

Terapia hipolipemiante em situações especiais – hipotireoidismo e hepatopatias

Hypolipidemic therapy in special situations: hypothyroidism and liver disease

Fernando H. Y. Cesena, Hermes Toros Xavier, Protásio L. da Luz.
Unidade Clínica de Aterosclerose do Instituto do Coração – HCFMUSP.

O hipotireoidismo é comum entre pessoas idosas, especialmente entre as mulheres. A suspeita diagnóstica deve se basear na presença de sinais e sintomas clássicos e a detecção pode ser feita pela elevação dos níveis do hormônio tireo-estimulante (TSH). Anormalidades lipídicas na presença de hipotireoidismo sub-clínico são de menor impacto. Entretanto, a reposição específica de hormônio tireoideano é tão mais importante quanto a magnitude do distúrbio glandular. Na vigência de doença hepática, alguns agentes hipolipemiantes podem levar a um agravamento do quadro, entretanto, estudos recentes têm mostrado que as estatinas podem ser utilizadas na presença de esteatose hepática. Terapia hipolipemiante combinada pode induzir aumentos de enzimas hepáticas e o monitoramento cuidadoso é recomendado nestes pacientes.

Hypothyroidism is common in the elderly, especially among women. It should be suspected in the presence of classic signals and symptoms, and can be detected by an elevation of serum thyroid stimulating hormone (TSH). Lipid abnormalities in the presence of subclinical hypothyroidism are of minor importance. However, the importance of specific treatment (hormone replacement) increases with the magnitude of thyroid disturbance. Some hypolipidemic agents can aggravate prior liver disease, however, recent studies have shown that statins might be useful in the presence of steatohepatitis. Some associations of hypolipidemic drugs can increase liver enzymes, and careful monitoring is recommended.

PALAVRAS-CHAVE

hipotireoidismo, hepatopias, estatina

KEY WORDS

hypothyroidism, liver disease, statins

INTRODUÇÃO

Drogas hipolipemiantes têm sido amplamente utilizadas com benefícios indiscutíveis na redução de risco cardiovascular. Particularmente, as estatinas têm sido cada vez mais prescritas com base em estudos recentes que dão suporte a uma expansão de suas indicações, bem como a metas cada vez mais baixas de LDL-colesterol (LDL-c) plasmático¹⁻⁶. Conseqüentemente, considerações sobre segurança de tais drogas assumem grande relevância na prática clínica. Neste capítulo, discutiremos particularidades do tratamento hipolipemiante em duas situações bastante frequentes, o hipotireoidismo e as hepatopatias.

TRATAMENTO HIPOLIPEMIANTE NO HIPOTIREOIDISMO

O hipotireoidismo, em suas formas franca e subclínica, apresentam alta prevalência na população geral, aumentando com a idade e ocorrendo principalmente em mulheres. Hipotireoidismo franco é definido na presença de sintomas característicos, elevação de hormônio tireo-estimulante (TSH) sérico e diminuição de tiroxina (T4) livre. A forma subclínica manifesta-se com poucos ou nenhum sintoma, elevação dos níveis de

TSH e taxas normais de T4 livre.

A prevalência de hipotireoidismo subclínico na população geral varia de 2,5 a 10,0%, dependendo da amostra analisada e dos critérios laboratoriais adotados. Nas faixas etárias mais avançadas, tal prevalência pode chegar a 15-20%. A evolução para hipotireoidismo franco ocorre em 2 a 5% ao ano, sendo proporcional ao nível de TSH e maior na presença de anticorpos anti-tireóide⁷⁻¹⁰.

O hipotireoidismo é uma das causas secundárias de dislipidemia e constitui-se em reconhecido fator de risco para doença arterial coronária. Os mecanismos pelos quais o hipotireoidismo provoca alterações do metabolismo lipídico são vários, incluindo diminuição de expressão do receptor de LDL no fígado e redução das atividades das lipases hepática e lipoproteica e da proteína de transferência de éster de colesterol (CETP). Como resultado tem-se elevação da concentração plasmática de LDL-c, podendo haver aumento do nível de triglicérides (TG) e de HDL-colesterol (HDL-c)^{11,12}.

No estudo *Colorado Thyroid Disease Prevalence*¹³, envolvendo quase 26000 indivíduos, o progressivo incremento dos níveis de TSH acompanhou-se de elevação das taxas plasmáticas de colesterol total (CT) e LDL-c (figura 1). Um aumento de 1 mU/l do nível de TSH

correspondeu a uma elevação do CT de 3,5 mg/dL nas mulheres e 6,2 mg/dL nos homens. Indivíduos na faixa de hipertireoidismo (TSH < 0,3 mU/l) apresentaram níveis de CT significativamente mais baixos que aqueles na faixa normal de TSH (0,3 a 5,1 mU/l), e mesmo indivíduos com elevação discreta de TSH (> 5,1 a 10 mU/l), comumente observado no hipotireoidismo subclínico, apresentaram níveis significativamente maiores de CT que pessoas normais.

Neste mesmo estudo, analisando sob outra perspectiva, categorizando os indivíduos em hipotireoidismo franco, hipotireoidismo subclínico, eutireoidismo, hipertireoidismo subclínico e hipertireoidismo franco, os níveis de CT, LDL-c e TG se reduziram na mesma ordem, não havendo diferenças significativas com relação ao HDL-c (figura 2). Este estudo também permitiu uma estimativa da magnitude da hipercolesterolemia provocada pelo hipotireoidismo. As médias de CT subiram de 216 mg/dL nos eutireoideos para 224 mg/dL nos com hipotireoidismo subclínico e 251 mg/dL nos com hipotireoidismo franco; para LDL-c, os níveis foram 140, 146 e 170 mg/dL, respectivamente; para TG, a taxa elevou-se de 147 para 156 e 180 mg/dL, respectivamente (figura 2). As maiores taxas de CT observadas foram em torno de 270 mg/dL nas faixas de TSH > 60 mU/l (figura 1).

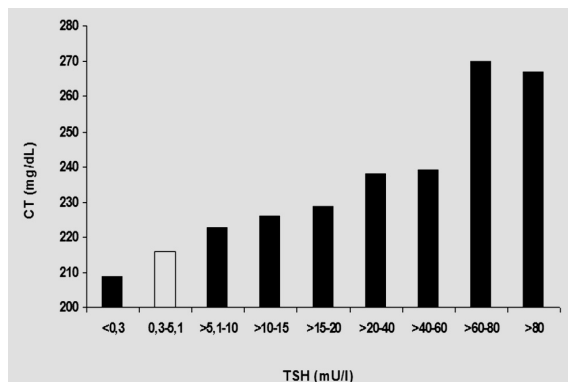


Figura 1. CT médio de acordo com faixas de TSH no Colorado Thyroid Disease Prevalence. A barra em branco corresponde a indivíduos eutireoideos. Modificado de Canaris GJ e cols¹³.

A terapia hormonal com tiroxina em pacientes com hipotireoidismo franco melhora o perfil lipídico¹. Já no hipotireoidismo subclínico, a indicação de reposição hormonal com a finalidade de melhorar o perfil lipídico é mais controversa. De fato, como exposto acima, a alteração lipídica atribuída ao hipotireoidismo subclínico é de pequena magnitude. Além disso, a prevalência de hipotireoidismo subclínico em indivíduos dislipidêmicos situa-se em torno de 1 a 10%, ou seja, semelhante à prevalência na população geral, colocando em questão a real relevância prática do hipotireoidismo subclínico como causador de dislipidemia.

Em uma metanálise publicada por Danese e cols.² envolvendo pequenos estudos, o tratamento hormonal

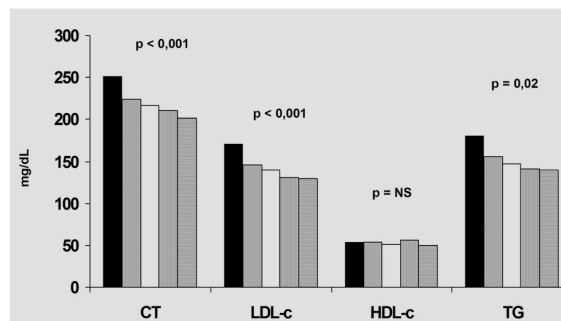


Figura 2. Perfil lipídico médio de acordo com o estado tireoideo: hipotireoidismo (barra negra), hipotireoidismo subclínico (linhas diagonais), eutireoidismo (barra branca), hipertireoidismo subclínico (linhas verticais), hipertireoidismo (linhas horizontais). Fonte: Canaris GJ e cols¹³.

em indivíduos com hipotireoidismo subclínico reduziu de forma significativa os níveis de CT e LDL-c. No entanto, a magnitude de tal redução foi pequena (em média -8 mg/dL para CT e -10 mg/dL para LDL-c), não foram encontradas evidências consistentes de aumento de HDL-c e tampouco houve modificações nas taxas de TG. A diminuição dos níveis de CT foi diretamente proporcional à sua concentração basal, ocorrendo de forma mais significativa quando esta superava 240 mg/dL. Além disso, a redução foi mais significativa nos estudos em que pacientes com hipotireoidismo tratados com doses subótimas tiveram a função tireoide normalizada com incremento da dose, comparado aos estudos envolvendo indivíduos com hipotireoidismo subclínico previamente sem tratamento. Em outro estudo, observou-se redução significativa dos níveis de colesterol total e LDL-colesterol somente em pacientes com TSH ≥ 10 mU/l.

Estudos mais recentes, randomizados e controlados por placebo, têm mostrado resultados controversos. Meier e cols.³ relataram redução significativa de CT e LDL-c (-8 e -12 mg/dL, respectivamente) em pacientes tratados com tiroxina nos quais o nível médio de TSH passou de 12,8 a 3,1 mU/l. No estudo de Monzani e cols.⁴, a redução foi ainda maior (-23 mg/dL para CT e -20 mg/dL para LDL-c), sendo a variação de TSH de 6,03 para 1,32 mU/l. No entanto, Kong e cols.⁵ observaram uma diminuição discreta e não significativa (-4 mg/dL para CT e -8 mg/dL para LDL-c) em pacientes cujo TSH médio passou de 8,0 para 3,4 mU/l.

Portanto, as alterações lipídicas provocadas pelo hipotireoidismo subclínico são pequenas, assim como são geralmente discretos os efeitos hipolipemiantes do tratamento com tiroxina nestas situações. Não há dados suficientes que permitam concluir sobre os efeitos da reposição hormonal em hipotireoidismo subclínico sobre eventos cardiovasculares. A evidência de que o hipotireoidismo subclínico é fator de risco para aterosclerose e infarto do miocárdio em mulheres idosas, independente dos níveis de CT e HDL-c⁶, faz surgir a hipótese de que a terapia com tiroxina possa ser benéfica independentemente dos seus efeitos hipolipemiantes. Em uma observação promissora, Monzani e cols. relataram que a reposição com levotiroxina

reduziu o espessamento médio-intimal de carótida, considerado um importante marcador de aterosclerose.

Concluindo, a pesquisa da função tireóide deve fazer parte da rotina de investigação do paciente com dislipidemia. O tratamento hipolipemiante em pacientes com hipotireoidismo deve ser individualizado, levando-se em consideração a magnitude da alteração tireoideana, o grau da dislipidemia e o risco global do paciente apresentar evento aterotrombótico.

A partir destas variáveis, deve-se decidir acerca da propriedade de se introduzir reposição com hormônio tireoidiano e/ou drogas hipolipemiantes. Por exemplo, em um paciente com hipotireoidismo franco, perfil lipídico pouco alterado e baixo risco aterosclerótico, provavelmente apenas o tratamento hormonal será suficiente para levar as dosagens lipídicas para os níveis preconizados. No outro extremo, em um paciente com hipotireoidismo subclínico, perfil lipídico bastante alterado (desproporcional à alteração tireoideana) e alto risco aterosclerótico, justifica-se o tratamento imediato com drogas hipolipemiantes. São fatores que favorecem a prescrição de hormônio tireoidiano, níveis de TSH maior que 8-10 mU/l, presença de anticorpos anti-tireoidianos e refratariedade a drogas hipolipemiantes.

TRATAMENTO HIPOLIPEMIANTE E ALTERAÇÕES HEPÁTICAS

A discussão sobre a terapia hipolipemiante em hepatopatas é particularmente importante por dois aspectos principais. Primeiramente, é amplamente conhecido que drogas hipolipemiantes elevam os níveis de enzimas hepáticas. Além disso, dislipidemia, ao lado de obesidade e diabetes mellitus, constitui fator de risco para a infiltração gordurosa hepática não-alcóolica, denominação que inclui esteatose, esteato-hepatite, fibrose e cirrose hepáticas. Esta entidade apresenta alta prevalência na população geral, de 10 a 24%, é causa frequente de elevação de transaminases hepáticas e apresenta-se para potencial desenvolvimento de insuficiência hepática ⁷.

ESTATINAS E ALTERAÇÕES HEPÁTICAS

Todas as estatinas passam por processo de biotransformação no fígado, gerando metabólitos ativos ou inativos. O efeito de primeira passagem pelo fígado é significativo e a biodisponibilidade, de uma maneira geral, é baixa. A pravastatina é transformada enzimaticamente no citosol do hepatócito, enquanto que todas as outras drogas da classe passam por extenso metabolismo pelo sistema citocromo P450. Desta forma, diversas substâncias que interagem com as isoenzimas deste sistema podem aumentar a concentração plasmática das estatinas elevando o risco de efeitos colaterais ⁸.

Considerações acerca da hepatotoxicidade das estatinas surgiram com a observação de que tais drogas elevavam

os níveis de transaminases e, em altas doses, provocavam necrose hepática em animais de experimentação ^{9 10}.

Em humanos, elevação de transaminases ocorre em 0,5 a 2,0% dos casos com diferentes estatinas, geralmente nos primeiros três meses de uso e sendo dose-dependente ¹¹⁻¹³. Elevação importante, maior que três vezes o limite superior da normalidade (LSN) ocorre em raros casos. No estudo AFCAPS/TexCAPS ¹⁴, por exemplo, somente 0,6% dos 3242 indivíduos que receberam lovastatina apresentaram elevação maior que três vezes o LSN de transaminases, contra 0,3% no grupo placebo. No mais contemporâneo *Heart Protection Study* ¹⁵, envolvendo mais de 20000 indivíduos, a proporção de casos com elevação de alanina aminotransferase (ALT) maior que quatro vezes o LSN foi de apenas 0,42% no grupo sinvastatina e 0,31% no grupo placebo; ressalte-se que o estudo não incluiu indivíduos com doença hepática crônica ou elevação basal de ALT maior que 1,5 vezes o LSN.

Em pacientes que apresentam elevação de enzimas hepáticas com estatinas, freqüentemente observa-se melhora dos níveis com redução de dose, ou ausência de re-elevação com a reintrodução da mesma droga após período de suspensão ou troca por outra estatina. Falência hepática provocada por estatinas ocorre muito raramente, sendo sua própria existência questionada ^{25 26}.

Obviamente, todas estas informações devem ser avaliadas criticamente sob a perspectiva de que os maiores estudos excluíram pacientes portadores de doença hepática crônica e/ou ativa. Ainda que os dados sobre uso de estatinas em hepatopatas sejam bastante limitados, o seu uso não tem sido associado a um pior prognóstico em portadores de elevação crônica de transaminases devido a hepatite B e C ²⁶. Em um pequeno estudo, a atorvastatina associou-se a redução significativa de transaminases em pacientes com esteato-hepatite não-alcóolica ¹⁶. Além disso, estatinas têm se mostrado seguras e efetivas no tratamento de hiperlipidemia após transplante hepático ¹⁷.

Com relação às desordens colestáticas, a indicação e segurança de estatinas são controversas. Tais alterações, como a cirrose biliar primária, são reconhecidas causas de dislipidemia secundária, caracterizadas por elevação de LDL-c, porém muitas vezes com aumento concomitante de HDL-c. Os efeitos em longo prazo das alterações lipídicas sobre o risco cardiovascular nesta situação particular não são bem conhecidos, assim como o real valor da redução da hipercolesterolemia. Alguns especialistas não recomendam estatinas, mesmo na presença de importante alteração lipídica e colestase tem sido considerada contra-indicação ao uso de estatinas ²⁵. Em casos de obstrução biliar, pode ocorrer importante hipercolesterolemia só reversível com o tratamento da doença de base. Não obstante, alguns trabalhos pequenos têm mostrado que estatinas podem ser seguras, reduzindo os níveis de CT e de marcadores de colestase em portadores de cirrose biliar primária ^{18 19}.

Desta forma, as recomendações atuais incluem contra-indicar o uso de estatinas em pacientes de doença hepática avançada, devido ao comprometimento de seu

metabolismo^{25,20}. Nos casos de doença hepática aguda (viral ou alcoólica, por exemplo), recomenda-se aguardar a normalização das enzimas hepáticas para a introdução de estatinas. Nas situações de hepatopatia crônica, a decisão terapêutica deve ser individualizada, considerando-se, sobretudo o risco aterotrombótico global, levando-se em conta os riscos potenciais e os benefícios esperados. Na grande maioria dos casos de infiltração gordurosa hepática não-alcoólica, o uso de estatinas é seguro²⁵.

O potencial de hepatotoxicidade das estatinas justifica uma monitorização periódica de efeitos colaterais, incluindo dosagem de enzimas hepáticas, principalmente naqueles já com algum grau de acometimento hepático. Recomenda-se a dosagem de transaminases hepáticas antes do tratamento, após aproximadamente 12 semanas de uso de estatinas e então anualmente ou mais frequentemente se necessário²⁶. A suspensão da droga é recomendada perante uma elevação persistente de pelo menos três vezes o LSN de transaminases^{21,25} ou o seu valor pré-tratamento, quando este já estiver elevado.

OUTRAS DROGAS HIPOLIPEMIANTES E ALTERAÇÕES HEPÁTICAS

Os fibratos, os derivados do ácido nicotínico e a ezetimiba, isoladamente ou em associação com estatinas, são outras drogas que freqüentemente são utilizadas no tratamento das dislipidemias. Os fibratos alteram a função hepática e são contra-indicados em insuficiência hepática grave²⁵. Nos casos de alterações mais leves da função hepática, deve-se pesar o risco contra o benefício do tratamento. Em um estudo pequeno, a gemfibrozila mostrou reduzir de forma significativa os níveis de triglicérides e transaminases em portadores de esteato-hepatite não-alcoólica²².

A associação de fibratos com estatinas deve ser feita de forma bastante cautelosa pelos riscos adicionais de eventos adversos, sobretudo de miopatia. Em revisão sobre esta associação, Shek e Ferrill encontraram elevação de transaminases inferior a três vezes o LSN em 3,2% dos pacientes de nove estudos²³. Recomenda-se, desta forma, evitar tal combinação em indivíduos com alterações da função hepática.

Os fibratos também aumentam a litogenicidade da bile, devendo ser usados com cautela em portadores de litíase biliar.

O ácido nicotínico também pode elevar as enzimas hepáticas, não sendo recomendado na vigência de doença hepática crônica²⁵. As alterações hepáticas guardam estreita relação com o tipo de formulação, sendo maior nas apresentações de liberação sustentada, quando a elevação de aspartato aminotransferase (AST) pode chegar a proibitivos 54%, e a proporção de pacientes que descontinuam a medicação devido à hepatotoxicidade pode alcançar quase 50%²⁴. A elevação de enzimas hepáticas é menor com as formulações de liberação imediata ou estendida (posologia de 1 vez à noite)^{25,26}, ocorrendo elevação de AST superior a três vezes o LSN em aproximadamente 1% dos casos²⁷. A explicação para estas diferenças é atribuída ao menor tempo de exposição à droga na formulação com liberação estendida.

A associação de derivados de ácido nicotínico com estatinas é segura²⁸. Nos casos em que enzimas hepáticas se elevam, é descrito melhora dos seus níveis com ou sem redução de dose, ou com suspensão temporária da medicação.

Os estudos com ezetimiba mostram uma elevação de enzimas hepáticas semelhante a que ocorre com placebo²⁹. A associação com estatinas é bem tolerada, havendo elevação significativa (superior a três vezes o LSN) e persistente em no máximo 2% dos pacientes, taxa semelhante à observada com estatina isoladamente^{30,31,32}.

Concluindo, em relação aos riscos de alterações hepáticas com o uso de fibratos, ácido nicotínico e ezetimiba, são válidas as mesmas recomendações expostas para as estatinas. Tais recomendações devem ser avaliadas de forma crítica, ressaltando-se que o conhecimento deste assunto é limitado pela exclusão de pacientes hepatopatas na maior parte dos estudos. A decisão terapêutica deve ser individualizada, confrontando-se o risco aterotrombótico global com o de eventos adversos.

Atenção especial deve ser dada às associações, quando o risco e ocorrência de alterações hepáticas e outros efeitos colaterais tornam-se maiores. Particularmente, a co-prescrição estatina-fibrato deve ser evitada na presença de alteração da função hepática. Orientação ao paciente é fundamental, bem como a monitorização periódica dos níveis de enzimas hepáticas. Ocorrendo elevação persistente de transaminases para mais de três vezes o LSN ou o valor basal (quando já houver elevação pré-tratamento), recomenda-se suspender a medicação implicada e posteriormente reformular o tratamento.

REFERÊNCIAS

- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
- Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, Ford I, Gaw A, Hyland M, Jukema JW, Kamper AM, Macfarlane PW, Meinders AE, Norrie J, Packard CJ, Perry IJ, Stott DJ, Sweeney BJ, Twomey C, Westendorp RG; PROSPER study group. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-1630.
- Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J; ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-1158.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hitt KA, Pfeffer MA, Skene AM; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in

- Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-1504.
- 5- Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, Crowe T, Howard G, Cooper CJ, Brodie B, Grines CL, DeMaria AN; REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1071-1080.
 - 6- Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH; CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-696.
 - 7- Romaldini JH, Sgarbi JA, Farah CS. Disfunções mínimas da tireóide: hipotireoidismo subclínico e hipertireoidismo subclínico [Subclinical thyroid disease: subclinical hypothyroidism and hyperthyroidism]. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2004;48(1):147-58.
 - 8- Ineck BA, Ng TM. Effects of subclinical hypothyroidism and its treatment on serum lipids. *Ann Pharmacother* 2003;37(5):725-30.
 - 9- Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, Franklyn JA, Hershman JM, Burman KD, Denke MA, Gorman C, Cooper RS, Weissman NJ. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004;291(2):228-38.
 - 10- Rosenthal MJ, Hunt WC, Garry PJ, Goodwin JS. Thyroid failure in the elderly. Microsomal antibodies as discriminant for therapy. *JAMA* 1987;258(2):209-13.
 - 11- Valdemarsson S, Hansson P, Hedner P, Nilsson-Ehle P. Relations between thyroid function, hepatic and lipoprotein lipase activities, and plasma lipoprotein concentrations. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1983;104(1):50-6.
 - 12- Duntas LH. Thyroid disease and lipids. *Thyroid* 2002;12(4):287-93.
 - 13- Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000;160(4):526-34.
 - 14- Diekman T, Lansberg PJ, Kastelein JJ, Wiersinga WM. Prevalence and correction of hypothyroidism in a large cohort of patients referred for dyslipidemia. *Arch Intern Med* 1995;155(14):1490-5.
 - 15- Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, Powe NR. Clinical review 115: effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(9):2993-3001.
 - 16- Meier C, Staub JJ, Roth CB, Guglielmetti M, Kunz M, Miserez AR, Drewe J, Huber P, Herzog R, Muller B. TSH-controlled L-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled trial (Basel Thyroid Study). *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(10):4860-6.
 - 17- Monzani F, Caraccio N, Kozakowa M, Dardano A, Vittone F, Viridis A, Taddei S, Palombo C, Ferrannini E. Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(5):2099-106.
 - 18- Kong WM, Sheikh MH, Lumb PJ, Naoumova RP, Freedman DB, Crook M, Dore CJ, Finer N. A 6-month randomized trial of thyroxine treatment in women with mild subclinical hypothyroidism. *Am J Med* 2002;112(5):348-54.
 - 19- Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med*;132(4):270-8.
 - 20- Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002;346(16):1221-31.
 - 21- Bellosta S, Paoletti R, Corsini A. Safety of statins: focus on clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Circulation* 2004;109(23 Suppl 1):III50-7
 - 22- Kornbrust DJ, MacDonald JS, Peter CP, Duchai DM, Stubbs RJ, Germershausen JI, Alberts AW. Toxicity of the HMG-coenzyme A reductase inhibitor, lovastatin, to rabbits. *J Pharmacol Exp Ther* 1989b;248(2):498-505.
 - 23- Horsmans Y, Desager JP, Harvengt C. Biochemical changes and morphological alterations of the liver in guinea-pigs after administration of simvastatin (HMG CoA reductase-inhibitor). *Pharmacol Toxicol* 1990;67(4):336-9.
 - 24- Bradford RH, Shear CL, Chremos AN, Dujovne C, Downton M, Franklin FA, Gould AL, Hesney M, Higgins J, Hurley DP et al. Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin (EXCEL) study results. I. Efficacy in modifying plasma lipoproteins and adverse event profile in 8245 patients with moderate hypercholesterolemia. *Arch Intern Med* 1991;151(1):43-9.
 - 25- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285(19):2486-97.
 - 26- Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C; American College of Cardiology; American Heart Association; National Heart, Lung and Blood Institute. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *J Am Coll Cardiol* 2002;40(3):567-72.
 - 27- Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Krueyer W, Gotto AM Jr. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279(20):1615-22.
 - 28- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360(9326):7-22.
 - 29- Kiyici M, Gulen M, Gurel S, Nak SG, Dolar E, Savci G, Adim SB, Yerci O, Memik F. Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Can J Gastroenterol* 2003; 17(12):713-8.
 - 30- Neal DA, Alexander GJ. Can the potential benefits of statins in general medical practice be extrapolated to liver transplantation? *Liver Transpl* 2001;7(12):1009-14.
 - 31- Del Puppo M, Galli Kienle M, Crosignani A, Petroni ML, Amati B, Zuin M, Podda M. Cholesterol metabolism in primary biliary cirrhosis during simvastatin and UDCA administration. *J Lipid Res* 2001;42(3):437-41.
 - 32- Ritzel U, Leonhardt U, Nather M, Schafer G, Armstrong VW, Ramadori G. Simvastatin in primary biliary cirrhosis: effects on serum lipids and distinct disease markers. *J Hepatol* 2002;36(4):454-8.
 - 33- Anfossi G, Massucco P, Bonomo K, Trovati M. Prescription of statins to dyslipidemic patients affected by liver diseases: a subtle balance between risks and benefits. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2004;14(4):215-24.
 - 34- Santos RD; Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretrizes Brasileiras Sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol* 2001;77(Suppl 3):1-48.
 - 35- Basaranoglu M, Acbay O, Sonsuz A. A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999;31(2):384.
 - 36- Shek A, Ferrill MJ. Statin-fibrate combination therapy. *Ann Pharmacother* 2001;35(7-8):908-17.
 - 37- McKenney JM, Proctor JD, Harris S, Chinchili VM. A comparison of the efficacy and toxic effects of sustained- vs immediate-release niacin in hypercholesterolemic patients. *JAMA* 1994;271(9):672-7.



- 38 - Guyton JR, Goldberg AC, Kreisberg RA, Sprecher DL, Superko HR, O'Connor CM. Effectiveness of once-nightly dosing of extended-release niacin alone and in combination for hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 1998;82(6):737-43.
- 39 - Goldberg A, Alagona P Jr, Capuzzi DM, Guyton J, Morgan JM, Rodgers J, Sachson R, Samuel P. Multiple-dose efficacy and safety of an extended-release form of niacin in the management of hyperlipidemia. *Am J Cardiol* 2000;85(9):1100-5.
- 40 - Davidson MH. Combination therapy for dyslipidemia: safety and regulatory considerations. *Am J Cardiol* 2002;90(10B):50K-60K.
- 41 - Zhao XQ, Morse JS, Dowdy AA, Heise N, DeAngelis D, Frohlich J, Chait A, Albers JJ, Brown BG. Safety and tolerability of simvastatin plus niacin in patients with coronary artery disease and low high-density lipoprotein cholesterol (The HDL Atherosclerosis Treatment Study). *Am J Cardiol* 2004;93(3):307-12.
- 42 - Dujovne CA, Ettinger MP, McNeer JF, Lipka LJ, LeBeaut AP, Suresh R, Yang B, Veltri EP; Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002;90(10):1092-7.
- 43 - Davidson MH, McGarry T, Bettis R, Melani L, Lipka LJ, LeBeaut AP, Suresh R, Sun S, Veltri EP. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002;40(12):2125-34.
- 44 - Ballantyne CM, Hourii J, Notarbartolo A, Melani L, Lipka LJ, Suresh R, Sun S, LeBeaut AP, Sager PT, Veltri EP; Ezetimibe Study Group. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation* 2003;107(19):2409-15.
- 45 - Bays HE, Ose L, Fraser N, Tribble DL, Quinto K, Reyes R, Johnson-Levonas AO, Sapre A, Donahue SR; Ezetimibe Study Group. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, factorial design study to evaluate the lipid-altering efficacy and safety profile of the ezetimibe/simvastatin tablet compared with ezetimibe and simvastatin monotherapy in patients with primary hypercholesterolemia. *Clin Ther* 2004;26(11):1758-73.