

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Trabalho final do 6º ano médico com vista a atribuição do grau de mestre no âmbito do ciclo de estudos de Mestrado Integrado em Medicina

# Dupla inibição na terapêutica da dislipidémia – Estudo custo-eficácia aplicado à realidade portuguesa

---

Artigo de revisão

***Alicia Raquel Moreira Rebelo***

Trabalho realizado sob a orientação de

***Rui André Quadros Bebiano da Providência e Costa***

fevereiro de 2013

A vida é breve, a aprendizagem é longa, a ocasião passageira, a experiência perigosa, a decisão difícil. O médico não deve apenas estar preparado para fazer o que é correto, mas deve também conseguir a colaboração do paciente, dos atendentes e de todos os que cercam o doente.

Hipócrates – Aforismo nº 1, Livro I

## Índice

**Resumo, 4**

**Palavras-chave, 4**

**Abstract, 5**

**Keywords, 5**

**Lista de siglas e abreviaturas, 6**

**Introdução, 8**

**Métodos, 8**

### **I. Colesterol LDL como marcador de risco cardiovascular, 9**

#### **I.I Meta-análise *Cholesterol Treatment Trialists*, 9**

- a) *Regimes standard vs regimes placebo*, 10
- b) *Regimes standard vs regimes intensivos*, 10
- c) *Importância dos valores de Colesterol LDL basal e de Colesterol HDL*, 11

### **II. Metabolismo do colesterol e potenciais alvos terapêuticos, 14**

#### **II.I Metabolismo do colesterol, 14**

#### **II.II Potenciais alvos terapêuticos das vias do metabolismo do colesterol, 17**

#### **II.III Estudo FIELD: a importância dos triglicerídeos, 23**

#### **II.IV Importância da Lipoproteína de alta densidade, 26**

#### **II.V Terapêutica de elevação do HDL-C, 26**

- a) *Inibidores da CETP*, 26
- b) *Ácido nicotínico*, 31
- c) *Ácidos gordos ômega 3 poli-insaturados*, 33
- d) *Terapêutica de combinação tripla*, 34

### **III. Terapêutica de associação em patologias específicas, 35**

#### **III.I Hipercolesterolemia familiar, 35**

#### **III.II Estenose aórtica, 39**

#### **III.III Doença renal crônica, 41**

### **IV. Análise custo-eficácia, 46**

#### **IV.I Métodos, 46**

- a) *Monoterapia com estatinas*, 46,
  - A. Custos de tratamento, 47
  - B. Eficácia do tratamento, 47
  - C. Custo-eficácia de estatinas, 47
- b) *Terapêutica de associação*, 48
  - A. Custos de tratamento de associação, 48
  - B. Eficácia do tratamento de associação, 49
  - C. Custo-eficácia do tratamento de associação, 49

#### **IV.II Resultados, 49**

- c) *Monoterapia com estatinas*, 49
- d) *Terapêutica combinada*, 51

#### **IV.III Discussão, 54**

- a) *Limitações do estudo*, 56

#### **IV.IV Conclusão, 56**

**Bibliografia, 58**

## **Resumo**

As patologias cardiovasculares são a principal causa de morte no Mundo Ocidental. Constituindo uma grande preocupação, o controlo dos fatores de risco modificáveis para estas patologias tem vindo a merecer destaque. Tendo em conta as Recomendações Europeias para a Prevenção da Doença Cardiovascular, um dos fatores de risco que deve ser vigiado e controlado rigorosamente é o valor de colesterol sanguíneo LDL.

Para além de uma alimentação saudável e exercício físico regular, existem hoje disponíveis opções medicamentosas que poderão auxiliar os doentes na obtenção dos níveis alvo destes lípidos.

Nesse âmbito, pretendem-se conhecer as diferentes opções usadas na prática clínica, assim como os mecanismos através do quais apresentam efeito anti-dislipidémico, com especial ênfase na dupla inibição por estatinas + ezetimiba. Pretende-se ainda estabelecer uma relação custo-eficácia entre os diversos fármacos, tendo como base dados atuais e nacionais.

## **Palavras-chave**

Estatina, Ezetimiba, Dalcetrapib, Terapêutica combinada, Colesterol, Risco cardiovascular, Custo-eficácia.

## **Abstract**

Cardiovascular diseases are the leading cause of death in the Western World. As a big concern, the control of modifiable risk factors for these conditions has been given a great deal of study. Given the European Recommendations for the Prevention of Cardiovascular Disease, one of the risk factors that should be monitored and strictly controlled is the value of LDL blood cholesterol.

In addition to a healthy diet and regular exercise, there are available drugs that can assist patients in achieving target levels of these lipids.

In this context, we intend to study the different options used in clinical practice as well as the lipid lowering mechanisms through which they act, with special emphasis on the dual inhibition by statins + ezetimibe. Another objective is to establish a cost-effective relation among the various drugs, based on national current data.

## **Keywords**

Statin, Ezetimibe, Dalcetrapib, Combination therapy, Cholesterol, Cardiovascular risk, Cost-effectiveness.

## **Lista de siglas e abreviaturas**

Acetil CoA – acetil coenzima A

AIM-HIGH – *Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes*

ARIC – *Atherosclerosis risk in communities*

ASAP – *Atorvastatin versus simvastatin on atherosclerosis progression*

CAPTIVATE – *Reducing the progression of carotid artery disease*

CETP – proteína de transferência de ésteres de colesterol

CTT – *Cholesterol Treatment Trialists*

dal-VESSEL – *Vascular effects and safety of dalcetrapib*

DEFINE – *Determining the efficacy and tolerability of CETP inhibition with anacetrapib*

ENHANCE – *Ezetimibe and simvastatin in hypercholesterolemia enhances atherosclerosis regression*

FIELD – *Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes*

HDL-C – colesterol HDL

HMG CoA – 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A

ILLUMINATE – *Investigation of lipid level management to understand its impact in atherosclerosis events*

LDL – lipoproteínas de baixa densidade

LDL-C – colesterol LDL

NPC1L1 – *Niemann-Pick C1-like1 protein*

PMU – preço médio unitário

PPAR $\alpha$  – *Peroxisome proliferator-activated receptor alpha*

RADIANCE – *Rating atherosclerosis disease change by imaging with a new CETP*

SEAS – *Simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis*

SHARP – *Study of heart and renal protection*

TFG – taxa de filtração glomerular

TG - triglicérides

VLDL – lipoproteínas de muito baixa densidade.

## **Introdução**

Atualmente, as patologias cardiovasculares constituem uma importante área de estudo, pelo grande número de mortes que delas resultam<sup>1</sup>. Cada vez se confere mais importância à prevenção deste tipo de patologias e das suas complicações, face ao conhecimento mais aprofundado dos fatores que para ela contribuem e sobre os quais é possível intervir com sucesso. Tendo em conta este contexto iremos focar o Colesterol LDL, uma vez que, isoladamente é o que apresenta maior peso<sup>3</sup>, determinar a sua importância e estabelecer qual a forma mais eficaz de intervenção sobre este, considerando a relação custo-eficácia dos fármacos disponíveis para a terapêutica anti-dislipidémica.

## **Métodos**

Para a realização deste artigo de revisão foram analisados vários ensaios realizados e publicados recentemente de acordo com o site *clinicaltrials.gov* e estudadas as suas conclusões. Foram incluídos artigos terminados e em curso. Foram pesquisados na Pubmed ensaios sobre dislipidémia, estatinas, ezetimiba, risco cardiovascular e colesterol, assim como estudados os artigos presentes nas referências bibliográficas das mesmas pesquisas. Foram também analisados artigos de revisão, sobre as temáticas propostas a estudar.

# I. Colesterol LDL como marcador de risco cardiovascular

---

O colesterol é um lípido hidrofóbico alicíclico, constituindo um elemento essencial das membranas celulares, sendo de vital importância nas estruturas mielinizadas (cérebro e sistema nervoso central). Nos indivíduos saudáveis, a concentração plasmática de colesterol é de cerca de 150 a 200 mg/100 ml. Deste, 30% encontra-se na forma livre e 70% ligado a proteínas plasmáticas designadas lipoproteínas, sob a forma de ésteres de colesterol. De entre estas lipoproteínas, divididas e classificadas de acordo com a sua densidade, iremos focar-nos nas LDLs (*low-density lipoproteins*)<sup>2</sup>.

Estas moléculas têm sido alvo de investigação devido à sua grande importância como marcadores de risco cardiovascular. Múltiplos estudos observacionais têm demonstrado que a redução dos níveis sanguíneos de colesterol LDL tem contribuído para uma diminuição dos riscos de eventos vasculares oclusivos, utilizando regimes *standard* de terapêutica com estatinas, estabelecendo assim uma correlação positiva entre a concentração sanguínea de colesterol LDL e o risco de doença coronária.

## 1.1 Meta-análise *Cholesterol Treatment Trialists*

A meta-análise realizada pelo grupo *Cholesterol Treatment Trialists* (CTT<sup>3</sup>) estudou a segurança e a relação de uma redução mais significativa dos níveis sanguíneos de colesterol LDL com uma maior diminuição dos níveis de risco de eventos cardiovasculares, comparando regimes *standard* com regimes mais intensivos de terapêutica anti-dislipidémica, assim como com grupos controlo. Nos regimes *standard* foram utilizadas estatinas, enquanto que nos regimes intensivos foram administradas doses mais elevadas das mesmas estatinas ou novas estatinas mais potentes (tabela 1).

Tabela 1 - Exemplos da definição dos regimes utilizados na meta-análise CTT<sup>3</sup>

Definição	Fármaco	Dose	Posologia
<b>Regime <i>standard</i></b>	Sinvastatina	20-40 mg	Diariamente
<b>Regime intensivo</b>	Atorvastatina	40-80 mg	Diariamente
	Rosuvastatina	10-20 mg	Diariamente

a) *Regimes standard vs regimes placebo*

Na sub-análise comparativa entre regimes terapêuticos *standard* com estatinas e grupos de controlo sem qualquer terapêutica, verificou-se que o valor inicial de colesterol LDL era, em média, de 3.70 mmol/L, tendo-se registado uma diminuição média no primeiro ano de 1.07 mmol/L. Os doentes foram seguidos durante 4.8 anos (mediana). Os resultados demonstraram que, por cada mmol/L de colesterol LDL reduzido, é possível diminuir o risco de eventos vasculares major em 21%, sendo estes descritos como primeiro episódio de qualquer evento coronário major, revascularização coronária ou AVC<sup>3</sup>.

b) *Regimes standard vs regimes intensivos*

Na sub-análise dos resultados obtidos nos ensaios que compararam regimes terapêuticos *standard* e regimes terapêuticos mais intensivos com estatinas, verificou-se que o valor inicial médio de colesterol LDL era de 2.53 mmol/L, tendo-se registado uma diminuição média no primeiro ano de 0.51 mmol/L. Os doentes foram seguidos durante 5.1 anos (mediana). Na análise comparativa entre estes dois regimes terapêuticos verificou-se que a terapêutica intensiva permite uma diminuição do risco de eventos vasculares major de 28% por 1.0 mmol/L de colesterol LDL reduzido (tabela 2)<sup>3</sup>.

Analisando todos os ensaios clínicos conclui-se que a redução do risco é superior nos regimes mais intensivos.

**Tabela 2 – Seguimento e resultados obtidos na meta-análise CTT(p<0.0001)<sup>3</sup>**

Ensaio clínico	Valor de colesterol LDL médio inicial (mmol/L)	Redução média do valor de colesterol LDL no 1º ano (mmol/L)	Duração do seguimento dos doentes sobreviventes (anos)	Redução comparativa do nível sanguíneo de colesterol LDL (%)	Redução proporcional do risco de eventos vasculares major (%)
Regime <i>standard</i> vs grupo controlo	3.70	1.07	4.8	33.3	21
Regime <i>standard</i> vs regime intensivo	2.53	0.51	5.1	50.0	28

*Nota:* o valor de p apresentado é válido para todas as comparações registadas na tabela.<sup>3</sup>

c) *Importância dos valores de Colesterol LDL basal e de Colesterol HDL*

Estudou-se, ainda, a possível influência nos resultados do valor de colesterol LDL inicial, assim como dos valores de HDL. Não se verificou nenhuma relação entre qualquer um dos parâmetros e a diminuição do risco estudado. Nos doentes com valores iniciais de colesterol LDL entre 2.0-2.5 mmol/L a diminuição foi de 23%, em doentes com valor iniciais de colesterol LDL inferiores a 2.0 mmol/L a diminuição foi de 29%. Verificou-se ainda que, mesmo para valores mais baixos deste colesterol, o risco continua a diminuir, havendo também benefício para estes doentes. Estes resultados permitem inferir uma relação de proporcionalidade direta entre a redução de colesterol e de risco, independentemente do valor de base uma vez que, mesmo em doentes com LDL-C mais baixo, o benefício de diminuição do risco cardiovascular em 20% na redução de mais de 1 mmol/L de colesterol mantém-se. Doentes com diferentes valores de colesterol HDL apresentaram resultados semelhantes, não confirmando assim que níveis mais elevados deste tipo de lipoproteína reduziram o efeito da terapêutica com estatinas na redução do risco estudado.

Os regimes intensivos mostraram benefício quando em comparação com regimes *standard* tendo-se verificado uma diminuição adicional de 15% de eventos vasculares

major: as mortes por eventos coronários e enfartes do miocárdio não fatais diminuíram 13%, a necessidade de revascularização coronária caiu 19% e os acidentes vasculares cerebrais isquémicos diminuíram 16%. Em sentido contrário, os resultados demonstraram um aumento significativo do risco absoluto de acidente vascular cerebral hemorrágico num ratio de 1.21 por 1.0 mmol/L de colesterol LDL reduzido. Contudo, concluiu-se que este risco é, ainda assim, 50 vezes menor que os benefícios absolutos comprovados para doentes com altas probabilidades de sofrer eventos vasculares oclusivos.

Tendo em conta todos os ensaios, os níveis de mortalidade desceram 10% por cada mmol/L de colesterol LDL reduzido. No entanto, é de extrema importância referir que, enquanto a mortalidade por doença coronária sofreu uma queda significativa, outro tipo de patologias, tais como acidentes vasculares cerebrais ou outras causas vasculares, carcinogénese ou mortalidade por cancro, não sofreram diferenças significativas pela redução dos níveis sanguíneos de colesterol LDL.

Foram também realizadas sub-análises em doentes com insuficiência cardíaca crónica e insuficiência renal para tentar perceber se a redução de colesterol LDL teria o mesmo impacto na diminuição do risco estudado. Esta análise veio reforçar a conclusão anterior, confirmando a diminuição do risco de morte por doença coronária oclusiva. Não foi observado impacto nos mecanismos não oclusivos.

Não foram registados outros efeitos adversos relevantes nestes ensaios.

Estes resultados podem, portanto, conduzir a uma interpretação que afirma que reduções mais significativas de colesterol LDL resultam em diminuições mais pronunciadas da incidência de enfarte do miocárdio, revascularização e acidente vascular cerebral isquémico. Não foi encontrado nenhum valor padrão ou limite dentro

dos valores de colesterol LDL estudados que permitam definir uma referência, sugerindo que valores sanguíneos cada vez mais baixos resultam em riscos cada vez mais diminuídos.

De facto, considerando todos os ensaios clínicos, podemos verificar uma redução de 22% do risco de eventos vasculares major por 1.0 mmol/L de colesterol LDL reduzido. Estes resultados sugerem que uma redução de 2.0 mmol de colesterol LDL permitiria diminuir o risco em cerca de 40%, ou até que uma redução de 3.0 mmol/L poderia diminuir o risco de eventos vasculares em 50%.

Tendo em conta todos os resultados e fazendo uma análise e interpretação dos mesmos podemos assim afirmar que a redução dos níveis sanguíneos de colesterol LDL é diretamente proporcional à diminuição do risco de eventos vasculares major. Os regimes intensivos produzem melhores resultados, independentemente dos valores iniciais de colesterol LDL, uma vez que permitem obter valores mais baixos deste colesterol. Não se preconiza assim um valor de referência para todos os doentes, aconselhando-se o valor mais baixo possível, avaliado caso a caso (“*the lower the better*”). Estes objetivos podem ser alcançados através de regimes com doses mais elevadas de estatinas, como referido em diversas *guidelines* atuais. Esta terapêutica está, porém, associada a maiores índices de miopatia. Sugerem-se, em alternativa, regimes com estatinas mais potentes e, porventura, associação de doses *standard* de estatinas com outros fármacos, apresentando este tipo de regimes maior segurança para os doentes.

## II. METABOLISMO DO COLESTEROL E POTENCIAIS ALVOS TERAPÊUTICOS

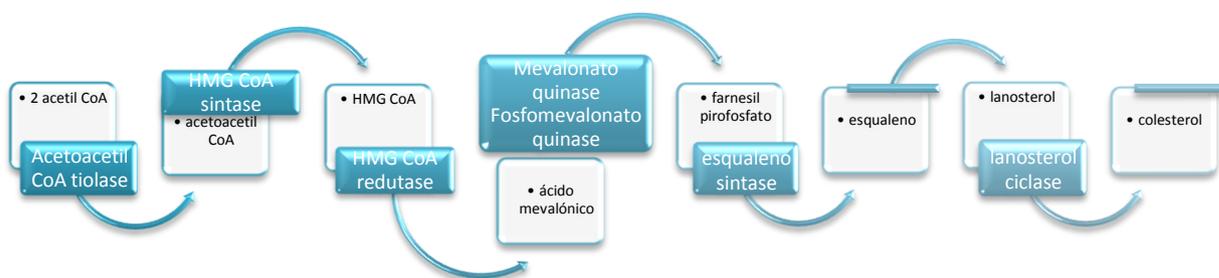
---

### II.1 *Metabolismo do colesterol*

De uma forma geral, todas as células apresentam capacidade de síntese de colesterol. No entanto, esta biossíntese ocorre predominantemente a nível hepático, córtex adrenal e tecidos reprodutores.

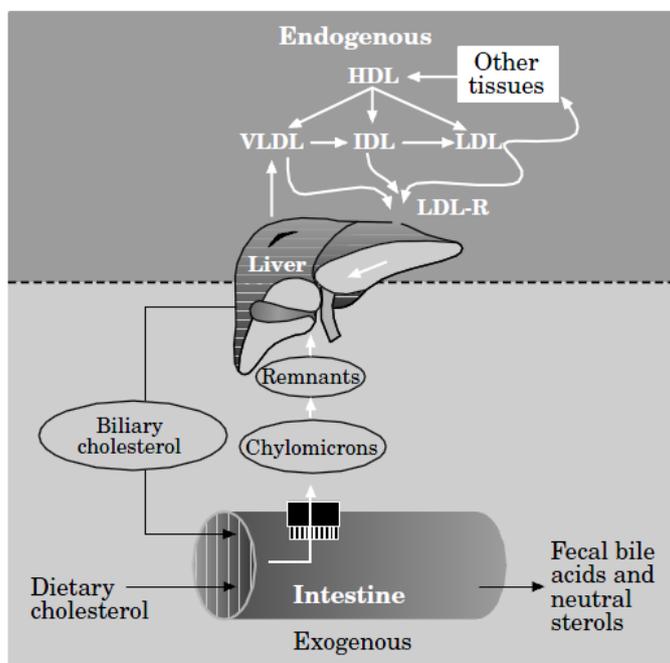
O colesterol provém de um composto inicial: a acetil coenzima A (acetil CoA). Esta pode ter origem na  $\beta$ -oxidação dos ácidos gordos ou oxidação de aminoácidos cetogénicos, reação da piruvato desidrogenase. 2 moléculas de acetil CoA sofrem condensação originando acetoacetil CoA. Esta reação é catalisada pela acetoacetil CoA tiolase. Depois, a 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A (HMG CoA) sintase dá origem ao composto HMG CoA. Seguidamente, a HMG CoA redutase produz, a partir da HMG CoA, o ácido mevalónico. Esta etapa é considerada a reação limitante da via de biossíntese de colesterol. O ácido mevalónico é então convertido em farnesil pirofosfato pelas enzimas mevalonato quinase e fosfomevalonato quinase. A fusão de duas cadeias de farnesil pirofosfato origina esqualeno pela esqualeno sintase. Este é posteriormente convertido em lanosterol que, por ação da lanosterol ciclase origina colesterol (figura 1)<sup>2</sup>.

Figura 1 - Biossíntese de colesterol



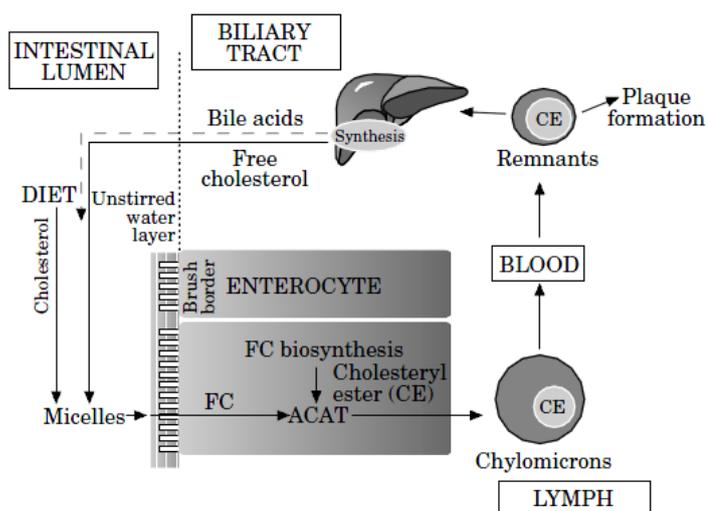
A concentração plasmática de colesterol resulta de um equilíbrio constante entre as duas vias que regulam o seu metabolismo: a via exógena e a via endógena (figura 2).

Figura 2 - Vias endógena e exógena do colesterol (adaptado de Devlin TM)<sup>2</sup>



A via exógena apresenta como fontes de colesterol a bÍlis e a dieta. Os produtos de origem animal e os laticÍneos são os alimentos mais ricos em colesterol. Dependendo do tipo de dieta adotada pelo doente, em mÉdia cada indivÍduo ingere cerca de 300 a 700 mg de colesterol por dia. Este colesterol, que se encontra no lÚmen intestinal esterificado, sofre clivagem pela hidrolase pancreática. São então formadas as micelas, conjuntos de colesterol livre, outros lÍpidos e vitaminas lipossolÚveis. As micelas são, então, absorvidas pelos enterócitos. O colesterol livre que as constitui sofre novamente esterificao pela acetil co-enzima A formando, pela conjugaco de ésteres de colesterol com outros lÍpidos, os quilomicrons. Estes Últimos, são secretados para a linfa mesentérica e depois para o plasma. Já na superfÍcie endotelial dos vasos sangÚneos, os quilomicrons são hidrolizados por uma lipase e reduzidos a resÍduos de quilomicrons. Estas pequenas partÍculas podem depois seguir dois processos: remoo da circulao sangÚnea pelo fÍgado ou, caso sejam suficientemente pequenas, penetrao na superfÍcie endotelial das paredes arteriais, levando  formao de placas ateroscleróticas, conduzindo assim a doença coronária oclusiva (figura 3).<sup>4</sup>

Figura 3 - Via exógena do colesterol (adaptado de Devlin TM)<sup>2</sup>



Legenda: CE = éster de colesterol; FC = colesterol livre; ACAT = acetil CoA

A via endógena diz respeito à síntese de colesterol no fígado e nos tecidos extra-hepáticos. Após a sua produção hepática, o colesterol pode também seguir dois trajetos possíveis: a secreção biliar ou ser incorporado como componente de lipoproteínas, nomeadamente lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) e lipoproteínas de baixa densidade (LDL), sendo desta forma secretadas para a corrente sanguínea. Tendo em conta este processo, o aumento do colesterol hepático leva a uma elevação de VLDL e/ou LDL assim como a uma diminuição dos recetores de colesterol LDL (LDL-C) nas membranas das células hepáticas (células-alvo), culminando na elevação da concentração plasmática de colesterol<sup>4</sup>.

Uma vez na circulação sanguínea, existe transferência de ésteres de colesterol e triglicerídeos (TG) entre as lipoproteínas. Este processo é mediado pela proteína de transferência de ésteres de colesterol (CETP). Muito associada ao HDL-C, a expressão desta proteína é potenciada pela hipercolesterolemia induzida pela dieta.<sup>2</sup>

O colesterol é precursor de várias substâncias tais como: sais biliares sintetizados no fígado e que intervêm na absorção de triacilgliceróis e de vitaminas lipossolúveis provenientes da dieta; assim como de hormonas esteróides (progesterona, estrogéneos, testosterona, cortisol, aldosterona)<sup>2</sup>.

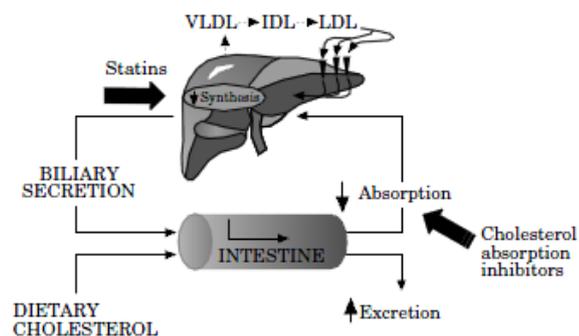
## ***II.II Potenciais alvos terapêuticos das vias do metabolismo do colesterol***

Com o objetivo de reduzir os riscos do desenvolvimento da placa aterosclerótica através da redução dos níveis de colesterol plasmático é possível atuar sobre as duas vias do metabolismo do colesterol.

Por forma a reduzir o colesterol de origem exógena é possível, para além da adoção de uma alimentação equilibrada e saudável que reduza a sua ingestão, diminuir também a absorção intestinal desse mesmo colesterol ingerido. Para isso recorre-se à

administração de um inibidor seletivo da absorção de colesterol como a ezetimiba. Este fármaco inibe não só a absorção intestinal de colesterol da dieta como também a absorção do colesterol de origem biliar, através do bloqueio do seu transporte pela parede intestinal, realizado pela proteína NPC1L1 (*Niemann-Pick C1-like1 protein*). Esta proteína localizada na membrana do enterócito é responsável pelo transporte celular e absorção intestinal de ésteres de colesterol e de outros ésteres. Este mecanismo permite reduzir o colesterol total, nomeadamente LDL-C. Esta redução diminui o conteúdo de colesterol dos quilomicrons e seus resíduos, conseguindo um decréscimo do potencial aterogénico. Todavia, com a diminuição do fornecimento de colesterol ao fígado por esta via, existe um aumento do número de recetores de LDL-C nas células-alvo e da sua *clearance*, podendo conduzir a um aumento da síntese hepática de colesterol. Este efeito pode ser contrariado pela associação deste fármaco a uma estatina (figura 4).

Figura 4 - Ação complementar da estatina com inibidor da absorção de colesterol (adaptado de Devlin TM)<sup>2</sup>



As estatinas são fármacos que aumentam a remoção plasmática de colesterol. Este inibidor da síntese hepática de colesterol atua através do bloqueio da HMG coenzima A redutase, uma enzima que catalisa o grau de síntese hepática. Este processo

permite um aumento do número de recetores na superfície das células-alvo. Ao atuar na via endógena é possível, portanto, reduzir o LDL-C sanguíneo, aumentando a *clearance* das suas partículas.

De facto, as estatinas são os fármacos mais amplamente prescritos e utilizados no que concerne à terapêutica da hipercolesterolemia. No entanto, muitos doentes não conseguem atingir os níveis recomendados pelas *guidelines* internacionais, mesmo com doses muito elevadas destes fármacos. Este aspeto poderá dever-se ao designado “fenómeno de escape” das estatinas. Este fenómeno, já verificado em vários estudos, refere-se ao aumento progressivo e lento dos níveis de colesterol plasmáticos em administrações prolongadas, mesmo após uma resposta inicial satisfatória. Algumas hipóteses foram colocadas para tentar explicar este fenómeno, tais como, a fraca adesão a terapêuticas prolongadas, a não adoção de uma alimentação saudável (recomendação que acompanha o tratamento de todos os doentes com dislipidémias), uma baixa eficácia da estatina por indução da HMG CoA, do citocromo p450 ou outro não descoberto. Um outro fator que contribui para esta dificuldade no alcance de objetivos é a falta de proporcionalidade direta entre o aumento da dose de estatina e a redução dos níveis de LDL-C. Vários estudos já realizados têm vindo a demonstrar que por cada duplicação de dose de estatina consegue-se obter apenas 6% de redução adicional dos níveis de LDL-C. Esta relação está presente em todas as estatinas aprovadas para comercialização. A fluvastatina permite uma redução de 19% de LDL-C com a sua dose inicial de 20 mg. Em comparação com a dose máxima de 80 mg permite apenas uma redução adicional de 12%. Por sua vez, a atorvastatina, reduz 37% do LDL-C com a dose inicial de 10 mg. Ao aumentar 8 vezes essa dose (3 duplicações de dose) permite uma redução adicional de 18% apenas, seguindo assim perfeitamente a denominada “regra dos 6%” (tabela 3).

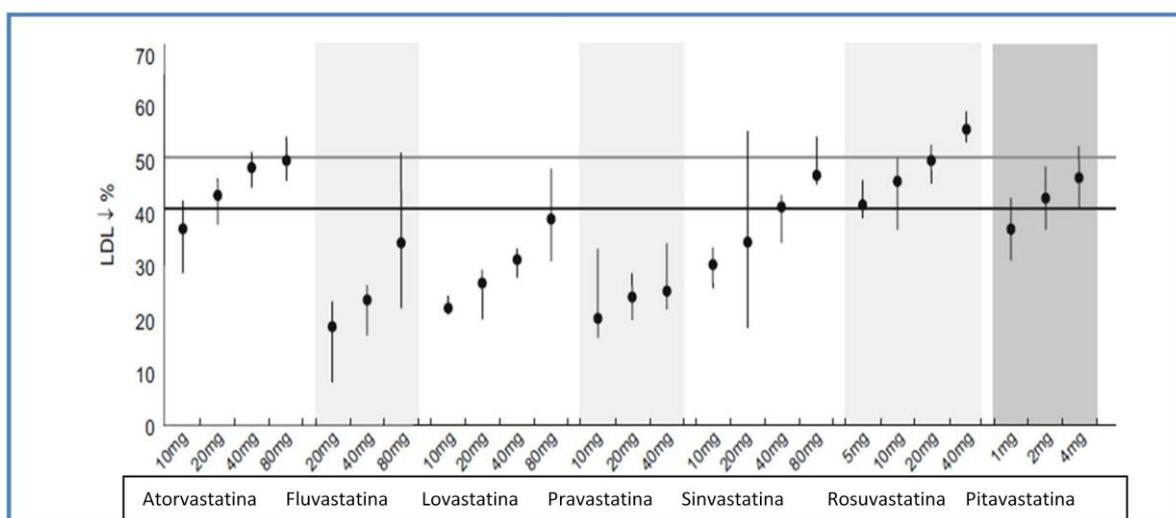
Tabela 3 – Comparação dos níveis de redução de LDL-C com as doses inicial e máxima de estatinas: "Regra dos 6%"<sup>4</sup>

Fármaco	Dose inicial (mg)	Redução de LDL-C com a dose inicial (%)	Dose máxima (mg)	Redução adicional de LDL-C com a dose máxima (%)
Fluvastatina	20	19	80	12
Pravastatina	20	27	40	6
Lovastatina	20	28	80	12
Cerivastatina	0.1	31	0.4	5
Sinvastatina	20	35	80	12
Atorvastatina	20	37	80	18

**Nota:** A terapêutica com estatinas permite um nível de redução de LDL-C com a dose inicial que apenas consegue ser suplantada em 6% quando a mesma estatina é utilizada no dobro da dose.

Assim, verifica-se que a redução mais significativa de LDL-C é atingida com a dose inicial de fármaco. Esta constitui uma das principais limitações da administração das estatinas em regime de monoterapia (gráfico 1).

Gráfico 1 - Redução percentual de LDL-C em relação ao aumento de dose de estatina (adaptado de Weng TC et al.)<sup>5</sup>



A associação destes fármacos com outros hipolipemiantes, nomeadamente ácido nicotínico, derivados do ácido fíbrico (fibratos) ou sequestradores de ácidos biliares (resinas) tem-se demonstrado pouco tolerável pelos doentes, quer por intolerância gastro-intestinal, quer por aumento do risco de miopatia. Por este motivo, estas associações estão contra-indicadas em doentes com insuficiência renal, com idades superiores a 70 anos ou polimedicados. De entre os efeitos adversos reportados, para além da miotoxicidade verificada pelo aumento da creatina cinase, estão também associados a hepatotoxicidade por aumento das aminotransferases hepáticas.

Os fármacos sequestradores de ácidos biliares são resinas permutadoras de iões, tais como a colestiramina ou o colestipol. Apresentando grande peso molecular, estas moléculas são insolúveis em água, logo não são absorvidas livremente no tubo digestivo. Para serem absorvidas ligam-se aos ácidos biliares que se encontram no lúmen intestinal, inibindo a circulação entero-hepática. Esta inibição conduz ao aumento da síntese de ácidos biliares com maior consumo de colesterol a partir do *pool* hepático. Em consequência verifica-se um acréscimo de recetores hepáticos de LDL-C, resultando numa diminuição das lipoproteínas plasmáticas com aumento da síntese de VLDL e TG. Assim sendo, estes fármacos devem ser administrados em dissolução (água ou sumo de fruta não açucarado) às refeições, 2 a 3 vezes ao dia, com uma dose inicial de 4-5 g por dia, com aumento progressivo consoante a resposta à terapêutica e as reações adversas, das quais constam aumento dos TG, fosfatase alcalina ou transaminases, náuseas, enfartamento, flatulência e obstipação, podendo esta última ser contornada pela administração concomitante de mucilagens que produzem um efeito laxante mas são também sequestradoras de ácidos biliares intestinais. Doses de 15-50 g permitem uma redução de LDL-C da ordem dos 15-30%. Contudo estes fármacos interferem com a absorção de digitálicos, varfarina, diuréticos tiazídicos e bloqueadores

dos adrenoreceptores  $\beta$  e tiroxina, e, quando em regime prolongado, diminuição da absorção de vitaminas lipossolúveis e ácido fólico<sup>6</sup>.

O ácido nicotínico é também uma opção na terapêutica anti-dislipidémica quando prescrito em doses bastante superiores às vitamínicas. Inicialmente devem ser administradas 100-200 mg por dia podendo ser progressivamente aumentada até um máximo de 6 g. Conduz, primeiramente a uma redução de TG e posteriormente de LDL-C de cerca de 60% e 15-30% respetivamente. Permite também aumento de HDL-C (20-25%)<sup>7</sup>, redução da síntese de VLDL-C, aumento da homocisteína, prevenindo assim a doença coronária. Como reações adversas estão descritas anomalias da função hepática, hiperglicémia e hiperuricémia, sendo o que mais conduz a redução da adesão à terapêutica o rash cutâneo, que se deve à libertação de prostaglandinas, que pode ser controlado com a toma simultânea de ácido acetilsalicílico. O ácido nicotínico está contra-indicado em doentes com úlcera péptica, doença hepática e artrite gotosa<sup>8</sup>. O mecanismo de ação deste fármaco ainda não está plenamente esclarecido. Sabe-se, contudo, que o ácido nicotínico constitui um ligando de alta afinidade para o recetor GPR109A. Este recetor encontra-se maioritariamente nos adipócitos e macrófagos. Quando ativado, resulta numa redução da atividade da lipase hormono-sensível e na diminuição da hidrólise de triglicédeos em ácidos gordos livres. Esta diminuição resulta em perda de substrato para a produção de VLDL-C no fígado. Coloca-se a hipótese da redução da síntese de VLDL-C ser limitadora da atividade da CETP. O ácido nicotínico tem sido também associado à inibição não competitiva da atividade do diacilglicerol acetiltransferase – 2 (DGAT) dos hepatócitos, enzima que catalisa a reação final de síntese dos triglicédeos. O seu mecanismo de aumento do HDL-C pode ser explicado pelo facto de remover ésteres de colesterol das partículas de HDL-C permitindo a reciclagem de apolipoproteínas.<sup>7</sup>

Os fármacos derivados do ácido fibríco atuam como agonistas parciais ou totais dos recetores nucleares *Peroxisome proliferator-activated receptor alpha* (PPAR $\alpha$ ) que se localizam a nível hepático, muscular e vascular. A ativação de PPAR $\alpha$  promove o aumento da oxidação de ácidos gordos, inibe processos inflamatórios e os mecanismos ateroscleróticos.

Existem vários fibratos atualmente comercializados, contudo só existe comprovada prevenção primária da doença coronária com o genfibrozil. Contrariamente às resinas, estes fármacos são bem absorvidos no tubo digestivo. Porém, apresentam extensa ligação às proteínas plasmáticas, potenciando anticoagulantes orais, com os quais interferem farmacocineticamente. Podem ser excretados na forma ativa ou após biotransformação por via renal. A administração prolongada de fibratos consegue uma redução de 35% de TG e 11% de LDL-C e ainda um aumento de 11% de HDL-C. Não são, no entanto, isentos de reações adversas, estando relacionados com sintomas digestivos, alterações reversíveis da função hepática, aumento do risco de litíase biliar e casos raros de miosite, verificados principalmente em doentes com insuficiência renal e quando em associação com estatinas<sup>5</sup>.

### ***II.III Estudo FIELD: a importância dos triglicédeos***

O estudo FIELD (*Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes*) foi levado a cabo tendo em consideração que os doentes com síndrome metabólica apresentam um risco superior de desenvolver problemas cardiovasculares, assim como Diabetes Mellitus, que constitui a última fase da mesma. Esta síndrome metabólica, definida de acordo com a Sociedade Portuguesa de Cardiologia como obesidade abdominal (perímetro abdominal superior a 102 cm nos homens e 88 cm nas mulheres), dislipidémia (HDL-C inferior a 1.03 mmol/L para os doentes do sexo masculino e 1.29

mmol/L para as doentes do sexo feminino; TG superiores a 1.7 mmol/L), hipertensão arterial (hipertensão medicada ou tensão arterial média superior a 130/85 mmHg) e desregulação glicémica, encontra-se diagnosticada quando estão presentes pelo menos 3 dos sinais anteriormente descritos, sendo que, para o presente estudo, um deles será obrigatoriamente a Diabetes tipo 2. Estes parâmetros são valiosos quer para a prevenção do desenvolvimento da Diabetes quer para a determinação do risco cardiovascular, uma vez que, mesmo após a estabilização da Diabetes tipo 2, a sua junção com síndrome metabólica oferece informação adicional essencial para o prognóstico destes doentes.<sup>6,8</sup>

Tal como já foi referido, os fenofibratos são fármacos que atuam alterando a ficha lipídica através de modificações da morfologia das partículas de LDL-C, aumento do HDL-C e diminuição de TG. Estas alterações serão, em toda a sua extensão, benéficas em doentes com síndrome metabólica e Diabetes tipo 2, já que estes terão um perfil lipídico de base mais aterogénico, favorecedor do stress oxidativo, inflamação e hipercoagulabilidade.<sup>6</sup>

Este estudo teve como principal objetivo compreender os efeitos a longo prazo da administração de fenofibratos na incidência de eventos cardiovasculares em doentes com Diabetes tipo 2, diferenciando ainda os doentes com e sem síndrome metabólica, colocando a hipótese de que aqueles com síndrome metabólica conseguiriam benefícios superiores com a terapêutica com fenofibratos.<sup>6</sup>

Após um seguimento de 5 anos foi possível registar que a taxa de eventos cardiovasculares foi inferior entre os doentes com síndrome metabólica do grupo medicado com fenofibratos com uma redução proporcional de 11% ( $p=0.052$ ) em relação aos não medicados com fenofibrato. Da mesma forma, registou-se uma redução proporcional de 12% ( $p=0.375$ ) nos doentes sem síndrome metabólica medicados com

fenofibrato quando comparados com a ausência deste fármaco, sendo estes resultados quase idênticos.<sup>6</sup> De entre estes eventos, os maiores benefícios foram registados no que diz respeito à prevenção primária e enfartes do miocárdio não-fatais. Para além destes efeitos, registaram-se ainda melhorias nas complicações de doença microvascular como a albuminúria e retinopatia.<sup>9</sup>

Diferenciando ambos os sexos, determinou-se que o sexo masculino apresenta o dobro do risco que o sexo feminino para o desenvolvimento de eventos cardiovasculares, sendo que, em ambos os sexos, as taxas são superiores quando os doentes apresentam dislipidemia marcada (TG superiores ou iguais a 2.3 mmol/L e HDL-C baixo). Quando medicados com fenofibrato, os doentes do sexo masculino apresentaram taxas de redução de risco inferiores aos do sexo feminino, ambos com síndrome metabólica, não tendo havido, no entanto, diferença estatisticamente significativa entre eles.<sup>6</sup>

Foram também estudadas individualmente as características de síndrome metabólica, tendo-se verificado que o risco cardiovascular aumenta por cada característica adicionada à Diabetes. Porém, o risco é superior se o doente apresentar HDL-C reduzido ou TG elevados do que se estivermos perante uma síndrome metabólica com hipertensão arterial ou obesidade abdominal. Conseguiu-se ainda determinar que os níveis de HDL-C ( $p=0.003$ ), tensão arterial sistólica e TG ( $p=0.0004$ ) contribuem de forma independente para o risco cardiovascular, ao contrário do perímetro abdominal ( $p=0.61$ ).<sup>6</sup>

Assim, a administração de fenofibratos resulta numa redução importante de TG continuamente relacionados com o aumento do risco cardiovascular, sendo este efeito mais acentuado em doentes com síndrome metabólica e Diabetes tipo 2.<sup>6</sup>

#### **II.IV Importância da Lipoproteína de alta densidade**

Como referido até aqui, o LDL-C é um importante marcador de risco cardiovascular e a sua redução através da terapêutica com estatinas é de vital importância na redução do risco de eventos vasculares major. No entanto, com este tipo de terapêutica persiste sempre um risco residual que não deve ser descurado. A este facto somam-se dados que corroboram que este risco residual é mais significativo em doentes com valores de lipoproteínas de alta densidade (HDL-C) sanguíneas mais baixos, mostrando assim que o referido risco pode ser substancialmente reduzido através da elevação dos níveis plasmáticos de lipoproteínas de alta densidade.

A medicina baseada na evidência tem vindo a demonstrar que os níveis de HDL-C no sangue são inversamente proporcionais ao risco de eventos cardiovasculares, isto é, ao contrário do verificado com o LDL-C, o HDL-C tem um comportamento cardioprotetor no que concerne a doença aterosclerótica vascular, através da estimulação da produção de óxido nítrico e pela diminuição da inflamação.

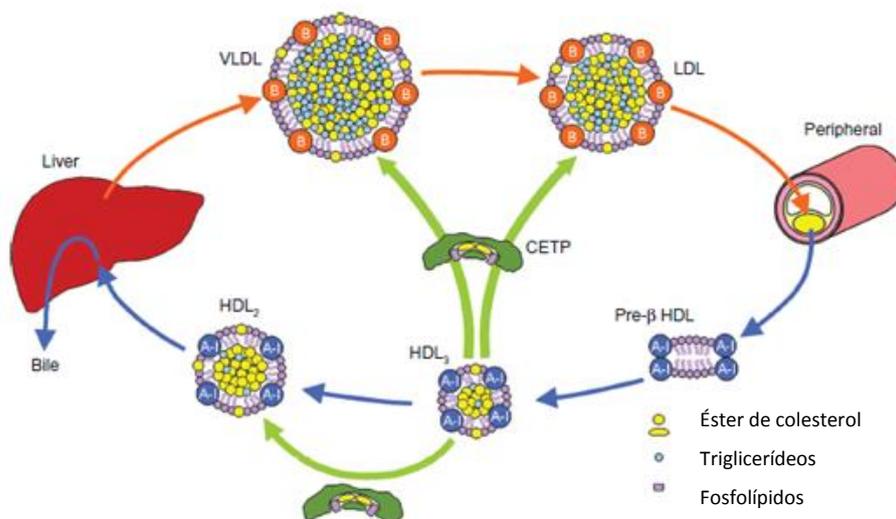
#### **II.V Terapêutica de elevação do HDL-C**

##### *a) Inibidores da CETP*

A proteína de transferência de ésteres de colesterol (CETP) é uma glicoproteína plasmática responsável pela movimentação de ésteres de colesterol ou triglicérides entre as proteínas do plasma, ou seja, entre as HDL-C e as lipoproteínas que contêm apo-lipoproteína B (apoB). Esta transferência ocorre segundo o gradiente de concentração da glicoproteína. Este mecanismo conduz, no entanto, a um aumento da *clearance* de colesterol através da via de transporte reverso e de colesterol mediada pela HDL-C, que movimenta o excesso de colesterol dos macrófagos situados nas lesões ateroscleróticas para o fígado, por forma a ser excretado pela biliar. Assim, para atingir

valores de HDL-C satisfatórios é necessário atingir um equilíbrio que conduza a um potenciamento da via referida e a um aumento do *turnover* de HDL-C. Ao inibir a CETP é possível elevar os níveis sanguíneos de HDL-C, assim como, reduzir os de LDL-C (figura 5).

Figura 5 - Transporte de colesterol pela CETP (adaptado de Shinkai H.)<sup>15</sup>



Para isso desenvolveu-se uma nova classe de fármacos que atuam nesta proteína. Um dos primeiros fármacos desta classe, o torcetrapib, um potente inibidor da CETP, foi estudado pelo seu potencial efeito substancial nos níveis plasmáticos de lipoproteínas, tendo demonstrado inibir o desenvolvimento de aterosclerose em coelhos<sup>10</sup>. Tentou-se, então, perceber se poderia diminuir o risco de eventos cardiovasculares major através da elevação de HDL-C. O ensaio *Investigation of Lipid Level Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events* (ILLUMINATE<sup>11</sup>) estudou 15067 doentes com o intuito de perceber o impacto deste fármaco no risco destes eventos. Para este fim, foram comparados dois grupos, um deles medicado com atorvastatina isolada e outro com atorvastatina associada a torcetrapib, e

estudada a incidência de morte por doença coronária, enfarte do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral e hospitalização por anginal instável. No final de um período de 12 meses o grupo medicado com torcetrapib apresentou, comparativamente, um aumento de 72.1% de HDL-C e um decréscimo de 24.9% de LDL-C e de 9% de triglicérides. Estes resultados apontariam para um grande benefício na prevenção de doença cardiovascular. Porém, e concomitantemente, registou-se uma alteração nos níveis de mineralocorticóides, com uma diminuição de potássio sérico da ordem dos 0.08 mmol/L no grupo medicado com torcetrapib em comparação com um aumento de 0.06 mmol/L no grupo medicado com atorvastatina isolada; um aumento do sódio sérico de 1.39 mmol/L com torcetrapib em comparação com um aumento de apenas 0.78 mmol/L na atorvastatina isolada; um aumento de bicarbonato de 2.28 mmol/L no torcetrapib em contraposição com um aumento de 1.93 mmol/L na atorvastatina isolada. Estes resultados justificaram uma análise à posteriori dos níveis de aldosterona destes doentes que se mostraram elevados. O mecanismo responsável por esta elevação não ficou esclarecido. Ainda neste estudo, verificou-se um aumento da taxa de filtração glomerular de 0.8 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> de superfície corporal no grupo medicado com torcetrapib e uma diminuição da mesma taxa de cerca de 0.3 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> de superfície corporal no grupo medicado com atorvastatina. Contudo, os resultados talvez de maior relevância foram o aumento da tensão arterial sistólica da ordem dos 5.4 mmHg no grupo em que foi administrado torcetrapib em comparação com um aumento de apenas 0.9 mmHg no grupo onde foi somente administrada atorvastatina. Registou-se ainda um aumento do intervalo QT de 3.3 msec com torcetrapib e uma diminuição de 0.3 msec com atorvastatina isolada. Estes resultados foram associados a um acréscimo de risco de eventos cardíacos e consequente morte, conduzindo a uma interrupção precoce do estudo.

Foi possível também documentar alguns efeitos adversos. De uma forma geral estes efeitos surgiram em proporções semelhantes nos dois grupos mas alguns evidenciaram-se mais no grupo medicado com torcetrapib (tabela 4).

**Tabela 4 - Efeitos adversos registados no estudo ILLUMINATE: comparação da combinação de torcetrapib e atorvastatina ou atorvastatina isolada.<sup>12</sup>**

Efeito adverso	Grupo medicado com torcetrapib e atorvastatina (%)	Grupo medicado com atorvastatina isolada (%)	Significância estatística (p)
Hipertensão arterial	18.7	7.5	<0.001
Edema periférico	6.2	4.7	<0.001
Angina de peito	6.0	4.8	0.001
Dispneia	4.2	3.2	0.003
Dor de cabeça	5.5	3.9	<0.001

Os mecanismos responsáveis por estes efeitos não foram esclarecidos mas foram colocadas duas hipóteses: efeitos não estudados e não relacionados com a inibição da CETP ou efeitos adversos próprios da inibição da CETP não conhecidos, capazes de conduzir à formação de HDL-C disfuncional ou pró-aterogénico.

O torcetrapib revelou-se, portanto, potenciador do risco de mortalidade e morbidade de causa cardiovascular ou não cardiovascular através de mecanismos desconhecidos, superando os benefícios da cardioproteção conferida pelas alterações da ficha lipídica.

Em ensaios posteriores<sup>13,14</sup>, este fármaco mostrou ainda piorar a função endotelial sem redução ou qualquer alteração da placa aterosclerótica quando avaliada em ecografia. Numa tentativa de provar uma das duas hipóteses colocadas anteriormente foram também realizados estudos em animais não possuidores de CETP, aos quais foi administrado torcetrapib, resultando numa semelhante subida da tensão

arterial, sugerindo que o problema estaria na estrutura molecular utilizada e não na inibição enzimática.

Numa tentativa de utilizar essa cardioproteção sem associar a esta o risco aumentado de morte por aumento da tensão arterial foram desenvolvidos outros fármacos da mesma categoria com estruturas químicas diferentes.

O dalcetrapib é uma nova molécula moduladora da CETP. Este fármaco apresenta efeito demonstrado no atraso da instalação e progressão da aterosclerose<sup>11</sup>. Em ratos verificou-se mesmo um aumento de 90% de HDL-C com diminuição de 40-50% de outros tipos de colesterol, assim como um aumento de 78% de apo-lipoproteína A-I sérica (apoA-I) e uma redução da área de aterosclerose da ordem dos 70%, quando utilizados regimes orais de 225 mg/Kg/dia durante 6 meses.

Para analisar este novo fármaco em humanos, o ensaio *Vascular effects and safety of dalcetrapib* (dal-VESSEL<sup>14</sup>), tentou estudar a segurança e eficácia a nível vascular do dalcetrapib, investigando os seus efeitos na função endotelial, tensão arterial, marcadores inflamatórios e a ficha lipídica de doentes randomizados e separados em dois grupos: um medicado com 600 mg diários de dalcetrapib e um outro medicado com placebo durante 36 semanas. Ao atingir as 24 semanas a inibição de CETP era já de 53% e o acréscimo de HDL-C de 31%. Às 36 semanas a inibição de CETP chegou aos 56%. Embora este aumento de HDL-C (31%) seja bastante inferior ao do registado com torcetrapib (72%), o dalcetrapib não regista alterações no LDL-C, não piora a função endotelial, nem provoca hipertensão arterial ou outra alteração tensional. Não se verificaram, também, alterações nos biomarcadores inflamatórios, de stress oxidativo, de fatores de coagulação ou alterações nos eletrólitos (sódio e potássio) e na creatinina. Os efeitos adversos reportados foram ligeiros a moderados e

distribuíram-se equitativamente pelos dois grupos. De entre estes contam-se nasofaringite, diarreia, lombalgia ou dor de cabeça. Conclui-se, por fim, que o dalcetrapib permite usufruir da cardioproteção conferida pelo aumento de HDL-C sem os efeitos adversos graves provocados pela estrutura química do torcetrapib<sup>14</sup>.

O anacetrapib, inibidor da CETP tal como o torcetrapib mas com estrutura química distinta, demonstrou um aumento satisfatório de HDL-C sem, contudo, atuar a nível da via de transporte reverso de colesterol mediada pela HDL-C. No estudo *Determining the efficacy and tolerability of CETP inhibition with anacetrapib* (DEFINE<sup>15</sup>) foram constituídos dois grupos: ao primeiro foram administrados 100 mg diários de anacetrapib e estatina e ao segundo administrou-se estatina e placebo, tendo sido continuada esta terapêutica durante 18 meses. Esta investigação revelou um aumento de 138% de HDL-C e uma redução de 36% de LDL-C, não estando estas alterações associadas a efeitos no equilíbrio eletrolítico, aldosterona, tensão arterial ou aumento dos eventos cardiovasculares adversos (como registado com torcetrapib)<sup>15</sup>.

O inibidor da CETP, evacetrapib demonstrou resultados muito semelhantes ao anacetrapib, com um aumento de 132% de HDL-C e uma redução de 40% de LDL-C, sem alteração da tensão arterial ou aldosterona. Porém, estes resultados foram obtidos com a administração de 500 mg diários de evacetrapib em monoterapia (não associada a sinvastatina como o anacetrapib)<sup>16</sup>.

b) *Ácido nicotínico*

Este fármaco já referido na página 17 foi estudado recentemente. O importante estudo AIM-HIGH (*Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes*)<sup>17</sup> foi elaborado para tentar demonstrar a existência de benefício na adição de ácido nicotínico de libertação

prolongada à terapêutica com estatinas, em doentes com doença cardiovascular aterosclerótica comprovada e dislipidemia aterogénica, isto é, níveis baixos de HDL-C, níveis elevados de TG e LDL-C. De entre os participantes foram incluídos doentes com Diabetes Mellitus, hipertensão arterial e síndrome metabólica. Após 2 anos de seguimento, os níveis de HDL-C aumentaram 25% no grupo medicado com ácido nicotínico em contraposição com um aumento de 9.8% na sua ausência ( $p < 0.001$ ). Os níveis de TG diminuíram 28.6% no grupo ao qual foi administrado ácido nicotínico e 8.1% no grupo de controlo. O LDL-C registou uma diminuição adicional de 12% no primeiro grupo comparado com uma redução de 5.5% no segundo. Apesar de bons resultados no que diz respeito às alterações da ficha lipídica este estudo verificou não existirem diferenças estatisticamente significativas no que diz respeito à redução de morte por doença coronária, enfarte do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral isquémico, hospitalização por síndrome coronário agudo ou revascularização cerebral ou coronária sintomática. Para além disso, verificou-se uma maior tendência para a ocorrência de acidentes vasculares cerebrais isquémicos, sendo esta não estatisticamente significativa. De entre os efeitos adversos documentados contam-se anomalias da função hepática, miopatia e rabdomiólise, tendo sido estes raros e semelhantes em ambos os grupos. Os efeitos adversos mais frequentemente descritos são o prurido e o *flushing*, existindo já no mercado associações que previnem estas manifestações. O estudo foi interrompido após um seguimento de 3 anos por falta de comprovação de benefícios<sup>17</sup>. Alguns fatores podem ter enviesado os resultados deste estudo: ambos os grupos foram medicados com estatina, contudo o grupo controlo recebeu doses mais elevadas deste fármaco; o grupo controlo recebeu ainda doses baixas de ácido nicotínico indutoras de *flushing* por forma a garantir que nem os participantes nem os médicos tinham conhecimento do grupo a que os primeiros pertenciam.<sup>17</sup>

c) *Ácidos gordos ómega 3 poli-insaturados*

Os ácidos gordos provenientes da dieta desempenham um papel importante no que concerne à prevenção e redução do risco de doenças cardiovasculares. No entanto, as evidências têm demonstrado que apenas alguns lípidos ingeridos podem, de facto, significar benefício.<sup>18</sup>

O aumento da ingestão de lípidos saturados com a diminuição de ingestão de lípidos poli-insaturados conduz a um acréscimo dos níveis de colesterol total.<sup>18</sup> Estudos americanos<sup>19,20</sup> demonstraram que, embora a ocorrência de enfarte do miocárdio ou morte súbita não tenha apresentado diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, a incidência de acidentes vasculares cerebrais sofreu uma queda importante ( $p=0.02$ ) com a redução dos lípidos saturados e aumento de lípidos mono e poli-insaturados, tais como o ácido linoleico ou ácido gordo ómega 3. Da mesma forma, registou-se uma redução de 51% de mortes de causa cardiovascular ( $p=0.10$ ) e de 67% de alterações major do eletrocardiograma ( $p=0.001$ ).<sup>18</sup> No *The Oslo Heart Study*<sup>21,22</sup> foram introduzidas não só alterações na dieta como também um programa de cessação tabágica nos participantes. No seguimento de 5 anos foi possível registar-se um decréscimo de 47% na incidência de enfarte do miocárdio e de doença cardiovascular fatal ( $p=0.03$ ).<sup>18</sup>

Alguns estudos<sup>18</sup> tentaram também determinar a importância dos hidratos de carbono. Contudo, demonstrou-se que a substituição de lípidos por estes não oferece benefício, uma vez que a redução de colesterol total e de LDL-C é acompanhada por decréscimo do HDL-C e subida de TG.<sup>18</sup>

A redução efetiva da ingestão de carne vermelha e laticínios, substituindo estes pelo aumento da ingestão de nozes, peixe, produtos de soja, frutas, vegetais e óleos

vegetais não hidrogenados apresenta um impacto muito positivo na qualidade dos lípidos ingeridos, com grande benefício no que diz respeito a doença cardiovascular, fazendo com que a adoção de uma dieta mediterrânica equilibrada seja um dos componentes fundamentais da terapêutica da dislipidémia, com o objetivo de prevenir complicações cardiovasculares. Para além deste facto, esta dieta provou já trazer outras vantagens com influência direta nesta matéria, como alterações da agregação plaquetar, dos níveis de fibrinogénio, arritmias, tensão arterial, glicémia, insulinoresistência ou danos endoteliais.<sup>17</sup>

d) *Terapêutica de combinação tripla*

Existe ainda uma outra opção terapêutica que diz respeito à prescrição simultânea de associação de sinvastatina e ezetimiba com niacina, formando assim uma combinação tripla. Esta opção foi estudada em 2008 por Guyton JR et al<sup>23</sup>. Este estudo analisou a segurança e eficácia desta terapêutica em doentes com hiperlipidémia tipo IIa ou IIb. Após 24 semanas de seguimento, verificou-se um decréscimo mais acentuado no grupo medicado com a combinação tripla em parâmetros como LDL-C (58.5%) e TG (42.5%) quando comparado com a administração isolada dos mesmos fármacos ( $p < 0.001$ ). A mesma relação foi notada no que respeita ao aumento de HDL-C (30.2%,  $p < 0.001$ ), sendo os efeitos secundários registados semelhantes em ambos os grupos (alterações hepáticas, musculares e gastro-intestinais), com exceção do *flushing*, efeito secundário mais frequente nos doentes aos quais foi prescrita niacina. Este estudo sugere, tal como esperado, que doentes com múltiplas alterações da ficha lipídica beneficiam de terapêuticas combinadas que atuem nos vários parâmetros de maneira a reduzir de forma mais eficaz e completa o risco cardiovascular.

Tabela 5 - Resumo das conclusões dos principais estudos relativos à terapêutica de elevação do HDL-C

Autor	Ano	Estudo	Principais conclusões
Barter J.B. et al	2007	ILLUMINATE (11)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Torcetrapib aumentou os níveis de HDL-C em cerca de 72.1% e reduziu os níveis de LDL-C em cerca de 24.9%</li> <li>• Torcetrapib foi responsável pelo aumento da tensão arterial e de eventos cardiovasculares.</li> <li>• Fármaco aumentou o risco de mortalidade e morbidade de mecanismo desconhecido.</li> </ul>
Shinkai H.	2012	DEFINE (16)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anacetrapib aumentou os níveis de HDL-C em cerca de 138% e reduziu os níveis de LDL-C em cerca de 36%.</li> <li>• Não revelou aumento do risco cardiovascular semelhante ao torcetrapib</li> </ul>
Boden W. et al	2011	AIM-HIGH (17)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• O ácido nicotínico conduziu a um aumento do HDL-C em 25% e reduziu o LDL-C em 13.6%.</li> <li>• Em doentes com aterosclerose e valores de LDL-C baixos não existe acréscimo de benefício na elevação de HDL-C.</li> </ul>

## III. TERAPÊUTICA DE ASSOCIAÇÃO EM PATOLOGIAS ESPECÍFICAS

### III.1 Hipercolesterolemia familiar

Para alcançar reduções de LDL-C da ordem dos 50% ou mais recorre-se atualmente a uma terapêutica combinada que integra estatinas e ezetimiba, comprovadamente eficiente, com uma redução adicional de LDL-C de 12 a 19 % paralelamente a monoterapias.

O estudo dos investigadores *Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances Atherosclerosis Regression (ENHANCE<sup>24</sup>)* tentou perceber qual a relação ou benefício da terapêutica combinada em doentes com hipercolesterolemia familiar, um grupo com características particulares. Estes doentes apresentam um risco acrescido de doença coronária precoce assim como uma taxa superior de progressão da espessura da parede arterial desde a infância, tornando-os um grupo de risco muito aumentado no que respeita a doença aterosclerótica. Para avaliar a espessura da parede arterial foram

medidas, quer na artéria carótida quer na artéria femoral, a espessura correspondente às camadas íntima e média (IMT) das respetivas artérias através de ecografia, um método testado e comprovado por estudos anteriores<sup>25</sup>. O estudo *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC<sup>26</sup>) concluiu que um aumento de 0.2 mm na espessura destas camadas da parede arterial correspondia a um acréscimo de 33% do risco relativo de enfarte do miocárdio e de 28 % do risco relativo de acidente vascular cerebral, corroborando a importância do método. Por outro lado, vários estudos como o ensaio *Atorvastatin versus Simvastatin on Atherosclerosis Progression* (ASAP<sup>27</sup>) comprovaram que a terapêutica com estatinas, nomeadamente com altas doses deste fármaco desde idades muito jovens permite o abrandamento da progressão da espessura da parede arterial, e por isso tem sido este o regime terapêutico utilizado atualmente em doentes diagnosticados com hipercolesterolemia familiar. Tendo em conta este contexto, era, até este estudo, desconhecido o impacto que a ezetimiba poderia ter na redução da progressão da espessura da parede arterial, e o estudo ENHANCE tentou estabelecer esse impacto através de um ensaio randomizado com dois grupos: um grupo de doentes medicados com 80 mg de sinvastatina diariamente associada a um placebo e um outro grupo medicado com a mesma dose da mesma sinvastatina associada a 10 mg de ezetimiba. Ambos os grupos foram seguidos durante 24 meses, findos os quais se registaram os resultados. Inicialmente o grupo medicado com placebo registou uma média de LDL-C plasmático de 8.22 mmol/L e o grupo medicado com ezetimiba uma média de 8.25 mmol/L de LDL-C plasmático. No final do estudo, o grupo placebo registava 4.98 mmol/L de LDL-C e o grupo com ezetimiba 3.65 mmol/L o que corresponde a uma diferença de 16.5 % entre os dois grupos. Os níveis de triglicédeos plasmáticos e de proteína C reativa sofreram quedas mais acentuadas no grupo com ezetimiba correspondendo a uma diferença de 6.6 % para o primeiro e 25.7% para o

segundo. Ecograficamente, registou-se uma média de espessura da carótida de 0.70 mm para o grupo placebo e 0.69 mm para o grupo com ezetimiba. Após 24 meses, a média de espessuras das carótidas dos doentes era de 0.70 mm para o grupo placebo e 0.71 mm para o grupo com ezetimiba. No que concerne à artéria femoral, inicialmente a média de espessuras do grupo placebo era de 0.80 mm, mantendo-se inalterável no fim do estudo e no grupo com ezetimiba inicialmente a média era de 0.77 mm terminando o estudo com 0.79 mm de média de espessuras. Durante o estudo foram ainda reportados alguns efeitos adversos, tais como o aumento das aminotransferases e da creatina cinase, ambos transitórios e com distribuição semelhante nos dois grupos. Não foram registadas alterações dos sinais vitais ou eletrocardiográficas. Analisando os resultados podemos facilmente constatar que, embora a eficácia na redução do LDL-C deste regime terapêutico esteja já comprovada, não existe alteração significativa na espessura da parede arterial. Foram colocadas três hipóteses que podem estar na origem desta conclusão. Em primeiro lugar, poderá ser verdade que a ezetimiba não confira benefício vascular, independentemente da eficácia na redução do LDL-C pelo seu mecanismo de ação bastante distinto das estatinas. Ao inibir a HMG CoA, as estatinas produzem um efeito anti-inflamatório e melhoram a função endotelial, sendo este benefício tanto superior quanto maior for a dose administrada. A ezetimiba, ao atuar numa proteína diferente, carece desse efeito, não lipídico, mas também importante. Em segundo lugar, poderá estar em causa uma incapacidade técnica do método de medição para reportar corretamente alterações da placa aterosclerótica. Em terceiro lugar, os resultados poderão ter sido influenciados pelo risco demasiado baixo apresentado pela amostra cuja IMT não se apresentava muito aumentada, dificultando a reprodução de reduções significativas.

A dose de estatina é também um fator preponderante na redução da espessura da parede arterial. Se compararmos o grupo medicado apenas com 80 mg diárias de estatina do estudo ENHANCE com o grupo do estudo ASAP medicado com 40 mg diárias de estatina, verificamos que enquanto no primeiro a redução foi de 0.0029 mm/ano no segundo essa redução é de 0.018 mm/ano, isto é, 6 vezes superior. Da mesma forma, após o final dos 2 anos de seguimento do estudo ASAP, os doentes foram medicados com um regime de manutenção de 80 mg de atorvastatina diariamente, uma dose superior de uma estatina mais potente, resultando numa redução de apenas 0.005 mm/ano, bastante inferior à inicial. Também com os estudos *Rating Atherosclerotic Disease Change by Imaging with a New CETP* (RADIANCE 1<sup>28</sup>) e *Reducing the Progression of Carotid Artery Disease* (CAPTIVATE<sup>29</sup>), os resultados foram semelhantes, sugerindo fortemente a existência de limitações da correlação entre a redução de LDL-C, da diminuição da progressão da espessura da parede arterial e, consequentemente, da aterosclerose, eventuais questões metodológicas ou mesmo variabilidade interobservador.

**Tabela 6 - Comparação de resultados dos estudos ASAP, RADIANCE 1, ENHANCE e CAPTIVATE (adaptado de Vergeer M. Et al A pooled analysis of the ASAP, ENHANCE, RADIANCE 1 AND CAPTIVATE STUDIES <sup>30</sup>)**

	ASAP (n=325)	RADIANCE1 (n=454)	CAPTIVATE (n=371)	ENHANCE (n=363)	Todos os estudos (n=1513)
<b>Colesterol, mg/dl</b>					
<b>LDL-C</b>	223 ± 56	167 ± 60	143 ± 36	225 ± 64	187 ± 66
<b>HDL-C</b>	48 ± 13	53 ± 13	53 ± 14	51 ± 16	51 ± 14
<b>Triglicérido, mg/dl, mediana</b>	112	102	118	121	113
<b>cIMT médio, mm</b>	0,93 ± 0,22	0,95 ± 0,28	0,80 ± 0,17	0,69 ± 0,14	0,85 ± 0,24
<b>CCA-IMT, mm</b>	0,87 ± 0,20	0,82 ± 0,21	0,77 ± 0,17	0,68 ± 0,16	0,78 ± 0,20

**Legenda:** cIMT = espessura da camada íntima-média da artéria carótida, CCA-IMT = espessura da camada íntima média da artéria carótida comum.

### III.II Estenose aórtica

A estenose da válvula aórtica é a valvulopatia mais comum em doentes idosos, apresentando uma prevalência de 3 a 5 % da população com mais de 75 anos. Caracteriza-se por um processo inflamatório, cursando com alterações histopatológicas a nível dos folhetos da válvula aórtica. O mecanismo celular responsável por estas alterações tem sido estudado e revelou-se bastante parecido aos da aterosclerose. Esta semelhança sugere que a redução dos níveis de lípidos destes doentes poderia conduzir a uma diminuição da velocidade de progressão da estenose e, assim, a um decréscimo da necessidade de substituição valvular cirúrgica, já que, quando a estenose se torna extremamente severa, este é o tratamento *standard* adotado. Esta patologia está associada a um aumento do risco de morte de causa cardiovascular e de enfarte do miocárdio de tipo 2, mesmo em doentes sem obstrução hemodinâmica ou sinais de doença coronária que o pudessem indicar. Assim sendo, a hiperlipidémia tem sido apontada como um fator de risco para a estenose aórtica. Sendo este fator de risco modificável, o estudo *Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis* (SEAS<sup>31</sup>) investigou o efeito da redução intensiva de lípidos na estenose aórtica através de regimes com estatinas associadas a ezetimiba. O objetivo seria o de estudar os efeitos a longo prazo da redução intensiva dos níveis de colesterol plasmático com regimes de sinvastatina e ezetimiba diários, analisando os resultados clínicos e ecocardiográficos em doentes com estenose aórtica ligeira a moderada, que se encontrassem assintomáticos e sem outra indicação para terapêutica anti-dislipidémica. Para isso constituíram-se dois grupos: o grupo placebo e o grupo medicado com 40 mg de sinvastatina e 10 mg de ezetimiba, ambos diariamente. Estes doentes foram seguidos, em média, durante 52.2 meses. No final das primeiras 8 semanas a diferença nos níveis plasmáticos de LDL-C era já notória. Enquanto que o grupo placebo permanecia sem alteração dos referidos níveis, o

grupo com regime combinado registava um decréscimo de 1.36 mmol/L de LDL-C, correspondendo a uma diminuição de 61.3%. No final do estudo, a média de redução de LDL-C no grupo placebo foi de 3.8% e no grupo com regime combinado de 53.8%. Ao avaliar a progressão da estenose verificou-se que o gradiente médio registado era de 22.5 mmHg no grupo placebo tendo aumentado para 34.4 mmHg, enquanto que no grupo com regime combinado, inicialmente era de 22.2 mmHg tendo aumentado para 34.0 mmHg ( $p=0.42$ ). A ausência de diferenças significativas demonstrou-se também na incidência de substituição valvular (28.3% no grupo com regime combinado e 29.9% no grupo placebo). Os eventos cardiovasculares isquémicos ocorreram em menor número no grupo com regime combinado, embora este grupo tenha registado uma maior incidência de doença oncológica (7.5% no grupo placebo e 11.1% no grupo com regime combinado( $p=0.01$ )). Este resultado inesperado provocou grande apreensão entre os investigadores. De entre os efeitos adversos mais registados no grupo com regime combinado registou-se a elevação das enzimas hepáticas. A mortalidade permaneceu semelhante em ambos os grupos.

Com este estudo podemos concluir que a terapêutica combinada de estatinas com ezetimiba permite uma redução de LDL-C que vai além dos 50% quando comparada com grupos placebo. Embora este resultado corrobore o grande benefício desta terapêutica na redução da incidência de eventos cardiovasculares isquémicos, esta mesma terapêutica não parece ter qualquer impacto na redução de eventos relacionados com a doença valvular aórtica, nomeadamente com a sua estenose. Esta falta de relação pode dever-se a 3 razões. Pela necessidade de constituir um grupo placebo não foram incluídos na amostra doentes com hiperlipidémia severa com necessidade de terapêutica anti-dislipidémica ativa, doentes com doença aterosclerótica diagnosticada ou doentes com Diabetes Mellitus. Talvez por esse motivo, este estudo tenha registado valores mais

baixos de progressão da estenose aórtica. Por outro lado, o início tardio da terapêutica no decurso da doença (após terem sido registados sinais evidentes de estenose) pode reduzir as hipóteses de causar impacto na progressão da mesma. Por último, os níveis elevados de LDL-C podem ser apenas marcadores da progressão da estenose, sem outro papel a desempenhar. De salientar, que, no decurso deste estudo, houve um aumento da incidência de cancro entre os doentes aos quais foram administradas sinvastatina e ezetimiba. Este aumento foi inesperado e conduziu a mais investigação por forma a garantir a ausência de casualidade ou relação de causa-efeito<sup>32</sup>.

### **III.III Doença renal crónica**

Como já foi estabelecido anteriormente, em doentes com função renal normal a terapêutica com estatinas leva a uma redução do risco de eventos coronários major tais como o enfarte do miocárdio ou a morte por doença coronária, assim como o risco de acidente vascular isquémico e de revascularização coronária em cerca de 20% por cada mmol/L de redução de LDL-C. Porém, as características da doença cardiovascular diferem de acordo com o grau de disfunção renal. Em doentes com uma taxa de filtração glomerular (TFG) estimada em valores superiores a 60 ml/min por 1.73 m<sup>2</sup> de superfície corporal, a aterosclerose é a alteração típica apresentada pelas artérias coronárias. Nestes casos, os efeitos proporcionais da terapêutica com estatinas nos eventos vasculares são independentes da função renal. Contrariamente, doentes que apresentam TFG estimadas abaixo de 30 ml/min por 1.73 m<sup>2</sup> frequentemente apresentam artérias calcificadas, rigidez vascular, doença cardíaca estrutural e hiperatividade simpática. Deste modo, os doentes com funções renais mais deterioradas estão sujeitos a riscos mais significativos de arritmias e insuficiência cardíaca. Atendendo a esta associação entre doença renal crónica e ao seu papel no aumento do risco cardiovascular, o *Study of Heart and Renal Protection (SHARP)*<sup>32</sup> visou determinar o efeito da redução do LDL-C

no âmbito da doença renal crónica. Para determinar a eficácia e segurança da terapêutica combinada de estatinas e ezetimiba em doentes com diminuição da função renal foram constituídos dois grupos: um grupo placebo e um outro do qual fariam parte doentes aos quais foram prescritos 20 mg de sinvastatina e 10 mg de ezetimiba diários. Este regime terapêutico permite reduzir a dose de estatinas, uma vez que altas doses destes fármacos estão associadas a maior risco de miopatia, principalmente no grupo estudado (doentes com insuficiência renal). Desta forma, é possível excluir esses efeitos adversos alcançando a mesma redução de LDL-C (1 mmol/L). Nenhum dos doentes pertencentes a ambos os grupos apresentava história conhecida de enfarte do miocárdio ou revascularização coronária. A amostra do estudo SHARP foi seguida durante um período médio de 4.9 anos. A ficha lipídica apresentava uma média de 4.9 mmol/L (189.4 mg/dl) de colesterol total, 2.8 mmol/L (108.2 mg/dl) de LDL-C, 1.1 mmol/L (42.5 mg/dl) de HDL e 2.3 mmol/L (203.7 mg/dl) de triglicédeos, destacando o facto destes valores não serem muito elevados. No grupo medicado com regime combinado registou-se uma diminuição média de LDL-C de 0.85 mmol/L, sendo a redução proporcional do risco de eventos ateroscleróticos e a redução proporcional do risco de eventos vasculares da ordem dos 17%. Verificou-se, neste grupo, um menor número de doentes com enfarte do miocárdio não fatal e de mortes por doença coronária, embora sem diferença estatística significativa ( $p=0.37$ ). Também neste grupo e, desta feita, com significado estatístico, registou-se um menor número de doentes com acidente vascular não hemorrágico ( $p=0.01$ ) e revascularização arterial ( $p=0.0036$ ). A maioria dos doentes não sujeitos a hemodiálise apresentavam uma TFG estimada de 26.6 ml/min por 1.73 m<sup>2</sup>. Não se registaram diferenças significativas entre os resultados dos doentes em hemodiálise dos restantes, assim como não se verificou que a terapêutica anti-dislipidémica tenha qualquer impacto na progressão da doença renal e na deterioração

da mesma função. No que diz respeito a efeitos adversos, não houve aumento do risco de hepatite ou litíase biliar, assim como não se registou um aumento da incidência de cancro tal como sugerido pelo estudo SEAS. No grupo com regime combinado verificaram-se alguns casos de miopatia ( $p=1.00$ ), rabdomiólise ( $p=0.99$ ) e aumento das transaminases ( $p=0.71$ ) mas sem peso estatístico que permita inferir causalidade. A taxa de mortalidade não indicou diferença substancial entre os dois grupos ( $p=0.13$ ). Analisando o conjunto de dados fornecidos pelo estudo SHARP, podemos inferir que a redução de LDL-C permite reduzir a incidência de eventos ateroscleróticos major num número alargado de doentes com doença renal crónica, independentemente da idade, sexo, etnia, diabetes, história de doença vascular ou ficha lipídica (tal como nos doentes com função renal preservada). Este objetivo pode ser alcançado de forma segura através de um regime diário combinado de 20 mg de sinvastatina e 10 mg de ezetimiba. Este benefício aplica-se tanto a doentes em hemodiálise como aos restantes, oferecendo a todos os doentes renais uma redução média em 5 anos de 0.85 mmol/L de LDL-C, correspondendo a uma diminuição significativa de 17% no risco de eventos ateroscleróticos por cada mmol/L diminuída. O benefício estende-se ainda à diminuição em cerca de 25% ( $p=0.0027$ ) da necessidade de revascularização coronária, ou seja, à redução de doença coronária. Se tomarmos em consideração as conclusões do estudo SHARP em conjunto com a meta-análise CTT, e de ainda outros estudos<sup>33,34,35</sup> existem algumas premissas que todos eles comprovam. As estatinas permitem uma redução do risco proporcional de eventos cardiovasculares que é diretamente determinada pelo grau de redução absoluta de LDL-C, diminuições mais intensivas de LDL-C conduzem a reduções mais substanciais de risco. Se a estas estatinas associarmos a ezetimiba, este fármaco irá proporcionar uma redução de LDL-C equivalente aos níveis atingidos com 3 duplicações da dose de estatinas isoladas. Torna-se assim possível e seguro oferecer

este benefício a grupos de doentes para os quais altas doses de estatinas se poderiam tornar prejudiciais, quer por terem já atingido a dose máxima aconselhada quer pelo risco de toxicidade, como é o caso da insuficiência renal crónica.

A redução de LDL-C alargada a grande parte da população permite prevenir 30 a 40 eventos ateroscleróticos major por cada 1000 doentes tratados durante 5 anos, sugerindo, nomeadamente, que a liberalização do uso de terapêutica redutora de LDL-C em doentes com doença renal crónica resultaria numa diminuição importante das complicações da doença cardiovascular neste grupo de risco particular<sup>32</sup>.

**Tabela 7 - Resultados da redução de LDL-C nos estudos major estudados**

<b>Substância estudada</b>	<b>Estudo</b>	<b>Redução de LDL-C (%)</b>
<b>Estatinas em regime <i>standard</i></b>	CTT (3)	33
<b>Estatinas em regime intensivo</b>	CTT (3)	50
<b>Atorvastatina + Torcetrapib</b>	ILLUMINATE (11)	24.9
<b>Anacetrapib</b>	Shinkai H. (16)	36
<b>Evacetrapib</b>	Shinkai H. (16)	40
<b>Sinvastatina + Ezetimiba</b>	ENHANCE (28)	55.6
<b>Sinvastatina + Ezetimiba</b>	SEAS (31)	61.3
<b>Sinvastatina + Ezetimiba</b>	SHARP (32)	68

**Tabela 8 - Resumo dos estudos comparativos da terapêutica de associação de estatina e ezetimiba com monoterapias.**

<b>Estudo (autor, ano)</b>	<b>Acrónimo</b>	<b>População</b>	<b>Tratamento</b>	<b>Duração de seguimento</b>	<b>Resultados principais</b>
<b>Kastelein, J. Et al, 2008</b>	ENHANCE	720 doentes com hipercolesterolemia familiar	Sinvastatina + placebo vs sinvastatina + ezetimiba	24 meses	A terapêutica de associação não produz diferença significativa nas alterações da espessura da camada íntima-média
<b>Rossebo, A. Et al, 2008</b>	SEAS	1873 doentes com estenose aórtica moderada a grave assintomática	Sinvastatina + ezetimiba vs placebo	52.2 meses	A terapêutica de associação reduz significativamente a incidência de eventos cardiovasculares isquémicos mas não de episódios relacionados com a estenose aórtica.
<b>Baigent, C. Et al, 2011</b>	SHARP	9270 doentes com doença renal crónica sem história de enfarte do miocárdio ou revascularização coronária	Sinvastatina + ezetimiba vs placebo	4 anos	A terapêutica de associação reduz significativamente a incidência de eventos ateroscleróticos.
<b>Bays, H. Et al, 2011</b>	ACTE	440 doentes com risco moderado a elevado de doença coronária com níveis elevados de LDL-C	Ezetimiba + rosuvastatina vs aumento da dose de rosuvastatina	6 semanas	A terapêutica de associação é mais eficaz no alcance dos níveis de LDL-C recomendados.
	IMPROVE-IT	Doentes com SCA estabilizado de alto risco	Sinvastatina + ezetimiba vs sinvastatina		<b>Estudo em curso (Termina em 2014)</b>

# IV. Análise custo-eficácia

## IV.1 Métodos

### a) Monoterapia com estatinas

Tabela 9 - Relação custo-eficácia de estatinas

Estatina	Dose (mg)	Redução de LDL-C (%) <sup>37</sup>	PMU (€) <sup>36</sup>	Preço anual (€/ano)	Relação custo-eficácia (€/redução % de LDL-C/ano)
Rosuvastatina	5	39,1	0,58	213,96	5,47
	10	44,7	0,77	282,87	6,32
	20	53,6	1,21	441,65	8,23
Atorvastatina	10	36,1	0,16	61,72	1,70
	20	41,5	0,30	110,15	2,65
	40	49	0,38	141,43	2,88
	80	55	0,77	282,87	5,14
Sinvastatina	10	29,2	0,04	16,09	0,55
	20	34,9	0,03	14,19	0,40
	40	41	0,18	65,70	1,60
Lovastatina	20	24	0,06	24,52	1,02
	40	31,3	0,15	55,77	1,78
Fluvastatina	20	22	0,17	65,04	2,95
	40	28,1	0,25	91,65	3,26
	80	34,1	0,21	78,14	2,29
Pravastatina	10	19	0,10	38,69	2,03
	20	25,9	0,16	60,77	2,34
	40	27,8	0,21	78,03	2,80
Pitavastatina	1	34	0,35	131,25	3,86
	2	42	0,70	257,32	6,12
	4	47	1,27	466,68	9,92

**Legenda:** PMU = Preço médio unitário; LDL-C = colesterol LDL. Os preços constantes na tabela foram obtidos por consulta do Prontuário Terapêutico do INFARMED<sup>36</sup>. Os níveis de redução de LDL-C foram obtidos por consulta do estudo de Pedro Plans-Rubió *The Cost Effectiveness of Statin Therapies in Spain in 2010, after de Introduction of Generics and Reference Prices*<sup>37</sup>. Opções terapêuticas com estatinas e doses disponíveis fazendo corresponder a cada uma a sua potência, custo e relação custo-eficácia.

A tabela 9 mostra todas as estatinas atualmente disponíveis e a sua correspondente dose, redução percentual de LDL-C, preço médio unitário (PMU), custo anual de terapêutica e relação custo-eficácia<sup>36</sup>. De salientar que não existe atorvastatina de 80 mg em Portugal.

### ***A. Custos de tratamento***

Os custos de tratamento presentes na tabela 9, têm em conta apenas o preço da terapêutica medicamentosa, não incluindo custos com medidas de vigilância como determinações periódicas dos níveis plasmáticos de colesterol. O preço médio unitário foi determinado tendo em conta os fármacos mais económicos de cada substância e para cada dose, de acordo com o regime de genéricos constante no Prontuário Terapêutico do INFARMED<sup>36</sup>. O preço anual foi obtido através do cálculo do preço unitário durante os 365 dias do ano.

### ***B. Eficácia do tratamento***

A eficácia do tratamento com estatinas foi determinada tendo em conta a redução percentual de LDL-C, através do estudo dos artigos major sobre o tema.<sup>37</sup> Foi analisada uma meta-análise<sup>37</sup> que reuniu informação proveniente de vários estudos publicados entre 1993 e 2005 que avaliaram a potência das diferentes estatinas estudadas. Os estudos incluídos na meta-análise seguiam critérios de seleção de tema, nomeadamente estatinas em monoterapia, conduzidos em doentes com hipercolesterolemia primária, publicados no Reino Unido, randomizados, com pelo menos 2 meses de controlo de dieta antes da terapêutica medicamentosa, pelo menos 16 semanas de terapêutica, sendo registadas as diferenças de LDL-C comparativamente aos valores registados pré-tratamento.

### ***C. Custo-eficácia de estatinas***

A relação custo-eficácia das estatinas estudadas foi determinada através da razão entre o custo anual da terapêutica e a redução percentual de LDL-C conseguida com cada uma das referidas estatinas.

b) *Terapêutica de associação*

Tabela 10 - Relação custo-eficácia de terapêuticas de associação de estatinas e ezetimiba

Terapêutica combinada	Dose (mg)	Redução de LDL-C parcelar (%) <sup>37</sup>	Redução de LDL-C total (%)	PMU estatina (€) <sup>36</sup>	PMU ezetimiba (€) <sup>36</sup>	PMU total (€)	Preço anual (€/ano)	Relação custo-eficácia (€/redução % de LDL-C/ano)
rosuvastatina + ezetimiba	5+10	39,1+16	55,1	0,58	1,43	2,02	739,41	13,41
	10+10	44,7+16	60,7	0,77	1,43	2,21	808,32	13,31
	20+10	53,6+16	69,6	1,21	1,43	2,64	967,10	13,89
atorvastatina + ezetimiba	10+10	36,1+16	52,1	0,16	1,43	1,60	587,17	11,27
	20+10	41,5+16	57,5	0,30	1,43	1,74	635,61	11,05
	40+10	49+16	65	0,38	1,43	1,82	666,89	10,25
	80+10	55+16	71	0,77	1,43	2,21	808,32	11,38
sinvastatina + ezetimiba	10+10	29,2+16	45,2	0,04	1,43	1,48	541,55	11,98
	20+10		68 <sup>32</sup>	0,03	1,43	1,47	539,65	7,93
	40+10		61,3 <sup>31</sup>	0,18	1,43	1,61	591,15	9,64
	80+10		55,6 <sup>28</sup>	0,36	1,43	1,79	656,85	11,81
lovastatina + ezetimiba	20+10	24+16	40	0,06	1,43	1,50	549,98	13,74
	40+10	31,3+16	47,3	0,15	1,43	1,59	581,22	12,28
fluvastatina + ezetimiba	20+10	22+16	38	0,17	1,43	1,61	590,49	15,53
	40+10	28,1+16	44,1	0,25	1,43	1,69	617,10	13,99
	80+10	34,1+16	50,1	0,21	1,43	1,65	603,60	12,04
pravastatina + ezetimiba	10+10	19+16	35	0,10	1,43	1,54	564,14	16,11
	20+10	25,9+16	41,9	0,16	1,43	1,60	586,22	13,99
	40+10	27,8+16	43,8	0,21	1,43	1,65	603,49	13,77
pitavastatina + ezetimiba	1+10	34+16	50	0,35	1,43	1,79	656,70	13,13
	2+10	42+16	58	0,70	1,43	2,14	782,77	13,49
	4+10	47+16	63	1,27	1,43	2,71	992,14	15,74

Legenda: PMU = preço médio unitário

### A. *Custos de tratamento de associação*

Os custos presentes na tabela 10 dizem respeito apenas à terapêutica medicamentosa. Os preços médios unitários foram obtidos através do Prontuário Terapêutico do INFARMED<sup>36</sup>. O preço anual foi calculado pela multiplicação do preço médio unitário total pelos 365 dias do ano. Nenhuma das associações presentes na tabela 10 resulta de uma combinação fixa, já que, as existentes no mercado português são mais dispendiosas que a compra de 2 medicamentos em separado. De salientar que apenas a associação sinvastatina 80mg + ezetimiba 10 mg implica 3 medicamentos: 2 comprimidos de sinvastatina 40 mg e 1 comprimido de ezetimiba 10 mg, sendo por isso

o preço médio unitário da sinvastatina 80 mg (não disponível em Portugal) a soma do preço médio unitário de duas sinvastatinas 40 mg.

### ***B. Eficácia do tratamento de associação***

A eficácia da terapêutica destes fármacos foi determinada tendo em conta a redução percentual de LDL-C, constante de estudos major sobre o tema<sup>37</sup>. A redução de LDL-C parcelar tem em conta a redução de LDL-C conseguida com a estatina com uma diminuição incremental de 16% que corresponde à diminuição conseguida pela ezetimiba de 10 mg<sup>37</sup>. Este valor decorre da investigação de uma meta-análise<sup>37</sup> que juntou vários estudos randomizados, com as características descritas anteriormente, tendo, após análise estatística, obtido uma média de redução incremental de LDL-C de 16%.

### ***C. Custo-eficácia do tratamento de associação***

A relação custo-eficácia do tratamento de associação foi determinada pela razão entre preço anual e a redução percentual de LDL-C total, ou seja, dos dois fármacos prescritos.

## ***IV.II Resultados***

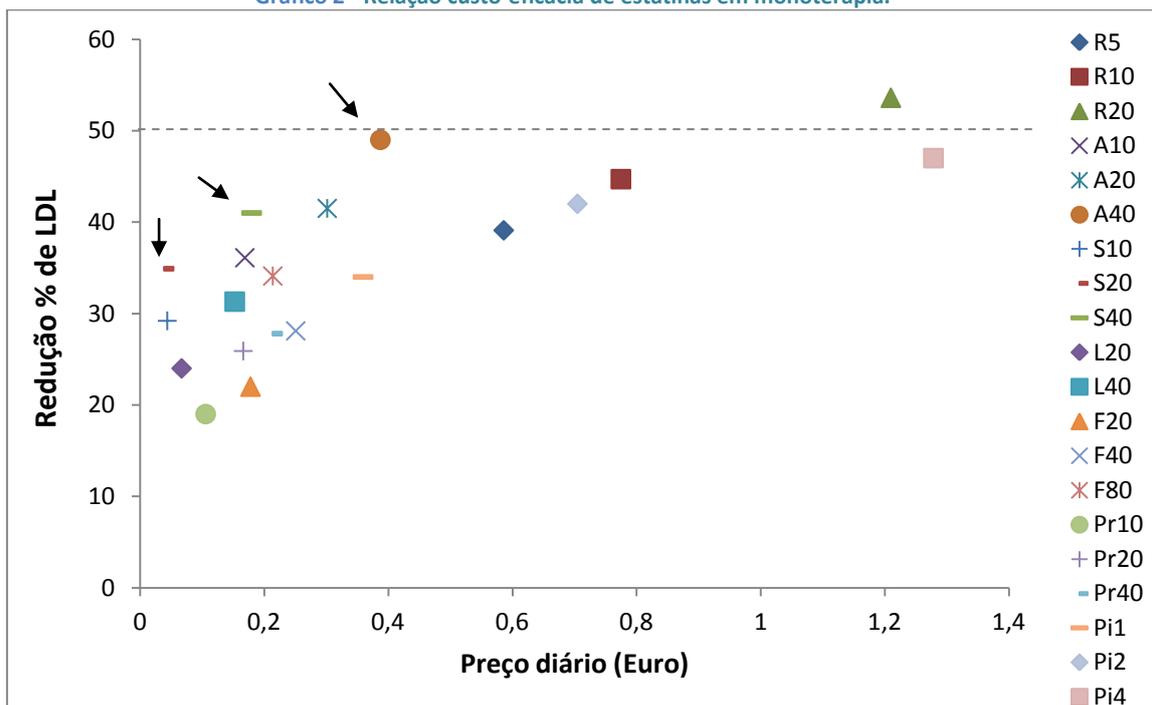
### ***a) Monoterapia com estatinas***

Podemos verificar que a pravastatina 10 mg é o fármaco que apresenta menor potência em contraposição com a rosuvastatina 20 mg com a redução de LDL-C (%) mais acentuada. Em termos de custos, a sinvastatina 20 mg permite o regime mais barato, enquanto que a pitavastatina 4 mg é o fármaco mais caro. Este fármaco

apresenta um preço bastante discrepante dos restantes. Este facto poderá ser explicado por ser a estatina mais recente no mercado. Avaliando a relação custo-eficácia, a sinvastatina 20 mg (0,40 €/1% de redução de LDL-C) é o fármaco com melhor resultado seguido da sinvastatina 10 mg (0,55 €/1% de redução de LDL-C) e da lovastatina 20 mg (1,02 €/1% de redução de LDL-C). Ao analisarmos o gráfico 2 verifica-se que, em monoterapia, apenas um fármaco atinge os 50% de redução de LDL-C, ou seja, o objetivo estabelecido para doentes de alto risco. Esse fármaco, a rosuvastatina 20 mg, apresenta no entanto uma baixa relação custo-eficácia pelo seu preço avultado. Assim demonstra-se que, segundo este prisma, esta não será uma boa opção para os doentes de alto risco.

A atorvastatina 40 mg (2,88 €/1% de redução de LDL-C) é o fármaco que apresenta a melhor relação custo-eficácia em monoterapia uma vez que a sua potência é muito semelhante à da rosuvastatina 20 mg, sendo aproximadamente 3 vezes mais económica. Para os doentes de baixo risco, cujas reduções não necessitam de ser superiores a 50 % e, ainda assim, é possível atingir valores alvo, existe a opção de utilizar estatinas menos potentes e mais baratas. A sinvastatina 20 mg é capaz de reduzir os níveis de LDL-C em cerca de 35%, redução que em doentes de baixo risco pode ser suficiente, sendo a estatina mais económica de todas as estudadas (gráfico 2).

Gráfico 2 - Relação custo-eficácia de estatinas em monoterapia.

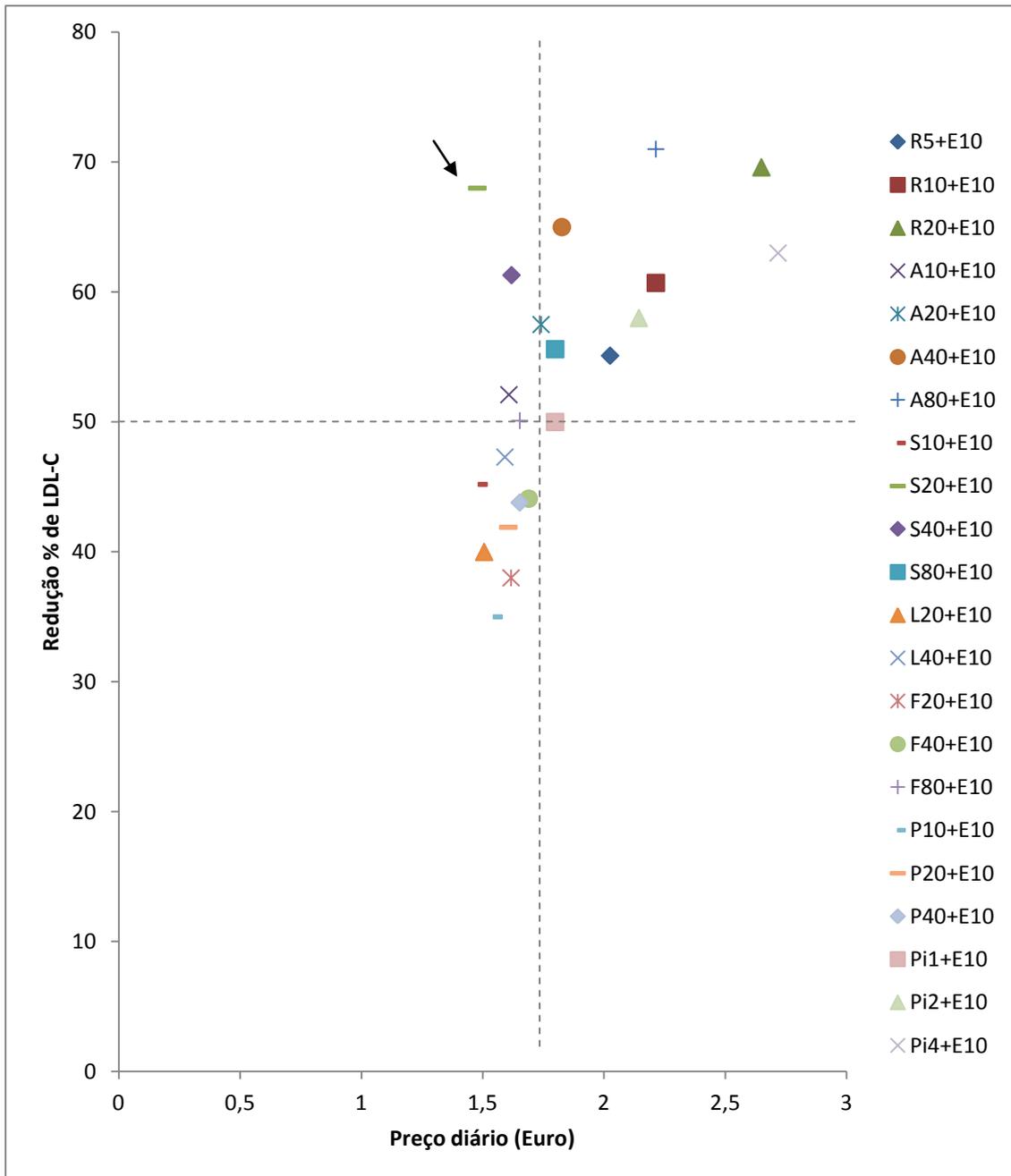


**Legenda:** R5 = rosuvastatina 5 mg; R10 = rosuvastatina 10 mg; R20 = rosuvastatina 20 mg; A10 = atorvastatina 10 mg; A20 = atorvastatina 20 mg; A40 = atorvastatina 40 mg; S10 = sinvastatina 10 mg; S20 = sinvastatina 20 mg; S40 = sinvastatina 40 mg. As setas assinalam as melhores opções custo-eficácia (ver texto).

*b) Terapêutica combinada*

A associação sinvastatina 20 mg + ezetimiba 10 mg é a mais económica das associações e permite reduções de LDL-C de cerca de 68%, sendo por isso a que apresenta melhor relação custo-eficácia e constituindo uma boa opção mesmo para doentes de alto risco que necessitam de reduções superiores a 50%. A associação mais potente junta a atorvastatina 80 mg e a ezetimiba 10 mg, contudo esta opção acarreta custos adicionais muito próximos dos 270 euros anuais proporcionando um acréscimo de redução de LDL-C de apenas 3%. Para além disso, uma dose tão elevada de estatina poderá estar associada a uma dose não menosprezável de efeitos secundários.

Gráfico 3 – Relação custo-eficácia da terapêutica de associação.



**Legenda:** R5+E10 = rosuvastatina 5 mg + ezetimiba 10 mg; R10+E10 = rosuvastatina 10 mg + ezetimiba 10 mg; R20+E10 = rosuvastatina 20 mg + ezetimiba 10 mg; A10+E10 = atorvastatina 10 mg + ezetimiba 10 mg; A20+E10 = atorvastatina 20 mg + ezetimiba 10 mg; A40+E10= atorvastatina 40 mg + ezetimiba 10 mg; A80+E10 = atorvastatina 80 mg + ezetimiba 10 mg; S10+E10 = sinvastatina 10 mg + ezetimiba 10 mg; S20+E10 = sinvastatina 20 mg + ezetimiba 10 mg; S40+E10 = sinvastatina 40 mg + ezetimiba 10 mg; S80+E10 = sinvastatina 80 mg + ezetimiba 10 mg; L20+E10 = lovastatina 20 mg + ezetimiba 10 mg; L40+E10 = lovastatina 40 mg + ezetimiba 10 mg; F20+E10 = fluvastatina 20 mg + ezetimiba 10 mg; F40+E10 = fluvastatina 40 mg + ezetimiba 10 mg; F80+E10 = fluvastatina 80 mg + ezetimiba 10 mg; P10+E10 = pravastatina 10 mg + ezetimiba 10 mg; P20+E10 = pravastatina 20 mg + ezetimiba 10 mg; P40+E10 = pravastatina 40 mg + ezetimiba 10 mg; Pi1+E10 = pitavastatina 1 mg + ezetimiba 10 mg; Pi2+E10 = pitavastatina 2 mg + ezetimiba 10 mg; Pi4+E10 = pitavastatina 4 mg + ezetimiba 10 mg. A seta indica a melhor opção custo-eficácia.

De facto, as associações permitem atingir níveis de redução de LDL-C muito superiores à monoterapia. Se a diminuição pretendida for superior a 53%, a monoterapia não poderá dar resposta a esse caso, sendo a associação a escolha acertada, já que as reduções que permite chegam a atingir os 71%. No entanto, se forem necessárias reduções inferiores, e se compararmos as opções de monoterapia e associação que conduzem a níveis semelhantes de LDL-C, verifica-se que a opção de monoterapia é sempre menos dispendiosa que a alternativa, tendo em conta que o preço médio unitário é o custo diário da terapêutica, já que respeita o número de medicamentos que o doente tem de tomar para obter a dose pretendida (tabela 11).

**Tabela 11 - Comparação do custo entre monoterapia e terapêutica de associação com reduções de LDL-C semelhantes.**

Associação	Redução de LDL-C (%)	PMU total(€)	PMU (€)	Redução total de LDL-C (%)	Estatina
<b>P10+E10</b>	35	1,54	0,03	34,9	S20
<b>L20+E10</b>	40	1,50	0,58	39,1	R5
<b>P20+E10</b>	41,9	1,60	0,70	42	Pi2
<b>F40+E10</b>	44,1	1,69	0,77	44,7	R10
<b>L40+E10</b>	47,3	1,59	1,27	47	Pi4
<b>Pi1+E10</b>	50	1,79	0,38	49	A40
<b>R5+E10</b>	55,1	2,02	0,77	55	A80

**Legenda:** PMU = preço médio unitário; P10+E10 = pravastatina 10 mg + ezetimiba 10 mg; L20+E10 = lovastatina 20 mg + ezetimiba 10 mg; P20+E10 = pravastatina 20 mg + ezetimiba 10 mg; F40+E10 = fluvastatina 40 mg + ezetimiba 10 mg; L40+E10 = lovastatina 40 mg + ezetimiba 10 mg; Pi10+E10 = pitavastatina 10 mg + ezetimiba 10 mg; R5+E10 = rosuvastatina 5 mg + ezetimiba 10 mg.

De salientar que, os preços apresentados constituem o preço de venda ao público, ao qual será ainda retirada a comparticipação estatal, resultando no real preço a ser suportado pelo doente. Logo, ao preço apresentado para as melhores opções, sinvastatina 20 mg e 40 mg, atorvastatina 40 mg e dupla terapêutica com sinvastatina 20 mg e ezetimiba 10 mg (não foi utilizada a associação fixa visto ser mais cara que os 2 fármacos isolados), é retirada uma comparticipação estatal de 37%, isto é, o preço anual a ser suportado pelo doente da sinvastatina 20 mg é de cerca de 8,94€; da sinvastatina de 40 mg é de cerca de 41,39€; da atorvastatina de 40 mg é de 89,10€; e da associação

de sinvastatina de 20 mg e ezetimiba de 10 mg é de 339,98€. Existe ainda um regime especial de comparticipação destes medicamentos que abrange os pensionistas que declarem insuficiência económica, através do qual a comparticipação do estado é de 95% para os medicamentos cujos preços de venda ao público apresentem valor igual ou inferior ao quinto preço mais baixo do grupo homogéneo do qual fazem parte.

#### *IV.III Discussão*

Os níveis plasmáticos de colesterol são um fator preponderante na determinação do risco de eventos cardiovasculares, sobre o qual a intervenção médica obtém resultados positivos e significativos. A terapêutica anti-dislipidémica mais utilizada recorre a estatinas, contudo esta monoterapia apresenta grandes limitações em reduções mais significativas deste colesterol, mesmo com doses elevadas. Para uma diminuição superior é associada a esta terapêutica a ezetimiba, conseguindo-se assim, níveis plasmáticos bastante mais baixos de colesterol LDL e, conseqüentemente, reduções mais satisfatórias do risco de eventos cardiovasculares.

Assim, os fármacos com melhor custo-eficácia são a sinvastatina 10 mg ou 20 mg, contudo, estas só se mostram adequadas quando se pretendem reduções de 25 a 35%. Se o doente necessitar de reduções da ordem dos 40% a melhor opção será a sinvastatina 40 mg ou mesmo a atorvastatina 40 mg, caso o doente necessite de reduções superiores nomeadamente da ordem dos 45%. Para reduções ainda superiores nos doentes de alto risco, a melhor opção segundo esta análise, será a associação de sinvastatina 20 mg e ezetimiba 10 mg.

Em doentes com patologias concomitantes, esta redução de colesterol está associada a diferentes impactos no risco cardiovascular.

Se na meta-análise CTT se demonstrou que, por cada mmol/L de LDL-C diminuído se verificava uma redução de 20% do risco de eventos cardiovasculares major, como morte por eventos coronários e enfartes do miocárdio não fatais, necessidade de revascularização coronária e acidentes vasculares cerebrais isquêmicos, independentemente do nível basal de LDL-C, qual deverá ser o valor que devemos almejar para cada doente?

Segundo as recomendações, para cada classe de risco existe uma dada percentagem de diminuição ou um patamar a atingir. Mas sabendo que se a redução for mais intensiva vamos diminuir ainda mais o risco, será satisfatório ficar apenas por uma pequena redução? Será que a diminuição de 20% conferida por uma sinvastatina 20 mg a um dado paciente se pode considerar suficiente? Será o objetivo alcançar alvos terapêuticos (reduzindo o risco o suficiente) ou dever-se-á, de todas as formas disponíveis, reduzir o risco de dado doente ao máximo possível? O slogan “*the lower the better*” nunca esteve tão atual, mas por outro lado nunca foi tão controverso. Será que a terapêutica de um doente para atingir apenas os níveis suficientes, não o expõe a um risco residual que seria evitável por uma terapêutica mais potente? A questão da toxicidade das elevadas doses de estatinas que se podem utilizar no tratamento das dislipidémias é sempre de elevada importância. Porém, existem opções potentes e que não partilham dessa mesma toxicidade.

Mais uma vez, como em todas as áreas da Medicina, a resposta recai na visão do doente como uma unidade global e não uma série de valores a atingir, de sintomas ou doenças a eliminar. O objetivo primeiro deve ser sempre o de melhor benefício para o doente e para a sua qualidade de vida.

a) *Limitações do estudo*

Como possíveis limitações no que diz respeito às interpretações e conclusões deste estudo podemos referir:

- As diminuições de LDL-C utilizadas são baseadas em valores médios de uma meta-análise. Na realidade, estes valores estarão sujeitos a variações individuais entre os doentes, devido, nomeadamente, a razões étnicas ou mesmo de características próprias do metabolismo de cada doente.
- As diminuições de LDL-C apresentadas como sendo provocadas pelas associações de fármacos são estimativas.
- Não são considerados como fatores de estudo os eventuais efeitos pleiotrópicos das estatinas ou, eventualmente, melhor tolerabilidade e ausência de internamentos como é o caso da pitavastatina.
- Não existem ainda estudos a partir dos quais se possa inferir a redução percentual de LDL-C em algumas associações tais como a rosuvastatina com ezetimiba ou a atorvastatina com ezetimiba. Por este motivo, foi utilizada uma aproximação que consistiu na consideração de 16% de redução incremental.

#### **IV.IV Conclusão**

O LDL-C é um potente marcador de risco cardiovascular. A redução dos seus níveis plasmáticos conduz a uma diminuição significativa do risco de eventos vasculares major. Por cada mmol/L de redução de LDL-C o risco cardiovascular diminui cerca de 22%, sendo que quanto maior for a redução de LDL-C maior será a redução do risco. Para atingir estes objetivos é necessário adotar um estilo de vida saudável, com uma dieta equilibrada e exercício físico adequado e regular. Para além disso, existem medidas farmacológicas que podem ser utilizadas, sendo as principais os

fármacos inibidores da HMG CoA (estatinas) e os fármacos inibidores seletivos da absorção do colesterol (ezetimiba). O fundamento da escolha de um destes fármacos ou da sua associação baseia-se essencialmente no grau de redução de LDL-C pretendido. Para doentes de baixo risco, cujas reduções de LDL-C serão suficientes em níveis que rondem os 20%, a sinvastatina 20 mg é a opção mais adequada, segundo este prisma. Para doentes de médio risco, que necessitam de reduções de cerca de 40% a atorvastatina 40 mg será a escolha recomendada. Para doentes de alto risco, em que a redução de LDL-C terá de ser superior a 50%, este objetivo só será alcançado com a associação das duas classes de fármacos, sendo a junção da sinvastatina 20 mg e da ezetimiba 10 mg a mais custo-efetiva. Porém, além do aspeto económico, a presença de interações e a tolerabilidade do fármaco pelo doente são alguns dos outros fatores a ter em conta quando se opta por determinada terapêutica e que justificam que este processo não seja linear.

## **Bibliografia**

1. Perk, J., Backer, G., Gohlke, H. Et al (2012) European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *European Heart Journal* 33: 1635-1701.
2. Devlin TM (2007) *Manual de Bioquímica com correlações clínicas*. Editora Blücher. 6:338-347.
3. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators (2010) Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *The Lancet* 376: 1670-81.
4. Leitersdorf E. (2001) Cholesterol absorption inhibition: filling an unmet need in lipid-lowering management. *European Heart Journal Supplements* 3 (Suppl E): E17-E23.
5. Weng TC, Yang YH, Lin SJ, Tai SH. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther.* 2010 Apr;35(2):139-51.
6. Scott R., O'Brien R., Fulcher G. Et al (2009) Effects of Fenofibrate Treatment on Cardiovascular Disease Risk in 9795 Individuals With Type 2 Diabetes and Various Components of the Metabolic Syndrome. *Diabetes Care* 32:493-498.
7. Digby JE, Martinez F, Jefferson A. Et al (2012) Anti-inflammatory effects of Nicotinic Acid in Human Monocytes are Mediated by GPR109A Dependent Mechanisms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 32(3): 669-676.
8. Wierzbicki A. (2006) Fibrates after the FIELD study: some answers, more questions. *Diabetes Vasc Dis Res* 3:166-71.
9. Guimarães S., Moura D., Silva P. (2006) *Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas*. Porto Editora 38:476-483.

10. Hu X, Dietz JD, Xia C. Et al. (2009) Torcetrapib induces aldosterone and cortisol production by an intracellular calcium-mediated mechanism independently of cholesteryl ester transfer protein inhibition. *Endocrinology* 150: 2211-2219.
11. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M. Et al. (2007) Effects of Torcetrapib in Patients at High Risk of Coronary Events. *N Eng J Med* 357;21: 2109-2122.
12. Bots ML, Visseren FL, Evans GW. Et al. Torcetrapib and carotid intima-media thickness in mixed dyslipidemia (RADIANCE 2 study): a randomised, double-blind trial. *The Lancet* 2007;370:153-60.
13. Nissen SE., Tardif JC., Nicholls SJ. Et al. (2007) Effect of Torcetrapib on the progression of coronary atherosclerosis. *N Eng J Med* 370:153-160.
14. Lüscher TF., Taddei S., Kaski JC. Et al. (2012) Vascular effects and safety of dalcetrapib in patients with or at risk of coronary heart disease: the dal-VESSEL randomized clinical trial. *European Heart Journal* 33, 857-865.
15. Cannon CP., Shah S., Dansky HM. Et al. (2010) Safety of anacetrapib in patients with or at high risk for coronary heart disease. *N Eng J Med* 363(25):2406-2415.
16. Shinkai H. (2012) Cholesteryl ester transfer-protein modulator and inhibitors and their potencial for the treatment of cardiovascular diseases. *Dovepress* 8 323-331.
17. Boden W., Probstfield J., Anderson T. Et al. (2011) Niacin in Patients with Low HDL Cholesterol Levels Receiving Intensive Statin Therapy. *N Eng J Med* 365;24.
18. Willet WC. (2012) Dietary fats and coronary heart disease. *J Intern Med* 272: 13-24

19. Dayton S, Pearce ML, Hashimoto Si Dixon WJ, Tomiyasu UDayton S. (1969) A controlled clinical trial of a diet high in unsaturated fat in preventing complications of atherosclerosis. *Circulation* 40 (Suppl II): 1-63.
20. Turpeinen O, Karvonen MJ, Pekkarinen M, Miettinen M, Elosuo R, Paavilainen E. (1979) Dietary prevention of coronary heart disease: the Finnish Mental Hospital Study. *Int J Epidemiol* 8: 99-118.
21. Hjermann I, Velve Byre K, Holme I, Leren P. (1981) Effect of diet and smoking intervention on the incidence of coronary heart disease. Report from the Oslo Study Group of a randomized trial in healthy men. *Lancet* 2: 1303-10.
22. Hjermann I, Velve Byre K, Holme I, Leren P. (1986) Oslo study diet and antismoking trial; results after 102 months. *Am J Med* 80: 7-11.
23. Guyton JR., Brown G., Fazio S., Polis A., Tomassini J., Tershakovec A. (2008) Lipid-Altering Efficacy and Safety of Ezetimibe/Simvastatin Coadministered With Extended-Release Niacin in Patients With Type IIa or Type IIb Hyperlipidemia. *Journal of the American College of Cardiology*. 1564-72.
24. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES Et al. (2008) Simvastatin with or without Ezetimibe in Familial Hypercholesterolemia. *N Eng J Med* 358;14:1431-1443.
25. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. (1997) Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 96:1432-7.
26. Howard G, Sharrett AR, Heiss G. Et al. (1993) Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. *Stroke* 24:1297-304.
27. Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, Trip MD, Kastelein JJ, Stalenhoef AF. (2001) Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on

- atherosclerosis progression in familial Hypercholesterolemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *The Lancet* 357:557-81.
28. Kastelein JJ, van Leuven SI, Burgess L Et al. (2007) Effect of torcetrapib on carotid atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. *N Eng J Med* 356:1620-30.
  29. Meuwese MC, de Groot E, Duivenvoorden R. Et al. for the CAPTIVATE Investigators (2009) ACAT inhibition and progression of carotid atherosclerosis in patients with familial hypercholesterolemia: the CAPTIVATE randomized trial. *JAMA* 301:1131-1139
  30. Vergeer M., Zhou R., Bots ML. Et al (2010) Carotid atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia patients. A pooled analysis of the ASAP, ENHANCE, RADIANCE1, and CAPTIVATE studies. *Circ Cardiovasc Imaging* 3:398-404
  31. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K. Et al. (2008) Intensive Lipid Lowering with Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis. *N Eng J Med* 359;13:1343-56.
  32. Baigent C, Landray MJ, Reith C. Et al. (2011) 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. *The Lancet* 377:2181-92.
  33. Wanner C, Krane V, März W. Et al. (2005) Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Eng J Med* 353:238-48.
  34. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE Et al. (2009) Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Eng J Med* 360:1395-407

35. Holdaas H, Fellström B, Jardine AG. Et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet* 361:2024-31.
36. INFARMED. Prontuário Terapêutico. Acedido em 29.01.2013. <http://www.infarmed.pt/prontuario/index.php>.
37. Plans-Rubió P. (2010) The Cost Effectiveness of Statin Therapies in Spain in 2010, after the Introduction of Generics and Reference Prices. *Am J Cardiovasc Drugs* 10 (6) 369-382.