



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Inês Alexandra da Silva Marçal

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Terapêutica antidislipidémica na prevenção das doenças cardiovasculares ateroscleróticas” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Dra. Ana Paula Carrondo e Dra. Guida Gonçalves, e do Professor Doutor José Custódio, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2021



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Inês Alexandra da Silva Marçal

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Terapêutica antilipidémica na prevenção das doenças cardiovasculares ateroscleróticas” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Dra. Ana Paula Carrondo e Dra. Guida Gonçalves, e do Professor Doutor José Custódio, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2021

Eu, Inês Alexandra da Silva Marçal, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2015245516, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Terapêutica antilipídica na prevenção das doenças cardiovasculares ateroscleróticas” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 15 de julho de 2021.

Inês Alexandra da Silva Marçal

(Inês Alexandra da Silva Marçal)

## **Agradecimentos**

Ao Professor Doutor José Custódio pelas orientações, esclarecimentos e disponibilidade prestada ao longo do desenvolvimento da monografia.

À equipa da Farmácia Almeida Gonçalves por toda a simpatia, todo o conhecimento transmitido e toda a disponibilidade dispensada durante todo o estágio.

À Doutora Ana Paula Carrondo pela amabilidade e recetividade demonstrada ao longo do estágio hospitalar, tal como de toda a equipa da Farmácia do Centro Hospitalar Lisboa Norte.

À minha família, especialmente aos meus pais e à minha irmã por estarem sempre presentes e pelos valores e educação transmitidos.

A Coimbra, por me acolher tão bem durante estes cinco anos, fazendo amigos para a vida. Especialmente, as Gatas + a Outra (Joana, Carol, Elisa, Maria Bea, Piçarra e Eires) por todos os momentos partilhados, tanto de angústia como de felicidade, que sem elas não teria sido a mesma coisa.

E por fim, aos meus amigos de sempre que estiveram presentes em todas as fases do meu percurso, apesar da distância e falta de tempo.

Obrigada por este percurso!

## Preâmbulo

No âmbito da unidade curricular “Estágio” do 5º ano do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra foi elaborada a presente monografia intitulada de “Terapêutica antidislipidémica na prevenção das doenças cardiovasculares ateroscleróticas” e os respetivos relatórios de Estágio em farmácia comunitária e farmácia hospitalar em concordância com as normas orientadores no presente ano letivo 2020/2021.

O primeiro capítulo engloba os relatórios de estágio, ambos apresentados sob a forma de uma análise SWOT, acrónimo de *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats* (Forças, Fraquezas, Oportunidades e Ameaças), de acordo com as orientações da unidade curricular “Estágio”. Primeiramente é apresentado o relatório do estágio realizado na Farmácia Almeida Gonçalves situada no Entroncamento, no período de 11 de janeiro de 2021 a 30 de abril de 2021, orientado pela Dra. Guida Gonçalves perfazendo 652 horas de estágio. Este período permitiu-me contactar com o circuito do medicamento desde a sua entrada na farmácia até à dispensa e aconselhamento ao utente. Seguidamente é descrita a experiência de estágio no Centro Hospitalar Lisboa Norte, que inclui o Hospital Santa Maria e o Hospital Pulido Valente, orientado pela Dra. Ana Paula Carrondo, no período 3 de maio de 2021 até 30 de junho de 2021 completando um total de 240 horas de estágio. Ao longo deste período foi-me possível contactar com medicamentos exclusivos de uso hospitalar, entender as dinâmicas das tarefas dos farmacêuticos nos hospitais permitindo conhecer uma nova área de intervenção do farmacêutico.

O segundo capítulo aborda a monografia, “Terapêutica antidislipidémica na prevenção das doenças cardiovasculares ateroscleróticas”, temática por mim elegida, resultado de uma pesquisa intensiva das doenças cardiovasculares ateroscleróticas, do metabolismo lipídico e da terapêutica farmacológica das dislipidémias associadas à aterosclerose. Considerei que seria uma mais valia aprofundar os meus conhecimentos sobre este tema, visto que as dislipidémias e as doenças cardiovasculares são um grave problema de saúde pública.

Durante a realização da monografia foi notória a pertinência da sua temática como complemento à minha formação académica, uma vez que em ambos os locais de estágio foi possível estabelecer um contacto próximo com as terapêuticas antidislipidémicas e as diferentes abordagens na prevenção, assunto desenvolvido na monografia. Na farmácia comunitária contactei com vários doentes cuja sua tabela terapêutica integrava fármacos antidislipidémicos como componente preventiva das doenças cardiovasculares e em contexto

hospitalar o contacto com validações de prescrições médicas de doentes que sofreram eventos cardiovasculares associados às dislipidémias e a utilização de fármacos inovadores nesta área foram uma mais-valia.

# Índice geral

## CAPÍTULO I - RELATÓRIOS DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA E FARMÁCIA HOSPITALAR

ABREVIATURAS.....	10
-------------------	----

### RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

Enquadramento - Farmácia Almeida Gonçalves.....	11
ANÁLISE SWOT .....	12
FORÇAS .....	12
Equipa técnica e organização da farmácia .....	12
Plano de estágio .....	13
Elevado número de clientes fidelizados.....	15
FRAQUEZAS .....	15
Medicamentos manipulados .....	15
Aconselhamento de dermocosmética e material de tratamento de feridas .....	15
OPORTUNIDADES.....	16
Formações.....	16
AMEAÇAS .....	16
Produtos esgotados .....	16
Falta de acompanhamento terapêutico .....	17
CASOS PRÁTICOS.....	18
1. Relação sexual desprotegida.....	18
2. Risco de sobredosagem.....	18
3. Onicomicose .....	19
Considerações Finais.....	20

### RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA HOSPITALAR

Enquadramento - Centro Hospitalar Lisboa Norte, EPE.....	21
ANÁLISE SWOT .....	21
FORÇAS .....	21
Plano de estágio .....	21
Duplas validações .....	24
FRAQUEZAS .....	25
Duração do estágio.....	25
Acompanhamento por diversos farmacêuticos .....	25
OPORTUNIDADES.....	25

Contacto com medicação de patologias raras.....	25
Ensaio clínicos.....	26
Formações.....	26
<b>AMEAÇAS</b> .....	<b>27</b>
Pandemia Covid-19.....	27
Sistema informático.....	27
Considerações Finais.....	28
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>29</b>
<b>ANEXO</b> .....	<b>30</b>

## **CAPÍTULO II : TERAPÊUTICA ANTIDISLIPIDÉMICA NA PREVENÇÃO DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES ATROSCLERÓTICAS**

<b>ABREVIATURAS</b> .....	<b>32</b>
<b>RESUMO</b> .....	<b>33</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>34</b>
<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>35</b>
<b>DOENÇAS CARDIOVASCULARES</b> .....	<b>36</b>
Fisiopatologia da aterosclerose.....	36
<b>METABOLISMO LÍPIDICO</b> .....	<b>38</b>
Lipoproteínas.....	38
Síntese do Colesterol.....	39
Metabolismo lipoproteico.....	41
Via exógena.....	41
Via endógena.....	42
Transporte reverso do colesterol.....	43
Dislipidémias.....	43
Papel das lipoproteínas no processo da aterosclerose.....	44
Perfil lipídico.....	46
Determinação do colesterol total.....	47
Determinação de c-LDL.....	48
Determinação de triglicéridos.....	49
Colesterol remanescente.....	50
Determinação do colesterol não-HDL e Apolipoproteína B.....	50
Determinação de c-HDL.....	51
Determinação da relação apo B/ apo A-I.....	51
Determinação da Lipoproteína (a).....	51
<b>TERAPÊUTICA NÃO FARMACOLÓGICA E FARMACOLÓGICA</b> .....	<b>52</b>
Estatinas.....	53
Propriedades farmacocinéticas das estatinas.....	53
Mecanismo de ação.....	55



Efeitos pleiotrópicos das estatinas na progressão da aterosclerose nas doenças cardiovasculares ateroscleróticas .....	55
Efeitos secundários das estatinas .....	57
Intolerância às estatinas .....	59
Ezetimiba.....	60
Fibratos .....	60
Inibidores da PCSK9 .....	61
Novas abordagens terapêuticas.....	62
PAPEL DO FARMACÊUTICO .....	63
CONCLUSÃO .....	64
BIBLIOGRAFIA.....	65
ANEXO .....	70

# CAPÍTULO I

## RELATÓRIOS DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA E FARMÁCIA HOSPITALAR

**Farmácia Almeida Gonçalves**



**Orientado pela:** Dra. Guida Gonçalves

**Centro Hospitalar Lisboa Norte**

CENTRO HOSPITALAR  
LISBOA NORTE, EPE



HOSPITAL DE  
SANTAMARIA



**Orientado pela:** Dra. Ana Paula Carrondo

## **ABREVIATURAS**

**CHLN** - Centro Hospitalar Lisboa Norte, EPE

**MICF** - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**MNSRM** - Medicamentos não sujeitos a receita médica

**RMM** - Receitas Médicas Manuais

**SWOT** - *Strengths, Weaknesses, Opportunities, and Threats*

## **RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA**

O farmacêutico é um profissional de saúde, que assenta as suas tarefas diárias em torno da salvaguarda da saúde pública, através de ações de promoção e educação em saúde na comunidade, contribuindo para a prevenção e controlo de doenças. A Farmácia comunitária, dada à sua proximidade com a comunidade permite ao farmacêutico a prestação de cuidados de elevada diferenciação técnico-científica, promovendo o acesso aos medicamentos com elevada qualidade, eficácia e segurança dado ao aconselhamento farmacêutico praticado e à prestação de diversos serviços como o acompanhamento farmacoterapêutico (Ordem dos Farmacêuticos, 2015).

Portanto, o estágio em contexto de farmácia comunitária com cariz obrigatório, permite colocar em prática os conhecimentos teóricos adquiridos ao longo do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) e adquirir novos conhecimentos mais práticos, nomeadamente o funcionamento dos sistemas informáticos utilizados como suporte das tarefas realizadas pelo farmacêutico. Assim, optei pela Farmácia Almeida Gonçalves por esta se encontrar inserida numa cidade com alguma dimensão populacional, permitindo-me ter o contacto com um leque diversificado de pessoas de todas as faixas etárias, contribuindo para uma formação mais completa e diversificada.

### **Enquadramento - Farmácia Almeida Gonçalves**

A Farmácia Almeida Gonçalves localizada na Rua Porfírio Rodrigues, na localidade do Entroncamento presta serviços de excelência à comunidade desde 2003. O seu horário de funcionamento é das 8:30h às 22h, de segunda a sexta-feira e das 9h às 21h sábados, domingos e feriados. Dispõe de estacionamento facilmente acessível, para além de dois lugares junto à mesma de uso exclusivo para utentes da farmácia, o que permite uma enorme conveniência para as pessoas que a procuram para os seus diversos serviços.

A sua equipa técnica é multidisciplinar, sendo composta por três farmacêuticas, quatro técnicas de farmácia, duas técnicas auxiliares de farmácia e uma funcionária de limpeza. Sendo uma equipa bastante unida e cooperativa, tendo como foco o bem-estar dos seus utentes. A maioria das pessoas que frequentam a Farmácia Almeida Gonçalves são clientes assíduos e fidelizados na mesma, pelo que não se dirigem apenas a este local para a aquisição dos seus medicamentos, mas igualmente, para usufruir de outros serviços que a farmácia oferece, tais como a avaliação da pressão arterial, pesagem, testes de gravidez, determinação de parâmetros analíticos (como a glicémia, triglicéridos e colesterol), administração de vacinas e injetáveis,

preparação individualizada da medicação e consultas de nutrição uma vez por semana e de posologia uma vez por mês. Para além destes serviços ainda dispõe de serviço de entrega ao domicílio nas localidades vizinhas, que podem ser solicitados via telefone ou via eletrónica.

As atividades farmacêuticas realizadas ao longo destes quatro meses nesta instituição, permitiram-me percorrer todo o circuito do medicamento, desde a sua receção até ao momento de dispensa e aconselhamento farmacêutico e sua posterior monitorização, permitindo adquirir um conhecimento alargado de todas as áreas ao qual o farmacêutico comunitário desempenha atividades.

## **ANÁLISE SWOT**

O presente relatório apresenta-se sob a forma de uma análise SWOT abordando de forma crítica, internamente os pontos fortes e fracos e externamente, as oportunidades e as ameaças do estágio realizado na Farmácia Almeida Gonçalves.

### **Forças (*Strengths*)**

#### **Equipa técnica e organização da farmácia**

A equipa técnica diversificada é reconhecida pela simpatia, amabilidade e disponibilidade. Desde o primeiro dia senti a enorme proximidade que existia entre os utentes e as profissionais de saúde, sendo que estas qualidades facilitaram em muito a minha integração na equipa devido ao ambiente acolhedor e preocupado desde a primeira instância. Para além das qualidades mencionadas esta equipa é extremamente organizada, o que possibilita um bom funcionamento da farmácia. A distribuição de tarefas entre si permite um trabalho organizado e cooperativo entre todas atribuindo responsabilidades a cada uma, tornando mais fácil a comunicação quando existe alguma dúvida ou erro que são prontamente esclarecidos. Como exemplo, a disposição de todos os medicamentos e produtos de saúde é bem organizada, visto na sala de atendimento encontrarem-se os medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e essencialmente produtos de dermocosmética e puericultura, estando organizados consoante a sua categoria, permitindo uma fácil localização tanto pelo farmacêutico como pelo cliente, que os visualiza facilmente. Quanto aos medicamentos sujeitos a receita médica encontram-se na sala interior da farmácia (*back office*), organizados por forma farmacêutica e entre eles por ordem alfabética.

A Farmácia Almeida Gonçalves dispõe de sete balcões de atendimento, que na maioria dos dias estão todos em funcionamento permitindo um menor tempo de espera por parte

dos clientes da farmácia e um maior tempo de interação profissional de saúde e utente, permitindo explicar devidamente todas as informações necessárias na cedência de medicamentos e de produtos de bem-estar.

As características anteriormente mencionadas permitiram-me rapidamente entender toda a dinâmica de trabalho realizado na farmácia, principalmente a disposição de todos os medicamentos uma vez que é bastante intuitiva e organizada. O facto de ter tantos balcões de atendimento permitiu-me participar e realizar vários atendimentos ao longo do estágio, proporcionando-me um vasto conhecimento e à-vontade na realização das tarefas que me eram incumbidas. De igual forma, o facto de a equipa ser tão unida, cooperativa e disponível para me esclarecer qualquer dúvida foi uma mais-valia, permitindo-me um estágio bastante enriquecedor.

### **Plano de estágio**

Nas primeiras semanas de estágio estive mais presente no *back office* de forma a conhecer melhor as apresentações dos diversos medicamentos bem como as suas especificidades, o modo de conservação, os seus locais de armazenamento ao qual se adota a regra “*first in, first out*”, a receção de encomendas e a sua gestão no programa SIFARMA 2000<sup>®</sup>. Foi-me explicado todas as funcionalidades do programa, entre as quais a receção e realização de encomendas, devoluções, gestão de *stocks*, listagem de produtos em fim de validade entre outras funcionalidades que me permitiram adquirir conhecimentos relativos à própria gestão da farmácia que até então me eram pouco familiares. Deste modo, iniciei o meu estágio pela receção e conferência de encomendas, onde primeiramente eram conferidas o número de banheiras com o número referido na fatura e posteriormente todos os medicamentos eram colocados numa mesa móvel por ordem alfabética permitindo uma conferência mais eficiente e rápida. De seguida, colocava na parte inferior da mesa e arrumava nos lugares destinados, processo também mais facilitado uma vez que os medicamentos se encontravam também por ordem alfabética. Assim, esta tarefa possibilitou-me uma melhor noção do local de cada medicamento o que ajudou bastante no decorrer de atendimentos realizados na fase seguinte do estágio. Durante estas primeiras semanas também tive a oportunidade de verificar *stocks* e validades, ao qual me foi explicado como aceder à listagem dos medicamentos que no sistema indicavam um prazo de validade inferior a seis meses e posteriormente verifiquei um a um, conferido o número de embalagens e o seu prazo, ao qual sinalizava de forma a serem escoados primeiramente quando apresentavam prazos de validade inferiores a seis meses. Acompanhei a farmacêutica responsável pela monitorização e análise de dados de temperatura

e humidade da farmácia, nomeadamente dos frigoríficos, das gavetas dos medicamentos e do armazém, onde eram armazenados os medicamentos em excesso. Todas as semanas eram descarregadas as medições tanto de temperatura como humidade num sistema informático em forma de gráfico verificando se não tinham ocorrido oscilações que comprometessem o estado de conservação dos medicamentos, matérias-primas, materiais de embalagem, entre outros. Ainda tive oportunidade de ao fim de todos os meses de estágio participar na conferência do receituário em que o foco principal reside na deteção de qualquer erro decorrente do momento de dispensa aos utentes no caso de Receitas Médicas Manuais (RMN), estas são separadas por entidade responsável pela comparticipação e organizadas por número de lote (máximo de 30 RMM). Assim, primeiramente conferia-se o preenchimento de todos os itens necessários destas receitas novamente e por fim com recurso ao Sifarma2000® verifica-se se estava tudo em conformidade permitindo o fecho dos lotes, ao qual era emitido um verbete de identificação, a fatura do sistema de comparticipação e o resumo mensal para posteriormente toda esta documentação ser enviada para o Centro de Conferência e Faturação, Associação Nacional de Farmácias e RMM do Serviço Nacional de Saúde.

Ainda numa fase inicial, no período da tarde acompanhava os atendimentos realizados por farmacêuticas de modo a conhecer o programa informático, como agir perante as diversas abordagens que nos surgem e os aconselhamentos que devem ser prestados ao utente. Aquando do término do primeiro mês de estágio, iniciei o atendimento ao público onde me foi possível contactar tanto com as prescrições eletrónicas como com as prescrições manuais, que só poderão ser realizadas excecionalmente, nomeadamente em caso de falência do sistema eletrónico, inadaptação comprovada do prescritor, prescrição ao domicílio, entre outras situações, podendo atingir-se um máximo de quarenta receitas médicas por mês por cada prescritor. Detive ainda a oportunidade de acompanhar dispensas de medicamentos exclusivos de uso hospitalar, medicação esta que devido à situação pandémica era encaminhada para a farmácia elegida pelo utente de modo a evitar deslocações ao meio hospitalar.

Desta forma, considero que o plano desenhado do estágio foi bastante enriquecedor, uma vez que ao ser faseado, permitiu-me adquirir conhecimentos e aprofundá-los, pois, ao repetir inúmeras vezes os procedimentos foi-me possível assimilar toda a informação, facilitando o meu percurso quando iniciei os atendimentos, apresentando autonomia na localização exata dos medicamentos e das funcionalidades do programa, permitindo-me uma rápida adaptação.

## **Elevado número de clientes fidelizados**

Esta farmácia em funcionamento desde 2003 tem um elevado número de clientes fidelizados. Foram escassos os atendimentos que realizei em que o cliente não tivesse ficha e cartão da farmácia exclusivo da mesma. Este sistema de cartão exclusivo da farmácia foi para mim uma mais-valia, bem como é para a equipa, pois, para além de ter as informações identificativas da pessoa, tem um histórico de compras em que é possível acompanhar as terapêuticas instituídas aos utentes e os laboratórios da sua preferência, dado que a maioria dos utentes pretende adquirir a medicação crónica do mesmo laboratório para não causar confusão visual e, conseqüentemente, troca de medicação.

## **Fraquezas (*Weaknesses*)**

### **Medicamentos manipulados**

Os medicamentos manipulados surgem na necessidade de personalizar terapêuticas quando não existem formulações no mercado adequadas para o utente, ao qual o farmacêutico é o profissional de saúde apto para a realização deste tipo de preparações. O procedimento da preparação de manipulados envolve diversas etapas, nomeadamente, a preparação propriamente dita do medicamento, o cálculo do seu preço e o preenchimento da ficha de preparação, onde inclui o registo de todo o material utilizado e as suas matérias-primas. Após a sua elaboração é realizado um controlo de qualidade avaliando principalmente as características organolépticas e só assim é dado como finalizado o medicamento manipulado.

Durante o estágio só tive oportunidade de acompanhar a preparação de um manipulado de vaselina com ácido salicílico a 20% - pomada prescrita para o tratamento de uma infeção fúngica destinada a uma criança, contudo houve a preocupação por parte da equipa de eu estar presente para que pudesse acompanhar a elaboração, uma vez que é pouco usual a realização de medicamentos manipulados nesta farmácia.

### **Aconselhamento de dermocosmética e material de tratamento de feridas**

Apesar de considerar que a unidade curricular de Dermofarmácia e Dermocosmética do plano curricular de MICEF tenha sido bastante útil, através da apresentação das várias formulações galénicas que devem ser indicadas consoante a situação em questão, no contexto da farmácia comunitária é desafiante. O facto de as farmácias optarem por diversas marcas/gamas de dermocosmética para que contemplem uma maior oferta ao utente, esta variedade dificulta a sua seleção no momento do aconselhamento. Deste modo, perante situações de



recomendação nesta área, recorria à opinião dos elementos mais experientes da equipa de forma a oferecer um aconselhamento mais completo indicando os produtos mais favoráveis e com melhor *feedback* perante toda a oferta disponível.

Outra área que senti alguma fragilidade foi no aconselhamento de produtos destinados a tratamento de feridas, como apósitos estéreis e não estéreis, compressas de tecido não tecido (TNT) ou esterilizadas. Apesar de serem de fácil identificação, não é algo que tenha sido abordado em profundidade durante o plano curricular, o que dificultou o aconselhamento nesta área principalmente no início do estágio.

## **Oportunidades (*Opportunities*)**

### **Formações**

No decorrer do estágio tive oportunidade de participar em algumas formações de diversas áreas de intervenção farmacêutica. Saliento a formação de dermocosmética ISDINCEUTICS, da marca ISDIN, tendo sido a mesma bastante enriquecedora para aconselhamentos futuros nesta área. Também tive oportunidade de participar numa formação da One touch delica, onde foi apresentado o novo glucómetro, bem como as suas funcionalidades e as suas vantagens relativamente a outros, com oportunidade de simular uma avaliação de glicose, para que seja mais fácil explicar aos utentes o funcionamento do mesmo, tirando o máximo partido do próprio. É importante ainda salientar que delegados de informação médica de vários laboratórios visitavam a farmácia frequentemente com o objetivo de apresentar determinados medicamentos, principalmente MNSRM com o intuito de esclarecer dúvidas da equipa técnica e fazer breves esclarecimentos, como exemplo, o Gaviscon Duoeffect e os emplastros medicamentosos, Nurofen – ibuprofeno 200 mg.

As formações ao longo do estágio tornaram-se bastante enriquecedoras neste percurso, uma vez que é sempre bom reavivar e obter novos conhecimentos sobre diversos medicamentos e produtos de saúde.

## **Ameaças (*Threats*)**

### **Produtos esgotados**

Ao longo do estágio deparei-me com um elevado número de medicamentos esgotados ou rateados, situação que provocava uma elevada preocupação à farmácia, uma vez que muitos utentes não entendiam o motivo pelo qual a farmácia não dispunha de certos medicamentos e achavam que era falta de gestão da mesma. Em alguns atendimentos deparei-me com esta

situação desconfortável tentando esclarecer os utentes que se tratava de uma situação a nível nacional e que por vezes temporária, contudo muitas das vezes sem data de previsão de resolução. Assim, tentando evitar este transtorno, uma das estratégias utilizadas na farmácia passava por ligar diretamente para os fornecedores, tentando verificar a disponibilidade dos produtos que se encontram esgotados na plataforma de encomendas instantâneas do SIFARMA2000®. Tive a possibilidade de realizar esta tarefa reagrupando todos os medicamentos que se encontravam de momento esgotados ligando para todos os fornecedores que colaboram com a farmácia confirmando o seu *stock* e se existia possibilidade de dispensar os medicamentos possíveis. Na maioria dos mesmos não era de todo possível, mas existiu algumas exceções ao qual foi exequível proceder à realização da encomenda.

### **Falta de acompanhamento terapêutico**

Sendo a população idosa parte integrante do público-alvo da farmácia tive oportunidade de constatar quais as suas dificuldades na gestão da medicação durante os atendimentos. Uma elevada percentagem de idosos necessita de vários medicamentos diariamente, tornando-se um processo difícil de gerir individualmente, muitas vezes relatando essas arduidades no balcão da farmácia. O risco de uma toma errada de medicação pode ser fatal para a pessoa, caso ocorra uma duplicação da terapêutica ou uma interação medicamentosa, que poderia ser evitada se a gestão da terapêutica fosse realizada corretamente.

Assim, o farmacêutico como o último profissional de saúde que contacta com o utente antes da administração da medicação deve advertir para todas as precauções de uso, no entanto, nos utentes idosos nem sempre é eficaz a sua compreensão e a capacidade de retenção de toda a informação num curto período de tempo que é o correspondente ao atendimento, pode conduzir a erros. Assim, na minha opinião se fosse possível o acesso ao perfil clínico do utente, nomeadamente ao que concerne às análises clínicas, patologias associadas e relatórios médicos tal como acontece em contexto hospitalar facilitava o trabalho do farmacêutico na cedência de medicamentos e no seu aconselhamento, podendo intervir de uma forma ainda mais ativa na terapêutica do utente.

No caso da farmácia onde estagiei não existe consulta de acompanhamento farmacoterapêutico, apenas preparação da medicação individualizada o que já permite ter um conhecimento abrangente de toda a medicação dos utentes, mas não o suficiente. Acho que o acompanhamento farmacoterapêutico é um serviço bastante útil, visto que permite um controlo da terapêutica muito mais completo e que poderia evitar muitas idas aos serviços de urgência e até mesmo evitar mortes.

## **CASOS PRÁTICOS**

### **1. Relação sexual desprotegida**

Jovem dirige-se à farmácia solicitando a pílula do dia seguinte. Perguntei-lhe há quanto tempo tinha ocorrido a relação sexual desprotegida, se utilizava algum método contraceptivo hormonal ou qualquer outro e se tinha alguma patologia à qual necessitasse de realizar terapêutica diária, ao que me respondeu que a relação tinha sido há menos de 12 horas e que não utilizava qualquer medicamento no seu dia-a-dia. Após esta informação, aconselhei o levonorgestrel, advertindo que se não se trata de um medicamento abortivo, que não tem qualquer ação na proteção contra doenças sexualmente transmissíveis e que poderia sentir alguns efeitos adversos como náuseas e vômitos. Se eventualmente vomitasse nas três horas após a administração do comprimido, aconselhei que deveria repeti-lo. Ainda adverti para a importância da prática de relações sexuais seguras, nomeadamente o uso de preservativo que protege de doenças sexualmente transmissíveis para além da sua elevada eficácia como método contraceptivo.

### **2. Risco de sobredosagem**

Idoso polimedicado dirigiu-se à farmácia com o intuito de comprar a sua medicação habitual. Na receita eletrónica que me cedeu encontrava-se prescritos vários medicamentos, ao qual questionei se todos eram medicação habitual ao qual o senhor me respondeu de forma afirmativa e que tinha consigo as embalagens da medicação que costuma levar. Tendo em conta esta informação fui comparando com os medicamentos prescritos, ao qual me deparei que o senhor tinha uma embalagem de Coversyl 10 mg (perindopril) e na receita encontrava-se prescrito perindopril 4 mg. Prontamente, questionei se o médico de família tinha alterado a medicação para o tratamento da hipertensão, ao qual me respondeu que tem estado com valores elevados e que o médico tinha receitado o Coversyl 10 mg, mas que tem estado a tomar ambos. Desta forma, perante uma situação de sobredosagem terapêutica expliquei que ambos os medicamentos tinham na sua composição o mesmo princípio ativo e que não deveria tomar os dois, explicando que o médico perante valores mais elevados de tensão arterial, alterou para uma dosagem superior, mas que necessitava de interromper o tratamento com o perindopril 4 mg. Alertei de imediato caso a tensão arterial continuasse com valores não controlados, deveria referenciar tal situação ao médico para que avaliasse novamente, uma vez que a toma de ambos poderia levar a episódios de hipotensão grave potenciando quedas e tonturas. O doente agradeceu a atenção, dizendo que não fazia ideia do risco grave da

administração concomitante dos dois medicamentos e que iria contactar o seu médico de família.

### **3. Onicomicose**

Senhor idoso recorre à farmácia com intuito de tratar uma onicomicose. Posto esta situação, pedi que se dirigisse à sala de atendimento personalizado para que me pudesse mostrar as suas unhas. Apenas duas se encontravam com características específicas de onicomicose, apresentando-se amareladas, baças e com um depósito semelhante a “farinha” debaixo das mesmas. Posto esta situação, questionei há quanto tempo é que se apresentavam assim, ao qual me respondeu que iniciou aulas de natação há 6 meses e que acha que foi desde essa altura. Deste modo, adverti para a importância de limpar bem os dedos depois do banho, uma vez que o ambiente húmido é favorável ao desenvolvimento fúngico tal como a importância de utilizar calçado adequado nas piscinas públicas. Aconselhei o tratamento com cloridrato de amorolfina em verniz, advertindo para a importância de realizar o tratamento de forma continuada e seguindo todos os passos que lhe mencionei. Ainda referi que o mesmo poderia ser prolongado variando de 9 a 12 meses, reforçando a importância de não descontinuar o tratamento até à sua resolução completa.

## **Considerações Finais**

O estágio em contexto de farmácia comunitária realizado na Farmácia Almeida Gonçalves foi uma experiência bastante enriquecedora na minha formação académica, mas também a nível pessoal. A oportunidade de consolidar conhecimentos teóricos lecionados ao longo do plano do MICEF, de adquirir novos conhecimentos e desenvolver competências comunicativas e sociais, como a capacidade de me adaptar consoante o tipo de utente que surgia em cada atendimento são aspetos que fui desenvolvendo ao longo do estágio e que permitirão iniciar uma futura atividade profissional mais confiante e autónoma.

Esta farmácia tem um forte componente de aconselhamento farmacêutico, incentivando-me também a desenvolver este dever e não apenas dispensar medicamentos, por isso em todos os atendimentos que realizei tentei sempre aconselhar contribuindo e salvaguardando a saúde do utente. Neste momento, considero ter as ferramentas necessárias para lidar com maioria das situações diárias de uma farmácia e caso me surja alguma questão sei quais são os meios aos quais me deva suportar para meu auxílio.

Deste modo, considero que o estágio neste local foi bastante positivo, superando todas as minhas expectativas iniciais. A possibilidade realizar várias atividades, permitiu-me adquirir um vasto leque de conhecimentos do papel do farmacêutico numa Farmácia Comunitária.

## **RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA HOSPITALAR**

A unidade curricular “Estágio curricular” possibilita a realização de estágios em outras especialidades farmacêuticas, para além da farmácia comunitária. Desta forma, perante as diversas possibilidades decidi candidatar-me a um estágio em Farmácia Hospitalar de modo a completar a minha formação académica e conhecer as atividades realizadas pelo farmacêutico em contexto hospitalar. Este profissional saúde exerce atividades nos serviços farmacêuticos hospitalares tanto públicos como privados, sendo um elemento fulcral no circuito do medicamento nos hospitais (Ordem dos Farmacêuticos, [s.d.]). Deste modo, escolhi o Centro Hospitalar Lisboa Norte, EPE (CHLN) por ser um dos hospitais de referência do país em várias patologias e contemplar todas as especialidades médicas permitindo-me contactar um leque diversificado de situações clínicas.

### **Enquadramento – Centro Hospitalar Lisboa Norte, EPE**

O CHLN integra dois hospitais universitários de referência do Sistema Nacional Saúde, sendo eles o Hospital Santa Maria e o Hospital Pulido Valente localizados em polos distintos. O CHLN tem como missão prestar cuidados de saúde aos doentes através de altas tecnologias e saberes que lhe são característicos (Centro Hospitalar Lisboa Norte, [s.d.]).

O serviço de gestão técnico-farmacêutica é um serviço de apoio clínico aos dois estabelecimentos, dividido em diversos setores de intervenção farmacêutica. O estágio realizado no CHLN possibilitou-me conhecer todos os setores farmacêuticos, que devido à dimensão do hospital são setores bastante especializados, onde nestes colaboram farmacêuticos especializados para cada área de intervenção. Deste modo, a farmácia hospitalar do CHLN encontra-se dividida em seis setores principais: a farmacotecnia, a distribuição farmacêutica, a farmácia de ambulatório, a gestão da qualidade, a informação sobre medicamentos e aquisição de medicamentos (Centro Hospitalar Lisboa Norte, [s.d.]).

## **ANÁLISE SWOT**

### **Forças (*Strengths*)**

#### **Plano de estágio**

No primeiro dia foi-me apresentado o plano do estágio estipulado para o período de 3 de maio de 2021 até 30 de junho de 2021 onde realizei uma visita por todos os setores farmacêuticos onde iria executar atividades, excetuando o Hospital Pulido Valente por se situar noutra polo (Anexo).

Iniciei o estágio pelo setor da farmacotecnia que visa a preparação e validação de medicamentos citotóxicos, medicamentos estéreis, como colírios, alimentação parentérica e medicamentos não estéreis, como o caso de soluções orais, cápsulas e pomadas, que são soluções quando no mercado não se encontra disponíveis apresentações específicas para determinados doentes, nomeadamente pediátricos. Neste setor tive a oportunidade de acompanhar tanto a validação como a preparação de todos os medicamentos supracitados permitindo-me conhecer todas as tarefas farmacêuticas realizadas no setor da farmacotecnia.

Posteriormente realizei estágio durante quatro dias na farmácia do Hospital Pulido Valente, que comparativamente à farmácia do Hospital Santa Maria em termos de dimensões e de recursos humanos é bastante mais limitada. Nesta farmácia as principais atividades são a dispensa de medicamentos à comunidade, nomeadamente no que diz respeito a patologias de foro oncológicas, principalmente cancro pneumológico e infecciosas, como o caso de HIV, sendo este hospital extremamente especializado nestas áreas, mas também dispensa medicação para tratamento no período pós-operatório de situações de cirurgia de ambulatório como previsto no Decreto-Lei n.º 13/ 2009, de 12 de Janeiro. Para além desta atividade, o farmacêutico hospitalar é ainda responsável por disponibilizar estupefacientes e psicotrópicos para os diversos serviços clínicos do Hospital, sendo de caráter obrigatório o seu registo de entradas e saídas e contagem do *stock* cada vez que se realiza uma dispensa. Quanto à validação dos doentes internados nos diversos serviços não é realizada nesta farmácia, mas sim na farmácia do Hospital Santa Maria tal como a sua preparação para que posteriormente seja enviada para o Hospital Pulido Valente, existindo transportes de hora em hora entre os dois Hospitais.

O terceiro período definido pelo plano de estágio, incluía dois setores, a distribuição e o ambulatório, sendo que no período da manhã acompanhava os farmacêuticos do setor da distribuição e no período da tarde dirigia-me para a farmácia de ambulatório. O setor da distribuição encontra-se também ele subdividido, uma das salas destina-se a validação farmacêutica, a outra à preparação da medicação com auxílio de Kardex<sup>®</sup> horizontais e verticais e ainda os armazéns que se encontram segmentados consoante as características e especificidades dos medicamentos. Todos os dias, acompanhava um farmacêutico diferente que normalmente validava sempre os mesmos serviços clínicos, sendo extremamente especializado nas suas áreas de atuação. Também me foi possível realizar uma visita a um serviço clínico para repor psicotrópicos e estupefacientes no Pyxis<sup>®</sup>, uma vez que é responsabilidade total dos farmacêuticos a regularização desta terapêutica e ainda acompanhar um técnico de farmácia responsável pela reposição da restante medicação que à medida que

executava esta tarefa confirmava os stocks referidos nos Pyxis® com o *stock* real. Relativamente à farmácia de ambulatório do Hospital Santa Maria, a afluência por parte dos doentes é muito elevada, sendo que os tempos de espera rondam em média os quarenta minutos. Neste local tive a oportunidade de acompanhar alguns atendimentos como também participar no Programa de Acesso ao Medicamento Hospitalar, que permite a entrega de medicação nas residências dos doentes ou na farmácia elegida pelo mesmo permitindo que o doente não necessite de se deslocar ao hospital.

A aquisição de medicamentos foi o setor seguinte, no entanto foi estipulado apenas um dia de estágio, onde me foi explicado como se procede à aquisição de medicamentos indispensáveis às necessidades dos doentes, que na maioria dos casos resulta de concursos públicos onde são estipuladas as quantidades para o período de um ano, mas também como se gere os *stocks* dos medicamentos tendo em conta a logística dos armazéns do hospital, realizando-se também o controlo dos prazos de validade, pedidos de autorização de utilização excecional, entre outras tarefas extremamente importantes para que não exista rutura de *stocks*, uma vez que este setor é responsável por toda a gestão de entrada de medicamentos no Hospital.

Também outro setor ao qual foram disponibilizados menos dias foi o de gestão da qualidade, que tem como objetivo uma melhoria contínua da Farmácia Hospitalar. Neste local são elaborados todos os procedimentos de tarefas para cada setor tendo em conta o manual de Farmácia Hospitalar baseado na norma ISO: 9001, a realização de inquéritos aos doentes e a outros profissionais de saúde, como médicos e enfermeiros, de forma a avaliarem o desempenho da Farmácia perante os diversos serviços clínicos e garante ainda que todos os procedimentos se encontram conformes quando o serviço é sujeito a certificações, auditorias ou avaliações.

Por fim, o último setor do plano de estágio foi o da informação sobre medicamentos, que abrange diversos subsectores, tornando-se o mais diversificado relativamente a todos os outros. Contempla a farmacocinética clínica, o controlo de qualidade que funciona apenas dois dias por semana, nos quais se realizam ensaios de controlo para a aprovação ou rejeição dos manipulados preparados na farmacotecnia quando produzidos em vários lotes, os ensaios clínicos e ainda uma área específica onde é possível o esclarecimento de dúvidas de outros profissionais de saúde relativamente às terapêuticas, a apresentação e formas farmacêuticas e disponibilidade de medicamentos.



Desta forma, considero que o plano de estágio estruturado para 240 horas da forma como foi subdivido pelos diversos setores foi perfeitamente adequado para ter uma noção de todas as atividades realizadas por um farmacêutico hospitalar, que verifiquei que podem ser bastante diversificadas. Uma vez que existem setores bastantes práticos como o caso da farmacotecnia e outros mais teóricos, como o setor de informação sobre medicamentos.

### **Duplas validações**

A dupla validação ou verificação implica que um segundo profissional de saúde, neste caso farmacêutico valide a tarefa de outro. Em vários setores é necessário que a mesma ocorra para que o circuito possa prosseguir. O setor da farmacotecnia é o serviço que mais necessita de duplas validações uma vez que existem vários pontos críticos em diversas tarefas. Assim, quando as prescrições médicas chegam ao serviço quer por *e-mail*, *fax*, papel ou através do sistema informático *online*, o farmacêutico procede à validação da prescrição médica avaliando a dose, se a medicação é adequada perante o diagnóstico e posteriormente elabora o mapa do procedimento da preparação do medicamento. Após estas tarefas entrega o mapa com todas as informações a um colega para que esse possa validar o seu trabalho. Este método permite que caso exista algum erro possa ser detetável, uma vez que o profissional que valida avalia todos os passos novamente. Após esta validação, o mapa é entregue à equipa de produção para que esta proceda à preparação do medicamento. Nesta etapa, mais concretamente na manipulação também ocorre dupla validação de todas as medições realizadas pelo técnico de farmácia, o mesmo não pode prosseguir sem que o farmacêutico confirme cada medição ao longo da preparação do medicamento. Posto isto, se tudo estiver na conformidade é libertado o lote e o medicamento é entregue ao serviço solicitador.

Também no setor da distribuição é feita a dupla verificação por farmacêuticos no controlo de estupefacientes e psicotrópicos, uma vez que são medicamentos que apresentam condições especiais de segurança. Encontram-se armazenados numa sala com sistema de entrada exclusivo para farmacêuticos autorizados para que estes procedam à sua dispensa, ao qual registam o movimento de saída do número de medicamentos no “Livro de Registos de Estupefacientes e Psicotrópicos”, ao qual fica registado o princípio ativo, a quantidade movimentada, a data, a assinatura do farmacêutico e o *stock* ainda existente. Após a dispensa, outro farmacêutico confirma novamente o *stock* e rubrica como forma de confirmação.

Deste modo considero que a dupla validação permite a minimização de erros, possibilita segundas opiniões principalmente na farmacotecnia na validação das prescrições e manipulação dos medicamentos e um controlo mais restrito e seguro do circuito do

medicamento permitindo o máximo de segurança para o doente. Foi importante no contexto do estágio uma vez que esta prática pode ser utilizada em qualquer área em que o farmacêutico esteja inserido, levando à diminuição do erro e consequentemente a uma maior segurança.

## **Fraquezas (*Weaknesses*)**

### **Duração do estágio**

O estágio em contexto hospitalar teve um período de 8 semanas correspondente a 280 horas. Na minha opinião, este período foi suficiente para ter uma noção das atividades realizadas pelo farmacêutico hospitalar, mas não de modo a desenvolver tarefas de forma autónoma em cada setor. Assim, os estagiários estão cingidos à realização do estágio de cariz observacional.

### **Acompanhamento por diversos farmacêuticos**

Ao longo do estágio acompanhei diversos farmacêuticos do CHLN permitindo-me conhecer métodos de trabalho e organização distintos. Contudo, dado o baixo período de permanência em cada setor tornou-se difícil a assimilação de todas as formas distintas de realizar as mesmas tarefas. Deste modo, considero que era preferível em cada setor estar junto apenas de um farmacêutico permitindo um acompanhamento mais próximo e mais organizado que me permitisse assimilar os procedimentos, dado que poderia observar a sua execução utilizando o mesmo método de trabalho várias vezes. Para além que as diversas funções dos farmacêuticos levam a que estes detenham um elevado fluxo de trabalho que conduziu algumas vezes a explicações rápidas.

## **Oportunidades (*Opportunities*)**

### **Contacto com medicação de patologias raras**

O CHLN é centro de referência em várias patologias raras. Deste modo, a preparação de medicamentos para este tipo de patologias são preparados pelos Serviços Farmacêuticos, o que me permitiu contactar com algumas terapêuticas para o seu tratamento ou controlo. Como exemplo, no período de estágio que estive no Setor da Farmacotecnia existiu a oportunidade de observar a validação e a preparação do zolgensma. Este medicamento é indicado para atrofia medular espinhal, doença com mutações hereditárias que afetam os genes conhecidos por SMN1. Os doentes apresentam um defeito nesse gene, que é importante para produção de proteínas essenciais para o funcionamento dos movimentos musculares. Este

fármaco contém assim na sua composição uma cópia funcional deste gene e quando injetada transpõe os nervos permitindo produzir as quantidades de proteína necessárias (European Medicines Agency, 2020).

Deste modo a realização do estágio num dos centros hospitalares de referência do país permitiu-me conhecer várias terapêuticas de doenças raras que até então me eram desconhecidas uma vez que muitas delas não são abordadas no plano curricular de MICEF por serem tão específicas.

### **Ensaio clínico**

A área dos ensaios clínicos relativa ao setor de Informação sobre os medicamentos é uma área de grande envolvimento da Farmácia Hospital, desempenhando um papel de extrema relevância, uma vez que o farmacêutico é um elemento integrante da equipa de investigação, para além de ser responsável pelo armazenamento dos medicamentos em investigação, gestão adequada do seu stock, garantia das condições de conservação, armazenamento, dispensa e gestão de devoluções. Durante o dia dedicado ao conhecimento desta área de intervenção tive a oportunidade de acompanhar várias dispensas de medicamentos de investigação, ao qual existe necessidade de verificar qual o ensaio, o seu protocolo, confirmar as posologias, as precauções, advertências e registar os lotes, validades e número do doente.

O CHLN neste período conta com mais de 200 ensaios clínicos, principalmente de fase III e fase IV, tornando-se um dos centros hospitalares do país com mais ensaios clínicos. Considero que tenha sido uma oportunidade bastante enriquecedora devido ao número de ensaios em desenvolvimento e o grau de investigação que se realiza nesta área, sendo o serviço farmacêutico um elemento crucial na sua envolvimento.

### **Formações**

A farmácia Hospitalar do CHLN promove várias formações internas para todos os colaboradores para que estes adquiram conhecimentos sobre diversas áreas da prática farmacêutica. Assim, sempre que havia formações era sempre convidada a assistir de modo a enriquecer os meus conhecimentos (Tabela I).

**Tabela I - Formações durante o estágio curricular no CHLN.**

<b>Formações estágio curricular no CHLN</b>	
20/05/2021	Farmacoepidemiologia Clínica
17/05/2021	Formação <i>online</i> sobre “Durvalumab”, na indicação Cancro do Pulmão de Pequenas Células
24/05/2021	Cultura de Segurança: da Teoria à Prática
28/05/2021	Doença de Alzheimer: Passado, Presente e Futuro da Investigação Clínica e Terapêutica
28/05/2021	VIH: Visão epidemiológica, terapêutica e Futuro da Vacinação

### **Ameaças (*Threats*)**

#### **Pandemia Covid-19**

O contexto pandémico que vivenciamos nos dias de hoje teve algumas implicações a nível do estágio hospitalar. Duas das tarefas que ficaram comprometidas foi a visita pelos diversos serviços, que anteriormente eram realizadas semanalmente a cada serviço de forma a acompanhar de uma forma mais próxima os doentes e a dispensa dos medicamentos investigacionais que neste momento também não são dispensados pelo farmacêutico de modo a evitar contactos de risco tanto para os profissionais de saúde como para os doentes.

#### **Sistema informático**

O sistema informático utilizado no CHLN apresentava algumas limitações, nomeadamente falhas de *internet*, comunicação entre diversas plataformas e devido à dimensão do hospital, a utilização por diversos profissionais de saúde em simultâneo tornava os programas vagarosos. Deste modo, quando me eram explicados os procedimentos no sistema por vezes acontecia alguns empasses de espera tornando-se bastante inconveniente em todo o processo.

## **Considerações Finais**

O estágio no setor de gestão-técnico farmacêutica no CHLN permitiu-me conhecer todas as atividades de um farmacêutico hospitalar, uma vez que tive a possibilidade de percorrer todo o circuito do medicamento no hospital, observando um vasto leque de atividades farmacêuticas. Anteriormente ao estágio não tinha a noção da especialização e formação que é necessária para exercer a profissão em contexto hospitalar, nomeadamente no CHLN. É um hospital de referência para várias patologias raras e com vários ensaios clínicos em curso, sendo deste modo necessário que o setor farmacêutico esteja em contínua formação e atualização dos seus conhecimentos.

Durante o estágio deparei-me com algumas dificuldades relativamente a terapêuticas destinadas a patologias raras e terapêutica oncológica. Hoje, existe uma quantidade enorme de opções terapêuticas eficazes para este tipo de situações, sendo áreas que se encontram em contínua evolução. Assim, tive a necessidade de estudar algumas destas patologias e questionar sobre a sua terapêutica, de forma a retirar melhor partido do estágio, dado que, no plano curricular de MICF as patologias raras e a oncologia não são abordadas com grande relevância e profundidade. Deste modo, tentei absorver o máximo de informação nova possível, de forma a completar a minha formação, aproveitando o estágio onde me foi dada a possibilidade de adquirir conhecimentos teóricos como práticos.

Este estágio também me permitiu apreender o papel ativo do farmacêutico dentro da dinâmica do hospital, sendo muitas vezes requisitado a participar em decisões clínicas de doentes, esclarecer dúvidas relativas aos medicamentos e ainda dar sugestões de alternativas farmacológicas. Contudo, ainda não é valorizado como devia, ainda é o profissional de saúde que se encontra restringido a um setor, não participando diretamente e ativamente junto do doente de uma forma diária.

Assim, considero que este estágio foi gratificante, uma vez que não tinha qualquer experiência anterior neste âmbito, permitindo-me adquirir novos conhecimentos e consolidar outros, que certamente, no futuro serão importantes na minha prática profissional.

## **BIBLIOGRAFIA**

Centro Hospitalar Lisboa Norte, EPE – Missão e valores, 2021. (Acedido a 17 de maio de 2021). Disponível em: <https://www.chln.min-saude.pt/index.php/o-chln/missao-e-valores>

Centro Hospitalar Lisboa Norte, EPE – Serviço de Gestão Técnico- Farmacêutica, 2021. (Acedido a 17 de maio de 2021). Disponível em: <https://www.chln.min-saude.pt/index.php/servicos-de-apoio/apoio-clinico/gestao-tecnico-farmaceutica>

European Medicines Agency – Zolgensma (onasemnogene abeparvovec), 2020. (Acedido a 20 de maio de 2021). Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/zolgensma-epar-medicine-overview\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/zolgensma-epar-medicine-overview_pt.pdf)

Ministério da Saúde – Decreto-Lei nº 13/2009. (Acedido a 17 de maio de 2021). Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/397329>

Ordem dos Farmacêuticos, 2015. – Norma Geral sobre as infraestruturas e equipamentos, Boas práticas de Farmácia Comunitária

Ordem dos Farmacêuticos. – Código deontológico da Ordem dos Farmacêuticos. (Acedido a 10 de maio de 2021). Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/a-ordem-dos-farmaceuticos/regulamentos/>

## ANEXO

### Plano de Estágio – Centro Hospitalar Lisboa Norte

CENTRO HOSPITALAR LISBOA NORTE, EPE	 HOSPITAL DE SANTAMARIA	 Hospital PulidoValente
<b>IMPRESSO</b> Serviço de Gestão Técnico-Farmacêutica	<b>Plano de Estágio</b>	Código <b>IMP/0215.01.SF/13</b>

ESTAGIÁRIO	<b>INÊS ALEXANDRA DA SILVA MARÇAL</b>
------------	---------------------------------------

Instituição de Ensino	<b>Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra</b>
Tipo de Estágio	<b>Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas</b>
Período de Estágio	<b>03 Maio a 30 Junho 2021</b>

#### PLANEAMENTO:

Sector(es) do SGTF	Data Inicial	Data Final	Observações
FARMACOTECNIA	03 MAI	17 MAI	11 dias
FARMÁCIA HOSPITAL PULIDO VALENTE	18 MAI	21 MAI	04 dias
DISTRIBUIÇÃO / FARMÁCIA AMBULATÓRIO	24 MAI	08 JUN	11 dias
AQUISIÇÃO DE MEDICAMENTOS	09 JUN		01 dia
GESTÃO DA QUALIDADE	11 JUN	14 JUN	02 dias
INFORMAÇÃO SOBRE MEDICAMENTOS / FARMACOCINÉTICA CLÍNICA / ENSAIOS CLÍNICOS / CONTROLO DE QUALIDADE	15 JUN	30 JUN	12 dias

## **Capítulo II**

### **Monografia**

**“Terapêutica antidislipidémica na prevenção das doenças  
cardiovasculares ateroscleróticas”**

**Orientado por:**

Professor Doutor José Barata Antunes Custódio



## **ABREVIATURAS**

**Acetil-CoA** - acetil-coenzima A

**ALT** - alanina aminotransferase

**Apo** - apoproteínas

**c-HDL** - colesterol das HDL

**CK** - creatinina quinase

**c-LDL** - colesterol das LDL

**COQ10** - ubiquinona

**CT** - colesterol total

**c-VLDL** - colesterol das VLDL

**CY450** - citocromo P450

**HDL** - lipoproteína de elevada densidade

**HMG-CoA** - 3-hidroxi-3-methyl-glutaril-CoA redutase

**Hs-CRP** - proteína C reativa de alta sensibilidade

**IDL** - lipoproteína de densidade intermédia

**KIV-2** - kringle IV tipo 2

**LDL** - lipoproteínas de baixa densidade

**Lp (a)** - Lipoproteína (a)

**PCSK9** - pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9

**PFF** - pirofosfato farnesil

**PFGG** - pirofosfato de geranilgeranil

**RNAi** - RNA de interferência

**TG** - triglicéridos

**VLDL** - lipoproteína de muito baixa densidade

## RESUMO

As doenças cardiovasculares ateroscleróticas constituem a principal causa de mortalidade a nível global. Deste modo, a prevenção destas doenças é o ponto-chave, no qual estilos de vida saudáveis desempenham um papel fulcral. Todavia, por vezes não é suficiente, sendo na maioria dos casos necessária a intervenção farmacológica. Para tal é fundamental o conhecimento fisiopatológico da aterosclerose e dos fatores de risco que lhe estão associados, nomeadamente as dislipidémias. As estatinas são os fármacos antilipidémicos de eleição na redução do colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (c-LDL). Atuam na síntese do melavonato, inibindo a hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase, resultando numa diminuição da síntese de colesterol endógeno. Apresentam elevada eficácia, segurança e tolerabilidade, para além dos efeitos adicionais benéficos, independentemente da redução do colesterol, entre os quais a estabilidade e a regressão das placas ateroscleróticas. Contudo, estes fármacos não são isentos de riscos, apresentando alguns efeitos adversos associados, nomeadamente sintomas musculares, aos quais por vezes levam à necessidade de alterar a terapêutica farmacológica dentro da mesma classe ou utilizar fármacos com mecanismos de ação diferentes, entre os quais a ezetimiba, os fibratos e os inibidores da PCSK9. Estes fármacos são preferidos quando há intolerabilidade associada às estatinas ou quando estas em monoterapia não proporcionam os objetivos terapêuticos desejados. Para além das alternativas mencionadas, a aterosclerose e alterações no metabolismo lipídico têm sido alvo de estudo levando à investigação de novos alvos terapêuticos e ao desenvolvimento de novas terapêuticas.

**Palavras-chave:** doenças cardiovasculares, aterosclerose, dislipidémias, estatinas, ezetimiba, fibratos, inibidores da PCSK9, efeitos adversos.

## **ABSTRACT**

The atherosclerotic cardiovascular diseases are the main cause of mortality worldwide. Thus, preventing these diseases is a pivotal point, in which a healthy lifestyle plays a crucial role. However, sometimes this is not enough and most of the cases needs pharmacologic intervention. To do so, its fundamental to knowledge the physiologic aspects of the atherosclerosis and the risk factors associated, namely dyslipidemias. Statins are the anti-dyslipidemics molecules of choice for lowering the low-density lipoproteins (c-LDL). They act on the synthesis of melavonate, inhibiting hydroxymethylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase, resulting in a decrease in endogenous cholesterol synthesis. They show high efficacy, safety, and tolerability, in addition to beneficial additional effects, regardless of cholesterol reduction, including stability and regression of atherosclerotic plaques. However, these drugs are not without risks, with some associated side effects, including muscle symptoms, which sometimes leads to change drug therapy within the same class or use drugs with different mechanisms of action, including ezetimibe, fibrates, and PCSK9 inhibitors. These drugs are preferred when there is intolerability associated with statins or when these alone do not provide the desired therapeutic goals. In addition to the alternatives mentioned, atherosclerosis and changes in lipid metabolism have been studied, leading to the investigation of new therapeutic targets and the development of new therapies.

**Keywords:** cardiovascular diseases, atherosclerosis, dyslipidemias, statins, ezetimibe, fibrates, PCSK9 inhibitors, side effects.

## INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial de Saúde em 2019, morreram 55,4 milhões de pessoas vítimas de eventos cardiovasculares fatais. A doença isquémica cardíaca é responsável por 16% destas mortes, seguindo-se os acidentes vasculares cerebrais, representando 11%. A partir destes dados é possível constatar que as doenças cardiovasculares são responsáveis por uma elevada mortalidade, constituindo desta forma o grande desafio dos sistemas de saúde de todo o mundo diminuir a sua incidência.

Avaliando os dados de Portugal, verifica-se que as doenças cardiovasculares são também a principal causa de mortalidade no país, responsáveis por 35 mil mortes anualmente. Deste modo, os esforços dos diversos países, incluindo Portugal, no âmbito da prevenção destas doenças têm sido uma necessidade absoluta, a fim de diminuir o número de mortes. A sua prevenção passa por reduzir o risco cardiovascular através do controlo dos fatores de risco associados a estas doenças, entre os quais, a hipertensão, a dislipidémia, a obesidade, o tabagismo, o sedentarismo e a diabetes. Esse controlo consiste na adoção de alteração de estilo de vida e/ou terapêutica farmacológica (Infarmed, 2020).

Associando este esforço na prevenção de doenças cardiovasculares e tendo em conta os dados de monitorização do consumo de medicamentos em Portugal em 2019, verifica-se que os fármacos mais consumidos nesse ano são os indicados para o controlo dos fatores de risco das doenças cardiovasculares, como os anti-hipertensores e os antilipidémicos, dentro dos quais se incluem as estatinas. Estes medicamentos estão indicados para o tratamento de dislipidémias associadas à prevenção de doenças cardiovasculares, sendo largamente prescritos em todo o mundo. Apesar da sua eficácia, são fármacos com uma baixa adesão terapêutica, por parte associada aos efeitos adversos agudos associados, como os sintomas musculares. Assim, novos alvos terapêuticos têm sido investigados e novos fármacos têm sido desenvolvidos com o intuito de minimizar eventos cardiovasculares fatais de uma forma mais efetiva (Infarmed, 2020).

Assim, esta monografia aborda primeiramente as doenças cardiovasculares e a sua relação com aterosclerose, explicando a sua fisiopatologia. Posteriormente, é apresentado o metabolismo lipídico, abordando as lipoproteínas que contribuem no processo aterosclerótico, as dislipidémias e a importância da determinação do perfil lipídico. Finalmente, encontram-se as terapêuticas não farmacológicas e farmacológicas das dislipidémias associadas à aterosclerose, com maior enfoque nas estatinas visto que é o fármaco antilipidémico mais utilizado.

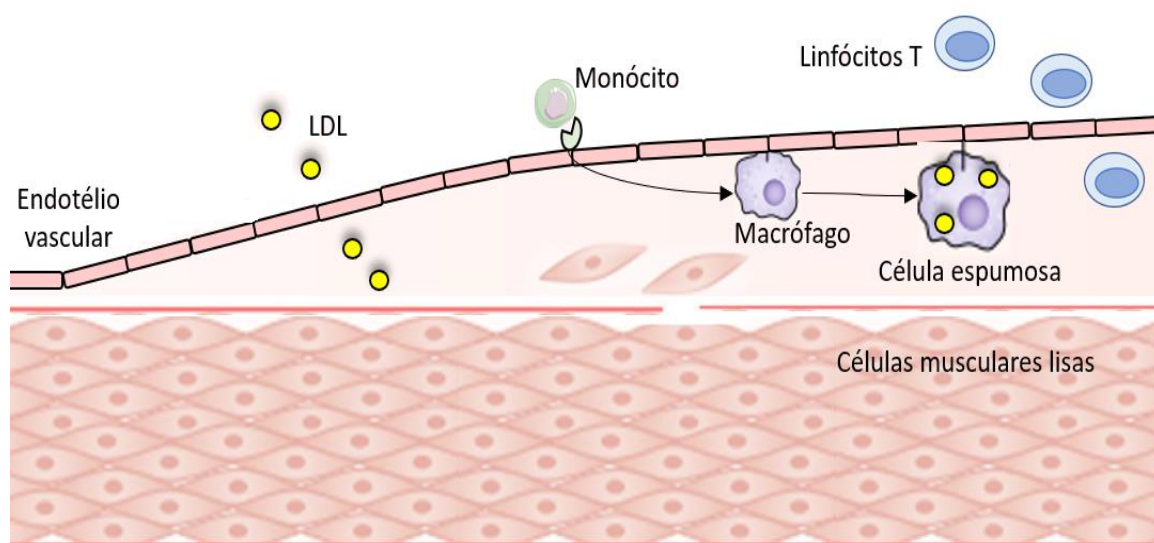
## **DOENÇAS CARDIOVASCULARES**

As doenças cardiovasculares têm como origem, na maioria dos casos, a aterosclerose. É uma doença imunoinflamatória crônica e fibroproliferativa, que apesar de ser considerada uma doença sistêmica, se desenvolve principalmente na íntima das artérias de médio e de grande calibre nos seus pontos de ramificação devido à maior turbulência de fluxo sanguíneo nestes locais (Frostegård, 2013; Kontush, 2020). Caracteriza-se por agressões que ocorrem no endotélio vascular dos vasos que conduzem a alterações na permeabilidade do endotélio, promovendo a acumulação de lipoproteínas na íntima que, conseqüentemente, leva à migração de células do sistema imunitário e proliferação de elementos celulares conduzindo a um estreitamento progressivo do lúmen dos vasos (Kontush, 2020). Inicia-se em idades jovens, sendo possível detectar nos primeiros anos da adolescência estrias lipídicas na aorta. Contudo é uma doença silenciosa e com um longo período de latência, sendo que, as lesões clinicamente relevantes que conduzem a eventos cardiovasculares muitos deles fatais, nomeadamente a doença arterial coronária ou acidentes vasculares cerebrais, só se evidenciam em estádios avançados da doença, normalmente na meia-idade (Insull, 2009).

### **Fisiopatologia da aterosclerose**

O lúmen das artérias é revestido por uma monocamada de células endoteliais formando o endotélio vascular. A sua principal função é a ação de barreira que desempenha entre a corrente sanguínea e os tecidos. O início da aterosclerose ocorre quando há uma disfunção endotelial, alterando a permeabilidade do endotélio e comprometendo a sua principal função. Assim, ocorre a passagem de lipoproteínas aterogênicas, as LDL, e principalmente a lipoproteína (a) que acabam por atravessar o endotélio por transcitose, depositando-se na parede das artérias. Estas lipoproteínas por sua vez sofrem modificações oxidativas tornando-se moléculas imunogênicas e pró-inflamatórias (Libby *et al.*, 2019). Das quais conduzem o recrutamento de células do sistema imunitário para o local da lesão, como monócitos e linfócitos T, desencadeando uma resposta inflamatória. Os monócitos que circulam na corrente sanguínea ligam-se a moléculas de adesão expressas por células endoteliais ativadas permitindo a passagem para a íntima dos vasos. Neste local, ocorre a sua maturação em macrófagos que expressam recetores necrófagos permitindo a ligação com as LDL oxidadas, dando origem às células espumosas, compostas por grandes quantidades de ésteres de colesterol no seu interior. Os linfócitos por sua vez, também eles recrutados para

o local da lesão têm função de regular as funções inatas das células imunes, das células endoteliais e das células musculares lisas (Figura 1) (Libby *et al.*, 2019).



**Figura 1 – Início e progressão da aterosclerose.** No início da lesão, as LDL acumulam-se na íntima e sofrem modificações oxidativas tornando-se moléculas imunogênicas e pró-inflamatórias, recrutando células do sistema imunitário, monócitos e linfócitos T. Os monócitos através da ligação às células endoteliais ativadas, entram na íntima amadurecendo em macrófagos que, seguidamente, ligam-se às LDL oxidadas, formando as células espumosas. Os linfócitos T, entram na íntima e regulam células imunes, células endoteliais e células musculares lisas (Adaptada Libby *et al.*, 2019).

Nomeadamente, os linfócitos ao libertarem citocinas pró-inflamatórias ativam as células musculares lisas conduzindo à sua migração para o espaço subendotelial, formando conjuntamente com os outros processos pro-aterogênicos, um núcleo rico em células espumosas, células musculares lisas e macrófagos na íntima dos vasos, que aumenta de tamanho progressivamente com acumulação destas células. Este núcleo encontra-se em contínua atividade, uma vez que por um lado as células musculares lisas têm a capacidade de produzir moléculas de matriz extracelular, como proteoglicanos, elastina e colagénio, que formam um revestimento à volta do núcleo, denominando-se de capa fibrosa, e por outro lado, os macrófagos ativados produzem endopeptidases dependentes de zinco com capacidade de degradar os componentes sintetizados pelas células musculares lisas, tornando a capa fibrosa mais sensível à rutura (Libby *et al.*, 2019).

À medida que a progressão evolui, as células musculares lisas e os macrófagos sofrem morte celular, acumulando-se no interior da capa, formando um núcleo necrótico e rico em lípidos, conferindo um ambiente hipóxico. A resposta fisiológica a este ambiente conduz à neovascularização contribuindo para a contínua progressão da aterogênese (Moroni *et al.*, 2019). Contudo, dado que o processo aterosclerótico tem um elevado período de latência, as placas ateroscleróticas aumentam progressivamente de volume podendo limitar ou até

bloquear um vaso, comprometendo fluxo sanguíneo. Noutras situações as placas ateroscleróticas não obstruem os vasos, mas a sua capa fibrosa acaba por se romper libertando o seu conteúdo para a circulação sanguínea. Rapidamente conduz à formação de um trombo, que resulta da ativação de componentes de coagulação presentes no sangue que atuam de imediato no centro da placa de forma a agregar todo o conteúdo libertado. Esses trombos podem comprometer o fluxo sanguíneo totalmente, evento que é a principal causa de acidentes vasculares cerebrais ou circular na corrente sanguínea e acabar por obstruir outro vaso (Aziz, 2016).

## **METABOLISMO LÍPIDICO**

Os lípidos, nomeadamente o colesterol e os triglicéridos (TG) são moléculas insolúveis na água, tornando-se difícil a sua circulação livremente na corrente sanguínea. Deste modo, circulam em estruturas organizadas de dimensões macromoleculares denominadas de lipoproteínas. Estas são constituídas por uma fração lipídica e uma fração proteica. Relativamente à fração lipídica contêm colesterol livre e fosfolípidos na sua superfície, uma vez que são moléculas anfipáticas, ao contrário do colesterol esterificado e TG que se localizam no seu núcleo. Quanto à fração proteica é composta por apoproteínas presentes na superfície que regulam o seu transporte através da interação com recetores, enzimas e proteínas de transporte (Cerqueira *et al.*, 2016; Silva 2000).

### **Lipoproteínas**

As lipoproteínas são classificadas em seis grupos consoante a fração lipídica e a fração proteica, sendo elas os quilomicron, as VLDL (lipoproteína de muito baixa densidade), as IDL (lipoproteína de densidade intermédia), as LDL, as HDL (lipoproteína de elevada densidade) e Lp (a) (Tabela I) (Mach *et al.*, 2019).

**Tabela I – Composição proteica e lipídica das lipoproteínas** (Mach *et al.*, 2019; Rang *et al.*, 2013).

Lipoproteínas	Apoproteína	Diâmetro	% Lípidos		
			TG*	COL**	FOS***
Quilomicron	Apo B-48	100 - 1000 nm	90 - 95	2 - 4	2 - 6
VLDL	Apo B-100	30 - 80 nm	50 - 65	8 - 14	12 - 16
IDL	Apo B-100	25 - 30 nm	25 - 40	20 - 35	16 - 24
LDL	Apo B-100	20 - 30 nm	4 - 6	34 - 35	22 - 26
HDL	Apo A-I; Apo A2	7 - 20 nm	7	10 - 20	55
Lp (a)	Apo (a)	25 - 30 nm	4 - 8	35 - 46	17 - 24

TG\* - triglicéridos COL\*\* - colesterol FOS\*\*\* - fosfolípidos

## Síntese do Colesterol

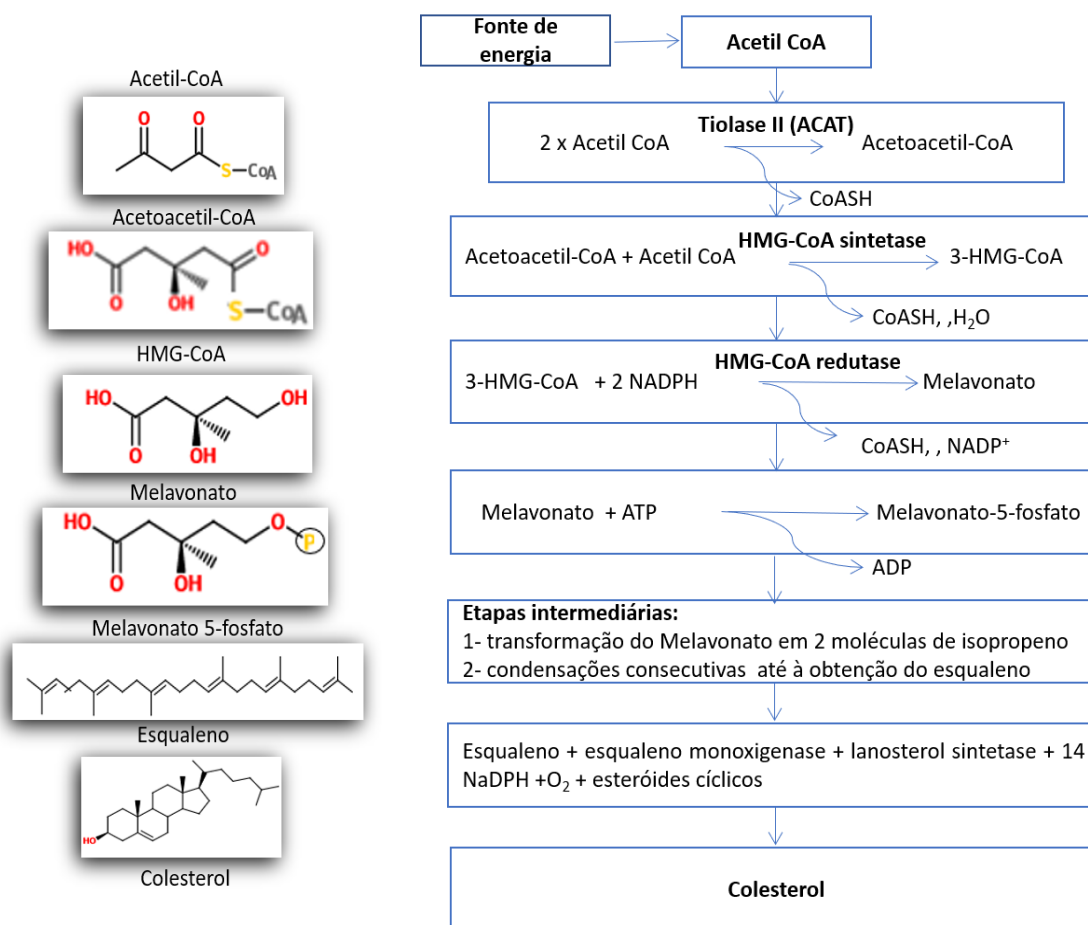
O colesterol é um composto lipídico que desempenha funções fisiologicamente importantes no organismo, com especial ênfase na manutenção da fluidez das membranas celulares, no crescimento celular e na síntese de hormonas esteróides (Cicero *et al.*, 2019). A maior parte do colesterol presente no organismo é sintetizado no fígado a partir da acetil-coenzima A (acetil-CoA), produto resultante da oxidação dos hidratos de carbono, lípidos e proteínas da alimentação. A acetil-CoA intervém na via de síntese de melavonato, que permite deste modo a síntese de colesterol endógeno. A outra fração de colesterol presente no organismo provém da própria dieta, nomeadamente de alimentos ricos em lípidos (Cerqueira *et al.*, 2016; Silva, 2000). Caso a ingestão alimentar fosse isenta de colesterol não haveria déficit do mesmo, uma vez que praticamente todas as nossas células nucleadas têm a capacidade de sintetizá-lo, a partir da acetil-CoA, em quantidades suficientes para as necessidades fisiológicas (Cerqueira *et al.*, 2016).

A primeira etapa da síntese de colesterol inicia-se pela condensação de duas moléculas de acetil-CoA formando a acetoacetil-CoA com a intervenção da enzima tiolase, à qual se junta outra molécula de acetil-CoA através da catalisação da HGM-CoA sintetase dando origem à HMG-CoA (Figura 2). Esta por sua vez vai dar origem ao melavonato por ação da HMG-CoA redutase. O melavonato obtido é convertido em dois isoprenos (isopentanol 5-pirofosfato e dimetilalilpirofosfato), que após uma série de condensações sucessivas dá origem ao esqualeno (precursor bioquímico de todos os esteróides). A esta molécula podem-se ligar



esteróides cíclicos, dando origem a uma molécula intermédia, o lanosterol, que após reações sequenciais dá origem ao colesterol (Figura 2) (Cerqueira et al., 2016).

A síntese de colesterol descrita é um conjunto de reações complexas, que envolve mais de trinta reações enzimáticas. É regulada por hormonas, como a insulina e hormonas tiroideias, que aumentam a atividade da enzima HMG-CoA redutase, e, conseqüentemente, aumenta a síntese de colesterol endógeno e pelo glucagon e glucocorticóides que pelo contrário diminuem a sua atividade, comprometendo a síntese de colesterol (Silva,2000).



**Figura 2 – Etapas de síntese do colesterol.** Primeiramente ocorre a condensação de duas moléculas de acetil Coenzima A (acetil-CoA) para formar acetoacetilCoA, através da enzima tiolase II. Posteriormente, à molécula de acetoacetilCoA formada junta-se mais uma molécula de acetil-CoA, dando origem à HMG-CoA, através da intervenção da HMG-CoA sintetase. A formação do melavonato ocorre após a intervenção da HMG-CoA redutase na reação entre HMG-CoA e 2 moléculas de NADPH. Após a formação do melavonato, há conversão desta molécula em dois isoprenos, que sofrem uma série de condensações sucessivas até à formação do esqualeno, que através de enzimas, energia e ligação a esteróides cíclicos dá origem ao colesterol. (coASH, coenzima A) (Adaptada de Cerqueira et al., 2016).

## **Metabolismo lipoproteico**

Para entender o metabolismo lipoproteico é importante apresentar as particularidades e funções de cada lipoproteína que circula na corrente sanguínea, tal como o processo de transporte dos lípidos no organismo, que é composto por três vias distintas, nomeadamente a via exógena que compreende o transporte dos lípidos provenientes da dieta desde o intestino até ao fígado; a via endógena que corresponde ao transporte e ao metabolismo das VLDL produzidas no fígado e, por fim, a via do transporte reverso do colesterol, dos tecidos extra-hepáticos para o fígado (Xiao *et al*, 2019).

### Via exógena

Os lípidos presentes na alimentação sofrem alterações físicas e químicas ao longo do trato gastrointestinal. São transportados até ao intestino delgado, no qual ocorre um processo de emulsificação com ácidos biliares, permitindo, posteriormente, que as partículas lipídicas sejam sujeitas à ação de enzimas, nomeadamente a lipase pancreática, que a partir dos TG origina diacilglicerol, monoacilglicerol e ácidos gordos e por outro lado, a hidrolase do éster colesterílico pancreático que a partir dos ésteres de colesterol dá origem ao colesterol livre e ácidos gordos (Xiao *et al.*, 2019). Assim, os produtos resultantes destas reações enzimáticas são incorporados em micelas, permitindo a sua entrada para o interior dos enterócitos. Após a absorção, o colesterol é reesterificado em ésteres de colesterol pela enzima acil-CoA: colesterol aciltransferase, há novamente formação de TG a partir dos ácidos gordos, monoacilgliceróis e as enzimas monoacilglicerol aciltransferase e diacilglicerol transferase presentes nos enterócitos, formando desta forma os quilomicron nascentes conjuntamente com apo B-48 produzida nas células intestinais (Feingold, 2021). São lipoproteínas ricas em TG e colesterol provenientes da alimentação, que através do sistema linfático, entram na corrente sanguínea, onde adquirem três apoproteínas, a apo C-I, a apo C-II e apo E, provenientes das HDL (Silva, 2000). A apo C-II tem a função de ativar a lipoproteína lipase que permite que os TG presentes nos quilomicron na corrente sanguínea sejam hidrolisados na superfície endotelial dos vasos. Deste processo resulta a libertação de ácidos gordos livres que se difundem livremente nas células do tecido muscular e tecido adiposo. No tecido muscular, as células utilizam os ácidos gordos livres para obter energia e no tecido adiposo os ácidos gordos são armazenados na forma de TG (Shepherd, 2001). O metabolismo que ocorre nos quilomicron resulta numa diminuição de tamanho, de perda de TG e da apo C-II transformando-se em quilomicron remanescentes, com uma composição resultante dos processos enzimáticos. Seguidamente, estes ligam-se a recetores hepáticos, nomeadamente

aos recetores LRP e LDL que interagem respetivamente com a apo B-48 e com apo E permitindo a captação dos quilomicron remanescentes no fígado e posteriormente internalização, à qual o colesterol presente é utilizado para síntese de sais biliares, incorporado em VLDL ou armazenado sob a forma de ésteres de colesterol (Feingold, 2021).

### Via endógena

A via endógena tem início no fígado e distribui os lípidos para os tecidos extra-hepáticos. A partir dos excessos da dieta, formam-se no fígado as VLDL constituídas por colesterol, TG e apo B-100, que quando são libertadas para a corrente sanguínea, adquirem outras apoproteínas, a apo C-I, C-II, C-III e apo E das HDL. Para além da síntese no fígado, também se formam VLDL no intestino, nos períodos de jejum. Neste local captam o colesterol endógeno e ácidos gordos presentes nos sais biliares, ocorrendo a reabsorção destes elementos (Silva, 2000). Assim, em ambas as vias de síntese das VLDL após a sua libertação para a corrente sanguínea, a apo C-II ativa a lipoproteína lípase, permitindo a libertação de ácidos gordos livres e glicerol para as células do tecido muscular e células do tecido adiposo, tal como referido para os quilomicron na via exógena. Deste modo, as VLDL diminuem o seu teor de TG, tornando-se, assim, partículas mais densas e mais pequenas, denominadas VLDL remanescentes. Posteriormente, perdem a apo C-II e transformam-se em IDL. Estas lipoproteínas podem seguir dois caminhos distintos, isto é, serem captadas pelo fígado pelos recetores LDL através da ligação com a apo B-100 / apo E acabando por serem eliminadas da corrente sanguínea ou serem sujeitas à ação da lípase hepática que hidrolisa os TG que ainda permanecem no seu interior, tornando-as lipoproteínas compostas principalmente por ésteres de colesterol e sem a apo E, constituindo deste modo as LDL. Os níveis plasmáticos de LDL são resultantes do equilíbrio deste processo metabólico e da capacidade de depuração pelos recetores LDL presentes no fígado. A maioria destas lipoproteínas são captadas neste órgão devido a um número elevado de recetores LDL nos hepatócitos, ao qual o colesterol é excretado diretamente na bÍlis ou metabolizado em sais biliares ou o c-LDL é utilizado como fonte de colesterol em órgãos e tecidos que o utilizam para a biossíntese de outros compostos, como as glândulas adrenais para sintetizar cortisol e aldosterona, os ovários para sintetizar estrogénios e os oligodendrócitos para sintetizar mielina. Ainda assim se o c-LDL não for captado por todos estes órgãos e tecidos, devido a um reduzido número de recetores de LDL nos hepatócitos, acaba por se acumular em células periféricas, nomeadamente nos vasos sanguíneos contribuindo para o processo aterosclerótico (Feingold, 2021; Ouimet *et al.*, 2019).

## Transporte reverso do colesterol

Este processo exclusivo das HDL permite o transporte de colesterol das células periféricas dos tecidos extra-hepáticos para o fígado para que ocorra a sua eliminação. As HDL contêm na sua estrutura as apo A-I, com propriedades antiateroscleróticas, que são sintetizadas tanto no fígado como no intestino, sendo posteriormente libertadas para o plasma, local onde interagem com fosfolípidos formando HDL nascentes. Assim, estas lipoproteínas recém-sintetizadas vão interagir com recetores de superfície das células para que ocorra a transferência de colesterol em excesso nestes locais para as HDL, uma vez que a maioria das células não têm nenhum mecanismo que permita catabolizar o colesterol (Feingold, 2021). Assim, o transportador ABCA1 reúne o colesterol nas membranas das células para que este, de seguida, seja esterificado pela lecitina-colesterol aciltransferase presente na superfície das HDL. Após a esterificação do colesterol, este dirige-se para o núcleo da lipoproteína, alterando a sua estrutura para uma forma esférica. Estas estruturas com função de transporte de colesterol para o fígado podem fazê-lo por duas vias: a direta e a indireta. Na via direta as HDL maduras ligam-se aos recetores SR-BI presentes nos hepatócitos e entregam ésteres de colesterol no fígado. Na via indireta, as HDL transferem o colesterol para outras lipoproteínas, mais concretamente as que contêm apo B-100 (VLDL, IDL, LDL), através da proteína de transferência de colesterol esterificado, ocorrendo troca de material lipídico entre lipoproteínas. A troca é entre o éster de colesterol, presente nas HDL, pelos TG presentes nas lipoproteínas com apo B-100, acabando por estas últimas também entregarem ésteres de colesterol no fígado através dos seus processos metabólicos. Por outro lado, as HDL resultantes desta troca são processadas pela lipase hepática, tornando estas lipoproteínas novamente funcionais para transportar colesterol dos tecidos extra-hepáticos para o fígado, ocorrendo reciclagem das HDL (Trajkovska and Topuzovska, 2017).

Esta via do metabolismo lipídico desempenha assim um papel importante na proteção do desenvolvimento da aterosclerose, uma vez que as HDL para além de transportarem o colesterol em excesso dos tecidos extra-hepáticos também promovem o efluxo de colesterol dos macrófagos presentes nas lesões ateroscleróticas, sendo um dos principais intervenientes na proteção do risco cardiovascular (Feingold, 2021).

## **Dislipidémias**

As dislipidémias referem-se a um distúrbio do perfil lipídico, que na maioria das situações estão associadas a um aumento do risco cardiovascular (Castro Cabezas *et al.*, 2018). Estas caracterizam-se por níveis elevados de colesterol total (CT), c-LDL, de TG, de Lp (a)

e/ou por níveis baixos de colesterol das HDL (c-HDL), entre outros biomarcadores (Cicero *et al.*, 2019).

Etiologicamente, as dislipidémias são classificadas consoante as causas que levaram ao desenvolvimento de alterações do metabolismo lipídico. Sendo classificadas como dislipidémias primárias, quando ocorre alterações genéticas levando a mutações de um ou mais genes, como o caso das hipercolesterolemias e hipertrigliceridemias familiares, ou dislipidémias secundárias, quando associadas a estilos de vida desequilibrados e patologias adquiridas, como a diabetes, hipotiroidismo, hipertensão arterial, entre outras. As dislipidémias secundárias são responsáveis por 30 a 40% de todas as dislipidémias, das quais devem ser abordadas as suas causas de forma a realizar um diagnóstico diferencial e instituir um tratamento direcionado, seguro e eficaz (Castro Cabezas *et al.*, 2018; Cicero *et al.*, 2019).

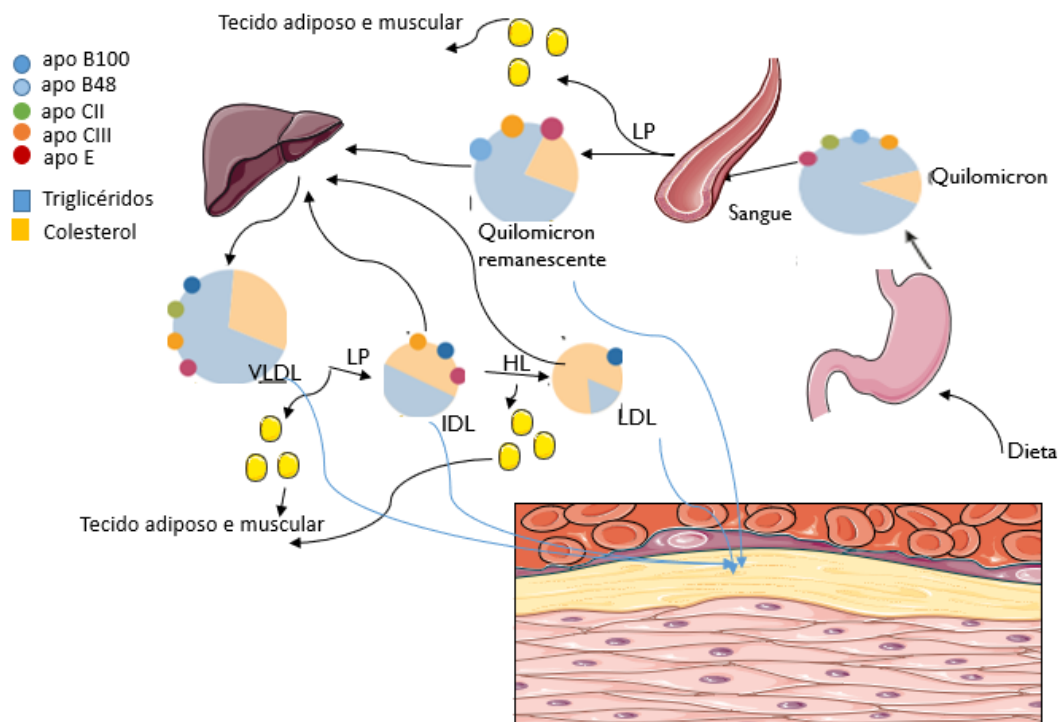
### **Papel das lipoproteínas no processo da aterosclerose**

Existem vários fatores que contribuem para o processo aterosclerótico, mas o mais extensamente estudado é a exposição das lipoproteínas LDL e outras lipoproteínas contendo apo B-100 no processo aterosclerótico. As LDL são altamente aterogénicas, existindo uma relação direta entre a concentração do c-LDL e a incidência de eventos cardiovasculares ateroscleróticos. Assim, quando presentes em elevadas concentrações, a sua acumulação ocorre facilmente, aumentando o risco cardiovascular, uma vez que podem sofrer processos de oxidação e acabarem por interagir com endotélio vascular levando à sua acumulação no interior da íntima dos vasos e, conseqüentemente, à formação de células espumosas, por isso a necessidade de terapêuticas dirigidas para a redução de c-LDL (Helkin *et al.*, 2016). Relativamente à Lp (a) apresenta um risco aterogénico superior às LDL, uma vez que para além dos componentes aterogénicos das LDL contém fosfolípidos oxidados, que são cruciais no processo de inflamação das paredes arteriais e ainda a apo (a), exclusiva desta lipoproteína (Ruscica *et al.*, 2019). Esta apoproteína liga-se covalentemente à apo B-100 através de uma ligação dissulfeto e apresenta semelhanças estruturais ao plasminogénio, competindo pelos mesmos locais de ligação, resultando numa diminuição de síntese de plasmina e inibição da fibrinólise, podendo apresentar um papel crucial na trombogénese (Gencer *et al.*, 2017). A síntese da Lp (a) ocorre no fígado tal como o seu processo de montagem, contudo são processos ainda pouco esclarecidos tal como o seu catabolismo, apenas se sabe que também ocorre no fígado e que estas lipoproteínas são captadas através da sua ligação com recetores LDL, recetores BI e recetores de fibrinogénio presentes nos hepatócitos. Por isso, são necessários mais estudos sobre esta lipoproteína e todos os seus mecanismos adjacentes, visto

que uma das conclusões dos estudos realizados relaciona o processo patológico de aterosclerose com a Lp (a), que se assemelha às LDL e acabam por se acumular mais facilmente na íntima contribuindo para todo o processo patológico (Castro Cabezas *et al.*, 2018; Wu *et al.*, 2019).

Para além das lipoproteínas com apo B-100, estudos avaliaram o risco dos quilomicron contribuírem para o desenvolvimento da aterosclerose, ao qual se chegou à conclusão de que os quilomicron remanescentes resultantes da ação da lipoproteína lípase nos quilomicron provenientes da digestão, podem ser absorvidos no espaço subendotelial e acabarem aprisionados nas paredes das artérias, desintegrando-se e contribuindo para o aumento de colesterol nestes locais, tal como se sucede com as restantes lipoproteínas com apo B-100 (LDL, IDL, VLDL) ( Figura 3) (Tomkin and Owens, 2012).

Contrariamente a todas as lipoproteínas referidas anteriormente, as HDL têm demonstrado vários efeitos benéficos nos processos inflamatórios e oxidativos na patogénese das doenças cardiovasculares. Estudos de grande dimensão populacional demonstram uma relação inversa entre os níveis de colesterol HDL e a incidência de doenças cardiovasculares (Nicholls and Nelson, 2019).



**Figura 3 – Metabolismo das lipoproteínas aterogénicas e ação no processo aterosclerótico.** As lipoproteínas ricas em triglicéridos são derivadas da via endógena, através do fígado e da via exógena, através do intestino delgado. Na via endógena, as VLDL, são libertadas na corrente sanguínea contendo na sua estrutura a apo B-100, apo C-II, apo C-III e apo E. A lipoproteína lípase presente na superfície dos capilares hidrolisa os triglicéridos das VLDL através da sua ativação pela apo C-II, permitindo a transformação dos triglicéridos em ácidos gordos livres, que são absorvidos

pelo tecido muscular e tecido adiposo. Após este processo e a perda da apo C-II, geram-se as VLDL remanescentes e posteriormente as IDL. Estas podem ser captadas por receptores hepáticos específicos ou serem catabolizadas em LDL pela lipase hepática dando origem às LDL, lipoproteínas com elevado teor em ésteres de colesterol. Na via exógena, os lípidos presentes na alimentação, após o processo de emulsificação e ação de diversas enzimas do trato gastrointestinal, são absorvidos pelos enterócitos, onde posteriormente formam os quilomicron com a apo B-48, que entram na corrente sanguínea, através do sistema linfático, onde adquirem a apo C-II, apo C-III e apo E. Na circulação, a lipoproteína lipase hidrolisa os triglicéridos tal como ocorre nas VLDL, gerando quilomicron remanescentes. Todas as lipoproteínas referidas, à exceção dos quilomicron nascentes, conseguem penetrar na parede arterial levando ao desenvolvimento do processo aterosclerótico através da sua acumulação no interior dos vasos. (LP- lipoproteína lipase; HL- lipase hepática). (Adaptada de Sandesara *et al.*, 2019).

## **Perfil lipídico**

Conhecida a fisiopatologia da aterosclerose e os fatores de risco de desenvolvimento acelerado da sua progressão, principalmente devido a níveis elevados de colesterol, tornar-se-á essencial avaliar a população de forma a prevenir a ocorrência de eventos cardiovasculares. Nos dias de hoje, dispomos de uma série de métodos que permitem conhecer o perfil lipídico do indivíduo de uma forma bastante completa que conjuntamente com outras determinações, como a pressão arterial e o índice de massa corporal, possibilita aferir o possível risco cardiovascular. Durante muitos anos, o perfil lípido padrão consistia apenas na determinação de TG, CT, c-LDL e c-HDL. Atualmente, dispomos de outras determinações adicionais que permitem estabelecer e avaliar melhor o risco cardiovascular, nomeadamente a determinação do colesterol remanescente, colesterol não-HDL, a relação apo B / apo A-I e a determinação da Lp (a) (Tabela II) (Langsted and Nordestgaard, 2019).

**Tabela II** – Avaliação laboratorial das lipoproteínas e apoproteínas e concentração desejável. (Adaptada Langlois and Nordestgaard, 2018).

Lipoproteínas	Quilomicron remanescente	VLDL	IDL	LDL	Lp (a)	HDL	Concentração desejável (mg/dl)
<b>CT</b>	+ <sup>a</sup>	+	+	+	+	+	< 190
<b>TG</b>	+ <sup>a</sup>	+	+	+	+	+	Jejum < 150 S/Jejum < 175
<b>HDL</b>						+	Homem > 40 Mulher >45
<b>LDL</b>			+	+	+		Risco baixo a moderado < 115 Risco elevado < 100 Risco muito elevado < 70
<b>Colesterol remanescente</b>	+ <sup>a</sup>	+					Jejum < 30 S / Jejum < 35
<b>Colesterol não-HDL</b>	+ <sup>a</sup>	+	+	+	+		Risco moderado < 145 Risco elevado < 130 Risco muito elevado
<b>Apo B</b>	+ <sup>a</sup>	+	+	+	+		Risco elevado < 100 Risco muito elevado < 80
<b>Apo A-I</b>						+	Homem > 120 Mulher > 140
<b>Lp (a)</b>					+		< 50

<sup>a</sup>- amostras sem jejum

### Determinação do colesterol total

A determinação do CT, utilizada em larga escala, permite determinar o colesterol na corrente sanguínea. Quando avaliado em jejum, o valor determinado corresponde ao colesterol presente nas lipoproteínas VLDL, IDL, LDL, HDL e Lp (a), sendo que, na maioria dos casos, grande parte do resultado reflete o colesterol presente nas LDL, cerca de 80%. Se for avaliado fora do estado de jejum, inclui ainda o colesterol presente nos quilomicron e quilomicron remanescentes (Langsted and Nordestgaard, 2019).

Estudos de grande dimensão populacional indicam que elevados níveis de CT, aumentam o risco cardiovascular. Contudo, a determinação deste parâmetro nem sempre permite diferenciar os indivíduos com alto ou baixo risco cardiovascular, uma vez que existem outros fatores de risco associados, como a pressão arterial, o sexo, a idade, os níveis de HDL, entre outros. No caso de um indivíduo com colesterol elevado, não fumador e com pressão arterial normal tem um risco cardiovascular associado, mas um indivíduo com hipertensão e fumador tem um perfil de risco bastante superior. Assim, a sua determinação não deve ser



avaliada isoladamente, uma vez que pode levar a conclusões errôneas relativas ao risco cardiovascular (Langsted and Nordestgaard, 2019).

### **Determinação de c-LDL**

O colesterol LDL pode ser medido diretamente e indiretamente. A medição direta não é considerada um método padrão, o mais usual e mais utilizado pela maioria dos laboratórios é determinar c-LDL através de métodos indiretos, nomeadamente a partir da equação de Friedewald, caso os TG sejam inferiores a <400 mg/dl através da seguinte fórmula:

$$\mathbf{c-LDL = CT - c-HDL - colesterol\ das\ VLDL\ (c-VLDL)}$$

O valor de c-VLDL é estimado a partir dos TG determinados, através da fórmula TG/2,2 em mmol / L ou TG/5 em mg/dl, considerando que a concentração de colesterol nestas lipoproteínas é constante, o que não se verifica na realidade. Para além do mais, a fórmula apresenta algumas limitações, tais como indivíduos que apresentem valor de TG > 400 mg /dl, esta fórmula deixa de ser válida e o seu resultado inclui o colesterol presente nas IDL e nas Lp (a), não correspondendo o valor calculado com o c-LDL presente na corrente sanguínea (Nordestgaard, 2017).

Vários estudos demonstram uma relação direta entre a concentração de c-LDL e a incidência de doenças cardiovasculares. Ainda assim, existem indivíduos que apresentam valores de c-LDL ideais (<70 mg/ dl) e sofrem eventos cardiovasculares ateroscleróticos. Assim, em determinados casos a determinação de LDL pode não ser suficiente para avaliação do risco cardiovascular, uma vez que a sua concentração nem sempre reflete o real risco, dados os inconvenientes da fórmula de Friedewald, que tem por base a determinação do número de partículas LDL independentemente da sua concentração em ésteres de colesterol. As LDL são partículas bastante heterogêneas variando de tamanho e composição, sendo as mais pequenas, e conseqüentemente, com menos ésteres de colesterol mais suscetíveis à modificação oxidativa e que apresentam maior dificuldade em serem eliminadas através dos recetores LDL nos hepatócitos. São tipicamente associadas a doentes com níveis de TG elevados, ou com condições específicas, como diabetes e síndromes metabólicas, que devido ao excesso de lipoproteínas ricas em TG dão origem a estas partículas de LDL que apresentam maior risco cardiovascular. A determinação de c-LDL através da fórmula de Friedewald não tem em conta estes fatores, o que pode conduzir a uma associação incorreta do risco cardiovascular real do indivíduo com os valores determinados (Langlois and Nordestgaard, 2018).

## Determinação de triglicéridos

Como visto, os TG são os principais componentes das VLDL e quilomicron. Estudos epidemiológicos evidenciam que elevados níveis de triglicéridos não estão diretamente associados ao aumento de risco cardiovascular, uma vez que não ocorre acumulação de TG nas placas ateroscleróticas. Contudo, quando apresentam níveis elevados são um biomarcador de risco cardiovascular, uma vez que indica que existe VLDL e quilomicron em elevadas concentrações na corrente sanguínea, sendo estas lipoproteínas que dão origem aos seus remanescentes que podem ser absorvidos por macrófagos na parede arterial, contribuindo para a inflamação vascular e desenvolvimento da progressão das placas ateroscleróticas (Budoff, 2016).

Adicionalmente, valores elevados de TG estão associados a outras patologias, como diabetes e obesidade, que são fatores de risco de doenças cardiovasculares. A sua avaliação utilizando métodos diretos permite quantificar todos os TG presentes em todas as lipoproteínas, para além de que o valor determinado é utilizado na Fórmula de Friedewald para o cálculo de c-LDL (Langlois and Nordestgaard, 2018).

As amostras utilizadas durante muitos anos eram realizadas em jejum para que não existisse variabilidade de concentrações de TG, uma vez que são os parâmetros lipídicos com maior variabilidade entre jejum e período pós-pandreal. Contudo, diariamente e realizando uma alimentação normal, o estado de jejum ocorre apenas por algumas horas antes de tomar a primeira refeição do dia. Deste modo, um perfil lipídico medido em estado de jejum não reflete a verdadeira composição e concentração de lípidos e lipoproteínas no plasma num dia normal, para além de não se verificar evidências científicas sólidas da razão do estado de jejum ser preferível à avaliação do perfil lipídico fora do estado de jejum na determinação do risco cardiovascular, até porque existem vantagens benéficas utilizando o segundo método. Tais como, a simplificação na colheita de sangue nos laboratórios, benefício para o doente evitando a inconveniência do jejum, principalmente em indivíduos diabéticos (Langsted and Nordestgaard, 2019). No entanto, o jejum é uma condição necessária para a utilização da fórmula de Friedewald, por isso a adoção de novas determinações dos parâmetros lipídicos que não tenham este inconveniente e permitam do mesmo modo determinar o risco cardiovascular são preferíveis, tais como a determinação do colesterol remanescente utilizando ensaios de quantificação direta, colesterol não-HDL ou a relação apo B / apo A-I, como explicado de seguida (Nordestgaard *et al.*, 2016).

## **Colesterol remanescente**

O colesterol remanescente calculado é um forte fator de risco causal para as doenças cardiovasculares e representa a quantidade de lipoproteínas remanescentes na corrente sanguínea, quilomicron e VLDL remanescentes, que podem ser captadas diretamente pelos macrófagos presentes nos locais de lesão aterosclerótica, sem passarem por processos oxidativos como as restantes lipoproteínas com apo B-100 (Kontush, 2020; Langsted and Nordestgaard, 2019).

Um dos métodos de determinação do colesterol remanescente utiliza a seguinte fórmula:

$$\text{Colesterol remanescente} = \text{CT} - \text{c-HDL} - \text{c-LDL},$$

sendo que o resultado corresponde a todo o colesterol que não está presente nas LDL nem nas HDL (Langlois and Nordestgaard, 2018). O valor de c-LDL utilizado resulta do cálculo da fórmula de Friedewald, estando por isso associado a todos os inconvenientes anteriormente referidos. Por isso, é preferível utilizar ensaios diretos de quantificação de colesterol remanescente que ainda não se encontram devidamente padronizados devido à dificuldade de diferenciação entre as lipoproteínas remanescentes e os seus precursores maiores e mais ricos em TG. Deste modo, é importante estruturar métodos que permitam ultrapassar estas adversidades (Kontush, 2020; Langlois and Nordestgaard, 2018).

### **Determinação do colesterol não-HDL e Apolipoproteína B**

O cálculo do colesterol não-HDL é utilizado em alternativa à determinação de c-LDL pela fórmula de Friedewald devido às limitações anteriormente referidas e ainda ao facto da determinação direta não ser considerada um método padrão. Assim, o cálculo de colesterol não-HDL permite medir o conteúdo de todas as lipoproteínas aterogénicas, sendo uma vantagem relativa à determinação apenas de c-LDL (Mach *et al.*, 2019).

Relativamente à determinação de apolipoproteína B, contabiliza as duas isoformas, a apo B-100 presente nas VLDL, IDL, LDL e Lp(a) e a apo-B48 presente nos quilomicron e seus remanescentes. O valor determinado de apo B presente nas lipoproteínas permiti associar o seu valor com a quantidade de lipoproteínas aterogénicas (Mach *et al.*, 2019).

Tanto o colesterol não-HDL como a determinação de apo B são medidas mais precisas do que a determinação de c-LDL pela fórmula de Friedewald, nomeadamente em indivíduos

com hipertrigliceridémias, em amostras pós-panderais e em indivíduos que apresentam concentrações baixas de c-LDL (Carr *et al.*, 2019).

### **Determinação de c-HDL**

A concentração de c-HDL é inversa ao risco de doença cardiovascular aterosclerótica e deve ser tido em conta na estratificação do risco de doenças cardiovasculares, uma vez que estudos demonstram que as HDL para além das propriedades de mobilização de lípidos também desempenham efeitos benéficos nos processos inflamatórios e oxidativos envolvidos nas doenças cardiovasculares (Nicholls and Nelson, 2019).

A determinação de c-HDL contempla todas as lipoproteínas HDL, independentemente do seu tamanho, composição e forma (Langlois and Nordestgaard, 2018).

### **Determinação da relação apo B / apo A-I**

A determinação da relação apo B / apo A-I é um indicador de risco robusto e preciso de grande interesse nos exames de saúde para determinação de risco cardiovascular e na avaliação de terapêuticas antilipídicas. A apo B e a apo A-I são medidas diretamente através de técnicas padronizadas que refletem os dois lados de risco cardiovascular. Por um lado, a apo B reflete o risco aterogénico enquanto a apo A-I reflete o risco antiaterogénico. Quanto maior este quociente, mais colesterol existirá na corrente sanguínea e mais provável a sua acumulação nas paredes das artérias. Esta relação é bastante mais sensível e específica relativamente a outras análises lipídicas, uma vez que permite não só uma relação do risco aterogénico, mas também antiaterogénico, permitindo um melhor diagnóstico do risco cardiovascular (Walldius and Jungner, 2006).

### **Determinação da Lipoproteína (a)**

A presença da Lp (a) está associada a um risco aterogénico elevado. Incluir a determinação deste parâmetro lipídico na estimativa de risco permite classificar e reclassificar os indivíduos quanto ao seu risco cardiovascular. Assim, tem existido uma necessidade cada vez mais emergente da sua determinação na prática clínica de rotina, uma vez que não é considerada uma determinação do perfil lipídico padrão (Vasquez and Joshi, 2019).

Os motivos que justificam ainda alguns obstáculos na sua introdução devem-se principalmente à falta de terapêuticas direcionadas para a redução desta lipoproteína e à falta de métodos padronizados para a sua determinação. Dado que a lipoproteína (a) presente nas

Lp (a) apresenta polimorfismo de tamanho, devido ao número variável de kringle IV tipo 2 (KIV-2), resultando numa variação genética da Lp (a) promovendo heterogeneidade na sua estrutura. Esta particularidade torna difícil o desenvolvimento de métodos analíticos padronizados, uma vez que os ensaios têm por base o uso de anticorpos direcionados a apo (a). Estes são geralmente policlonais e podem ligar-se de forma cruzada com as múltiplas repetições KIV-2, superestimando as concentrações plasmáticas em indivíduos com grandes isoformas e subestimando em indivíduos com pequenas isoformas (Vasquez and Joshi, 2019).

A sua determinação não necessita de ser incluída em avaliações com elevada periodicidade como as restantes análises, uma vez que as concentrações de Lp (a) variam pouco ao longo da vida, a menos que o tratamento instituído ao indivíduo tenha como objetivo a redução de Lp (a) e neste caso existe necessidade de uma avaliação mais regular (Cegla et al., 2021).

## **TERAPÊUTICA NÃO FARMACOLÓGICA E FARMACOLÓGICA**

Estudos epidemiológicos e grandes ensaios clínicos randomizados têm demonstrado que estilos de vida saudáveis têm um papel fulcral no risco de doenças cardiovasculares e nas dislipidémias (Soppert et al., 2020). Desta forma, a terapêutica não farmacológica consiste na introdução de estilos de vida equilibrados, nomeadamente atividade física regular, cessação tabágica e inclusão de dietas saudáveis, que têm a vantagem de ter como alvo vários fatores de risco cardiovasculares e demonstram relevância em qualquer que seja o estadio da doença aterosclerótica (Libby et al., 2019). Relativamente à terapêutica farmacológica, nomeadamente terapias direcionadas na redução de c-LDL têm evidenciado uma redução importante nos eventos cardiovasculares, sendo extremamente utilizadas, como o caso das estatinas. São fármacos de primeira linha devido à elevada eficácia demonstrada na redução de c-LDL. No entanto, indivíduos com níveis lipídicos extremamente elevados e resposta inadequada à monoterapia com estes fármacos existe a necessidade de utilizar terapêuticas combinadas, nomeadamente a adição de ezetimiba e/ou inibidores da PCSK9 (Soppert et al., 2020).

De seguida, encontram-se os fármacos atualmente comercializados indicados para o controlo das dislipidémias, que têm como principal objetivo a redução do risco cardiovascular. Será abordado com maior enfoque as estatinas, uma vez que correspondem a 90% dos fármacos antidislipidémicos utilizados em Portugal e posteriormente, a ezetimiba, os fibratos e os inibidores da PCSK9 (Associação Nacional das Farmácias, 2013).

## **Estatinas**

As estatinas são fármacos amplamente utilizados há mais de 30 anos, como adjuvantes à terapêutica não farmacológica na redução de c-LDL e na prevenção das doenças cardiovasculares ateroscleróticas (Almeida and Budoff, 2019). Para além dos efeitos benéficos relacionados com a redução em 30 a 50% de c-LDL, diminuição de triglicéridos de 10 a 29% e um aumento ligeiro das HDL 6 a 12%, exercem efeitos protetores cardiovasculares, independentes do efeito hipocolesterolémico, denominados efeitos pleiotrópicos.

Esta classe farmacológica dispõe de sete fármacos atualmente comercializados: a atorvastatina, a sinvastatina, a lovastatina, a pravastatina, a pitavastatina, a rosuvastatina e a fluvastatina (Libby *et al.*, 2019; Schachter, 2005).

### **Propriedades farmacocinéticas das estatinas**

Todas as estatinas são administradas por via oral e na forma de fármaco ativo (hidroxiácidos), à exceção da sinvastatina e lovastatina que são administradas em pró-fármacos, na forma de lactonas inativas, sendo posteriormente hidrolisadas enzimaticamente permitindo a sua modificação para formas ativas. Todas atingem o pico de concentração plasmática dentro de 4 horas após a administração, no entanto, apresentam tempos de semivida distintos. No caso da atorvastatina, rosuvastatina e pitavastatina têm tempos de semivida mais longos, verificando-se efeitos redutores semelhantes independentemente da hora de administração, contrariamente às restantes que têm um tempo de semivida inferior e por isso devem ser administradas à noite, uma vez que a síntese de colesterol endógeno é superior. Quanto à forma de administração esta também é variável; no caso da lovastatina deve ser administrada com alimentos, uma vez que há um aumento da sua absorção, contrariamente à atorvastatina, pravastatina e fluvastatina às quais se verifica uma diminuição da absorção (Tabela III) (Almeida and Budoff, 2019; Schachter, 2005).

Quanto à ligação às proteínas plasmáticas verifica-se que todas se ligam extensivamente, à exceção da pravastatina. Contudo, apesar deste fármaco apresentar menor ligação às proteínas plasmáticas relativamente às restantes, a sua distribuição pelos tecidos é impedida devido à sua natureza hidrofílica, que dificulta a entrada nas membranas celulares de tecidos extra-hepáticos. A solubilidade distinta entre estatinas também confere um efeito de hepatoseletividade diferente; no caso de estatinas lipofílicas quando presentes no fígado difundem através dos hepatócitos por difusão passiva de forma bastante eficiente, contudo a sua facilidade de difusão não é exclusiva dos tecidos hepáticos, podendo ocorrer este mecanismo também em membranas celulares de outros tecidos, enquanto que estatinas

hidrofílicas, como a pravastatina e a rosuvastatina, apresentam maior hepatoseletividade devido à sua hidrofília e à necessidade de transportadores específicos para que ocorra a entrada nos hepatócitos (Tabela III) (Almeida and Budoff, 2019; Schachter, 2005).

A biotransformação destes fármacos é predominantemente realizada por enzimas do citocromo P450 (CYP450), à exceção da pravastatina que não utiliza esta via de metabolização. Esta é parcialmente degradada no estômago e metabolizada parcialmente por enzimas não CYP450 ou excretada na forma inalterada através da urina ou da bÍlis (Neuvonen *et al.*, 2008). Quanto às restantes que são biotransformadas pela CYP450, nomeadamente as mais lipofÍlicas, são mais suscetÍveis de produzirem toxicidade muscular devido ao risco de interações medicamentosas que inibem a CYP450, levando a um aumento dos nÍveis plasmáticos das estatinas, e conseqüentemente, aumento dos efeitos tóxicos. Por fim, a via de eliminação predominante das estatinas é através da bÍlis, após a metabolização hepática, contudo o rim também é responsável pela sua eliminação, mas em baixa percentagem (Tabela III) (Schachter, 2005).

**Tabela III – Propriedades farmacocinéticas das estatinas. (Schachter, 2005; Almeida and Budoff, 2019)**

Estatinas	Atorvastatina	Fluvastatina	Lovastatina	Pravastatina	Sinvastatina	Rosuvastatina	Pitavastatina
<b>Origem</b>	Sintético	Sintético	Natural ou derivado fúngico	Natural ou derivado fúngico	Natural ou derivado fúngico	Sintético	Sintético
<b>Tempo 1/2</b>	14	1,2	3	1,8	2	19	11
<b>Solubilidade</b>	LipofÍlica	LipofÍlica	LipofÍlica	HidrofÍlica	LipofÍlica	HidrofÍlica	LipofÍlica
<b>Administração - Via oral</b>	Fármaco ativo (hidroxiácido)	Fármaco ativo (hidroxiácido)	Pro-fármaco (lactona)	Fármaco ativo (hidroxiácido)	Pró-fármaco (lactona)	Fármaco ativo (hidroxiácido)	Fármaco ativo (hidroxiácido)
<b>Hora ideal de administração</b>	Qualquer hora	Hora de deitar	De manhã ou noite às refeições	Hora de deitar	Noite	Qualquer hora	Qualquer hora
<b>Interações com a alimentação</b>	Diminui	Diminui	Aumenta	Diminui	-	-	-
<b>Biodisponibilidade (%)</b>	12	24	5	18	5	20	80
<b>Ligação às proteínas plasmáticas (%)</b>	98	>98	>95	50	95 - 98	90	96
<b>Excreção</b>	Hepático: 95 % Renal: <5%	Hepático: >70% Renal: 6%	Hepático: > 70 % Renal : 10 %	Hepático: 46% Renal: 20%	Hepático: >80% Renal: 13%	Hepático: 90% Renal: 10 %	Hepático: > 95% Renal: < 5 %
<b>Metabolização CYP 450</b>	S CYP 3A4	S CYP3A4, CYP2C8	S CYP 2C9	N	S CYP3A4	Limitado	Limitado

## Mecanismo de ação

As estatinas atuam numa das etapas de síntese precoces de colesterol endógeno inibindo seletivamente a enzima HMG-CoA redutase, enzima essencial para a síntese do melavonato, um dos precursores do colesterol (Anexo) (Sirtori, 2014). Estes fármacos são análogos da estrutura da enzima HMG-CoA redutase, ligando-se ao local ativo da enzima, impedindo estericamente a ligação do substrato. Desta forma, proporciona uma diminuição da síntese de colesterol endógeno e induzem um aumento dos recetores de LDL presentes nos hepatócitos levando a um aumento da taxa catabólica de c-LDL e eliminação de precursores desta lipoproteína, como as IDL, uma vez que também se ligam a estes recetores (Feingold, 2021; Malloy and Kane, 2018).

## Efeitos pleiotrópicos das estatinas na progressão da aterosclerose nas doenças cardiovasculares ateroscleróticas

Para além da redução dos níveis plasmáticos das lipoproteínas citadas anteriormente, as estatinas têm efeitos benéficos na estabilização ou até mesmo regressão das placas ateroscleróticas, independentemente da redução de c-LDL, atuando em diversos mecanismos celulares e moleculares. Estas ações são alguns dos efeitos pleiotrópicos das estatinas (Figura 4) (Sadowitz *et al.*, 2010).



**Figura 4 – Efeitos pleiotrópicos das estatinas na regressão e estabilização da placa aterosclerótica.** Diminuição dos efeitos pró-aterogénicos de lipoproteínas oxidadas, inibição da síntese de isoprenóides intermediários, diminuição dos níveis de proteína C reativa de alta sensibilidade e diminuição da ativação e agregação das plaquetas (LDLox - lipoproteínas oxidadas; hs-CRP- proteína C reativa de alta sensibilidade) (adaptada de Sadowitz *et al.*, 2010).

### Inibição da síntese de isoprenóides intermediários

As estatinas ao inibirem uma das etapas da síntese do melavonato, não diminuem apenas a síntese do colesterol, também bloqueiam a síntese de isoprenóides, nomeadamente o pirofosfato de geranylgeranyl (PFGG) e pirofosfato farnesil (PFF), importantes na estrutura



vascular (Anexo) (Sirtori, 2014). O PFF é necessário para a família Ras de pequenas proteínas G enquanto o PFGG é uma molécula importante para a família Rho e respectivas isoformas. Sem a intervenção destes isoprenóides nenhuma proteína desempenha a sua função e se encontra nos locais apropriados no interior da membrana celular. A família Ras e Rho são relevantes na migração das células musculares lisas, na sua proliferação e na regulação negativa da expressão da atividade do óxido nítrico sintetase endotelial. Assim, quando há uma diminuição de isoprenóides, inibe todos os processos pro-aterogénicos referidos e, conseqüentemente, protege contra a progressão da aterosclerose e hiperplasia dos tecidos (Sadowitz *et al.*, 2010).

#### Diminuição dos efeitos pró-aterogénicos de LDL oxidadas

Um dos primeiros eventos da aterogénese é a oxidação das LDL exercendo uma ação pró-aterogénica que promove a proliferação de macrófagos e, conseqüentemente, conduz à formação das células espumosas. Para além da citotoxicidade e diminuição da adesão que causam nas células endoteliais, ainda diminuem a atividade do óxido nítrico sintetase endotelial e aumentam a expressão dos recetores LOX-1 (Sadowitz *et al.*, 2010).

Estudos com macrófagos peritoneais de murganhos avaliaram o efeito das estatinas nestas células, verificando-se uma inibição da proliferação de macrófagos, através da inibição da proteína quinase ativa por mitogénio, conduzindo a uma diminuição das células espumosas. Também se verificou alterações no recetor LOX-1 com a administração das estatinas, nomeadamente a diminuição da sua expressão. Este é o principal recetor das LDL oxidadas, presente nas células endoteliais, nos macrófagos e nas células musculares lisas. Em condições fisiológicas, o LOX-1 é quase indetetável, mas é regulado positivamente após a exposição a vários estímulos pró-inflamatórios e pró-aterogénicos contribuindo para um desenvolvimento acelerado da aterosclerose, associado aumento da inflamação (Pirillo, 2013; Sadowitz *et al.*, 2010).

Assim, verifica-se que as estatinas ao diminuírem a proliferação de macrófagos e dos recetores LOX-1, dois dos efeitos pró-aterogénicos das LDL oxidadas, diminuem deste modo a progressão da aterosclerose (Pirillo, 2013; Sadowitz *et al.*, 2010).

#### Diminuição da ativação e agregação das plaquetas

O processo aterosclerótico também envolve um aumento de ativação e agregação plaquetária. As LDL promovem a agregação plaquetar por meio dos seus recetores na superfície das plaquetas formando aglomerados, podendo originar processos trombóticos.

Contudo, as estatinas desempenham um papel na diminuição da ativação plaquetar através da inibição da expressão de CD62 e CD63, que se encontram sobre-expressas quando as plaquetas estão ativadas, e ainda atuam na agregação plaquetar por diminuírem o *stress* oxidativo e o colesterol plaquetário e por reduzirem as ligações de LDL à superfície das plaquetas. Assim, contribuem para uma diminuição de eventos trombóticos, permitindo uma diminuição do risco cardiovascular (Sadowitz *et al.*, 2010).

#### Diminuição dos níveis da proteína C reativa

A proteína C reativa de alta sensibilidade (hs-CRP) é um dos biomarcadores de inflamação importante nas doenças cardiovasculares ateroscleróticas. Apresenta várias propriedades aterogénicas, como a indução do inibidor do ativador de plasminogénio, expressão aumentada de moléculas de adesão e diminuição da expressão de óxido nítrico sintetase endotelial. Vários estudos evidenciaram que as estatinas têm a capacidade de diminuir a hs-CRP inibindo todos estes processos pró-aterogénicos (Sadowitz *et al.*, 2010).

### **Efeitos secundários das estatinas**

#### Hepatotoxicidade

Durante muitos anos, danos hepáticos graves foram associados às estatinas. Quando surgiram, verificou-se entre 1 a 3% dos indivíduos apresentavam níveis de alanina aminotransferase (ALT) três vezes o limite superior de referência e rapidamente associou-se a efeitos nocivos no fígado. Presentemente, a hepatotoxicidade induzida por estatinas é um evento adverso raro e idiossincrático, após a evidência de vários estudos comparativos entre estatinas e placebo que não verificaram aumentos de hepatotoxicidade com a administração destes fármacos (Meurer and Cohen, 2020). Além do mais, a avaliação isolada de ALT não está associada a alterações histológicas ou a toxicidade hepática, uma vez que esta enzima não é exclusiva dos tecidos hepáticos, estando presente noutros órgãos e tecidos, nomeadamente no coração, nos rins e nos músculos. Desta forma, considerar a elevação de ALT como marcador de lesão hepática induzida por estatinas isoladamente é inadequado. Deve-se ter em conta outros marcadores, como aspartato aminotransferase, gama glutamil transferase, fosfatase alcalina e bilirrubina total para avaliação de um possível dano hepático para que posteriormente se possa avaliar se está relacionado ou não com a administração destes fármacos (Bader, 2010).

Porém, a administração de estatinas está associada a elevações leves nos níveis de enzimas hepáticas, principalmente no início da terapêutica, podendo ser apenas o resultado da redução do colesterol e não um efeito nocivo nos tecidos. Verifica-se uma incidência de 3 % de elevações reversíveis de ALT transitórias que são características de todos os fármacos antidislipídemicos, como os fibratos e o ácido nicotínico e não apenas das estatinas (Bader, 2010).

### Sintomas musculares

Sintomas musculares associados às estatinas são os mais prevalentes, correspondendo a 72% de todos os eventos adversos descritos e estudos observacionais estimam que 10 a 15% dos indivíduos desenvolvem efeitos colaterais a nível muscular, que variam entre mialgias leves a condições clínicas mais graves como a rabdomiólise (Ward *et al.*, 2019). A prevalência não é homogênea entre toda a classe, existindo maior risco de desenvolvimento com a administração de estatinas lipofílicas, devido à sua capacidade de difusão nas membranas celulares de forma não seletiva e/ou quando conjuntamente existem fármacos que inibem a via de metabolização das estatinas, aumentando os níveis plasmáticos destas últimas causando toxicidade muscular. Alguns relatórios evidenciam que 60% de sintomas musculares induzidos por estatinas são devidos a interações medicamentosas (Ward *et al.*, 2019).

Como visto anteriormente nos efeitos pleiotrópicos das estatinas, estas não diminuem apenas a síntese de colesterol como também inibem a síntese de produtos intermediários da via de síntese do melavonato. Nomeadamente, a síntese de isoprenóides importantes na isoprenilação de proteínas, podendo induzir apoptose das células musculares devido às alterações lipídicas nas membranas e na síntese de ubiquinona (COQ10) que participa nos processos de produção de energia, sendo que, a sua diminuição vai comprometer a função da cadeia respiratória mitocondrial e, conseqüentemente, produção de energia podendo conduzir a lesões musculares. Deste modo, a redução tanto de isoprenóides como COQ10 podem conduzir a efeitos adversos a nível muscular principalmente no início da terapêutica (Ward *et al.*, 2019).

A rabdomiólise é a condição mais grave dos sintomas musculares induzidos por estatinas, que pode conduzir à morte em situações extremas. Felizmente, a sua incidência é de 1 em 100000 doentes / ano quando induzida por estes fármacos (Bouitbir *et al.*, 2020; Ward *et al.*, 2019). Caracteriza-se por um ambiente necrótico das células musculares, sendo definida por uma elevação de creatinina quinase (CK) até cinquenta vezes o limite superior de referência isoladamente ou dez vezes o valor do limite superior de referência associado a

danos renais. Outros exames são necessários para o seu diagnóstico, como a determinação da mioglobina sérica, microglobinúria e determinação dos eletrólitos. Esta condição está associada à destruição das membranas do sarcolema, depleção de ATP, que consequentemente, aumenta o cálcio intracelular originando contração muscular persistente e ativação de enzimas proteolíticas dependentes de cálcio. O resultado é a destruição das membranas e libertação de substâncias intracelulares, nomeadamente potássio, mioglobina e CK para a corrente sanguínea (Cabral *et al.*, 2020).

As substâncias libertadas em elevadas concentrações, podem causar danos renais, nomeadamente a mioglobina que excede a capacidade de ligação às proteínas do plasma e pode acabar por precipitar no filtrado glomerular causando obstrução tubular, nefrotoxicidade direta e insuficiência renal aguda (Cabral *et al.*, 2020).

Assim, há necessidade, previamente ao início da terapêutica, de avaliar se o doente utiliza medicamentos que possam interferir no metabolismo das estatinas e determinar os níveis séricos da CK, tanto no início, uma vez que existem doentes com maior pré-disposição para miotoxicidade e sintomas musculares, como ao longo da sua administração para controlo da terapêutica (Cabral *et al.*, 2020).

### **Intolerância às estatinas**

Embora as estatinas sejam a base de tratamento para indivíduos com dislipidémias e risco cardiovascular associado, um subconjunto de doentes são intolerantes a estes fármacos, principalmente devido aos sintomas musculares descritos. Nestes casos, as alternativas disponíveis dentro da mesma classe farmacológica são a alteração para outra estatina, com propriedades farmacocinéticas diferentes, privilegiando estatinas hidrofílicas e que não utilizem a via de biotransformação CYP450 ou alterar a posologia, através da redução de dose ou alteração da administração para regimes não diários. No caso de estatinas com tempos de semivida longos (atorvastatina, rosuvastatina e sinvastatina), estudos demonstram que a administração não diária não interfere na eficácia do fármaco, pelo contrário, verifica-se melhor tolerabilidade do que em regimes diários, provavelmente devido ao facto de permitir a recuperação da toxicidade muscular como também aumentar a adesão terapêutica por parte do doente. Caso o doente mesmo assim desenvolva efeitos adversos ou a redução de c-LDL não proporciona os objetivos terapêuticos desejáveis, existe necessidade de utilizar outros fármacos com mecanismo de ação diferentes, como o caso da ezetimiba, fibratos e os inibidores da PCSK9 (Adhyaru and Jacobson, 2018).

## Ezetimiba

A ezetimiba é um inibidor da absorção do colesterol no intestino, adjuvante às medidas não farmacológicas e à terapêutica com estatinas. Tem como alvo terapêutico a proteína Niemann- Pick CI-Like I, localizada nas microvilosidades dos enterócitos, que intervêm na passagem de micelas no lúmen intestinal para os enterócitos. Deste modo, verifica-se uma redução de colesterol entregue no fígado, conduzindo a um aumento da expressão dos recetores LDL, permitindo uma diminuição de c-LDL na corrente sanguínea em cerca de 18%, bem como de TG e apo B em cerca de 5% a 15% respetivamente (Pollex *et al.*, 2008). São fármacos seguros, bem tolerados, que quando administrados conjuntamente com as estatinas apresentam um efeito sinérgico, uma vez que por um lado as estatinas atuam na diminuição da síntese do colesterol endógeno e por outro lado, a ezetimiba diminui a absorção de colesterol exógeno, assim sendo conduz uma redução adicional de c-LDL e a uma diminuição do risco cardiovascular (Pollex *et al.*, 2008).

## Fibratos

Os fibratos também utilizados no controlo das dislipidémias associadas à aterosclerose. Em ensaios clínicos verifica-se uma diminuição moderada nos TG, cerca de 20 a 50% e um aumento de c-HDL entre 14 a 20%. O seu mecanismo de ação baseia-se na ativação do recetor alfa ativados por proliferador de peroxissoma (PPAR-  $\alpha$ ) que é expresso no fígado, no rim e no coração, com funções de regulação no metabolismo lipídico (Tabela IV) (Okopień *et al.*, 2017; Pollex *et al.*, 2008)

**Tabela IV – Efeitos da ativação do PPAR— $\alpha$  pelos fibratos** (Okopień *et al.*, 2017).

<b>Fenofibratos</b>  ↓ <b>Ativação do PPAR-<math>\alpha</math></b>	✓ Aumento da síntese de apo A-I, Apo A-2 (presentes nas HDL).
	✓ Aumento da expressão de ABCA1, que participa ativamente na transferência de colesterol das células espumosas para as HDL.
	✓ Reduz a síntese apo C-III, inibidor da lipoproteína lipase, permitindo uma redução nos níveis de TG na corrente sanguínea.
	✓ Diminui o <i>stress</i> oxidativo e aumenta as propriedades antioxidantes das células.
	✓ Efeito antitrombótico.
	✓ Redução da inflamação sistémica (redução da proteína C-reativa).

Como se verifica na Tabela IV, os fibratos ao ativarem o PPAR- $\alpha$  têm efeitos benéficos não só na redução de lípidos, como nos processos ateroscleróticos, nomeadamente na

redução do *stress* oxidativo das células e diminuição de colesterol presentes nas células espumosas através do aumento da expressão do transportador ABCA1 (Okopień *et al.*, 2017).

Estes fármacos são apenas prescritos como tratamento de primeira linha em doentes com hipertrigliceridemia grave ou intolerância às estatinas. Em todas as outras situações clínicas são utilizados em combinação com outros fármacos, nomeadamente com as estatinas apresentando resultados benéficos, principalmente em indivíduos que para além de c-LDL elevado têm TG aumentados e / ou níveis baixos de c-HDL. Não se verifica um aumento de risco dos efeitos colaterais com a combinação de estatinas, à exceção do uso combinado do gemfibrozil, que aumenta a concentração sérica das mesmas e deste modo deve ser evitada a sua combinação (Pollex *et al.*, 2008).

### **Inibidores da PCSK9**

Os inibidores da PCSK9, alirocumab e o evolocumab, são anticorpos monoclonais, que contrariamente aos fármacos referidos anteriormente, são administrados por via subcutânea e a sua posologia varia numa administração de 2 a 4 semanas. Verifica-se uma redução de c-LDL em cerca de 60%, independentemente da terapêutica antilipídica já instituída, para além da redução de CT (38%), de apo B (50%) e da Lp (a) (28%) (Fontes-Carvalho *et al.*, 2019).

Relativamente ao seu mecanismo de ação, estes anticorpos monoclonais atuam através da ligação à proteína responsável pela degradação dos recetores LDL, a PCSK9. Dado que, na superfície dos hepatócitos, os recetores LDL à medida que se ligam ao c-LDL presente na corrente sanguínea formam um complexo e são internalizados em endossomas para o interior dos hepatócitos. Posteriormente, estes recetores recirculam para a superfície do hepatócito, ocorrendo reciclagem dos mesmos, cerca de 150 vezes. Quando a PCSK9 se liga ao recetor LDL, a reciclagem deste fica comprometida, uma vez que ocorre a sua internalização e, seguidamente, a sua destruição nos lisossomas. Desta forma, estes anticorpos monoclonais ligam-se à PCSK9 impedindo-a de se ligar ao recetor LDL, aumentando deste modo o número de recetores na superfície dos hepatócitos e, conseqüentemente, conduzir à diminuição de c-LDL na corrente sanguínea (Fontes-Carvalho *et al.*, 2019).

Além do papel da PCSK9 na regulação dos recetores LDL nos hepatócitos, a sua expressão ocorre noutros locais, nomeadamente nas células endoteliais, células musculares lisas, e ainda com menor expressão, nos macrófagos. Nestes locais a PCSK9 apresenta um papel pro-aterogénico na progressão da aterosclerose, nomeadamente na ativação dos recetores LOX-1 e na inibição do transportador ABCA1, este que desempenha uma função

importante no efluxo do colesterol presente nos macrófagos. Assim, a utilização dos inibidores da PCSK9 para além da redução dos parâmetros lipídicos, apresenta mecanismos paralelos, que inibem a progressão da aterosclerose, diminuindo o risco cardiovascular (Ruscica *et al.*, 2019). Podem ser usados como adjuvantes da terapêutica não farmacológica, como complemento à terapêutica com estatinas em doentes com elevado risco cardiovascular e em monoterapia quando se verifique intolerância às estatinas (Lin *et al.*, 2018).

### **Novas abordagens terapêuticas**

Para além destas alternativas, nos últimos anos existiram avanços notórios no estudo dos lípidos e da aterosclerose, permitindo a descoberta de novos alvos terapêuticos para além da redução de c-LDL, como a PCSK9 e a Lp (a) (Ruotsalainen *et al.*, 2021).

A terapêutica com RNA de interferência (RNAi) contra a PCSK9 é uma das novas terapias direcionadas para a redução de lípidos e redução do risco de doenças cardiovasculares, baseada no silenciamento da expressão do gene desta proteína. O inclisiran, recentemente aprovado pela Agência Europeia do Medicamento, é um ácido ribonucleico de pequena interferência, de dupla cadeia, que exerce a sua ação nos hepatócitos, induzindo a clivagem catalítica do RNA mensageiro correspondente à PCSK9. Assim, reduz a degradação dos recetores LDL promovendo a sua reciclagem e aumento da captação de c-LDL presente na corrente sanguínea. Para além de diminuir o c-LDL, a redução de PCSK9 está associada a uma diminuição da expressão de quimiocinas vasculares, adesão de moléculas e todos os outros mecanismos referidos anteriormente nos inibidores da PCSK9, atuando deste modo na estabilização e regressão das placas ateroscleróticas. Este fármaco tem a vantagem de ser administrado com bastante menos frequência relativamente a todos os mencionados anteriormente, sendo que após o início do tratamento a próxima administração ocorre três meses depois e posteriormente a cada seis meses, contribuindo para uma elevada taxa de adesão por parte do doente (Ruotsalainen *et al.*, 2021). Baseado também na terapêutica com RNA de interferência, o olpasiran é um fármaco que atualmente encontra-se em ensaios de fase I e fase II, que tem como alvo terapêutico a Lp (a), mostrando resultados bastante promissores na sua diminuição, entre 80 a 94% (Ruotsalainen *et al.*, 2021).

Para além destes fármacos recentemente aprovados e em fases de estudos, existem outros como o ácido bempedóico, que inibe a adenosina trifosfato citrato liase, aprovado em 2020, os anticorpos monoclonais direcionados para ANGPTL3 e ANGPTL4, que se encontram em estudos de fase I e que induzem a lipoproteína lípase reduzindo desta forma as

lipoproteínas ricas em TG, entre outros fármacos que têm evidenciado resultados bastante promissores (Ruscica *et al.*, 2020).

Assim, estas novas abordagens com mecanismos de ação distintos têm mostrado resultados promissores e duradouros no controlo lipídico como no risco cardiovascular, uma vez que permitirem controlar parâmetros lipídicos que até recentemente não eram controlados dado à falta de fármacos que atuassem nestes alvos, como o caso da Lp (a). Deste modo, conjugados com fármacos amplamente utilizados, como as estatinas, atuam sinergicamente através de um controlo mais efetivo que permite uma redução do risco cardiovascular e, conseqüentemente, diminuição de eventos cardiovasculares fatais (Ruotsalainen *et al.*, 2021).

## **PAPEL DO FARMACÊUTICO**

O farmacêutico por ser um dos profissionais de saúde mais próximos da população tem um papel fulcral na sua saúde, com contribuições que permitem melhorar a ação das terapêuticas farmacológicas, desde otimização da farmacoterapia, gerenciar efeitos adversos dos fármacos, identificar e implementar estratégias de adesão terapêutica e educar a população em saúde. Desde modo, avaliando a terapêutica antilipidémica, as estatinas são os fármacos mais utilizados, mas têm baixa adesão terapêutica, como comprovado num estudo que envolveu cerca de três milhões de idosos em que a adesão foi de 59,7%, sendo que esta percentagem diminui em indivíduos com mais de 75 anos, existe uma necessidade emergente de intervenção na adesão terapêutica do doente, à qual o farmacêutico pode desempenhar um papel chave (Dixon *et al.*, 2020; Ruscica *et al.*, 2018). A sua relevância foi demonstrada numa revisão sistémica em 2016, que concluiu que as intervenções farmacêuticas melhoram a adesão a terapias antilipidémicas e permitiram uma redução adicional dos níveis de c-LDL e, conseqüentemente, uma redução do risco cardiovascular. Desta forma, políticas de intervenção farmacêutica em doentes com risco cardiovascular associado devem ser implementadas uma vez que a sua ação resulta em benefícios notórios para o doente (Dixon *et al.*, 2020).



## CONCLUSÃO

A escolha deste tema surgiu na sequência da problemática das doenças cardiovasculares ateroscleróticas serem a principal causa de mortalidade em todo o mundo e verificar uma enorme quantidade de prescrições médicas de estatinas tanto durante o estágio em farmácia comunitária como em contexto hospitalar. Assim, ao longo da revisão bibliográfica desta temática, melhorei os conhecimentos acerca dos fatores de incidência das doenças cardiovasculares e comprovei que a eficácia das estatinas permitem uma redução de c-LDL significativa, para além dos efeitos pleiotrópicos que têm sido associados, entre os quais na estabilização e regressão das placas ateroscleróticas, reduzindo a mortalidade e morbilidade associadas às doenças cardiovasculares ateroscleróticas. Contudo, por vezes a redução de c-LDL não é suficiente em monoterapia ou há intolerância a esta classe farmacológica sendo necessário adicionar ou substituir por fármacos com mecanismos de ação diferentes.

Nos últimos anos tem existido uma investigação intensiva nos mecanismos patológicos da aterosclerose e nas alterações do metabolismo lipídico que têm possibilitado encontrar novos alvos terapêuticos e o desenvolvimento de fármacos inovadores com resultados bastante promissores bem como uma atualização de metodologias e técnicas de determinação do perfil lipídico que permitem uma caracterização mais robusta do risco cardiovascular do indivíduo comparado com as determinações do perfil lipídico padrão utilizadas na prática clínica. Deste modo, devem ser incluídas de forma rotineira uma vez que permitem adaptar as terapêuticas e direcioná-las consoante as características do doente, para além de serem biomarcadores importante na avaliação da eficácia dessas mesmas terapêuticas.

Assim, o farmacêutico sendo um profissional de saúde privilegiado por um contacto próximo da população, desempenha um papel crucial em alertar os doentes para a prevenção de doenças cardiovasculares, participar e criar rastreios uma vez que são um meio eficaz de detetar doenças precocemente. Por outro lado, pode contribuir para a adesão à terapêutica, gestão de efeitos adversos e tem ainda a possibilidade de otimizar a farmacoterapia dos doentes, sendo deste modo um elemento fundamental nos sistemas de saúde nas doenças cardiovasculares ateroscleróticas. A necessidade de equipas multifatoriais tanto nos hospitais como nos cuidados de saúde primários, implica que os farmacêuticos estejam incluídos e onde desempenham cada vez mais um papel chave no acompanhamento e aconselhamento ao doente.

## **BIBLIOGRAFIA**

- Adhyaru, B. B., Jacobson, T. A., 2018. Safety and efficacy of statin therapy. *Nature Reviews Cardiology*, 15(12), 757–769.
- Almeida, S. O., Budoff, M., 2019. Effect of statins on atherosclerotic plaque. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 29(8), 451–455.
- Associação Nacional das Farmácias, 2013. Análise de Mercado das Estatinas. *Infarmed*, 19, 1-17.
- Aziz, M., 2016. Pathogenesis of Atherosclerosis A Review Pathophysiology. *Medical & Clinical Reviews*, 2(3), 1–6.
- Bader, T., 2010. The myth of statin-induced hepatotoxicity. *American Journal of Gastroenterology*, 105(5), 978–980.
- Bouitbir, J., Sanvee, G. M., Panajatovic, M. V., Singh, F., Krähenbühl, S., 2020. Mechanisms of statin-associated skeletal muscle-associated symptoms. *Pharmacological Research*, 154(1), 1-12.
- Budoff, M., 2016. Triglycerides and triglyceride-rich lipoproteins in the causal pathway of cardiovascular disease. *American Journal of Cardiology*. 118(1), 138–145.
- Cabral, B. M. I., Edding, S. N., Portocarrero, J. P., Lerma, E. V., 2020. Rhabdomyolysis. *Disease-a-Month*, 1-18.
- Carr, S. S., Hooper, A. J., Sullivan, D. R., Burnett, J. R., 2019. Non-HDL-cholesterol and apolipoprotein B compared with LDL-cholesterol in atherosclerotic cardiovascular disease risk assessment. *Pathology*, 51(2), 148–154.
- Castro Cabezas, M., Burggraaf, B., Klop, B., 2018. Dyslipidemias in clinical practice. *Clinica Chimica Acta*, 487(September), 117–125.
- Cegla, J., France, M., Marcovina, S. M., Neely, R. D. G., 2021. Lp(a): When and how to measure it. *Annals of Clinical Biochemistry*, 58(1), 16–21.
- Cerqueira, N. M. F. S. A., Oliveira, E. F., Gesto, D. S., Santos-Martins, D., Moreira, C., Moorthy, H. N., Ramos, M. J., Fernandes, P. A., 2016. Cholesterol Biosynthesis: A Mechanistic Overview. *Biochemistry*, 55(39), 5483–5506.
- Cicero, A. F. G., Landolfo, M., Ventura, F., Borghi, C., 2019. Current pharmacotherapeutic options for primary dyslipidemia in adults. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 20(10), 1277–1288.

- Dixon, D. L., Khaddage, S., Bhagat, S., Koenig, R. A., Salgado, T. M., Baker, W. L., 2020. Effect of pharmacist interventions on reducing low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Lipidology*, 14(3), 282-292
- Feingold KR. Introduction to Lipids and Lipoproteins. [Updated 2021 Jan 19]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000, pp. 1-38.
- Fontes-Carvalho, R., Marques Silva, P., Rodrigues, E., Araújo, F., Gavina, C., Ferreira, J., Morais, J., 2019. Practical guide for the use of PCSK9 inhibitors in Portugal. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 38(6), 391–405.
- Frostegård, J., 2013. Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease. *BMC Medicine*, 11(1), 1-13.
- Helkin, A., Stein, J. J., Lin, S., Siddiqui, S., Maier, K. G., Gahtan, V., 2016. Dyslipidemia Part I - Review of Lipid Metabolism and Vascular Cell Physiology. *Vascular and Endovascular Surgery*, 50(2), 107–118.
- Infarmed, 2020. Meio ambulatório – Monitorização de consumo de medicamentos. (Acedido a 22 de abril de 2021). Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/3653922/novembro/c5232dc3-cbc3-ed28-c09c-1a08ced76662?version=1.0>
- Insull, W., 2009. The Pathology of Atherosclerosis: Plaque Development and Plaque Responses to Medical Treatment. *American Journal of Medicine*, 122(1 SUPPL.), S3–S14.
- Kontush, A., 2020. HDL and Reverse Remnant-Cholesterol Transport (RRT): Relevance to Cardiovascular Disease. *Trends in Molecular Medicine*, 26(12), 1086–1100.
- Langlois, M. R., Nordestgaard, B. G., 2018. Which Lipids Should Be Analyzed for Diagnostic Workup and Follow-up of Patients with Hyperlipidemias? *Current Cardiology Reports*, 20(10), 1-10.
- Langsted, A., Nordestgaard, B. G., 2019. Nonfasting versus fasting lipid profile for cardiovascular risk prediction. *Pathology*, 51(2), 131–141.
- Libby, P., Buring, J. E., Badimon, L., Hansson, G. K., Deanfield, J., Bittencourt, M. S., Tokgözoğlu, L., Lewis, E. F., 2019. Atherosclerosis. *Nature Reviews Disease Primers*, 5(1), 1–18.
- Lin, X. L., Xiao, L. Le, Tang, Z. H., Jiang, Z. S., Liu, M. H., 2018. Role of PCSK9 in lipid metabolism and atherosclerosis. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 104(12), 36–44.
- Mach, F., Baigent, C., Catapano, A. L., Koskina, K. C., Casula, M., Badimon, L., Chapman, M. J.,

- De Backer, G. G., Delgado, V., Ference, B. A., Graham, I. M., Halliday, A., Landmesser, U., Mihaylova, B., Pedersen, T. R., Riccardi, G., Richter, D. J., Sabatine, M. S., Taskinen, M. R., ... Patel, R. S., 2019. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*, 1(41), 140–205.
- Malloy M.J., Kane J.P., 2018. Agents Used in Dyslipidemia. In: *Basic and Clinical Pharmacology*, Hatzung BG (Eds), 14<sup>th</sup> ed., McGraw-Hill Education, New York, pp.626-641
- Marques Da Silva, P., Silva, J. M., Gil, V. M., 2002. Prevenção cardiovascular: Recomendações para a abordagem do risco vascular associado às dislipidemias: Recomendações da sociedade portuguesa de cardiologia. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 21(10), 1201–1209.
- Meurer, L., Cohen, S. M., 2020. Drug-Induced Liver Injury from Statins. *Clinics in Liver Disease*, 24(1), 107–119.
- Moroni, F., Ammirati, E., Norata, G. D., Magnoni, M., Camici, P. G., 2019. The role of monocytes and macrophages in human atherosclerosis, plaque neoangiogenesis, and atherothrombosis. *Mediators of Inflammation*, 2019, 1-8.
- Neuvonen, P. J., Backman, J. T., and Niemi, M., 2008. Pharmacokinetic comparison of the potential over-the-counter statins simvastatin, lovastatin, fluvastatin and pravastatin. *Clinical Pharmacokinetics*, 47(7), 463–474.
- Nicholls, S. J., Nelson, A. J., 2019. HDL and cardiovascular disease. *Pathology*, 51(2), 142–147.
- Nordestgaard, B. G., 2017. A Test in Context: Lipid Profile, Fasting Versus Nonfasting. *Journal of the American College of Cardiology*, 70(13), 1637–1646.
- Nordestgaard, B. G., Langsted, A., Mora, S., Kolovou, G., Baum, H., Bruckert, E., Watts, G. F., Sypniewska, G., Wiklund, O., Borén, J., Chapman, M. J., Cobbaert, C., Descamps, O. S., Von Eckardstein, A., Kamstrup, P. R., Pulkki, K., Kronenberg, F., Remaley, A. T., Rifai, N., ... Langlois, M., 2016. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: Clinical and Laboratory implications including flagging at desirable concentration cutpoints-A joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federat. *Clinical Chemistry*, 62(7), 930–946.
- Okopień, B., Buldak, L., Bóldys, A., 2017. Fibrates in the management of atherogenic dyslipidemia. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 15(12), 913–921.
- Ouimet, M., Barrett, T. J., Fisher, E. A., 2019. HDL and reverse cholesterol transport: Basic mechanisms and their roles in vascular health and disease. *Circulation Research*, 124(10), 1505–1518.

- Pirillo, A., 2013. LOX-1, OxLDL, and Atherosclerosis. *Mediators of Inflammation*, 2013(3), 1-8.
- Pollex, R. L., Joy, T. R., Hegele, R. A., 2008. Emerging antidiabetic drugs. *Expert Opinion on Emerging Drugs*, 13(2), 363–381.
- Rang, H., Ritter, J., Flower, R., Henderson, G., Dale, M., 2016. Rang and Dale's pharmacology. 8 th Edition Churchill Livingstone, pp. 680-690.
- Ruotsalainen, A., Mäkinen, P., & Ylä-herttua, S., 2021. Novel RNAi-Based Therapies for Atherosclerosis. *Current Atherosclerosis Reports*, 23(45), 1-6.
- Ruscica, M., Macchi, C., Pavanello, C., Corsini, A., Sahebkar, A., Sirtori, C. R., 2018. Appropriateness of statin prescription in the elderly. *European Journal of Internal Medicine*, 50(January), 33–40.
- Ruscica, Massimiliano, Tokgozoğlu, L., Corsini, A., Sirtori, C. R., 2019. PCSK9 inhibition and inflammation: A narrative review. *Atherosclerosis*, 288(July), 146–155.
- Ruscica, Massimiliano, Zimetti, F., Adorni, M. P., Sirtori, C. R., Lupo, M. G., Ferri, N., 2020. Pharmacological aspects of ANGPTL3 and ANGPTL4 inhibitors: New therapeutic approaches for the treatment of atherogenic dyslipidemia. *Pharmacological Research*, 153(December 2019), 1-7.
- Sadowitz, B., Maier, K. G., Gahtan, V., 2010. Basic science review: Statin therapy-part I: The pleiotropic effects of statins in cardiovascular disease. *Vascular and Endovascular Surgery*, 44(4), 241–251.
- Sandesara, P. B., Virani, S. S., Fazio, S., Shapiro, M. D., 2019. The forgotten lipids: Triglycerides, remnant cholesterol, and atherosclerotic cardiovascular disease risk. *Endocrine Reviews*, 40(2), 537–557.
- Schachter, M., 2005. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: An update. *Fundamental and Clinical Pharmacology*, 19(1), 117–125.
- Shepherd, J., 2001. The role of the exogenous pathway in hypercholesterolaemia. *European Heart Journal*, 3(E), 1-4.
- Silva, J., 2000. Colesterol, Lípidos e Doença Vascular 1ª Edição. Lidel – edições e técnicas, pp.17-34.
- Sirtori, C. R., 2014. The pharmacology of statins. *Pharmacological Research*, 88, 3–11.
- Soppert, J., Lehrke, M., Marx, N., Jankowski, J., Noels, H., 2020. Lipoproteins and lipids in

- cardiovascular disease: from mechanistic insights to therapeutic targeting. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 159, 4–33.
- Tomkin, G. H., Owens, D., 2012. The chylomicron: Relationship to atherosclerosis. *International Journal of Vascular Medicine*, 8(7), 1-8.
- Tonkin, A., Byrnes, A., 2014. Treatment of dyslipidemia. *F1000Prime Reports*, 6(February), 1–10.
- Trajkovska, K. T., Topuzovska, S., 2017. High-density lipoprotein metabolism and reverse cholesterol transport: Strategies for raising HDL cholesterol. *Anatolian Journal of Cardiology*, 18(2), 149–154.
- Vasquez, N., Joshi, P. H., 2019. Lp(a): Addressing a Target for Cardiovascular Disease Prevention. *Current Cardiology Reports*, 21(9), 1–7.
- Walldius, G., Jungner, I., 2006. The apoB/apoA-I ratio: A strong, new risk factor for cardiovascular disease and a target for lipid-lowering therapy - A review of the evidence. *Journal of Internal Medicine*, 259(5), 493–519.
- Ward, N. C., Watts, G. F., Eckel, R. H., 2019. Statin Toxicity: Mechanistic Insights and Clinical Implications. *Circulation Research*, 124(2), 328–350.
- Who Health Organization. The top 10 causes of death. Acedido a 23 de Março de 2021. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
- Wu, M. F., Xu, K. Z., Guo, Y. G., Yu, J., Wu, Y., Lin, L. M., 2019. Lipoprotein(a) and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Current Understanding and Future Perspectives. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 33(6), 739–748.
- Xiao, C., Stahel, P., Lewis, G. F., 2019. Regulation of Chylomicron Secretion: Focus on Post-Assembly Mechanisms. *Cmgh*, 7(3), 487–501.
- Zodda, D., Giammona, R., and Schifilliti, S., 2018. Treatment Strategy for Dyslipidemia in Cardiovascular Disease Prevention: Focus on Old and New Drugs. *Pharmacy*, 6(1), 1-12.

## ANEXO

### Anexo – Inibição da HMG-CoA redutase pelas estatinas (Sirtori, 2014)

