., and John J.P. Kastelein, M.D., Ph.D. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med* 2020; 382:1507-1519



Bibliografia

119. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03705234

120. Brandts J, Ray J. Bempedoic acid, an inhibitor of ATP citrate lyase for the treatment of hypercholesterolemia: early indications and potential. *Expert opinion on Investigational Drugs*, 29 (2020) 763-770.

121. Maciel Banch, Barton Duell, Antonio M Gotto Jr, Ulrich Laufs, Lawrwnw A Leiter, GB John Mancini, Kausik K Ray, JoAnn Flaim, Zhan Ye, Alberico L Catapano. Association of Bempedoic Acid administration with atherogenic lipids levels in phase 3 randomized clinical trials of patients with hypercholesterolemia. *JAMA Cardiology* 2020 doi:10.1001/jamacardio.2020.2314.

122. Bays HE, Banach M, Catapano AL, Duell PB, Gotto AM Jr, Laufs U, Leiter IA, Mancini GBJ, Ray KK, Bloedon LT, Sasiela WJ, Ye Z, Ballantyne CM. Bempedoic acid safety analysis: Pooled data from phase 3 clinical trials. *J Clin Lipidol*. Published 1 September, 2020

123. Laufs U, Banach M, Mancini GBJ, Gaudet D, Bloedon LT, Sterling LR, Kelly S, Stroes ESG, on behalf of the CLEAR SERENITY investigators. Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia and statin intolerance. *Journal of the American Heart Association*, 2019;8; e011662

124. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02993406

Avenida José Malhoa nº2;
Edifício Malhoa Plaza – Tardoz
Escritório 3.4 – Piso 3
1070-158 Lisboa
T 217 264 644
F 217 265 727
TM 967 353 652
E spageral@mail.telepac.pt

Apoio:

