

## Novas Perspectivas no Tratamento das Dislipidemias

*Maria Eliane Campos Magalhães, Andréa Araujo Brandão,  
Elizabete Viana de Freitas, Roberto Pozzan, Ayrton Pires Brandão*

*Universidade do Estado do Rio de Janeiro*

**Palavras chave:** Dislipidemias, Tratamento, Aterosclerose

### Resumo

As projeções da Organização Mundial de Saúde indicam que a morbidade e a mortalidade causadas pela doença cardiovascular, nas próximas décadas, se constituirão na primeira causa de morte em todo o mundo. No Brasil, a doença aterosclerótica coronariana e cerebrovascular já são a primeira causa de incapacidade e morte, correspondendo a 32,1% de todas as causas, enquanto em outros países essas taxas vêm aumentando, particularmente no leste da Europa, no sudoeste da Ásia e na América do Sul. As dislipidemias desempenham um importante papel neste cenário porque participam ativamente da fisiopatologia do processo aterosclerótico, sendo reconhecidas na atualidade como um dos maiores fatores de risco modificáveis para o desenvolvimento da doença arterial coronariana. Conseqüentemente, reduzir o LDL-colesterol tornou-se o alvo terapêutico a ser atingido na busca do tratamento e da prevenção desta doença. Diversos estudos de intervenção com as vastatinas e com os fibratos, entre outras drogas hipolipemiantes, demonstraram redução de eventos cardiovasculares em pacientes de alto, médio e baixo riscos, tornando essas medicações a primeira escolha para o tratamento dessas anormalidades. Por outro lado, diversos estudos epidemiológicos demonstram que uma expressiva proporção de pacientes ainda não é adequadamente tratada com os fármacos atualmente disponíveis. Esta situação cria uma lacuna terapêutica para a qual concorrem

diversos fatores desde a não-aderência ao tratamento até condições ligadas às limitações na eficácia causadas pela intolerância, pela interação com outras drogas e pelos efeitos adversos dos fármacos hipolipemiantes de uso corrente, impedindo que um grande número de pacientes se beneficiem do tratamento. Essas considerações indicam que agentes mais eficazes e efetivos são necessários para modificar este cenário. Como conseqüência, a pesquisa farmacológica tem se intensificado na obtenção de novos e mais potentes fármacos, muitos ainda em fase de inicial de pesquisa, com a finalidade de permitir que um maior número de pacientes possa alcançar os alvos terapêuticos preconizados pelas Diretrizes. Desta forma acredita-se ser possível reverter ou atenuar o panorama das altas taxas de morbimortalidade global pela doença aterosclerótica coronariana e cerebrovascular.

### Introdução

A primeira descrição de uma placa de ateroma remonta ao século XIX: em um relatório dinamarquês, redigido em 1844, encontrou-se a descrição da existência em uma artéria coronária de "vários ateromas, um deles apresentando ulceração evidente, com extravasamento da massa ateromatosa para o interior do lúmen arteriolar"<sup>1</sup>. Até recentemente, a aterosclerose era considerada uma doença degenerativa, que avançava com a idade e tinha progressão lenta<sup>2</sup>. Houve então um grande avanço no seu conhecimento. Pesquisas recentes, estudando os componentes celulares, bioquímicos e inflamatórios do seu desenvolvimento e progressão têm demonstrado

que a aterosclerose é um processo dinâmico, inflamatório e modificável<sup>2</sup>.

Doença tipicamente multifatorial, seu conceito mais atual caracteriza-a como uma condição sistêmica que envolve a presença de alterações da homeostasia e de fenômenos celulares, bioquímicos e inflamatórios associados à disfunção endotelial<sup>3</sup>.

Diversos modelos têm sido implicados na sua etiopatogenia, dentre estes se destaca o modelo lipídico, que se baseia na hipótese de ser o colesterol plasmático o responsável pelo desenvolvimento da doença aterosclerótica coronariana, cerebral ou periférica<sup>4</sup>. De fato, na atualidade, a hipercolesterolemia é reconhecida como um importante fator de risco cardiovascular, porém deve ser entendida como uma condição inserida em um cenário mais abrangente do que apenas aquele resultante da simples definição laboratorial dos níveis séricos do colesterol.

Diversos estudos clínicos e epidemiológicos demonstraram a forte associação entre os níveis de colesterol plasmático e o surgimento de eventos cardiovasculares<sup>5</sup>. Não obstante a volumosa literatura acumulada oriunda de estudos observacionais, somente após os resultados dos estudos de intervenção com os agentes redutores do colesterol, mais precisamente das vastatinas, é que esta relação se tornou inequívoca<sup>6</sup>. Estes estudos demonstraram redução de desfechos clínicos e de mortalidade cardiovascular após anos de cuidadosa observação, com um grande número de pacientes de ambos os sexos e de faixa etária variada.

Entretanto, diversos aspectos relevantes do tratamento da hipercolesterolemia ainda necessitam ser aprimorados. Por exemplo, em todo o mundo, ainda é baixa a porcentagem de indivíduos que alcançam as metas de colesterol estabelecidas pelas Diretrizes<sup>7</sup>. Em termos de benefícios clínicos, o tratamento é considerado insatisfatório porque se constitui em um obstáculo na prevenção das complicações da doença. Diversas condições concorrem para que isto ocorra, entre elas as limitações impostas pelos fármacos disponíveis. Como consequência, a necessidade de um maior conhecimento desta doença e de como combatê-la, em um sentido bem amplo, tem consumido grande soma de recursos destinados à pesquisa científica cardiológica em todo o mundo cujo objetivo máximo é a redução da elevada morbimortalidade cardio e cerebrovascular. Nessa perspectiva, são surpreendentes os avanços na pesquisa de várias classes de novos fármacos, mais eficazes e seguros, à luz do conhecimento atual dos diversos mecanismos implicados na aterogênese.

## A realidade atual no manuseio dos lípidos

À primeira vista, as vastatinas e os fibratos são considerados as estratégias terapêuticas com alto nível de evidência para o tratamento das dislipidemias. Entretanto, a necessidade de um melhor manuseio farmacológico destas anormalidades é reconhecida por toda a comunidade científica. Dados de estudos populacionais revelaram que muitos pacientes tratados com os fármacos atuais não alcançaram os alvos terapêuticos ideais<sup>7</sup>.

Vários fatores conspiram para que as metas lipídicas não sejam alcançadas, desde aqueles relacionados à falta de planejamento de uma política de saúde voltada para a prevenção cardiovascular, até as dificuldades inerentes aos próprios médicos e pacientes (irregularidade no tratamento por utilização não-contínua dos agentes hipolipemiantes), assim como também as limitações impostas pelas medicações atualmente disponíveis. Entre estas últimas, vale a pena destacar o custo dos medicamentos como um importante aspecto limitante do seu uso; que poucos pacientes são titulados para doses mais elevadas da medicação, até porque dobrar a dose de uma vastatina, por exemplo, resulta em uma redução adicional de apenas 6% no LDL-colesterol (*low density lipoprotein*) e pode gerar preocupação com a tolerabilidade e, finalmente, que a administração concomitante de agentes hipolipemiantes com diferentes mecanismos de ação, atualmente reservada para os casos difíceis e mais resistentes ao tratamento com a monoterapia, apresenta o inconveniente de induzir a uma maior chance de toxicidade muscular e hepática<sup>8</sup>.

Uma outra grande limitação da terapêutica atual das dislipidemias é a falta de opção para o tratamento da redução isolada do HDL-colesterol (*high density lipoprotein*)<sup>9</sup>. Dados consistentes demonstram que o HDL-colesterol baixo é um fator de risco independente para o desenvolvimento da aterosclerose coronariana e cerebrovascular<sup>5</sup>. Além disso, quando ele está associado com a elevação dos triglicérides (TG) constitui-se em um dos critérios diagnósticos da síndrome metabólica<sup>10</sup>. Considerando-se que esta condição assume lugar de destaque reconhecida pelo ATP III (*Adult Treatment Panel III*) e pelas III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias como vinculada ao aparecimento precoce da aterosclerose, sua abordagem com fármacos poderá representar um avanço espetacular<sup>10,11</sup>.

Atualmente os fármacos disponíveis só permitem uma atuação secundária sobre o HDL-colesterol. Conseqüentemente, essas situações, isoladas ou

associadas, criam uma grande lacuna terapêutica, impedindo que um número expressivo de indivíduos alcance os benefícios clínicos esperados com o tratamento. Por esta razão, levando-se em consideração todas as limitações impostas pelas opções terapêuticas atualmente disponíveis, as pesquisas de novos agentes redutores do colesterol se justificam plenamente e têm sido enfaticamente conduzidas.

## Tratamento das dislipidemias

O tratamento das dislipidemias visa principalmente reduzir os níveis séricos de colesterol e/ou de triglicérides por meio de fármacos que afetam o metabolismo das lipoproteínas que contêm a apolipoproteína B, tais como a VLDL (*very low density lipoprotein*) e a LDL (lipoproteínas aterogênicas)<sup>6</sup>. Os fármacos atualmente disponíveis atuam de duas maneiras: inibindo a síntese do colesterol ou afetando a absorção gastrointestinal do mesmo. Embora estes medicamentos sejam considerados seguros e capazes de modificar favoravelmente o perfil lipídico, ainda há a necessidade de aperfeiçoar o atual manejo terapêutico das dislipidemias.

## Novas classes de medicamentos hipolipemiantes

### 1. Com ação sobre o LDL-colesterol e/ou triglicérides:

#### 1.1 Medicamentos que interferem na absorção e no transporte intestinal do colesterol:

- **Seqüestrantes dos ácidos biliares**

São resinas que se ligam irreversivelmente aos ácidos biliares na luz intestinal, promovendo a sua eliminação pelas fezes. Não têm efeito sistêmico pois não são absorvidas, o que representa uma grande vantagem. São utilizadas há décadas e, especialmente, indicadas em crianças e mulheres em idade fértil. Podem ser associadas a outros fármacos para a maior redução da colesterolemia. Entretanto, são mal toleradas pelos pacientes e interferem com a absorção de outras medicações e de vitaminas<sup>12</sup>. Como consequência, recentemente foi lançado no mercado americano uma nova resina, o colesevelam, cuja formulação apresenta melhor tolerabilidade gastrointestinal e que tem alcançado bons resultados quando associada às vastatinas<sup>13</sup>.

- **Inibidores da síntese dos ácidos biliares**

Uma série de compostos com a capacidade de atuar no metabolismo dos ácidos biliares se encontra em

diferentes fases de desenvolvimento para a aplicação clínica no tratamento das dislipidemias. Entre eles destacam-se algumas enzimas que participam do processo de metabolização do colesterol para ácidos biliares. A7- *alfa hidroxilase*, uma dessas enzimas, começou a ser testada em animais e promoveu, quando estimulada, uma importante redução da colesterolemia<sup>14</sup>.

Outros fármacos, com características semelhantes estão em fase pré-clínica de pesquisa. Destaca-se ainda nesse grupo, o inibidor da enzima *colesteril ester hidroxilase*, também envolvida no metabolismo intestinal do colesterol, como uma alternativa promissora<sup>15</sup>.

- **Inibidores do transporte dos ácidos biliares**

Ainda no grupo de fármacos ligados ao metabolismo dos ácidos biliares, encontram-se em fase de teste alguns medicamentos que atuam no seu transporte. Um deles age inibindo a proteína ASBT (transportadora de ácidos biliares sódio-dependente) conhecido com a sigla SD-5613 e outro, o taurocolato, que exerce sua ação impedindo o transporte do sódio. Em ambos os casos o resultado final é a redução da colesterolemia<sup>15</sup>.

### 1.2 Medicamentos que afetam as enzimas envolvidas no metabolismo do colesterol e das lipoproteínas:

- **Inibidores da ACAT (*acyl-CoA: cholesterol acyltransferase*)**

A ACAT é uma enzima responsável pela reesterificação do colesterol absorvido nos enterócitos. A descoberta de substâncias inibidoras de sua atividade poderá ocasionar a diminuição da formação do colesterol livre, reduzindo as lipoproteínas aterogênicas<sup>15</sup>. Exercerão sua ação de três formas distintas: por efeito direto nas paredes arteriais, inibindo o acúmulo de ésteres de colesterol nos vasos; impedindo a absorção de colesterol no intestino e ainda acelerando a excreção de colesterol pelo fígado. Vários compostos já foram desenvolvidos e estão sendo utilizados em modelo animal. Foram obtidas reduções da colesterolemia que variaram de 31% a 71%, dependendo do modelo empregado<sup>15</sup>.

- **Inibidores da MTP (*Microsomal Triglyceride Transfer Protein*)**

Esta proteína desempenha um papel fundamental e obrigatório na formação da VLDL no fígado e dos quilomícrons no intestino. A sua inibição promove a redução dos níveis lipídicos provenientes de fonte endógena (interferindo com a produção hepática da

VLDL) e exógena (dificultando a formação dos quilomícrons). Alguns já se encontram em fase de estudo em humanos, como o *Bay 13-9952* (implitapide)<sup>16</sup>.

- **Inibidores da síntese do colesterol**

As vastatinas representam um dos principais avanços na terapêutica cardiovascular nas últimas décadas. Desde a descrição da primeira vastatina, a compactina, derivada de fungos, estudos têm possibilitado o desenvolvimento de novas moléculas, algumas também derivadas de fungos e outras sintéticas. Atuam inibindo a atividade da enzima *3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A* (HMG-CoA) redutase, responsável pela síntese do colesterol<sup>6</sup>.

Esta classe de fármacos vem sendo empregada com grande sucesso desde o seu surgimento e já demonstrou efeitos benéficos na redução da morbimortalidade cardiovascular<sup>6</sup>. Apesar deste formidável avanço, as pesquisas ainda prosseguem e novas vastatinas estão sendo avaliadas.

A rosuvastatina, a representante mais atual desta classe, estará sendo lançada em breve no Brasil. Em estudos de fase III, demonstrou ser bem tolerada, elevando o HDL-colesterol e reduzindo o LDL-colesterol entre 34% - 65%, em doses que variaram de 10mg a 80mg<sup>17</sup>. Apresenta uma meia-vida plasmática longa, estimada em 20 horas, parece ser bem tolerada em todas as doses empregadas e seu metabolismo é mínimo pela via da cadeia citocromo P 450, através do sistema 3 A4, semelhante à pravastatina<sup>17</sup>.

Ainda nesse grupo, estudos de fase I em humanos e em animais demonstraram que os agentes inibidores da esqualeno-sintase ou esqualestatinas podem ser agentes hipolipemiantes mais eficazes do que alguns inibidores da HMG CoA redutase já em uso. A enzima esqualeno-sintase catalisa o primeiro passo na síntese de colesterol<sup>16</sup>.

- **Inibidores da absorção intestinal do colesterol**

Outra classe de fármacos promissora é a das 2-azetidionas, potentes inibidores da absorção intestinal do colesterol dietético e biliar<sup>18</sup>. Seu mecanismo de ação ainda não se encontra plenamente esclarecido, porém têm demonstrado ser bem tolerados e eficazes em doses baixas. Parecem inibir o transportador responsável pela captação do colesterol nas células intestinais. Um representante desta classe, já comercializado no Brasil é o ezetimibe. Pode ser usado isoladamente ou em associação com as vastatinas e, diferentemente de outros agentes de ação sistêmica,

não interferem na absorção das vitaminas lipossolúveis<sup>18</sup>.

- **Inibidores da síntese dos triglicerídeos**

Após anos de investigação sobre os mecanismos envolvidos na síntese dos triglicerídeos, o conhecimento das bases moleculares deste processo finalmente ocorreu. A clonagem do gene que codifica a *acyl coenzima A: diacylglycerol acyltransferase*, uma enzima que cataliza a etapa final da síntese de triglicerídeos, abriu as fronteiras desta área à investigação molecular<sup>19</sup>.

Dados recentes de estudos bioquímicos e genéticos iniciais sugerem que existem pelo menos dois mecanismos de síntese de triglicerídeos, ambos envolvendo o substrato da acyl coenzima A. Um deles se faz através da via glicerol-fosfato, presente em todos os tecidos. Nesta via, duas acyl CoA são adicionadas ao glicerol-3-fosfato para formar fosfatidato. A enzima fosfatidato defosforilase catalisa a remoção de um fosfato para formar diacylglycerol, que pode ser ligado co-valentemente à outra acyl CoA pela enzima microsomal, *acyl CoA: diacylglycerol acyltransferase* (DGAT) para formar triglicerídeos<sup>19</sup>.

O outro mecanismo é o do monoacylglycerol, fartamente presente nos enterócitos do intestino fino. Por esta via o monoacylglycerol, derivado de gorduras da dieta, sofre acilação gradativa até formar triacylglycerol. A DGAT catalisa também a etapa final dessa via. Esta importante enzima, portanto, tem sido alvo de inibição por parte de medicamentos, ainda em fase inicial de pesquisa, que levarão à redução dos triglicerídeos circulantes<sup>9,19</sup>.

- **Fármacos que atuam sobre os PPAR alfa e gama**

Os PPAR (*peroxisome-proliferating agent receptor*) são membros de uma subfamília de receptores nucleares que funcionam como uma chave reguladora transcricional da diferenciação celular e do metabolismo lipídico. São ativados quando estimulados por determinadas estruturas de ligação<sup>20</sup>. Podem ser de três tipos: alfa, beta e gama. Quando esses elementos de ativação se ligam a um receptor do PPAR alfa, situado no gene que regula o metabolismo do HDL-colesterol, ocorre aumento da transcrição dos genes da apo A1 (apoproteína A1), apo A2 (apoproteína A2), LPL (*lipoproteína lipase*) e SR-B1 (*receptores scavenger B1*), além de aumento da produção, maturação e catabolismo do HDL-colesterol. A estimulação do SR-B1 favorece ainda a saída de colesterol dos macrófagos<sup>21</sup>.

Os fibratos são fármacos que agem no PPAR alfa e exercem sua ação principal sobre os triglicerídeos,

com uma ação secundária sobre o HDL-colesterol. Por sua vez, medicamentos com ação sobre o PPAR gama, como as glitazonas, têm ação predominante sobre a glicemia e ação secundária sobre o perfil lipídico, por aumento da atividade da lipase lipoprotéica, com reflexos sobre os triglicerídeos (reduzindo-os) e sobre o HDL-colesterol (elevando-os). Como a associação de triglicerídeos elevados com o HDL-colesterol reduzido e a intolerância à glicose ou diabetes mellitus tipo 2 é observada com muita frequência na síndrome metabólica, a procura por fármacos que atuem nos diversos componentes desta síndrome, como enfatizado, vem despertando muito interesse<sup>21</sup>.

- **Medicamentos que atuam sobre o HDL-colesterol**

Várias linhas de investigação clínica e epidemiológica têm demonstrado uma associação inversa entre o HDL-colesterol e o risco de doença arterial coronariana<sup>5,6</sup>. Admite-se que as propriedades antiaterogênicas do HDL-colesterol devam-se ao seu papel de mediador do efluxo de colesterol das células para o fígado (transporte reverso do colesterol) para ser usado na síntese de ácidos biliares, lipoproteínas, vitamina D e hormônios esteróides<sup>22</sup>. Atualmente, entretanto, não estão disponíveis medicamentos com ação direta sobre essa lipoproteína, mas apenas aqueles com atuação secundária.

Os níveis plasmáticos de HDL e a composição das suas subclasses são regulados por muitos fatores, incluindo as apolipoproteínas, enzimas lipolíticas, proteínas de transferência de lípidos e os receptores e transportadores celulares<sup>23</sup>. Essas proteínas e seus genes são alvos potenciais para a terapia antiaterosclerótica. Investigações recentes identificaram fármacos com atuação potencial sobre o aumento da produção de Apo A-1, o maior estímulo para a produção de HDL-colesterol.

A participação das enzimas ABCA 1 (*ATP binding cassette transporter A 1*), PLTP (*phospholipid transfer protein*) e LCAT (*lecithin:cholesterol acyltransferase*) na maturação do HDL-colesterol permite vislumbrar que a atuação sobre estas enzimas pode se tornar uma possibilidade atraente na terapia antilipídica<sup>22,23</sup>. Novas pesquisas, contudo, são ainda necessárias para investigar os vários processos bioquímicos envolvidos no metabolismo, maturação e catabolismo do HDL-colesterol antes que eles possam ser utilizados como alvo no tratamento das dislipidemias.

Outro possível alvo terapêutico são os compostos que atuam sobre o transporte reverso do

colesterol. O colesterol que é sintetizado nos tecidos extra-hepáticos ou adquirido das lipoproteínas retorna ao fígado para ser excretado em um processo denominado de "transporte reverso do colesterol"<sup>24</sup>. Este movimento do colesterol do plasma para o fígado envolve diversos mecanismos. Na presença da enzima *cholesteryl ester transfer protein* (CETP), parte do éster de HDL-colesterol é transferido para as LDL, VLDL e IDL (*intermediate density lipoproteins*) sendo trocado por triglicerídeos, retornando ao fígado via receptores de LDL-colesterol<sup>25</sup>. Uma atividade elevada da CETP produz partículas de VLDL (*very low density lipoprotein*) ricas em éster de colesterol e diminui os níveis de HDL-colesterol, duas modificações potencialmente associadas à doença aterosclerótica. Evidências genéticas recentes demonstram que variantes genéticas associadas com baixa atividade da CETP podem conferir proteção cardiovascular<sup>26</sup>.

Entretanto, os dados disponíveis são conflitantes. Mais estudos são necessários para esclarecer se a modulação da CETP através de fármacos poderá ser um futuro alvo terapêutico nas dislipidemias. Apesar das dúvidas existentes, foi desenvolvido um composto, o JTT-705, que inibe a atividade da CETP. Em ratos, a administração do JTT-705 aumentou o HDL plasmático, reduziu o colesterol não-HDL e diminuiu de forma expressiva as lesões ateromatosas presentes na aorta, estimadas em 70%<sup>27</sup>.

Mais recentemente foi descrito o polimorfismo do gene TAQ IB como associado com baixa atividade da CETP e elevação do HDL-colesterol<sup>28</sup>. Apesar das evidências promissoras, o balanço entre o papel antiaterogênico e pró-aterogênico da CETP permanece controverso.

## 2 Terapia genética

É grande a expectativa de como a compreensão da base genética da doença arterial coronariana possa aperfeiçoar o seu manejo e a sua prevenção. Diversos genes têm sido responsabilizados no seu desenvolvimento e progressão como também na resposta do indivíduo quando exposto aos fatores de risco e ao ambiente<sup>29</sup>. Vários polimorfismos genéticos têm sido associados com a aterosclerose e de forma geral estes genes candidatos estão implicados nas vias bioquímicas de processos que propiciam o desenvolvimento da aterosclerose<sup>30</sup>. Entretanto a aplicação clínica das informações sobre a susceptibilidade genética dos indivíduos encontra-se ainda em fase incipiente e atualmente se restringe à prevenção da coronariopatia.

A terapia genética pode se fazer de várias maneiras: desde envolver a substituição de um gene ausente, a superexpressão de um determinado gene, a interferência com a expressão de um gene ou ainda promover o reparo de um gene portador de uma mutação<sup>30</sup>.

Várias estratégias podem ser utilizadas para o reparo de um gene, porém crucial para o sucesso desta forma de terapia é a forma de transporte para a célula-alvo e para o seu núcleo. Vetores virais têm sido amplamente utilizados como transportadores, porém esse método apresenta as limitações de impedir uma produção em larga escala e de sofrer contaminação por outros vírus, além de outras<sup>30</sup>.

Enquanto isso, sistemas de transporte não-virais estão em desenvolvimento. Alguns, inclusive, já em fase de pesquisa em animais e em hepatócitos de humanos, como o do gene da APO E2 pela quimeroplastia<sup>30</sup>. Esta técnica consiste em "enganar" a célula para corrigir seu próprio defeito no local da mutação. A correção do defeito é permanente e não foram observados efeitos colaterais significativos. Resultados de estudos iniciais reportaram taxa de sucesso de 30% a 40 % para a correção do defeito genético da APO E2<sup>31</sup>.

Não obstante todos os avanços nessa área do conhecimento, uma vez que esta forma de tratamento vem sendo aplicada com sucesso em outras doenças em humanos, nas doenças metabólicas e na aterosclerose há ainda um longo caminho a ser percorrido antes que seja incorporada à prática clínica corriqueira.

## Referências bibliográficas

- Bertolami MC. Novas perspectivas no tratamento das dislipidemias. *Kardia* 2003;6(3):28-32.
- Ihara SSM, Pinto LESA, Lopes IEL, Izar COM, Silva Filho W, Martinez TLR. Manual de Condutas Clínicas em Dislipidemias. Rio de Janeiro: Medline; 2003.
- Sociedade Brasileira de Cardiologia. Aterosclerose. Programa de Educação Médica Continuada: Módulo 2. Rio de Janeiro: Diagraphic 2002;1(2):10-17.
- Braunstein JB, Cheng A, Cohn G, Aggarwal M, Nass CM, Blumenthal RS. Lipid disorders justification of methods and goals of treatment. *Chest* 2001;120(3):979-88.
- Kannel WB, Castelli W, Gordon T. Cholesterol in the prediction of atherosclerosis disease: new perspectives based on the Framminghan Study. *Ann Int Med* 1979;90-5.
- Gould AL, Rossow JE, Santanello NC, Heyse JF, Furberg CD. Cholesterol reduction yields clinical benefit: impact of statin trials. *Circulation* 1998;97(10):946-52.
- EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries. Principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. *Eur Heart J* 2001;22:554-72.
- Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH: When to start cholesterol-lowering therapy in patients with coronary heart disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association Task Force on Risk Reduction. *Circulation* 1997;95:1683-685.
- Chong PH, Bachenheimer BS. Current, new and future treatment in dyslipidaemia and atherosclerosis. *Drugs* 2000;60(1):55-93.
- National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): final report. *Circulation* 2002;106:3143-421.
- Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da SBC. *Arq Bras Cardiol* 2001;77 (Supl III).
- Superko HR, Greenland P, Manchester RA. Effectiveness of low-dose colestipol therapy in patients with moderate hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 1992;70:135-40.
- Davidson MH, Dillon MA, Gordon B. Colesevelam hydrochloride (cholestagel): a new, potent bile acid sequestrant associate with a low incidence of gastrointestinal side effects. *Arch Intern Med* 1999;159:1893-900.
- Cohen JC. Contribution of cholesterol 7-hydroxylase to the regulation of lipoprotein metabolism. *Curr Opin Lipidol* 1999;10:303-07.
- Izzat NN, Deshazer ME, Loose-Mitchel DS. New molecular targets for cholesterol-lowering therapy. *J Pharmacol Exp Therap* 2000;293:315-20.
- Bays HE, Dujovne CA. Lipid-altering drugs in development. *Drugs R & D* 1999;1:463-69.
- Stein EA, Jones PH, Deedwania PC, Littlejohn III TW, Cain VA, Raza A. Rosuvastatin compared with atorvastatin, simvastatin and pravastatin for lipid ratios (STELLAR trial results). *Atherosclerosis* 2003;4:162-63.
- Programa de Educação Médica Continuada em Aterosclerose. Simpósio Nacional Ezetimibe. *Atherosclerosis* 2003;14(2):14-21.
- Farese Jr RV, Cases S, Smith SJ. Triglyceride synthesis: insights from the cloning of diacylglycerol acyltransferase. *Curr Opin Lipidol* 2003;11:229-34.

20. Fruchart JC, Duriez P, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  activators regulate genes governing lipoprotein metabolism, vascular inflammation and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1999;10:245-57.
21. Tontonoz P, Nagy L. Regulation of macrophage gene expression by peroxisome-proliferator-activated receptor  $\gamma$ : implications for cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 1999;10:485-90.
22. Stein O, Stein Y. Atheroprotective mechanisms of HDL. *Atherosclerosis* 1999;144:285-303.
23. Eckardstein A, Assmann G. Prevention of coronary heart disease by raising high-density lipoprotein cholesterol? *Curr Opin Lipidol* 2000;11:627-37.
24. Spady DK. Reverse cholesterol transport and atherosclerosis regression. *Circulation* 1999;100:576-78.
25. Ordovas JM. Genetic polymorphism and activity of cholesterol ester transfer protein (CETP): Should we be measuring them? *Clin Chem Lab Med* 2000;38(11):945-49.
26. Barter P. CETP and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2029-31.
27. Grooth GJ, Kuivenhoven JA. Efficacy and safety of a novel cholesteryl ester transfer protein inhibitor, JTT-705, in humans. *Circulation* 2002;7:2159-165.
28. Ordovas JM, Cupples A, Corella D, Otvos JD, Osgood D, Martinez A, Lahoz C, Coltell O, Wilson PWF, Schaefer EJ. Association of cholesteryl ester transfer protein-Taq IB polymorphism with variations in lipoprotein subclasses and coronary heart disease risk. The Framingham Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20(5):1323-329.
29. Mitchell BD, Dyke B. Use of genetic epidemiological methods to study complex genetic diseases. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1997;7:467-79.
30. Hopkins PN, Williams RR. Human genetics and coronary heart disease: a public health perspective. *Ann Rev Nutr* 1989;9:303-45.
31. Gottschalk S, Sparrow JT, Hauer J. A novel DNA-peptide complex for efficient gene transfer and expression in mammalian cells. *Gene Ther* 1996;3:48-57.