

Ácido bempedoico na dislipidemia: evidência clínica, considerações económicas e papel terapêutico atual

Bempedoic acid in dyslipidaemia: clinical evidence, economic considerations and current therapeutic role

Guimarães A.¹, Alves M.²

ARTIGO ORIGINAL | ORIGINAL ARTICLE

RESUMO

Introdução: A dislipidemia constitui um dos principais fatores de risco modificáveis para a doença cardiovascular aterosclerótica, sendo o colesterol LDL (LDL-C) um alvo terapêutico central na prevenção cardiovascular. Apesar da eficácia das terapêuticas hipolipemiantes disponíveis, muitos doentes permanecem acima dos objetivos terapêuticos recomendados, sobretudo em contextos de risco cardiovascular elevado ou intolerância às estatinas.

Método: Foi realizada uma revisão narrativa da literatura mediante pesquisa nas bases de dados *PubMed*, *ScienceDirect* e *SciELO*. A seleção bibliográfica privilegiou recomendações internacionais, ensaios clínicos, revisões e documentos regulamentares relacionados com o ácido bempedoico e a terapêutica da dislipidemia, sendo ainda incluídos dados sobre a disponibilidade e os custos dos fármacos em Portugal.

Resultados: O ácido bempedoico é um fármaco oral que inibe a ATP-citrato liase, reduzindo a síntese hepática de colesterol e promovendo maior expressão dos recetores de LDL nos hepatócitos. A sua ativação predominantemente hepática confere interesse particular em doentes com limitação à utilização de estatinas. Os ensaios clínicos demonstraram reduções consistentes do LDL-C, geralmente entre 15% e 25%, com reduções superiores quando associado à ezetimiba. O estudo *CLEAR Outcomes* demonstrou redução de eventos cardiovasculares adversos major (MACE) em doentes intolerantes às estatinas e com doença cardiovascular estabelecida ou alto risco cardiovascular.

Discussão: O ácido bempedoico representa uma opção terapêutica relevante para doentes que necessitam de uma redução adicional do LDL-C ou que apresentam intolerância às estatinas. A sua administração por via oral, o mecanismo de ação complementar e a demonstração de benefício cardiovascular tornam-no uma alternativa importante na individualização da terapêutica hipolipemiante. No entanto, o seu posicionamento deverá ser definido de acordo com o perfil de risco cardiovascular, os objetivos terapêuticos e as características de cada doente.

Conclusão: O ácido bempedoico ocupa uma posição intermédia na abordagem da dislipidemia, contribuindo para individualizar o tratamento e reduzir uma lacuna terapêutica ainda presente na prática clínica, não substituindo as estatinas nem as restantes terapêuticas.

Palavras-chave: ácido bempedoico, dislipidemia, LDL-C, estatinas, risco cardiovascular.

ABSTRACT

Introduction: Dyslipidaemia is one of the main modifiable risk factors for atherosclerotic cardiovascular disease, with LDL cholesterol (LDL-C) remaining a central therapeutic target in cardiovascular prevention. Despite the efficacy of available lipid-lowering therapies, many patients remain above the recommended therapeutic targets, particularly in settings of high cardiovascular risk or statin intolerance.

Method: A narrative review of the literature was conducted through searches in *PubMed*, *ScienceDirect* and *SciELO*. The bibliographic selection prioritized international guidelines, clinical trials, reviews and regulatory documents related to bempedoic acid and dyslipidaemia therapy. Data on the availability and costs of lipid-lowering drugs in Portugal were also included.

Results: Bempedoic acid is an oral drug that inhibits ATP-citrate lyase, reducing hepatic cholesterol synthesis and promoting increased expression of LDL receptors in hepatocytes. Its predominantly hepatic activation makes it particularly relevant in patients with limitations to statin use. Clinical trials have demonstrated consistent reductions in LDL-C, generally between 15% and 25%, with greater reductions when combined with ezetimibe. The *CLEAR Outcomes* trial demonstrated a reduction in major adverse cardiovascular events (MACE) in statin-intolerant patients with established cardiovascular disease or high cardiovascular risk.

Discussion: Bempedoic acid represents a relevant therapeutic option for patients requiring additional LDL-C reduction or presenting with statin intolerance. Its oral administration, complementary mechanism of action and demonstrated cardiovascular benefit make it a valuable option for the individualisation of lipid-lowering therapy. However, its positioning should be defined according to the patient's cardiovascular risk profile, therapeutic targets and individual characteristics.

Conclusion: Bempedoic acid occupies an intermediate position in the management of dyslipidaemia, helping to individualise lipid-lowering therapy and address an important therapeutic gap that remains present in clinical practice, without replacing statins or other recommended therapies.

Keywords: bempedoic acid, dyslipidaemia, LDL-C, statins, cardiovascular risk.

¹Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior, Covilhã, Portugal.

²USF Bástulos, Av. João Pinto Ribeiro, nº 252, 4890-221, Celorico de Basto, Portugal.

Autor para correspondência: Ângela Guimarães, a41740@fcsaude.ubi.pt.

Submetido/Submitted: 25 de março de 2026 | Aceite/Accepted: 07 de junho de 2026

INTRODUÇÃO

A dislipidemia é um dos principais fatores de risco cardiovascular modificáveis, estando diretamente associada ao desenvolvimento e progressão da doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA). Entre os diferentes parâmetros lipídicos, o colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (LDL-C) mantém um papel central, quer pela sua participação causal no processo aterosclerótico, quer pela evidência robusta de que a sua redução se associa a menor risco de eventos cardiovasculares^{1,2}.

Nas últimas décadas, a abordagem da dislipidemia evoluiu para uma estratégia orientada por objetivos terapêuticos individualizados, em função do risco cardiovascular. As recomendações europeias mais recentes reforçam a lógica *treat-to-target*, com metas de LDL-C progressivamente mais exigentes em doentes de alto, muito alto e extremo risco cardiovascular^{1,3}. Esta evolução tem aumentado a necessidade de terapêuticas combinadas e de estratégias capazes de proporcionar reduções adicionais de LDL-C em doentes que permanecem sem atingir os objetivos recomendados^{1,2}.

Apesar da disponibilidade de fármacos eficazes, o controlo lipídico permanece frequentemente subótimo. Em Portugal, a prevalência de hipercolesterolemia e o controlo insuficiente dos fatores de risco cardiovasculares continuam a constituir desafios relevantes de saúde pública^{4,5}. Em contexto clínico, contribuem para esta lacuna a intolerância às estatinas, a adesão insuficiente, a inércia terapêutica, a polimedicação e as

limitações de acesso a terapêuticas mais recentes, como os inibidores da PCSK9 (iPCSK9)^{6,7}.

O ácido bempedoico surgiu neste contexto como uma terapêutica hipolipemiante oral, com mecanismo de ação distinto e potencial utilidade em doentes que não atingem os objetivos terapêuticos recomendados ou que apresentam limitação à utilização de estatinas^{8,9}. O objetivo deste artigo é rever a evidência clínica disponível sobre o ácido bempedoico, incluindo mecanismo de ação, eficácia, segurança, posicionamento terapêutico e principais considerações económicas no contexto atual da abordagem da dislipidemia.

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão narrativa da literatura através das bases de dados *PubMed*, *ScienceDirect* e *SciELO*, complementada pela consulta de documentos regulamentares da Agência Europeia de Medicamentos (EMA). A seleção da bibliografia baseou-se na relevância científica e clínica das publicações para os objetivos do trabalho, privilegiando recomendações internacionais, ensaios clínicos, revisões e artigos originais sobre o ácido bempedoico e a abordagem terapêutica da dislipidemia. A análise incidiu sobre o mecanismo de ação, eficácia, segurança, impacto em eventos cardiovasculares e posicionamento terapêutico do fármaco, bem como sobre a sua aplicabilidade no contexto português. Por se tratar de uma revisão narrativa, não foi realizada uma pesquisa sistemática nem uma avaliação formal do risco de viés.

DISLIPIDEMIA E NECESSIDADE DE NOVAS OPÇÕES TERAPÊUTICAS

Marcadores aterogênicos e objetivos terapêuticos

A dislipidemia caracteriza-se por alterações quantitativas e/ou qualitativas das lipoproteínas plasmáticas, incluindo elevação do LDL-C, colesterol total ou triglicerídeos, redução do HDL-C, aumento do colesterol não-HDL e aumento da carga de lipoproteínas aterogênicas contendo apolipoproteína B (apoB)^{1,2}.

Na prática clínica, o perfil lipídico constitui a base da caracterização inicial, contudo, parâmetros como o colesterol não-HDL e a apoB podem ser particularmente úteis quando o LDL-C isolado não reflete adequadamente a carga aterogênica, como ocorre em doentes com hipertrigliceridemia, diabetes, obesidade ou síndrome metabólica^{1,2}. A lipoproteína(a) [Lp(a)] assume igualmente relevância na estratificação do risco cardiovascular, uma vez que níveis elevados se associam a maior risco de DCVA e estenose valvular aórtica¹.

Estratificação do risco cardiovascular

A estratificação do risco cardiovascular é decisiva para definir a intensidade da intervenção terapêutica¹. As recomendações atuais mantêm o LDL-C como alvo primário e estabelecem objetivos progressivamente mais exigentes de acordo com o risco cardiovascular individual.

As recomendações ESC/EAS, mantidas na atualização de 2025, estabelecem objetivos de LDL-C progressivamente mais exigentes de acordo com o risco cardiovascular individual. Nos doentes de muito alto risco, recomenda-se um valor de LDL-C inferior a 55 mg/dL, associado a uma redução de, pelo menos,

50% relativamente ao valor basal. Nos doentes com doença cardiovascular aterosclerótica que apresentem um segundo evento vascular no prazo de dois anos, apesar de terapêutica hipolipemiante maximamente tolerada, pode ser considerado um objetivo de LDL-C inferior a 40 mg/dL¹.

Adicionalmente, as recomendações reforçam a importância da determinação da lipoproteína(a) [Lp(a)] pelo menos uma vez na vida adulta, dado o seu elevado determinismo genético. Concentrações de Lp(a) superiores a 50 mg/dL (105 nmol/L) estão associadas a um aumento do risco cardiovascular residual, devendo ser integradas na estratificação do risco e na tomada de decisão terapêutica¹.

Tabela 1. Objetivos terapêuticos de LDL-C de acordo com a categoria de risco cardiovascular.

Categoria de risco	LDL-C (mg/dL)	LDL-C (mmol/L)
Baixo	<116	<3,0
Moderado	<100	<2,6
Alto	<70	<1,8
Muito alto	<55	<1,4

Nota: Nos doentes com doença cardiovascular aterosclerótica que apresentem um segundo evento vascular no prazo de dois anos, apesar de terapêutica hipolipemiante maximamente tolerada, pode ser considerado um objetivo de LDL-C inferior a 40 mg/dL.

Terapêuticas disponíveis

A intervenção não farmacológica constitui a base da abordagem terapêutica da dislipidemia e deve ser recomendada a todos os doentes, independentemente do seu risco cardiovascular. Assim, devem ser propostas medidas como a adoção de um padrão alimentar cardioprotetor, a prática regular de atividade física, a redução ponderal quando indicada e a cessação tabágica¹.

As estatinas permanecem a terapêutica farmacológica de primeira linha na redução do LDL-C e na prevenção cardiovascular, pela consistência da evidência clínica e pelo benefício demonstrado na redução de eventos cardiovasculares^{1,10}. O seu mecanismo de ação assenta na inibição da enzima HMG-CoA redutase, responsável por uma etapa fundamental da síntese hepática de colesterol¹. Os efeitos adversos mais frequentemente descritos são os sintomas musculares, que podem manifestar-se sob a forma de mialgias, mais raramente de miosite e, apenas excecionalmente, de rabdomiólise¹¹.

Quando a redução de LDL-C obtida com a estatina na dose máxima tolerada é insuficiente, a ezetimiba constitui a primeira opção de intensificação terapêutica, atuando através da inibição da absorção intestinal do colesterol mediada pela proteína Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1)^{1,12}.

Os iPCSK9 representam uma estratégia de elevada potência para redução do LDL-C, incluindo anticorpos monoclonais, como alirocumab e evolocumab, e o inclisiran, uma terapêutica baseada em *small interfering RNA*. Estas opções permitem reduções expressivas do LDL-C e assumem particular relevância em doentes com DCVA estabelecida, hipercolesterolemia familiar ou persistência de LDL-C acima dos objetivos apesar de terapêutica otimizada¹³⁻¹⁵.

Outras classes, como os fibratos e os sequestrantes de ácidos biliares, mantêm utilidade em contextos específicos, mas apresentam um papel mais limitado na abordagem contemporânea centrada na redução do LDL-C. Os fibratos são sobretudo relevantes na hipertrigliceridemia e na dislipidemia aterogénica, enquanto os sequestrantes de ácidos biliares são frequentemente condiciona-

dos por tolerabilidade gastrointestinal e interações com a absorção de outros fármacos^{16,17}.

Limitações da terapêutica convencional

Apesar dos progressos alcançados no tratamento da dislipidemia e da disponibilidade crescente de opções terapêuticas eficazes, o controlo lipídico continua aquém do desejável em muitos contextos da prática clínica¹. A persistência de doentes fora dos objetivos terapêuticos decorre de múltiplos fatores: intolerância real ou percecionada às estatinas, receio de efeitos adversos, esquemas terapêuticos complexos, adesão inadequada ao tratamento, polimedicação e critérios de acesso a terapêuticas inovadoras^{7,15,18}.

Esta lacuna justifica a procura de opções adicionais e é neste enquadramento que surge o ácido bempedoico, um fármaco que despertou interesse crescente pela possibilidade de oferecer uma alternativa adicional para doentes que não atingem os objetivos terapêuticos recomendados ou que apresentam limitações à utilização das estratégias atualmente disponíveis^{8,9}.

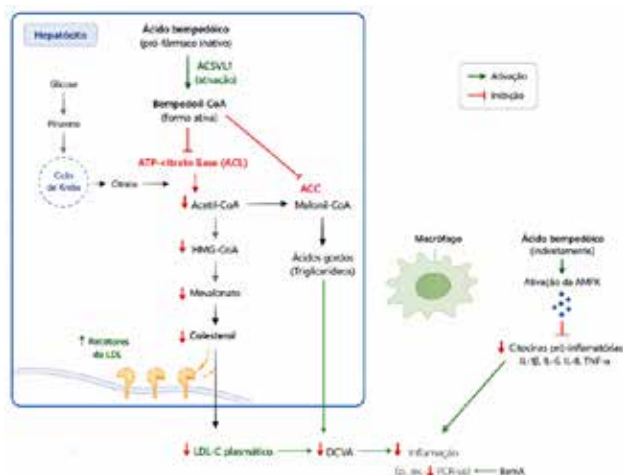
ÁCIDO BEMPEDOICO

Mecanismo de ação

O ácido bempedoico é um fármaco hipolipemiante administrado por via oral que reduz o LDL-C através da inibição da ATP-citrato liase (ACL), uma enzima citosólica envolvida numa etapa precoce da biossíntese hepática do colesterol⁹. A inibição da ACL diminui a disponibilidade de acetil-CoA no hepatócito, reduzindo a síntese de colesterol e promovendo, por resposta compensatória, maior expressão de recetores de LDL na superfície dos hepatócitos. Este processo aumenta a captação hepática de partículas LDL e reduz a concentração plasmática de LDL-C⁹.

Embora interfira, tal como as estatinas, na via do mevalonato, o ácido bempedoico atua numa etapa anterior à HMG-CoA redutase. Esta diferença permite uma ação farmacológica complementar e explica o interesse na sua associação a outras terapêuticas hipolipemiantes^{9,10}.

Figura 1. Mecanismo de ação do ácido bempedoico⁹.



Um aspeto distintivo é o facto de este ser administrado como pró-fármaco, ativado predominantemente no fígado pela acil-CoA sintetase de cadeia muito longa 1 (ACSVL1/FATP2), cuja expressão no músculo esquelético é mínima. Esta seletividade hepática sustenta a plausibilidade de menor propensão para efeitos musculares, particularmente relevante em doentes com sintomas musculares associados a estatinas^{19,20}.

Alguns estudos descrevem ainda reduções da proteína C-reativa de alta sensibilidade (hs-CRP), sugerindo possível efeito anti-inflamatório adicional. Contudo, permanece incerto se esse efeito contribui de forma independente para o benefício cardiovascular observado, ou se reflete, sobretudo, o impacto da redução lipídica global²¹.

Características farmacológicas e interações

A posologia habitual do ácido bempedoico é de 180 mg por via oral, uma vez por dia. Após a administração, o fármaco é rapidamente absorvido, atingindo a concentração plasmática máxima cerca de 3,5 horas após a toma, e apresenta uma semivida aproximada de 19 a 21 horas. O metabolismo ocorre maioritariamente por glucuronidação, sem envolvimento clinicamente relevante do sistema do citocromo P450, e a eliminação é predominantemente renal^{20,22}.

O perfil de interações é globalmente favorável, mas não isento de relevância clínica. Foram descritas interações com transportadores hepáticos, designadamente OATP1B1 e OATP1B3, que podem aumentar a exposição sistémica de algumas estatinas. A coadministração com sinvastatina associa-se a um aumento da exposição plasmática, justificando limitações posológicas e monitorização clínica. Também foram observados aumentos menores da exposição com atorvastatina, pravastatina e rosuvastatina^{20,23}.

Segurança e tolerabilidade

De forma geral, o ácido bempedoico apresenta um perfil de tolerabilidade favorável. Os efeitos adversos descritos com maior frequência incluem hiperuricemia, episódios de gota, ligeiro aumento da creatinina sérica, infeções respiratórias superiores, sintomas gastrointestinais e elevação discreta das enzimas hepáticas. Foram ainda descritos casos pouco frequentes de tendinopatia e rotura tendinosa, sobretudo em indivíduos com fatores de risco adicionais, como idade avançada, insuficiência renal ou terapêutica concomitante com corticosteroides ou fluoroquinolonas^{8,20,22}.

A sua utilização está contraindicada em situações de hipersensibilidade à substância ativa ou a excipientes, bem como durante a gravidez. Deve existir prudência em doentes com antecedentes de gota, hiperuricemia, compromisso renal grave ou patologia tendinosa, uma vez que estas condições podem aumentar a probabilidade de reações adversas específicas²².

A interpretação do perfil de segurança deve considerar que a experiência acumulada em prática clínica é ainda inferior à existente para terapêuticas mais antigas, como as estatinas. Por este motivo, a monitorização clínica e laboratorial continua a ser relevante, sobretudo em doentes idosos, polimedicados, com doença renal avançada ou com maior carga de comorbilidades^{8,20}.

EVIDÊNCIA CLÍNICA

Redução do LDL-C

A evidência clínica do ácido bempedoico resulta sobretudo do programa *CLEAR*, que avaliou a eficácia e segurança do fármaco em diferentes populações de doentes com dislipidemia, incluindo doentes com DCVA estabelecida, hipercolesterolemia familiar heterozigótica, alto risco cardiovascular e intolerância às estatinas. Esta informação encontra-se resumida na Tabela 2.

Tabela 2. Síntese dos principais ensaios clínicos do programa *CLEAR*²³⁻²⁷.

Estudo	População-alvo	Resultado
<i>CLEAR Harmony</i>	Doentes com DCVA e/ou hipercolesterolemia familiar heterozigótica sob terapêutica máxima tolerada.	Redução adicional do LDL-C de cerca de 18% e avaliação de segurança a longo prazo.
<i>CLEAR Wisdom</i>	Doentes de alto ou muito alto risco cardiovascular sob terapêutica hipolipemiante otimizada.	Redução adicional do LDL-C de cerca de 17% em comparação com placebo.
<i>CLEAR Serenity</i>	Doentes com hipercolesterolemia e intolerância às estatinas.	Redução aproximada do LDL-C de 21%, com perfil de tolerabilidade globalmente favorável.
<i>CLEAR Tranquility</i>	Doentes intolerantes às estatinas tratados com ezetimiba.	Redução adicional do LDL-C de cerca de 28% após adição de ácido bempedoico.
<i>CLEAR Outcomes</i>	Doentes intolerantes às estatinas com DCVA estabelecida ou alto risco cardiovascular.	Avaliação de eventos cardiovasculares adversos major; demonstrou benefício cardiovascular em população selecionada.

Nos ensaios *CLEAR Harmony* e *CLEAR Wisdom*, realizados em doentes sob terapêutica hipolipemiante otimizada, o ácido bem-pe-

doico demonstrou reduções adicionais de LDL-C de aproximadamente 18% e 17%, respectivamente, em comparação com placebo^{23,24}.

Em doentes com intolerância às estatinas, o estudo *CLEAR Serenity* evidenciou redução aproximada de 21% do LDL-C, enquanto o *CLEAR Tranquility*, que avaliou a adição de ácido bempedoico à ezetimiba, demonstrou redução adicional de cerca de 28%^{25,26}.

Estes dados sustentam a utilidade do ácido bempedoico como terapêutica complementar, particularmente quando se pretende intensificação oral e quando a utilização de estatinas em dose adequada é limitada por tolerabilidade²⁴⁻²⁷. A associação fixa com ezetimiba permite reduções superiores às observadas com cada fármaco isoladamente, podendo representar uma estratégia relevante antes da utilização de terapêuticas injetáveis em determinados doentes²⁹.

Impacto em eventos cardiovasculares

A demonstração de benefício em eventos cardiovasculares é decisiva para estabelecer o valor clínico de uma terapêutica hipolipemiante. O ensaio *CLEAR Outcomes* representou o principal marco nesta área, ao avaliar doentes com DCVA estabelecida ou alto risco cardiovascular e intolerância às estatinas. O estudo demonstrou redução significativa de eventos cardiovasculares adversos maior, incluindo enfarte agudo do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal, revascularização coronária e morte cardiovascular²⁷.

Este resultado reforçou a relevância clínica do ácido bempedoico para doentes em que as estatinas não são toleradas ou não podem ser utilizadas em doses

adequadas. Ainda assim, a magnitude absoluta do benefício deve ser interpretada à luz do risco basal da população estudada e do contexto terapêutico. A extrapolação para populações de menor risco ou para doentes sem intolerância às estatinas exige prudência e carece de dados adicionais^{27,31}.

A análise de prevenção primária em subgrupos de doentes intolerantes às estatinas reforçou a hipótese de benefício em populações selecionadas de alto risco, mas não altera a posição das estatinas como terapêutica de primeira linha quando toleradas²⁸.

Intolerância às estatinas

A intolerância às estatinas constitui uma das principais limitações à otimização da terapêutica hipolipemiante, sobretudo em doentes de alto risco cardiovascular nos quais a incapacidade de utilização de doses adequadas de estatinas compromete frequentemente o cumprimento dos objetivos terapêuticos recomendados para o LDL-C^{1,7,18}. É neste contexto que o ácido bempedoico tem maior interesse.

Os principais dados clínicos nesta população derivam sobretudo dos estudos *CLEAR Serenity* e *CLEAR Tranquility*, desenvolvidos especificamente para avaliar doentes com intolerância às estatinas. Em ambos os estudos, o ácido bempedoico promoveu reduções significativas dos níveis de LDL-C em doentes intolerantes às estatinas, reforçando a sua eficácia como alternativa terapêutica nesta população^{25,26}.

No entanto, a identificação da intolerância deve ser criteriosa, distinguindo intolerância verdadeira de sintomas musculares inespecíficos ou associados ao

efeito placebo. A avaliação deve incluir temporalidade dos sintomas, exclusão de causas alternativas, tentativa de redução de dose, mudança de estatina e reintrodução terapêutica quando clinicamente apropriado^{7,18}.

Em doentes com intolerância parcial, o ácido bempedoico pode ser utilizado em associação com a dose máxima tolerada de estatina e/ou ezetimiba. Em intolerância completa, pode representar uma alternativa oral relevante, especialmente quando os valores de LDL-C permanecem acima dos objetivos recomendados e quando o acesso ou aceitação de terapêuticas injetáveis são limitados^{8,22,25,26}.

Limitações da evidência clínica

Apesar da evidência favorável, o ácido bempedoico apresenta um período de utilização clínica relativamente curto e a maioria dos estudos foi realizada em populações selecionadas, nomeadamente doentes intolerantes às estatinas e de alto risco cardiovascular. Embora o ensaio *CLEAR Outcomes* tenha demonstrado redução de eventos cardiovasculares, são necessários mais dados de prática clínica e de seguimento a longo prazo para confirmar a generalização destes resultados e consolidar o papel do fármaco na abordagem da dislipidemia^{8,27}.

POSICIONAMENTO TERAPÊUTICO E CONSIDERAÇÕES ECONÓMICAS

Posicionamento terapêutico atual

O ácido bempedoico ocupa atualmente uma posição intermédia na abordagem da dislipidemia, complementando as terapêuticas convencionais de redução do LDL-C^{1,8,9}.

Em doentes que toleram estatinas, a

estratégia recomendada mantém-se baseada na utilização da estatina na dose máxima tolerada, seguida da adição de ezetimiba e, quando necessário, de um inibidor da PCSK9 para atingir os objetivos terapêuticos¹.

As reduções médias de LDL-C associadas às diferentes terapêuticas farmacológicas encontram-se representadas na Figura 2.

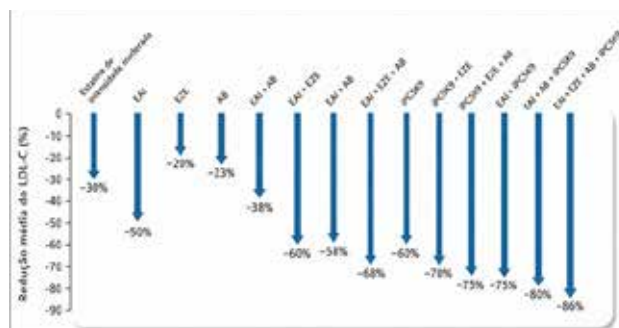


Figura 2. Redução média dos níveis de LDL-C (%) com diferentes terapêuticas farmacológicas¹. Legenda: EAI – estatina de alta intensidade; EZE – ezetimiba; AB – ácido bempedoico; iPCSK9 – inibidores da PCSK9

Neste contexto, o ácido bempedoico poderá ser particularmente útil em doentes de alto ou muito alto risco cardiovascular que permanecem acima dos alvos de LDL-C, em indivíduos com intolerância às estatinas ou quando se pretende uma estratégia de intensificação exclusivamente oral^{1,7,8,18}.

A associação com ezetimiba é particularmente relevante, uma vez que combina mecanismos complementares, nomeadamente a redução da síntese hepática de colesterol através da inibição da ACL e a diminuição da absorção intestinal de colesterol através da inibição da NPC1L1, permitindo reduções adicionais clinicamente relevantes do LDL-C em doentes que permanecem acima dos objetivos terapêuticos^{28,29}.

Embora os inibidores da PCSK9 permaneçam a opção mais eficaz para reduções acentuadas do LDL-C, o ácido bempedoico constitui uma alternativa relevante quando estas terapêuticas não estão indicadas, não são acessíveis ou não são aceitáveis para o doente. A sua utilização deve ser individualizada, considerando o perfil de risco cardiovascular, a redução necessária do LDL-C, a tolerabilidade e as características de cada doente^{8,13-15,30}.

Enquadramento na realidade portuguesa

O ácido bempedoico foi aprovado pela EMA em 2020 para o tratamento da hipercolesterolemia primária e da dislipidemia mista, estando disponível em Portugal nas formulações Nilemdo® (ácido bempedoico) e Nustendi® (associação fixa com ezetimiba)^{22,29}. A associação fixa constitui uma opção particularmente relevante por combinar mecanismos de ação complementares numa única formulação, podendo simplificar a terapêutica e favorecer a adesão ao tratamento^{29,30}. Neste contexto, o ácido bempedoico poderá contribuir para uma maior individualização da terapêutica, embora a sua integração na prática clínica dependa da acessibilidade, das condições de comparticipação e da adequada seleção dos doentes^{6,31}.

Considerações económicas

No contexto português, a integração do ácido bempedoico deve ser analisada em articulação com as alternativas disponíveis, critérios de comparticipação, acessibilidade e custo para o doente e para o sistema de saúde^{6,31}.

As estatinas e a ezetimiba continuam a representar opções de menor custo e

ampla utilização. Em contraste, os iPCSK9 permanecem associados a maior impacto económico para o sistema de saúde e a critérios de elegibilidade mais restritivos, embora não representem um encargo direto para o doente nas situações em que são comparticipados^{1,6,31}.

O ácido bempedoico apresenta um perfil distinto. Por não ser atualmente comparticipado em Portugal, o seu custo é suportado pelo doente, constituindo um encargo significativamente superior ao das restantes terapêuticas orais, mas sem impacto direto para o Serviço Nacional de Saúde.

A avaliação do seu valor terapêutico não deve, contudo, basear-se exclusivamente no preço do medicamento. Devem igualmente ser considerados o potencial de redução de eventos cardiovasculares, a melhoria da adesão e persistência terapêutica, a qualidade de vida dos doentes e a utilização futura de recursos de saúde^{27,30,31}.

Importa salientar que uma comparação descritiva de preços não constitui uma avaliação farmacoeconómica formal, sendo necessários estudos específicos, idealmente adaptados ao contexto português, para clarificar em que grupos de doentes o ácido bempedoico poderá representar maior valor clínico e económico³¹.

DISCUSSÃO

A evidência disponível sugere que o ácido bempedoico constitui uma opção terapêutica relevante na abordagem contemporânea da dislipidemia, sobretudo perante a crescente exigência dos objetivos de LDL-C e a persistência de doentes fora das metas recomendadas^{1,2}. A sua principal vantagem reside na possibili-

dade de proporcionar redução adicional do LDL-C por via oral, com um mecanismo de ação complementar às terapêuticas existentes e com particular interesse em doentes com limitação à utilização de estatinas^{8,9,27}.

O programa *CLEAR* demonstrou reduções consistentes do LDL-C em diferentes contextos clínicos, incluindo doentes sob terapêutica otimizada e indivíduos intolerantes às estatinas^{23,27}.

O estudo *CLEAR Outcomes* foi especialmente importante por demonstrar benefício na redução de eventos cardiovasculares em doentes intolerantes às estatinas e com elevado risco cardiovascular²⁷. Estes resultados fortalecem o posicionamento do ácido bempedoico como opção terapêutica complementar na abordagem da dislipidemia, embora não eliminem a necessidade de interpretação individualizada^{8,27}.

O fármaco parece ter maior utilidade em grupos específicos: doentes com intolerância parcial ou completa às estatinas, indivíduos de alto risco cardiovascular que permanecem acima dos objetivos apesar de terapêutica convencional otimizada, e situações em que uma estratégia oral é preferível ou mais aceitável. Ainda assim, quando são necessárias reduções muito acentuadas de LDL-C, os iPCSK9 continuam a ser terapêuticas de maior potência e com papel estabelecido em doentes elegíveis¹³⁻¹⁵.

Contudo, persistem limitações importantes. A experiência clínica acumulada com ácido bempedoico é mais recente e menor do que a existente para estatinas, ezetimiba e iPCSK9. Além disso, a evidência deriva sobretudo de populações selecionadas, frequentemente com alto

risco cardiovascular ou intolerância às estatinas. Há ainda áreas com informação limitada, incluindo doentes com doença renal avançada, insuficiência hepática significativa, polimedicação complexa e populações sub-representadas nos ensaios clínicos^{8,20,22,27}.

O futuro do ácido bempedoico dependerá da acumulação de dados de prática clínica, da definição de estratégias de combinação terapêutica e da avaliação farmacoeconómica em diferentes sistemas de saúde. A valorização crescente da terapêutica combinada precoce e da individualização do tratamento poderá favorecer a sua integração, particularmente em doentes que necessitam de reduções adicionais do LDL-C sem recurso imediato a terapêuticas injetáveis^{1,28,31}.

CONCLUSÃO

A dislipidemia continua a representar um desafio importante na prevenção cardiovascular, particularmente em doentes de alto, muito alto e extremo risco que permanecem acima dos objetivos terapêuticos recomendados. O ácido bempedoico oferece uma estratégia oral complementar, com mecanismo de ação distinto, reduções consistentes do LDL-C e benefício cardiovascular demonstrado em doentes intolerantes às estatinas.

Embora não substitua as estatinas nem as restantes terapêuticas recomendadas, o ácido bempedoico pode contribuir para uma abordagem mais individualizada da dislipidemia, sobretudo em situações de intolerância às estatinas, necessidade de intensificação oral ou persistência de LDL-C acima dos alvos terapêuticos. A sua posição parece situar-se entre as terapêuticas orais convencionais e as es-

estratégias injetáveis de maior potência, preenchendo uma lacuna terapêutica ainda relevante na prática clínica.

A consolidação do seu papel dependerá da acumulação de experiência clínica, de estudos em populações menos representadas e de avaliações farmacoeconômicas robustas adaptadas a diferentes realidades de saúde.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não existirem conflitos de interesse relacionados com o presente manuscrito.

FINANCIAMENTO

O presente trabalho não recebeu financiamento externo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mach F, Koskinas KC, Roeters Van Lennepe JE, *et al.* 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2025;46(42):4359-4378. doi:10.1093/eurheartj/ehaf190
2. Dalla Vecchia LA, De Stefano F, Bussotti M, *et al.* Hypercholesterolemia and cardiovascular disease: the dilemma of effective treatment for target achievement according to guidelines and national healthcare policies and a call to action. *Minerva Cardiol Angiol.* 2026;73(6). doi:10.23736/S2724-5683.25.06704-3
3. Razavi AC, Sokolsky M, Belanger M, *et al.* Progress in risk assessment and management: Forecasting updates across international cholesterol guidelines. *Am J Prev Cardiol.* 2026;26:101417. doi:10.1016/j.ajpc.2026.101417
4. Marques Da Silva P, Lima MJ, Neves

PM, Espiga De Macedo M. Prevalência de fatores de risco cardiovascular e outras comorbilidades em doentes com hipertensão arterial assistidos nos Cuidados de Saúde Primários: estudo Precise. *Rev Port Cardiol.* 2019;38(6):427-437. doi:10.1016/j.repc.2018.09.011

5. Abreu A, Dores H, Gonçalves L, *et al.* World Heart Federation Cholesterol Roadmap: The Portuguese case. *Rev Port Cardiol.* 2024;43(11):633-641. doi:10.1016/j.repc.2024.04.009

6. Fontes-Carvalho R, Marques Silva P, Rodrigues E, *et al.* Guia prático para a utilização dos inibidores da PCSK9 em Portugal. *Rev Port Cardiol.* 2019;38(6):391-405. doi:10.1016/j.repc.2019.05.005

7. Bytyçi I, Penson PE, Mikhailidis DP, *et al.* Prevalence of statin intolerance: a meta-analysis. *Eur Heart J.* 2022;43(34):3213-3223. doi:10.1093/eurheartj/ehac015

8. Park JK, Balarbar N, Agarwala A. Bempedoic Acid: A Contemporary Review of Its Pharmacology, Efficacy, and Safety Profile, Including Recent Data from the CLEAR Outcomes Clinical Trial. *Curr Cardiol Rep.* 2023;25(9):969-978. doi:10.1007/s11886-023-01911-9

9. Wichaiyo S, Supharattanasitthi W. Bempedoic Acid: A New Non-statin Drug for the Treatment of Dyslipidemia. *Clin Drug Investig.* 2021;41(10):843-851. doi:10.1007/s40261-021-01075-w

10. Almeida SO, Budoff M. Effect of statins on atherosclerotic plaque. *Trends Cardiovasc Med.* 2019;29(8):451-455. doi:10.1016/j.tcm.2019.01.001

11. Newman CB. Safety of Statins and Nonstatins for Treatment of Dyslipidemia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2022;51(3):655-679. doi:10.1016/j.

ecl.2022.01.004

12. Lamb YN. Rosuvastatin/Ezetimibe: A Review in Hypercholesterolemia. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2020;20(4):381-392. doi:10.1007/s40256-020-00421-1
13. Nicholls SJ. PCSK9 inhibitors and reduction in cardiovascular events: Current evidence and future perspectives. *Kardiol Pol*. 2023;81(2):115-122. doi:10.33963/KPa2023.0030
14. Schonck WAM, Stroes ESG, Hovingh GK, Reeskamp LF. Long-Term Efficacy and Tolerability of PCSK9 Targeted Therapy: A Review of the Literature. *Drugs*. 2024;84(2):165-178. doi:10.1007/s40265-024-01995-9
15. Coppinger C, Movahed MR, Azemawah V, Peyton L, Gregory J, Hashemzadeh M. A Comprehensive Review of PCSK9 Inhibitors. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2022;27:10742484221100107. doi:10.1177/10742484221100107
16. Katsiki N, Nikolic D, Montalto G, Banach M, Mikhailidis DP, Rizzo M. The Role of Fibrate Treatment in Dyslipidemia: An Overview. *Curr Pharm Des*. 2013;19(17):3124-3131. doi:10.2174/1381612811319170020
17. Neuvonen P, Niemi M, Backman J. Drug interactions with lipid-lowering drugs: Mechanisms and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;80(6):565-581. doi:10.1016/j.clpt.2006.09.003
18. Cheeley MK, Clegg K, Lockridge C, Schubert TJ, Jones LK. Statin Intolerance: an Overview of US and International Guidance. *Curr Atheroscler Rep*. 2023;25(8):517-526. doi:10.1007/s11883-023-01124-z
19. Pinkosky SL, Newton RS, Day EA, et al. Liver-specific ATP-citrate lyase

inhibition by bempedoic acid decreases LDL-C and attenuates atherosclerosis. *Nat Commun*. 2016;7:13457. doi:10.1038/ncomms13457

20. Ferri N, Colombo E, Corsini A. Bempedoic Acid, the First-in-Class Oral ATP Citrate Lyase Inhibitor with Hypocholesterolemic Activity: Clinical Pharmacology and Drug-Drug Interactions. *Pharmaceutics*. 2024;16(11):1371. doi:10.3390/pharmaceutics16111371

21. Masson W, Lobo M, Lavallo-Cobo A, Molinero G. Effect of Bempedoic Acid on atherogenic lipids and inflammation: A meta-analysis. *Clínica E Investig En Arterioscler Engl Ed*. 2021;33(3):117-126. doi:10.1016/j.artere.2021.06.001

22. European Medicines Agency. Nilemdo: EPAR - product information [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; [cited 2026 Apr 22]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nilemdo-epar-product-information_en.pdf

23. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, et al. Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2019;380(11):1022-1032. doi:10.1056/NEJMoal803917

24. Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG, et al. Effect of Bempedoic Acid vs Placebo Added to Maximally Tolerated Statins on Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients at High Risk for Cardiovascular Disease: The CLEAR Wisdom Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322(18):1780. doi:10.1001/jama.2019.16585

25. Laufs U, Banach M, Mancini GBJ, et al. Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in Patients With Hypercholesterolemia

and Statin Intolerance. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(7):e011662. doi:10.1161/JAHA.118.011662

26. Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ, *et al.* Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: A randomized, placebo-controlled study. *Atherosclerosis.* 2018;277:195-203. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.002

27. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP, *et al.* Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. *N Engl J Med.* 2023;388(15):1353-1364. doi:10.1056/NEJMoa2215024

28. Nissen SE, Menon V, Nicholls SJ, *et al.* Bempedoic Acid for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Statin-Intolerant Patients. *JAMA.* 2023;330(2):131. doi:10.1001/jama.2023.9696

29. European Medicines Agency. Nustendi: EPAR - product information [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; [cited 2026 Apr 20]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nustendi-epar-product-information_en.pdf

30. Pirillo A, Catapano AL. New insights into the role of bempedoic acid and ezetimibe in the treatment of hypercholesterolemia. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2022;29(2):161-166. doi:10.1097/MED.0000000000000706

31. Ferrara F, Zovi A, Langella R, *et al.* Considerations on the sustainability of hypercholesterolemia treatment in the context of new drugs on the market: data from Campania, Italy. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol.* 2025;398(7):9241-9250. doi:10.1007/s00210-025-03862-0