

FÁRMACOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA HIPERCOLESTEROLEMIA

Data de aceite: 01/04/2024

Lara Twerdochlib Navarro

Faculdades Pequeno Príncipe – Curitiba
– Paraná
<http://lattes.cnpq.br/9433699830646372>

Adriana Lacerda Twerdochlib

Faculdades Pequeno Príncipe – Curitiba
- Paraná
<http://lattes.cnpq.br/6664707893783013>

RESUMO: As doenças cardiovasculares (DCV) são as principais causas de óbito no mundo, representando 31,3% do total de mortes no globo. Seguindo o mesmo padrão, no Brasil as DCVs também são a principal causa de óbito e a prevalência na população adulta está estimada em 8 a 9%. Um dos principais fatores de risco para o surgimento das DCVs são as dislipidemias que são disfunções metabólicas que elevam a concentração de triglicerídeos e colesterol no sangue e podem desencadear o desenvolvimento de placas ateroscleróticas. Diversos tratamentos são indicados no intuito de melhorar o perfil lipídico do paciente, dentre eles destacam-se o uso de fármacos. Visando, principalmente, a diminuição do colesterol total sérico, as estatinas,

inibidores da HMG-CoA-redutase, são os fármacos de primeira linha de tratamento. Em combinação às estatinas, o ezetimiba, inibidor da absorção de colesterol, também vem sendo utilizado. Além destes fármacos, outros vem apresentando bons resultados como os sequestradores de ácidos biliares, os inibidores da PCSK-9 e o ácido bempedóico que determinam um aumento dos receptores de LDL nos hepatócitos. O estudo constante de novos fármacos com ação hipocolesterolemia torna-se de extrema necessidade, assim como a sua comunicação no meio médico.

PALAVRAS-CHAVE: Hipercolesterolemia, fármacos hipocolesterolemiantes, doenças cardiovasculares.

ABSTRACT: Cardiovascular diseases (CVD) are the main causes of death in the world, representing 31,3% of total deaths worldwide. Following the same pattern, in Brazil CVDs are also the main cause of death and the prevalence in the adult population is estimated at 8 to 9%. One of the risk factors for the emergence of CVDs is dyslipidemia, which is a metabolic disorder that increases the concentration of triglycerides and cholesterol in the blood and can trigger the development of atherosclerotic plaques.

Several treatments are indicated with the aim of improving the patient's lipid profile, among which the use of drugs stands out. Aiming mainly to reduce total serum cholesterol, statins, HMG-CoA-reductase inhibitors, are the first-line treatment drugs. In combination with statins, ezetimiba, a cholesterol absorption inhibitor, has also been used. In addition to these drugs, others have shown good results, such as bile acid sequestrants, PCSK-9 inhibitors and bempedoic acid, which cause an increase in LDL receptors in hepatocytes. The constant study of new drugs with hypocholesterolemic action is extremely necessary, as is their communication in the medical world.

KEYWORDS: Hypercholesterolemia, hypocholesterolemic drugs, cardiovascular diseases.

INTRODUÇÃO

Embora haja progressos no tratamento das doenças cardiovasculares, o infarto agudo do miocárdio e o acidente vascular cerebral representam um importante problema de saúde pública no Brasil e no mundo, apresentando altas taxas de incidência e mortalidade (SANTOS et al., 2018; MORAES et al., 2023). Um dos principais fatores de risco para estes tipos de doença são as dislipidemias que propiciam a formação das placas ateroscleróticas (CATAPANO et al., 2016). As dislipidemias são caracterizadas por distúrbios no metabolismo dos lipídeos, sendo caracterizada pelo o aumento do colesterol total, das lipoproteínas de baixa densidade (LDL), dos triglicerídeos, e diminuição das lipoproteínas de alta densidade (HDL), podendo desenvolver-se de acordo com a exposição a fatores genéticos e/ou ambientais (OLIVEIRA et al., 2017). De acordo com os níveis de lipoproteínas, as dislipidemias podem ser classificadas como hipolipidemias (baixos níveis plasmáticos de lipoproteínas) ou hiperlipidemias (altos níveis plasmáticos de lipoproteínas). Dentre as hiperlipidemias destaca-se a hipercolesterolemia que é o aumento sérico da lipoproteína de baixa densidade - LDL (*Low Density of Lipoprotein*) - em valores acima de 160 mg/dL. A hipercolesterolemia é um dos principais fatores de risco desencadeante de DCVs, acidente vascular cerebral (AVC), trombozes e arritmias, associado a outros fatores como sedentarismo, tabagismo e obesidade (FALUDI et al., 2017). A base no tratamento da hipercolesterolemia de forma não farmacológica é fundamentada em um estilo de vida saudável, um peso adequado e a prática de exercícios físicos. Mas, quando os valores séricos de LDL se mantêm muito altos, se faz necessária a intervenção farmacológica (NADRUZ JÚNIOR, 2009). As estatinas são recomendadas como a primeira escolha no tratamento farmacológico para controlar os níveis de LDL, de acordo com as diretrizes clínicas atuais. Além delas, a ezetimiba e os sequestradores de ácidos biliares também são destacados no tratamento. Novas drogas estão em teste, incluindo os inibidores da proteína PCSK9 e o ácido bempedóico (FALUDI et al., 2017; GIUGLIANO e SABATINE, 2016).

METODOLOGIA

Para a realização da revisão, foram selecionados artigos na base de dados SCIELO e PUBMED. Na pesquisa foram utilizados os seguintes termos do Medical Subject Headings (MeSH) como descritores: “*hipercolesterolemia (ou hypercholesterolemia)*”, “*farmacos hipocolesterolemiantes (ou hypocholesterolemic drugs)*”, “*doenças cardiovasculares (ou cardiovascular diseases)*”, acrescidos dos booleanos “e (and)” e “ou (or)”, respectivamente. Os critérios para inclusão envolveram artigos que apresentassem discussão abrangente de pelo menos dois pontos: hipercolesterolemia e fármacos hipocolesteroleminantes. Os fatores de exclusão foram: artigos que relataram apenas estudos de doenças cardiovasculares e artigos que não apresentavam profundidade significativa para o estudo.

DISLIPIDEMIAS

As dislipidemias são definidas como doenças metabólicas das lipoproteínas, sendo caracterizada pelo o aumento do colesterol total, das lipoproteínas de baixa densidade (LDL), dos triglicerídeos, e diminuição das lipoproteínas de alta densidade (HDL), podendo desenvolver-se de acordo com a exposição a fatores genéticos e/ou ambientais (OLIVEIRA et al., 2017). De acordo com os níveis de lipoproteínas, as dislipidemias podem ser classificadas como hipolipidemias (baixos níveis plasmáticos de lipoproteínas) ou hiperlipidemias (altos níveis plasmáticos de lipoproteínas). As dislipidemias também podem ser classificadas de acordo com a sua origem, ou seja, primárias (o distúrbio lipídico é de causa genética) e as secundárias (o distúrbio lipídico é decorrente de estilo de vida inadequado, de certas condições mórbidas, ou de medicamentos). As dislipidemias podem ser classificadas de acordo com a fração lipídica alterada em: a) Hipercolesterolemia isolada: aumento isolado do LDL-c ($\text{LDL-c} \geq 160 \text{ mg/dL}$); b) Hipertrigliceridemia isolada: aumento isolado dos triglicérides ($\text{TG} \geq 150 \text{ mg/dL}$ ou $\geq 175 \text{ mg/dL}$, se a amostra for obtida sem jejum); c) Hiperlipidemia mista: aumento do LDL-c ($\text{LDL-c} \geq 160 \text{ mg/dL}$) e dos TG ($\text{TG} \geq 150 \text{ mg/dL}$ ou $\geq 175 \text{ mg/dL}$, se a amostra for obtida sem jejum). Se $\text{TG} \geq 400 \text{ mg/dL}$, o cálculo do LDL-c pela fórmula de Friedewald é inadequado, devendo-se considerar a hiperlipidemia mista quando o não HDL-c $\geq 190 \text{ mg/dL}$; d) HDL-c baixo: redução do HDL-c (homens $< 40 \text{ mg/dL}$ e mulheres $< 50 \text{ mg/dL}$) isolada ou em associação ao aumento de LDL-c ou de TG. (FALUDI et al., 2017; IZAR et al., 2021).

HIPERCOLESTEROLEMIA

Dentre as hiperlipidemias destaca-se a hipercolesterolemia como um dos principais fatores de risco desencadeante de doenças cardiovasculares, acidente vascular cerebral (AVC), trombozes e arritmias, associado a outros fatores como sedentarismo, tabagismo e obesidade (IZAR et al., 2021). Existem causas genéticas adquiridas para

a hipercolesterolemia. O distúrbio genético clássico é a hipercolesterolemia familiar que ocorre devido a mutações no gene do receptor de LDL resultando em LDL-c maior que 190 mg / dl em heterozigotos e maior que 450 mg / dl em homozigotos (MYTILINAIUO et al., 2018). A base no tratamento da hipercolesterolemia de forma não farmacológica se fundamenta em um estilo de vida saudável, um peso adequado e a prática de exercícios físicos. Mas, quando os valores séricos de LDL se mantêm muito altos, se faz necessária a intervenção farmacológica (NADRUZ JUNIOR, 2009). Para o tratamento farmacológico de controle dos níveis de LDL, as diretrizes clínicas atuais recomendam as estatinas como primeira opção, além destas também se destacam no tratamento a ezetimiba e os sequestradores de ácidos biliares (FALUDI et al., 2017). Além destes, novas drogas vêm sendo testadas, como os inibidores da proteína PCSK9 (GIUGLIANO e SABATINE, 2016) e o ácido bempedóico (ZHAO et al., 2020).

FÁRMACOS USADOS NO TRATAMENTO DA HIPERCOLESTEROLEMIA

O avanço significativo no tratamento de doenças cardiovasculares e aterosclerose foi alcançado, principalmente, com a terapia farmacológica para diminuir os níveis de colesterol sérico. A farmacoterapêutica para quadros de hipercolesterolemia se baseia em diversas classes de fármacos que diferem tanto na natureza química como no mecanismo de ação (FIEGENBAUM e HUTZ, 2005; CEDRAZ e LAVORATO, 2020).

I. Estatinas

Descoberta em 1976 pelo bioquímico Akira Endo, as estatinas são recomendadas por todas as diretrizes como drogas de primeira linha no tratamento de hipercolesterolemia. Elas atuam inibindo a enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima-A-redutase (HMG-CoA redutase). A enzima HMG-CoA redutase desempenha um papel crucial na transformação da HMG-CoA em ácido mevalônico, que é um precursor do colesterol. Além de estar envolvida na via de síntese do colesterol, a HMG-CoA-redutase também age regulando a expressão hepática do receptor de LDL no fígado (CORSINI et al., 1999; ZHAO et al., 2020). As estatinas baixam os níveis séricos de LDLc de 20 a 55%, de triglicerídeos de 7 a 28% e aumentam os de HDL de 2 a 10%. Estas reduções se refletem nas reduções observadas em eventos cardiovasculares e nos acidentes vasculares cerebrais. As estatinas são classificadas em de tipo I (sinvastatina, mevastatina), que remetem àquelas obtidas de fontes naturais ou por semissintética, ou em estatinas de tipo II (rosuvastatina, fluvastatina) que apresentam origem sintética. Atualmente, as estatinas disponíveis no mercado são: a atorvastatina (Lipitor®), a fluvastatina (Lescol®), a lovastatina (Mevacor®, Altacor®), a pitavastatina (Livazo®), a pravastatina (Pravacol®) arosuvastatina (Crestor®) e a sinvastatina (Zocor®) (BEDI et al., 2016). Existem consideráveis diferenças entre as estatinas, no que tange às propriedades farmacocinéticas, bem como ao coeficiente

de hidrofiliçidade, via hepática de metabolização (especialmente, do citocromo P450 e isoenzimas), meia-vida plasmática e eficácia na redução lipídica (BRUCKERT, 2003; JAIN et al., 2007). Exemplificando estas diferenças, a rosuvastatina e a atorvastatina foram identificadas em algumas pesquisas como as estatinas mais potentes na redução do colesterol LDL, enquanto outras evidências sugerem que a pravastatina pode ter um perfil de segurança mais favorável em relação às miopatias. As decisões sobre qual estatina prescrever devem ser baseadas nas necessidades individuais do paciente, levando em consideração fatores como tolerabilidade, eficácia e risco cardiovascular (BITTENCOURT e GENEROSO, 2019)

Embora geralmente bem tolerada pela maioria dos pacientes, o uso de estatina pode estar associado à ocorrência de efeitos adversos, especialmente hepáticos e musculares. Entre os sintomas hepáticos, observa-se níveis elevados de transaminases. Já as lesões musculares resultantes do uso de estatinas podem variar em gravidade, desde mialgia até rabdomiólise, e afetam cerca de 5 a 10% dos pacientes. Os sintomas musculares podem incluir dores, câimbras, rigidez muscular e diminuição da força em idosos. (BROWN, 2008; JOY e HEGELE, 2009).

No geral, devido à sua eficácia e relativa segurança, as estatinas tornaram-se amplamente prescritas globalmente e são atualmente um dos medicamentos mais vendidos em todo o mundo. Entretanto, embora as estatinas sejam amplamente utilizadas, estudos indicam que a adesão ao tratamento é baixa, resultando frequentemente na não consecução das metas terapêuticas (WONG et al., 2009). Há três razões distintas que podem impactar a adesão dos pacientes ao tratamento com estatinas: i) fatores relacionados aos pacientes, como condição socioeconômica, comorbidades e efeitos colaterais; ii) fatores médicos, como a conformidade do profissional com as diretrizes recomendadas e interações com os pacientes; e iii) fatores do sistema de saúde, abordando questões de custo do medicamento e acesso ao tratamento (MAUSKOP e BORDEN, 2011). No Brasil, este medicamento é fornecido gratuitamente pelo sistema público de saúde, o que sugere que o fator relacionado ao sistema de saúde pode não ser significativo na adesão dos pacientes ao tratamento (BONFIM et al., 2013).

II. Inibidor da Niemann-Pick C1-tipo 1: Ezetimiba

Em 1994, Burnett (BURNETT et al., 1994) conseguiu obter um composto, a azetidinona, que era capaz de inibir a absorção de colesterol nos enterócitos. Entretanto, em 1997 Heek (VAN HEEK et al., 1997), utilizando modelos animais, descobriu que na realidade um dos metabólitos da azetidinona é quem possuía o poder inibitório desta absorção, originando-se o fármaco Ezetimiba.

A ezetimiba é comercializada nos Estados Unidos desde 2002 e no Brasil desde 2003. Pertence a uma classe de compostos hipolipemiantes que inibem a proteína Nieman

Pick C1-tipo 1, impedindo a absorção intestinal de colesterol e de fitosteróis relacionados. A Niemann-Pick C1-tipo 1 (NPC1L1) é uma proteína expressa principalmente no intestino delgado, mais especificamente nas membranas dos enterócitos da borda em escova, mas também encontrada no fígado. A ezetimiba, descoberta em 1990 e aprovada pelo FDA em 2002, inibe a absorção do colesterol intestinal por bloqueio seletivo da proteína NPC1L1 na borda em escova para captar micelas do lúmen intestinal para os enterócitos. A inibição da absorção do colesterol diretamente na borda em escova intestinal reduz a quantidade de colesterol enviada para as células hepáticas e, conseqüentemente, reduz o estoque do lipídio no fígado. Neste aspecto, com o aumento da demanda, mais colesterol é recrutado da corrente sanguínea, fazendo diminuir tanto seus níveis biliar quanto sérico (KOSOGLOU et al., 2005; GE et al., 2008).

A ezetimiba tem indicação aprovada pela ANVISA para o tratamento tanto de hipercolesterolemia primária como familiar em dose única de 10 mg. Podendo ser usada como monoterapia para pacientes que apresentaram efeitos adversos às estatinas. A sua administração pode ocorrer a qualquer hora do dia, com ou sem alimentação, não interferindo na absorção de gorduras e vitaminas lipossolúveis. Entretanto, a utilização combinada da ezetimiba com outros medicamentos redutores de lipídios parece apresentar melhorias substanciais no perfil lipídico em comparação com o uso isolado de um único medicamento. Os resultados indicam que a combinação da ezetimiba com doses menores de estatina pode alcançar a mesma redução do LDL observada com doses mais altas de estatina utilizadas sozinhas. Além disso, essa associação resulta em reduções mais significativas nos níveis de colesterol total e triglicerídeos, juntamente com aumentos notáveis no HDL (ARAÚJO et al., 2005). Raros efeitos colaterais têm sido apontados e estão em geral relacionados com o trânsito intestinal. Por precaução, recomenda-se que ela não seja utilizada em casos de dislipidemia com doença hepática aguda (FALUDI et al., 2017).

III. Sequestradores de ácidos biliares

Micelas formadas por ácidos biliares são estruturas responsáveis por auxiliar a digestão e absorção de colesterol ao auxiliar sua solubilização no intestino, contribuindo com as lipases para sua digestão e para sua aproximação à borda em escova para que possam ser absorvidos (FIORUCCI et al., 2009). Partindo deste contexto, foram desenvolvidos fármacos que agem na redução dos níveis de ácidos biliares no lúmen intestinal com intuito de também diminuir a absorção lipídica. Os sequestradores de ácidos biliares ou resinas, são grandes polímeros aniônicos, que devido ao seu tamanho não são absorvidos no trato intestinal. Com a redução do aporte hepático de ácidos biliares, sua formação é estimulada a partir de colesterol livre. A concentração de colesterol livre no hepatócito cai e receptores de membrana que captam lipoproteínas ricas em colesterol são sintetizados,

visando restituí-la. Com a captação hepática dessas lipoproteínas, via receptor de LDL, a colesterolemia se reduz (NOVAZZI et al., 1998).

Disponíveis mundialmente, existem três tipos de resinas: a colestiramina, o colestipol e o colessevelam. Entretanto, no Brasil só está disponível a colestiramina. A adição de colestiramina ao tratamento com estatinas pode ser recomendada quando a meta de LDL-c não é obtida apesar do uso de estatinas potentes em doses efetivas. A redução do LDL-c é dose-dependente e pode variar de 5% a 30% nas doses de 4 a 24 g ao dia (CEDRAZ e LAVORATO, 2020)

Os principais efeitos colaterais destas resinas relacionam-se ao aparelho digestivo, por interferir na motilidade intestinal: obstipação (particularmente em idosos), plenitude gástrica, náuseas e meteorismo, além de exacerbação de hemorróidas preexistentes. (FALUDI et al., 2017).

IV. Inibidores da PCSK9

O gene PCSK9 é responsável pela expressão da proteína de mesmo nome, a PCSK9. Esta proteína é uma convertase produzida principalmente no hepatócito e, quando expressa, é responsável pela regulação da degradação do receptor de LDL localizado na membrana celular, dessa forma ele influencia diretamente nos níveis plasmáticos de LDL-c. Sendo assim, medicamentos que atuam diminuindo a expressão dessa enzima aumentam o número de receptor de LDL e auxiliam na queda de níveis séricos de colesterol (FERREIRA et al., 2017)

Várias possibilidades para a inibição da PCSK9 já foram estudadas, entre elas destaca-se o bloqueio da ligação da PCSK9 ao receptor de LDL por meio de sua inibição utilizando anticorpos monoclonais (mAb). Os primeiros mAb conhecidos como alirocumabe e evolocumabe foram aprovados no ano de 2015 e chegaram ao mercado como medicamentos injetáveis. Embora tenham se mostrado eficientes, por serem injetáveis (devido à sua natureza peptídica), dificultam a administração e ao alto custo da produção e, em decorrência destes fatores, pode levar a falhas na adesão dos pacientes (CHAUDHARY et al., 2017).

V. Ácido bempedóico

A enzima ATP citrato liase (ACLY) é uma enzima citossólica com estrutura homotetramérica e é codificada pelo gene pelo gene ACLY localizado no cromossomo 17q21.2. A ACLY é responsável pela conversão do citrato, produzido na mitocôndria, em acetil-CoA, desempenhando um papel fundamental em várias vias biossintéticas, incluindo a lipogênese e a colesterogênese. Ela é altamente expressa no fígado e no tecido adiposo branco, mas tem uma expressão mais baixa no cérebro, coração, músculos e intestino delgado (ZAIDI et al., 2012).

Estudos recentes mostram que variantes para ACLY, estão associadas a um decréscimo de LDL-c e de doenças cardiovasculares. A partir destes achados, ACLY passou a ser considerado um alvo terapêutico (ZHAO et al., 2020). O ácido bempedóico (BA) é um inibidor da ACLY com ação específica no fígado, e é um forte candidato a ter seu uso transformado em clínico. O BA é uma pró-droga que é convertida em sua forma ativa (bempedoil-CoA) pela enzima acetilCoA sintetase-1 (ACSVL-1), expressa principalmente no fígado e nos rins. Sua fórmula molecular e nome químico são $C_{19}H_{36}O_5$ e ácido 8-hidroxi-2,2,14,14-tetrametilpentadecanodioico, respectivamente (PINKOSKY et al., 2016). O metabólito ativo derivado do ácido bempedóico, bempedoil-CoA, oferece uma alternativa terapêutica adicional para pacientes com altos níveis de LDL-c, mesmo para aqueles que já estão recebendo a dose máxima tolerada de estatinas em conjunto com ezetimiba objetivando a redução de LDL-c. Entretanto, são necessários mais resultados que comprovem a sua eficácia e também a sua utilização como monoterapia ou associado com outros fármacos redutores de colesterol (GIRARDI e COUTO, 2023).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em razão da alta prevalência das doenças ateroscleróticas e o significativo impacto da hipercolesterolemia em seu desenvolvimento, é crucial que a terapia para redução do colesterol seja continuamente analisada e divulgada entre os profissionais de saúde em suas abordagens químicas e clínicas. Diversos tratamentos são indicados no intuito de melhorar o perfil lipídico do paciente, dentre eles destacam-se o uso de fármacos, prática diária de exercícios físicos e mudança no padrão alimentar. Quando as mudanças no estilo de vida não são por si só eficazes para alcançar os níveis de colesterol recomendados pelas diretrizes, é necessário utilizar terapia farmacológica com medicamentos antilipidêmicos. Nesse contexto, é de extrema necessidade que os fármacos hipocolesterolemiantes sejam rotineiramente analisados e seus mecanismo de ação, os benefícios e efeitos colaterais sejam comunicados meio médico. Isso visa melhorar a adesão dos pacientes ao tratamento e prevenir possíveis reações adversas, contribuindo para aprimorar a qualidade de vida da população.

REFERÊNCIAS

- ARAÚJO, R. G.; CASELLA, A.; CHAGAS, A. C. P. Ezetimiba – farmacocinética e terapêutica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 85, p. 20-24, 2005.
- BEDI, O., DHAWAN, V., SHARMA, P. L., KUMAR, P. Pleiotropic effects of statins: new therapeutic targets in drug design. **Arch Pharmacol.**, v. 389, p. 695-712, 2016.
- BITTENCOURT, M.; GENEROSO, G. New 2018 ACC/AHA Guidelines on Cholesterol Management: Key Changes and Implications. **International Journal of Cardiovascular Sciences.**, v. 32, n. 6, p. 635-638, 2019.

BONFIM, M. R.; OLIVEIRA, A. S. B.; AMARAL, S. L.; MONTEIRO, H. L. Caracterização do tratamento medicamentoso com estatinas em unidade básica de saúde. **Revista da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto**, v. 46, n.1, p.47-55, 2013.

BROWN, W. V. Safety of statins. **Curr. Opin. Lipidol.**, v. 19, p. 558- 562. 2008.

BRUCKERT, E. New lipid-modifying therapies. **Expert Opin. Investig. Drugs.**, v.12, p.325-335, 2003.

BURNETT, D.A. CAPLEN, M.A.; DAVIS, H. R. 2-Azetidinones as Inhibitors of Cholesterol Absorption. **J. Med. Chem.**, v. 37, p.1733-1736, 1994.

CATAPANO, A. L.; GRAHAM, I.; BACKER, G.; WIKLUND, O.; CHAPMAN, M.J.; DREXEL, H. ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). **Eur. Heart J.**, v. 37, n. 39, p. 2999-3058, 2016.

CEDRAZ, I. S.; LAVORATO, S. N. Drugs used in the treatment of hypercholesterolemia: a historical and medicinal chemistry focused analysis. **Braz. J. Hea. Rev.**, v. 3, n. 4, p. 8983-9004, 2020.

CHAUDHARY, R.; GARG, J.; SHAH, N.; SUMNER, A. PCSK9 inhibitors: a new era of lipid lowering therapy. **World J. Cardiol.**, v. 9, n. 2, p. 76-91, 2017.

CORSINI, A.; BELLOSTA, S.; BAETTA, R. New insight into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. **Pharmacol. Ther.**, v. 8, p. 413-428, 1999.

FALUDI, A.A.; IZAR M.C.O.; SARAIVA, J.F.K.; CHACRA, A.P.M.; BIANCO, H.T.; AFIUNE NETO, A. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. **Arq. Bras. Cardiol.**, v.109(Supl.1), p.1-76, 2017.

FERREIRA, M. H.; RIBEIRO, R. M. P.; FUNES, A. B.; FAUSTINO, B. M. O.; SEGATO, F. C.; MATTOS, L. L. C.; CARVALHO, T. C. S. Atividade terapêutica do anticorpo monoclonal evolocumab contra proteínas PCSK9 na modulação do colesterol LDL: Revisão Sistemática. **Rev. Aten. Saúde**, v. 15, n. 52, p. 72-77, 2017.

FIGENBAUM, M.; HUTAZ, M. Farmacogenética dos fármacos hipolipemiantes. **Medicina**, Ribeirão Preto, v. 39, n. 4, p. 543-553, 2006.

FIORUCCI, S.; MENCARELLI, A.; PALLADINO, G.; SIPRIANI, S. Bile-acid-activated receptors: targeting TGR5 and farnesoid-X-receptor in lipid and glucose disorders. **Trends Pharmacol. Sci.**, v. 30, n. 11, p. 570-580, 2009.

GE, L.; WANG, J.; QI, W.; MIAO, H.; CAO, J.; QU, Y.; LI, B.; SONG, B. The Cholesterol Absorption Inhibitor Ezetimibe Acts by Blocking the Sterol-Induced Internalization of NPC1L1. **Cell Metab.**, v. 7, n. 6, p. 508-519, 2008.

GIRARDI, J. M.; COUTO, A. A. Role of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia and statin intolerance.. **Archives of Health**, Curitiba, v.4, n.1, p.108-119, 2023.

GIUGLIANO, R. P.; SABATINE, M. S. Are PCSK9 Inhibitors the Next Breakthrough in the Cardiovascular Field? **J. Am. Coll. Cardiol.**, v.6, n. 24, p. 2638-2651, 2016.

IZAR, M. C. O.; GIRALDEZ, V. Z. R.; BERTOLAMI, A.; SANTOS-FILHO, D.; LOTTENBERG, A. M.; ASSAD, M. H. V. et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar – 2021. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 117, n. 4, p. 782-844, 2021.

JAIN, K. S.; KATHIRAVEN, M.K.; SOMANI, R.S.; SHISHOO, C.J. The biology and chemistry of hyperlipidemia. **Bioorg. Med. Chem.**, v. 15, n. 14, p.4674-4699, 2007.

JOY, T. R.; HEGELE, R. A. Narrative review: statin-related myopathy. **Ann. Intern. Med.**, v. 150, p. 858-868, 2009.

KOSOGLLOU, T.; STATKEVICH, P.; JOHNSON-LEVONAS, A. O.; PAOLINI, J. F.; BERGMAN, A. J.; ALTON, K. B. Ezetimiba: A review of its metabolism, pharmacokinetics and drug interactions. **Clin. Pharmacokinet.**, v. 44, n.5, p.467-494, 2005.

MAUSKOP, A.; BORDEN, W. B. Predictors of statin adherence. **Curr. Cardiol. Rep.**, v. 13, p. 553-558, 2011.

MORAES, M. A.; JESUS, P.A.P.; MUNIZ, L.S.; COSTA, G. A.; PEREIRA, L. V.; NASCIMENTO, L. M. et al. Ischemic stroke mortality and time for hospital arrival: analysis of the first 90 days. **Rev. Esc. Enferm. USP**, v. 57, p. 1-9, 2023.

MYTILINAIOU, M.; KYROU, I.; KHAN, M.; GRAMMATOPOULOS, D. K.; RANDEVA, H. S. Hipercolesterolemia familiar: novos horizontes para diagnóstico e gestão eficaz. **Front Pharmacol.**, v. 9, p. 707, 2018.

NADRUZ JUNIOR, W. Diagnóstico e tratamento dos fatores de risco. **ComCiência**, Campinas, n. 109, 2009.

NOVAZZI, J. P.; PINTO, L. A.; AURIEMO, C.; MARTINEZ, T. L. R. Terapia Combinada de Colestiramina e Inibidores da HMG-CoA Redutase na Prevenção Secundária da Doença Coronária. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 70, n.3, p.155-158, 1998.

OLIVEIRA, L. B.; CARVALHO, I. B.; ESCÓRCIO-DOURADO, C. S. M.; DOURADO, J. C. L.; NASCIMENTO, M. O. Prevalência de dislipidemias e fatores de riscos associados. **J. Health Biol. Sci.**, v. 5, n.4, p. 320-325, 2017.

PINKOSKY, S. L.; NEWTON, R.S.; DAY, E. A.; FORD, R. J.; LHOTAK, S.; AUSTIN, R. C. et al. Liver-specific ATP-citrate lyase inhibition by bempedoic acid decreases LDL-C and attenuates atherosclerosis. **Nat. Commun.** v. 7, p. 1-13, 2016.

SANTOS, J.; MEIRA, K. C.; CAMACHO, A. R.; SALVADOR, P. T. C. O.; GUIMARÃES, R. M.; PIERIN, A. M.; SIMÕES, T. C.; FREIRE, F. H. M. A. Mortalidade por infarto agudo do miocárdio no Brasil e suas regiões geográficas: análise do efeito da idade-período-coorte. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 23, n. 5, p. 1621-1634, 2018.

VAN HECK, M.; FRANCE, C. F.; COMPTON, D. S. *In vivo* metabolism-based discovery of a potent cholesterol absorption inhibitor, SCH58235, in the rat and rhesus monkey through the identification of the active metabolites of SCH48461. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v. 283, p. 157-163, 1997.

WONG, M. C. S.; JIANG, J. Y.; GRIFFITHS, S. M. Adherence to lipid-lowering agents among patients in clinical practice. **Int. J. Clin. Pract.**, v.65, p. 741-748, 2011.

ZAIDI, N.; SWINNEN, J. V.; SMANS, K. ATP-citrate lyase: A key player in cancer metabolism. **Cancer Res.**, v. 72, p. 3709–3714, 2012.

ZHAO, X.; MA, X.; LUO, X.; SHI, Z.; DENG, Z. et al. Efficacy and safety of bempedoic acid alone or combining with other lipid lowering therapies in hypercholesterolemic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Pharmacology and Toxicology**, v. 21, n.86, p.1-10, 2020.