



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Lara Sofia Gomes Rodrigues

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Estatinas e Diabetes: *friends or foes*” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Ana Patrícia David, da Professora Cláudia Furtado e da Professora Doutora Sónia Santos apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2019



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Lara Sofia Gomes Rodrigues

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Estatinas e Diabetes: *friends or foes*” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Ana Patrícia David, da Professora Cláudia Furtado e da Professora Doutora Sónia Santos e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2019

Eu, Lara Sofia Gomes Rodrigues, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2014211320, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Estatinas e Diabetes: *friends or foes*” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricula.

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 estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 2 de setembro de 2019

Lara Sofia Gomes Rodrigues

(Lara Sofia Gomes Rodrigues)

## **Agradecimentos**

Ao longo deste percurso académico, que rapidamente está a chegar ao fim, muitos foram aqueles que estiveram presentes e que contribuíram de forma muito positiva para que pudesse concluir esta fase com um sentimento de objetivo cumprido e com muita saudade.

Assim, é com muita alegria que expresso os meus sinceros agradecimentos:

Aos meus pais e à minha irmã por todo o amor e apoio ao longo não só destes 5 anos, mas durante toda a minha vida e por sempre acreditarem nas minhas capacidades.

À restante família por partilhar comigo todas as etapas ultrapassadas, tendo sempre uma palavra de incentivo.

Aos amigos de muitos anos, por todo o carinho e por nunca deixarem que a distância de estudar em cidades diferentes afetasse a nossa amizade.

Aos amigos que Coimbra me deu a conhecer, por todas as experiências vividas que sempre guardarei no coração.

A todos os Professores da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra pelo empenho ao transmitir os mais diversos conhecimentos.

À Professora Doutora Sónia Santos por todos os conselhos e orientações ao longo da realização da monografia.

À Farmácia Nazareth, em especial à Dra Ana Patrícia David, por todo o apoio e por todos os ensinamentos partilhados durante esta nova etapa académica, tornando-a numa experiência muito enriquecedora.

Ao INFARMED, I.P. e a toda a equipa da Direção de Avaliação das Tecnologias de Saúde, em especial à Professora Cláudia Furtado e farmacêutica Sara Couto pela oportunidade de aprendizagem e pela disponibilidade constante na partilha de conhecimentos.

E, por último, a Coimbra, a cidade que me recebeu de braços abertos e que me faz considerá-la uma segunda casa!

## Resumo

No âmbito da unidade curricular Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, o presente documento apresenta, sob a forma de uma análise SWOT (Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades e Ameaças), o relatório de estágio em Farmácia Comunitária, realizado na Farmácia Nazareth, em Coimbra, com início a 7 de janeiro e término a 29 de abril de 2019, sob orientação da Dra. Ana Patrícia David e o relatório de estágio na Direção de Avaliação de Tecnologias de Saúde (DATS) do INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P., em Lisboa, com início a 7 de maio e término a 31 de julho de 2019, sob orientação da Professora Cláudia Furtado e farmacêutica Sara Couto. Este documento inclui ainda a monografia intitulada “Estatinas e Diabetes: *friends ou foes*”.

As estatinas são fármacos inibidores da redutase da HMG-CoA, reduzindo os valores de colesterol LDL e com poucos efeitos adversos associados. De facto, estes fármacos são uma mais-valia nos doentes que sofrem de doenças cardiovasculares, reduzindo o risco de morbilidade e mortalidade, o que levou conseqüentemente ao seu uso indiscriminado por todo o mundo. Contudo, ao longo dos últimos anos, têm surgido novas informações sobre a associação entre a toma destes fármacos e o desenvolvimento de *Diabetes Mellitus*. Vários estudos observacionais foram realizados para averiguar esta associação e também alguns estudos *in vitro*, de modo a descobrir os mecanismos de ação que se desencadeiam com a toma da estatina, que podem levar ao desenvolvimento de diabetes. Assim, a presente monografia foca o papel das estatinas na *Diabetes Mellitus*, contrabalanço os seus efeitos positivos e negativos nos doentes que sofrem desta patologia e os seus mecanismos de ação, incluindo ainda uma contextualização inicial sobre os fármacos em questão.

**Palavras-chave:** estatinas, colesterol, inflamação, *diabetes mellitus*, insulina.

## **Abstract**

Within the scope of the unit of Curricular Internship of the Integrated Master's degree in Pharmaceutical Sciences of the Faculty of Pharmacy of the University of Coimbra, this document presents, in the form of a SWOT analysis (Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats), the internship report in Community Pharmacy, performed at Farmácia Nazareth, in Coimbra, from 7<sup>th</sup> of January to 29<sup>th</sup> of April 2019, under the guidance of Dr. Ana Patrícia David and the internship report at the Health Technology Assessment Department of INFARMED - National Authority of Medicines and Health Products, I.P, in Lisbon, from 7<sup>th</sup> of May to 31<sup>st</sup> of July 2019, under guidance of Professor Cláudia Furtado and pharmacist Sara Couto. This document also includes the monography entitled "Statins and Diabetes: friends or foes".

Statins are HMG-CoA reductase inhibitors, which reduce the levels of LDL cholesterol with few side effects. Indeed, these drugs are very beneficial for people who suffer from cardiovascular diseases, by reducing the morbidity and mortality risk, which consequently led to its indiscriminate use all over the world. However, over the past few years, new information has arisen about the association between these drugs and the development of diabetes mellitus. Several observational studies have been conducted to investigate this association and also some in vitro studies, in order to discover the mechanisms of action that are triggered by statins and can lead to the development of diabetes. Thus, this monography focuses on the role of statins in diabetes mellitus, counterbalancing its positive and negative effects on patients with this disease and their mechanisms of action, including an initial contextualization of this drugs.

**Keywords:** statins, cholesterol, inflammation, diabetes mellitus, insulin.

# Índice

## Parte I - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Abreviaturas.....	9
Introdução.....	10
Análise SWOT .....	11
I. PONTOS FORTES.....	11
• Equipa .....	11
• Aprendizagem e integração de conhecimentos .....	11
▪ Sifarma 2000®.....	11
▪ Relevância do <i>backoffice</i> .....	12
a) Recepção de encomendas e armazenamento .....	12
b) Controlo dos prazos de validade e devoluções .....	13
c) Revisão do receituário e faturação.....	13
▪ Projeto piloto do Sifarma .....	14
▪ Medição de parâmetros bioquímicos .....	15
▪ Verificação das temperaturas .....	15
▪ Preparações extemporâneas .....	16
▪ Preparação de montras .....	16
▪ Atendimento.....	17
2. PONTOS FRACOS .....	19
• Medicamentos manipulados .....	19
• Dermocosmética.....	19
• Nomes comerciais dos medicamentos .....	20
3. OPORTUNIDADES.....	20
• Envolvente da Farmácia.....	20
• Medicamentos não sujeitos a receita médica de dispensa exclusiva em farmácia .....	21
• Formações.....	21
4. AMEAÇAS.....	22
• Farmácias próximas e Parafarmácias.....	22
• Recolha de medicamentos .....	22
• Medicamentos temporariamente esgotados.....	23
Conclusão .....	24

Anexos .....	25
Bibliografia.....	26

## **Parte II - Relatório de Estágio na Direção de Avaliação das Tecnologias de Saúde (DATS) do INFARMED, I.P.**

Abreviaturas.....	28
Introdução.....	29
Análise SWOT .....	30
1. PONTOS FORTES.....	30
• Equipa .....	30
• Plano de Integração .....	30
• Tarefas desempenhadas .....	30
• Reuniões de farmacêuticos .....	31
2. PONTOS FRACOS .....	32
• Autonomia.....	32
• Conteúdos não incluídos no plano de estudos do MICF .....	32
3. OPORTUNIDADES.....	33
• Reuniões Plenárias da CAM .....	33
• Conhecimento das saídas profissionais.....	33
• Visita ao Laboratório do INFARMED, I.P. ....	33
4. AMEAÇAS.....	34
• Pressão externa no cumprimento dos objetivos.....	34
Conclusão .....	35
Bibliografia.....	36

## **Parte III - Monografia intitulada “Estatinas e Diabetes: *friends or foes*”**

Abreviaturas.....	38
Introdução.....	40
I. Estatinas .....	41
I.1 Caracterização.....	41
I.2 Mecanismo de ação .....	44
I.3 Efeitos Adversos.....	45
I.4 Efeitos pleiotrópicos .....	46



a)	Efeito na função do endotélio vascular .....	46
b)	Efeito na ativação de plaquetas .....	47
c)	Efeito na proliferação de células do músculo liso vascular .....	47
d)	Efeito no processo inflamatório .....	47
2.	<i>Diabetes Mellitus</i> Tipo 2 e Inflamação .....	49
2.1	DMT2, Inflamação e Estatinas .....	51
2.2	Estatinas e as complicações associadas à DMT2 .....	53
3.	Estatinas e o desenvolvimento de <i>Diabetes Mellitus</i> .....	55
3.1	Estudos observacionais e meta-análises .....	55
3.2	Mecanismo de ação do desenvolvimento de diabetes pelas estatinas .....	61
Insulinorresistência .....	61	
Disfunção das células $\beta$ pancreáticas .....	64	
	Implicações Clínicas/Conclusão .....	67
	Bibliografia .....	68

## Índice de Ilustrações

<b>Figura 1:</b> Estreitamento de um vaso sanguíneo arterial devido à formação de uma placa aterosclerótica, obstruindo a passagem do fluxo sanguíneo. ....	42
<b>Figura 2:</b> Via de síntese do colesterol. ....	45
<b>Figura 3:</b> Relação entre os marcadores inflamatórios, a disfunção endotelial e o desenvolvimento de <i>Diabetes Mellitus</i> Tipo 2 (DMT2), nos diferentes órgãos e tecidos do corpo. ....	51
<b>Figura 4:</b> Efeitos celulares das estatinas, dependentes dos compostos terpenóides derivados da via de síntese do colesterol. ....	52
<b>Figura 5:</b> Potenciais locais de ação das estatinas nas vias de sinalização da insulina, a partir de estudos <i>in vitro</i> . ....	63
<b>Figura 6:</b> Potenciais locais de ação das estatinas nas células $\beta$ pancreáticas, a partir de estudos <i>in vitro</i> . ....	65
<b>Tabela 1:</b> Caracterização das várias estatinas aprovadas em Portugal. ....	43
<b>Tabela 2:</b> Alguns estudos que relacionam a toma de estatinas com o desenvolvimento de NODM. ....	57
<b>Tabela 3:</b> Algumas meta-análises que relacionam a toma de estatinas com o desenvolvimento de NODM. ....	60

# **Parte I**

## **Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária**

## **Abreviaturas**

**ANF** - Associação Nacional das Farmácia

**DCI** - Denominação Comum Internacional

**INFARMED, I.P.** - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

**IVA** - Imposto sobre o Valor Acrescentado

**MG** - Medicamentos Genéricos

**MICF** - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**MNRM** - Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

**MNSRM-EF** - Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de Dispensa Exclusiva em Farmácia

**MSRM** - Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

**SNS** - Sistema Nacional de Saúde

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

## Introdução

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra possibilita a formação de farmacêuticos qualificados e capacitados de exercer a sua atividade profissional em várias áreas da saúde, em especial, farmácia comunitária, uma das principais vertentes da profissão. Enquanto a componente letiva do MICF permite o enriquecimento com inúmeros conhecimentos técnico-científicos inerentes ao medicamento e às ciências da saúde, a última unidade curricular, denominada “Estágio Curricular”, proporciona um contacto mais próximo com o mundo do trabalho, fazendo uma ponte essencial entre a vida académica e a vida profissional.

Neste sentido, foi com grande entusiasmo que dia 7 de janeiro de 2019 iniciei o meu estágio na Farmácia Nazareth, uma farmácia com 204 anos de história e que recentemente mudou de localização na cidade de Coimbra, estando agora sediada na Avenida Dom Afonso Henriques. O meu estágio, com duração de 4 meses, teve sempre a coordenação e apoio incansável da Dra. Ana Patrícia David, a Farmacêutica Substituta.

O presente relatório descreve esta experiência e assume a forma de uma análise SWOT que permite fazer um balanço de todo o estágio, focando de modo crítico os pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças em relação à integração da aprendizagem teórica em contexto profissional. Deste modo, são enumeradas atividades e conhecimentos adquiridos durante o estágio assim como as dificuldades sentidas e ultrapassadas, citando alguns exemplos práticos.

# Análise SWOT

## I. PONTOS FORTES

- **Equipa**

No início do estágio, tal como era de prever, a ansiedade era grande e as expectativas altas, contrabalançando com todos os receios que também acompanham esta etapa final da vida académica que consiste na aplicação dos 5 anos de aprendizagem no contexto da vida profissional. A receção por todos os membros da equipa fez com que se criasse um ótimo ambiente de aprendizagem, dando liberdade para colocar as minhas dúvidas e prestando sempre o apoio e ajuda que necessitei. A equipa é constituída pelo Dr. Pedro Amaro (Diretor Técnico), a Dra. Ana Patrícia David (Farmacêutica Substituta), o Sr. António Craveiro (Técnico Auxiliar de Farmácia) e o Sr. Rui Fonseca (Técnico Auxiliar de Farmácia).

No seu conjunto toda a equipa me transmitiu muitos conhecimentos práticos nas diversas áreas abrangidas pela Farmácia Comunitária, tendo sido sem dúvida um enriquecimento tanto a nível profissional como pessoal. Ao longo de todo o estágio houve o incentivo à exposição das minhas ideias, em especial pela Dra. Ana Patrícia, que sempre me colocou à vontade para partilhar as minhas sugestões.

- **Aprendizagem e integração de conhecimentos**

- **Sifarma 2000®**

O Sifarma 2000® é o programa informático utilizado nesta farmácia que permite a gestão de todos os produtos desde a sua entrada até à sua saída, uma vez que apresenta inúmeras funções essenciais à própria gestão da farmácia. As várias funcionalidades que podem ser realizadas são: atendimento, gestão e receção de encomendas, gestão de produtos e stocks (mínimo e máximo), gestão de clientes, faturação do receituário, entre outras funções indispensáveis para um bom funcionamento diário da farmácia.

Quanto à funcionalidade do atendimento, este está bastante direcionado para o utente, incluindo diversas informações científicas sobre o medicamento que se está a dispensar, tais como possíveis interações e alertas importantes que devemos informar. Tudo isto representa uma mais-valia na adaptação ao ambiente profissional, uma vez que garante um atendimento mais eficiente e completo para além de permitir o esclarecimento de dúvidas pontuais que possam surgir.

No dia 9 de fevereiro de 2019 começou a ser implementada a Diretiva 2011/62/eu dos Medicamentos Falsificados que obriga a desativação de um novo código *datamatrix* nos MSRM, medicamentos estes que também se devem encontrar adequadamente selados.<sup>1</sup> Esta diretiva incumbiu à farmácia a sua adaptação a um procedimento até agora pouco utilizado aquando a dispensa de medicamentos cujo *stock* seja zero: as reservas.

Uma reserva realiza-se durante o atendimento ao utente quando este requer um produto que não se encontre na farmácia, podendo-se tratar de uma reserva paga ou não paga. A reserva pode encontrar-se em 4 estados: aprovada, encomendada, recebida e dispensada. Ao longo deste procedimento é necessário encomendar o produto ao fornecedor e preencher os dados do utente corretamente. Por fim, é emitido o talão de reserva que serve para, posteriormente, o cliente levantar o produto reservado. Este procedimento permite que o código *datamatrix* apenas seja lido aquando a dispensa do medicamento, isto é, quando este sai verdadeiramente da farmácia.

#### ▪ **Relevância do *backoffice***

O *backoffice*, apesar de um pouco desvalorizado pela população, é fundamental para a boa gestão e sustentabilidade da farmácia e indispensável para que haja um atendimento completo e personalizado à população.

O meu estágio iniciou-se pelas diversas atividades que constituem o *backoffice*, uma vez que é essencial compreender o seu funcionamento antes de iniciar as atividades que incluem a interação direta com os utentes, como sendo o atendimento ao público.

##### a) Receção de encomendas e armazenamento

Estas foram das primeiras atividades que desenvolvi no meu estágio e são bastante importantes na fase inicial pois permitem a familiarização como o nome comercial e a embalagem dos medicamentos e a sua localização nas várias prateleiras.

Após a chegada da encomenda à farmácia procede-se à sua receção com o objetivo de verificar se os produtos enviados pelo distribuidor correspondem àqueles que foram encomendados. Esta receção é feita de forma sistemática, verificando sempre os seguintes pontos: estado do produto (caso se encontre danificado, procede-se à sua devolução); prazo de validade e preço inscrito na embalagem do produto (caso se trate de um MNSRM, calcula-se o preço tendo em conta se o IVA sobre este é de 6% ou 23%) e preço faturado à farmácia. A verificação de todos estes parâmetros reveste-se de vasta importância para que não ocorram erros de *stock* ou de validade e de modo a não prejudicar o atendimento.

Nomeadamente, devido à alteração frequente de preços, há a necessidade de comparar o preço inscrito na cartonagem com o que se encontra no sistema de modo a que aquando o atendimento não ocorra a cobrança de um preço incorreto.

Quanto ao armazenamento dos medicamentos segue-se sempre o princípio *first in, first out* de modo a evitar a expiração do prazo de validade. Este é feito de forma organizada, sendo que os MSRM se encontram dispostos em gavetas deslizantes, ordenados por ordem alfabética e separados por forma farmacêutica, proporcionando facilidade na hora da procura do produto.

#### b) Controlo dos prazos de validade e devoluções

O controlo dos prazos de validade é essencial para uma boa gestão da farmácia uma vez que evita a expiração do prazo de validade dos produtos. Neste sentido é bastante importante ter em conta a data de validade dos produtos que chegam à farmácia, colocando-a corretamente no Sifarma 2000® caso esta seja inferior à do produto já existente na farmácia ou não exista previamente nenhum produto igual no *stock*.

A cada 2 meses é emitida uma listagem de todos os produtos cujo prazo de validade termina nos 2 meses seguintes e procede-se, de seguida, à recolha dos produtos incluídos nesta lista, verificando em todos se o prazo corresponde realmente ao produto. Posteriormente é gerada uma nota de devolução destes produtos ao fornecedor.

As notas de devolução podem ser criadas no Sifarma 2000® não apenas para produtos com prazo de validade curto mas também para produtos danificados ou que chegam à farmácia mas não foram encomendados. A nota de devolução acompanha o produto devolvido ao fornecedor.

O fornecedor pode tomar duas decisões: aceitar a devolução, emitindo uma nota de crédito com o valor respetivo do produto ou substituindo-o por um produto igual com prazo de validade superior; ou rejeitar a devolução, devolvendo o produto em questão à farmácia que irá de seguida proceder à sua quebra no sistema.

#### c) Revisão do receituário e faturação

Apesar da maioria do receituário se tratar de receitas médicas eletrónicas é particularmente comum o aparecimento de receitas manuais, uma vez que se trata de uma zona onde residem muitos médicos. Assim, a revisão destas receitas foi uma das tarefas que desempenhei, cujo objetivo é verificar todos os aspetos que tornam a receita válida<sup>2</sup> (Anexo I). A verificação destes parâmetros é também essencial no momento de dispensa do



medicamento de modo a assegurar que se está a dispensar o medicamento correto, na dose e quantidade correta e ao doente correto, permitindo ainda evitar uma possível rejeição de comparticipação por parte da entidade financeira responsável. Após a impressão no verso da receita é necessário colocar o carimbo da farmácia, a data de dispensa e a rubrica de quem dispensou. Na verificação posterior, deve-se ainda confirmar se os medicamentos dispensados correspondem aos prescritos, na dose e tamanho de embalagem, e se o regime de comparticipação está correto.

Ao longo do mês as receitas vão sendo agrupadas em lotes de 30, conforme o regime de comparticipação a que pertencem, e no último dia faz-se o fecho da faturação, sendo emitidos os verbetes de identificação, o resumo dos lotes e as faturas aos respetivos organismos.

Como é de prever, por vezes podem ocorrer alguns erros na verificação do receituário levando à devolução à farmácia das receitas que não cumprem todos os requisitos. Nesta devolução vem especificada a razão para tal e há um prazo de 60 dias para corrigir o erro, incluindo-a no receituário do mês em que foi corrigida e garantindo a comparticipação.

#### ▪ **Projeto piloto do Sifarma**

A Farmácia Nazareth trata-se de uma farmácia piloto no novo projeto do Sifarma lançado pela GLINT. Neste novo modelo do *software* ainda só se encontra disponível o módulo de atendimento mas foi sem dúvida uma das mais-valias do meu estágio.

Durante o período de estágio tive a oportunidade de me ir familiarizando gradualmente a este novo *software*, que em vários níveis se diferencia do Sifarma 2000® e que, num futuro próximo, será implementado em todas as farmácias que englobam as Farmácias Portuguesas. Além do mais, permitiu-me contactar frequentemente com um profissional da GLINT responsável por esclarecer qualquer dúvida associada a este novo Sifarma, agilizando assim a transição entre os dois *softwares*.

O *layout* do novo Sifarma distingue-se por ser mais intuitivo e apresentar cores mais vivas, sendo os alertas mais facilmente identificados, quer sejam eles sobre a gestão de planos numa receita manual ou sobre a ausência de consentimento informado assinado pelo utente que possui ficha na farmácia. Para além disso, permite também uma visualização mais simples da prateleira em que se encontra um determinado produto, possibilitando um atendimento mais rápido e eficaz.

Outra diferença e, na minha opinião, um progresso comparativamente ao Sifarma 2000®, é a possibilidade de emitir no final da venda faturas organizadas por utente, uma vez que este programa permite a dispensa de produtos a dois utentes diferentes na mesma venda, ou organizar por IVA, função essencial para os clientes que pretendem separar as faturas de produtos com IVA a 6% das de produtos com IVA a 23%.

Este novo Sifarma encontra-se bastante focado no Cartão Saúde das Farmácias Portuguesas, projeto da Associação Nacional das Farmácias (ANF), permitindo de forma mais fácil a troca de pontos acumulados em produtos e também a conversão de pontos em vales que podem ser descontados em qualquer compra na farmácia. Na Farmácia Nazareth a maioria dos utentes habituais possuem este cartão, nomeadamente já associado à sua ficha, sendo assim uma vantagem significativa no atendimento.

#### ▪ **Medição de parâmetros bioquímicos**

A Farmácia Nazareth proporciona aos seus utentes vários serviços de determinação de parâmetros associados à saúde pessoal, tais como o peso, altura e índice de massa corporal e também a medição da pressão arterial, da glicémia, do colesterol e dos triglicéridos.

Ao longo do percurso académico foram-me dadas ferramentas que me torna capacitada de executar estas medições, sugerindo medidas não farmacológicas de promoção da saúde. Este estágio deu-me a possibilidade de colocar estes conhecimentos em prática, principalmente a nível da medição da pressão arterial.

Presenciei um caso em que o senhor apresentava uma pressão arterial bastante alta (183/117mmHg) e era de facto hipertenso mas a sua medicação anti hipertensora (Co-Diovan 160mg/12,5mg®) tinha sido recentemente retirada por ordem do médico, uma vez que interagiu com o novo medicamento para a hipertrofia benigna da próstata que o doente estava a iniciar, provocando hipotensão. No entanto, tendo em conta os valores de pressão arterial que o doente apresentava aconselhei uma ida ao médico para que a sua terapêutica seja revista e talvez instaurada uma nova medicação anti hipertensora adequada de modo a normalizar estes valores. Para além disso, recomendei um estilo de vida mais saudável que incluísse uma dieta com pouco sal e menos gorduras e a prática regular de exercício físico.

#### ▪ **Verificação das temperaturas**

A manutenção de temperaturas adequadas na farmácia é essencial para um bom armazenamento dos medicamentos, evitando a degradação dos seus princípios ativos. Neste

sentido, na Farmácia Nazareth existem três termohigrômetros, aparelhos eletrônicos que medem de 15 em 15 minutos a temperatura e a humidade do local onde se encontram e enviam de seguida esta informação para a *cloud*.

Durante o meu período de estágio tive a oportunidade de fazer semanalmente a revisão das temperaturas dos três locais, conferindo se estas se encontravam dentro dos parâmetros permitidos. Para a realização desta tarefa recorri a um programa informático que permite a elaboração de gráficos e tabelas com todas as temperaturas e humidades medidas e enviadas pelos termohigrômetros na semana anterior. Caso tenha sido registada uma temperatura acima do permitido, o programa envia um alerta e de seguida é obrigatório proceder à sua justificação.

#### ▪ **Preparações extemporâneas**

As preparações extemporâneas de medicamentos, nomeadamente de antibióticos, foi outra das atividades que realizei. Nesta prática é necessário reconstituir o antibiótico com água no ato da dispensa uma vez que este apresenta baixa estabilidade após a reconstituição. Nestas situações é essencial informar o utente do prazo de validade após reconstituição do medicamento e que este deve ser sempre agitado antes da toma. Para além disso, deve-se lembrar a posologia prescrita pelo médico e o modo de conservação do produto, pois alguns requerem armazenamento no frigorífico.

#### ▪ **Preparação de montras**

A nível da cosmética, o *marketing* é essencial e por isso a decoração das montras e o aconselhamento farmacêutico são fundamentais para que a população opte pela farmácia na altura de comprar um produto cosmético. Por esta razão, ao longo do estágio ajudei em várias ocasiões a Dra. Ana Patrícia na preparação de montras de modo a promover campanhas em vigor na farmácia e também alusivas a vários temas, como o Dia do Pai, o Dia da Mãe, a proteção solar, entre outros.

A página de *Facebook* da Farmácia Nazareth representou também um papel essencial no marketing, uma vez que serviu de base para a partilha de fotografias das várias montras preparadas, promovendo assim o conhecimento dos produtos em campanha e chamando a atenção dos muitos utilizadores desta rede social que seguem o perfil da Farmácia Nazareth.

## ▪ **Atendimento**

A criação de um laço de confiança entre o profissional de saúde e o utente é essencial e por isso a existência de uma interação adequada com este torna-se fundamental para o sucesso da farmácia. Contudo, um dos principais desafios é saber comunicar adequadamente com o utente, adequando o discurso e os esclarecimentos ao seu nível cultural. Quer sejam informações sobre a posologia, modo de administração ou precauções de utilização, o objetivo final é de que tudo seja corretamente percebido e leve a que o utente adote os comportamentos transmitidos. Neste sentido, foi a nível do atendimento que notei maior avanço ao longo do meu estágio, ganhando cada vez mais experiência e proporcionando um melhor serviço aos utentes.

Na Farmácia Nazareth todos os serviços têm como principal foco o doente, de modo a proporcionar um acesso ao tratamento de qualidade, eficácia e segurança, promovendo a saúde e bem-estar. Assim, durante o estágio foi-me inculcido que o atendimento ao utente deve ser sempre feito de acordo com a ética e a deontologia que regem a profissão farmacêutica, colocando o bem dos utentes acima dos interesses comerciais.

Como agente de saúde pública próximo da comunidade, o farmacêutico desempenha um papel essencial na prestação de cuidados de saúde. Perante uma situação, o farmacêutico deve agir sempre de acordo com os seus conhecimentos e com base na informação prestada pelo utente, devendo recolher dados essenciais como o tipo e duração de sintomas, outros problemas de saúde associados e medicação que o utente tome habitualmente. Ao fazer estas perguntas, obtêm-se todas as informações necessárias para tomar uma decisão correta no MNSRM a dispensar caso se trate de um problema menor, tendo a noção de que tal tratamento não agrava doenças já existentes, não mascara os seus sintomas nem interage com a medicação habitual do utente. O farmacêutico pode ainda optar por encaminhar o utente ao médico, caso se trate de uma situação complicada que exija cuidados mais específicos.

Durante o meu estágio tive a oportunidade de desenvolver significativamente as minhas capacidades de indicação farmacêutica, tendo por base todos os conhecimentos que me foram transmitidos ao longo destes 5 anos académicos e também todos os ensinamentos demonstrados pela equipa da Farmácia Nazareth. De seguida, apresento algumas situações que ocorreram durante este período:

- Uma rapariga queixa-se que ultimamente quando anda na rua espirra muito, tem comichão nasal e fica com os olhos vermelhos e lacrimejantes, acalmando depois de entrar dentro de casa. Concluí que se tratavam de sintomas alérgicos, muito comuns em certas alturas

do ano. Assim, aconselhei a toma de 1 comprimido por dia de Telfast<sup>®</sup>, MNSRM que contem cloridrato de fexofenadina, um anti-histamínico que ajuda a aliviar os sintomas sentidos pela utente.

- Senhor sente-se ligeiramente febril, com o nariz muito congestionado e dores de garganta, querendo algo que alivie estes sintomas rapidamente. Indiquei a toma de um comprimido de 500mg de Ben-u-Ron<sup>®</sup> (paracetamol) de 6 em 6 horas associado a 2 pulverizações nasais ao dia de Vibrocil Actilong<sup>®</sup> (cloridrato de xilometazolina) durante no máximo 5 dias, de modo a diminuir a febre e a congestão nasal respetivamente. Tendo em conta que o utente sente também a garganta irritada, aconselhei ainda umas pastilhas Strepils<sup>®</sup> (álcool diclorobenzílico + amilmetacresol) de mel e limão para chupar de 3 em 3 horas, no máximo durante 3 dias.
- Uma rapariga jovem diz que ao caminhar sofreu uma entorse ligeira no tornozelo, apresentando-o um pouco inchado. Aconselhei pôr gelo durante 10-20 minutos 3 vezes por dia e colocar 2 vezes ao dia a pomada Voltaren Emulgelex<sup>®</sup>, que tem como substância ativa o diclofenac dietilamónio, um anti-inflamatório que irá aliviar a dor e reduzir a inflamação. Recomendei ainda o uso de uma ligadura no tornozelo, que irá servir de suporte, reduzindo mais rapidamente o inchaço e diminuindo a pressão aplicada na zona.

Quanto aos MSRM, a sua dispensa, mediante a apresentação da respetiva receita médica, representa uma parte muito significativa dos atendimentos, sendo que também nesta situação o farmacêutico tem uma função essencial na explicação da posologia dos medicamentos com o objetivo de tirar todas as dúvidas que o utente possa ter. Nomeadamente no caso dos antibióticos é fundamental realçar que devem ser tomados até terminar a embalagem e não parar assim que os sintomas desaparecerem, pois as situações de resistência a antibióticos estão a aumentar consideravelmente e cabe aos profissionais de saúde promover a sua correta utilização.

Para além disso, cabe também ao farmacêutico informar acerca da correta utilização de medicamentos inaladores, tais como Ventilan<sup>®</sup> ou o Brisomax Diskus<sup>®</sup>, que são frequentemente prescritos pelos médicos sem que haja a devida explicação e esta é essencial para que o medicamento tenha o efeito desejado.

## 2. PONTOS FRACOS

- **Medicamentos manipulados**

Segundo a Portaria n.º 594/2004 de 2 de junho, um medicamento manipulado corresponde a “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico” que deve garantir a sua qualidade e segurança, cumprindo as boas práticas descritas nesta portaria.<sup>3</sup>

Estes medicamentos que requerem uma preparação a nível da farmácia destinam-se a doentes que necessitam de uma terapêutica mais individualizada, com princípios ativos cujas concentrações ou formas farmacêuticas não existem comercializadas no mercado.

Considero um ponto fraco não ter tido a oportunidade de preparar um medicamento manipulado durante o meu estágio, uma vez que não houve nenhuma prescrição médica que o requeresse. Contudo, ao longo destes 5 anos do MICF várias foram as unidades curriculares que me forneceram conhecimentos suficientes para a execução desta tarefa, tanto a nível teórico como prático.

- **Dermocosmética**

A dermocosmética é uma vertente essencial da farmácia, contribuindo de forma crucial para a sua sustentabilidade e bom funcionamento. Neste sentido, é fundamental a presença de profissionais de saúde aptos a prestarem um aconselhamento correto nesta área de modo a que a população opte cada vez mais pela farmácia em detrimento das grandes superfícies comerciais e das parafarmácias.

No plano curricular do MICF existe apenas uma unidade curricular que aborda o grande mundo da cosmética, sendo na minha opinião insuficiente para capacitar futuros farmacêuticos a recomendarem corretamente cremes e outros produtos incluídos nesta categoria. Para além disso, julgo que seria interessante que esta unidade curricular abordasse mais especificamente algumas das várias linhas cosméticas existentes no mercado, facultando formações dadas pela própria marca, com o objetivo de conhecer melhor os vários produtos e a que tipo de utente se destinam.

Contudo, é de realçar que ao longo do meu estágio pude aprofundar significativamente os meus conhecimentos nesta área, tornando-me cada vez mais segura do aconselhamento e tentando sempre satisfazer os utentes. Este progresso deve-se em grande parte pelas

explicações da Dra. Ana Patrícia sobre os vários produtos disponíveis na farmácia, para que tipo e estado de pele eram indicados e o seu modo de aplicação.

- **Nomes comerciais dos medicamentos**

Ao longo do percurso académico do MICE são-nos facultadas todas as informações inerentes aos princípios ativos, como a sua ação terapêutica e as suas contraindicações e interações. Porém, não lidamos com os nomes comerciais dos medicamentos, uma vez que a introdução de novos medicamentos no mercado ocorre a uma velocidade superior à que seria possível aprender durante o curso.

Durante o estágio pude aperceber-me que apesar das prescrições serem feitas por DCI muitos dos utentes conhecem os medicamentos pelo seu nome comercial e, por esta razão, por vezes torna-se difícil no atendimento associar o nome comercial à indicação terapêutica do fármaco, atrasando o esclarecimento de dúvidas ao utente. Contudo, a experiência contribui de forma fundamental para o conhecimento dos vários medicamentos e laboratórios existentes no mercado e no final do estágio senti uma grande evolução neste sentido.

### **3. OPORTUNIDADES**

- **Envolvente da Farmácia**

A Farmácia Nazareth localiza-se atualmente numa zona central de Coimbra, estando rodeada por uma densa área populacional. É considerada uma zona residencial, o que me permitiu interagir com utentes de diferentes faixas etárias e situações socioeconómicas, aperfeiçoando assim a minha abordagem aos vários tipos de utentes e contactando com diferentes realidades.

A sua localização alterou-se no ano de 2017, uma vez que antes se encontrava na Rua Ferreira Borges. Apesar das antigas instalações contarem por si só 200 anos de história associada à prática farmacêutica, tendo em conta a falta de dinamização da baixa de Coimbra, considero que esta alteração e a nova população envolvente da farmácia foi uma oportunidade e irá contribuir para uma melhoria a nível socioeconómico da farmácia.

É de realçar que muitos utentes consideram a Farmácia Nazareth como uma segunda família, continuando a frequentá-la mesmo tendo mudado de localização. Isso mostra a humanidade de toda a equipa, sempre disposta a dar uma palavra amiga, principalmente aos

idosos, que frequentemente se deslocam à farmácia para medir a pressão arterial ou para comprar a sua medicação habitual.

- **Medicamentos não sujeitos a receita médica de dispensa exclusiva em farmácia**

Ao longo do meu estágio pude observar a transição de vários medicamentos sujeitos a receita médica para a lista de medicamentos não sujeitos a receita médica de dispensa exclusiva em farmácia (MNSRM-EF). Nesta lista são incluídos MNSRM que apesar de poderem ser dispensados sem prescrição médica, necessitam obrigatoriamente da intervenção do farmacêutico e da aplicação de protocolos de dispensa.<sup>4</sup>

O aumento contínuo desta lista mostra que há uma maior confiança nas capacidades e conhecimentos do farmacêutico, dando-lhe oportunidade de demonstrar a sua importância enquanto agente de saúde pública que atua junto da população e promove incessantemente o uso correto de todos os medicamentos. O farmacêutico é assim capacitado de, com base no protocolo de dispensa, dispensar o MNSRM-EF adequado a cada situação, evitando o seu uso incorreto e reencaminhando o utente para o médico, se assim a situação o exigir.

- **Formações**

Hoje em dia a população encontra-se cada vez mais informada sobre os produtos que quer e por isso as ações de formação promovidas pelas marcas de cosméticos e pelos laboratórios de medicamentos ou suplementos são essenciais para que os farmacêuticos conheçam melhor os produtos que estão a vender, de modo aconselhá-los adequadamente aos utentes a que melhor se destinam. Para além disso, contribuem para que os profissionais de saúde se mantenham sempre atualizados sobre os novos lançamentos de produtos disponíveis na farmácia.

Durante o meu estágio tive a oportunidade de ir a uma formação da Pharma Nord acerca da gama BioActivo®. Esta formação foi uma mais-valia pois ajudou-me a entender melhor os produtos desta marca que são bastante requisitados pelos utentes da Farmácia Nazareth, contribuindo assim para um aconselhamento mais eficaz e completo. Além disso, estive ainda presente em duas formações que ocorreram nas instalações da farmácia, uma sobre a psoríase e um dos seus tratamentos tópicos comuns, a espuma cutânea Enstilar® e outra sobre o suplemento Biloba Forte da BioActivo®.



## **4. AMEAÇAS**

- **Farmácias próximas e Parafarmácias**

Uma vez que a Farmácia Nazareth mudou de localização recentemente, é de esperar que inicialmente a afluência de utentes não seja a desejada pois nesta zona existem algumas farmácias que já estabeleceram os seus utentes habituais. Contudo, é visível que ao longo do tempo mais e mais utentes optam pela Farmácia Nazareth em detrimento das restantes, sendo o profissionalismo e a proximidade de toda a equipa com a população uma das razões principais.

Outra ameaça é a existência de parafarmácias nas grandes superfícies comerciais. Nestes estabelecimentos é possível a prática de preços mais apelativos uma vez que ao comprarem grandes quantidades de produtos, nomeadamente cosméticos, conseguem obter melhores condições de compra. A nível da farmácia não é possível obter estes benefícios, apesar de cada vez mais se observar uma melhoria neste campo com o aparecimento dos grupos de farmácias. Contudo, a discrepância continua a ser significativa e por vezes existem situações em que os utentes reclamam que a farmácia pratica preços demasiado elevados comparativamente a esses locais de venda de MNSRM.

Uma parafarmácia tem como responsável um farmacêutico ou técnico de farmácia mas muitas das vezes este não se encontra presente pois é responsável por vários locais de venda de MNSRM.<sup>5</sup> Por esta razão, não acho apropriado que seja feita a venda destes medicamentos nestes locais, pois muitas das vezes requerem aconselhamento terapêutico completo, baseado nos conhecimentos teóricos do profissional de saúde, que por vezes não acontece corretamente nestes estabelecimentos.

É importante frisar que apesar destas ameaças, é notável uma preferência crescente pela farmácia comparativamente a estes locais, dando-se cada vez mais valor à formação do farmacêutico enquanto agente de saúde pública próximo da sociedade e apto a esclarecer dúvidas e questões no âmbito da saúde.

- **Recolha de medicamentos**

No decurso do meu período de estágio observei a recolha de vários medicamentos, em especial de medicamentos genéricos (MG), tais como Irbesartan Aurovitas 150mg, a pomada Bacitracina Labesfal 500U.l/g e ainda Amoxicilina + Ácido Clavulânico Generis 875mg + 125mg. Diferentes razões justificaram estas recolhas voluntárias nomeadamente devido à presença de

impurezas em quantidades superiores às especificações permitidas ou resultados fora de especificação no parâmetro dissolução.<sup>6,7</sup>

Como procedimento habitual, o INFARMED, I.P. ao verificar estes resultados irregulares emite uma circular informativa determinando que o laboratório correspondente procede à recolha voluntária do medicamento em causa, cabendo às farmácias verificar se o possuem em stock e caso exista, proceder à sua devolução.

Estas circulares são apresentadas como alertas na página do INFARMED, I.P., e estando perante uma era tecnológica, em que cada vez mais os utentes estão a par de tudo o que se passa, estas recolhas, apesar de demonstrarem o trabalho do INFARMED, I.P. enquanto entidade reguladora, provocam também alguma insegurança nos utentes quanto à qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos.

É comum o aparecimento de dúvidas por parte dos utentes acerca dos medicamentos genéricos, especialmente devido à discrepância de preços quando comparados com os de marca, e estas recolhas contribuem para alimentar essas incertezas. O farmacêutico tem um papel essencial na explicação aos utentes da razão para essa disparidade de preços, que apenas se deve à inexistência da fase de investigação num MG, que só entra no mercado após a queda da patente do seu medicamento de marca.

- **Medicamentos temporariamente esgotados**

Ao longo do meu estágio na Farmácia Nazareth vários foram os medicamentos que, durante um determinado período de tempo, se encontraram esgotados. A maioria não passou de uma situação temporária mas causa sempre algum constrangimento na dispensa aos utentes, tratando-se muitas vezes de medicação crónica, como foi o caso do Lasix<sup>®</sup> 40mg ou do Pantoc<sup>®</sup> 20mg.

Nestas situações em que um medicamento se encontra temporariamente indisponível, na maior parte das vezes não nos é fornecida a razão para esta falta nem a previsão de entrega, tornando-se impossível de explicar ao utente o motivo da sua indisponibilidade e provocando nele alguma desconfiança.

Contudo, é imprescindível que nestas situações se esclareça que não passa de uma restrição temporária por parte do laboratório que fabrica o medicamento e se tente encontrar uma alternativa terapêutica, nomeadamente um medicamento que possua a mesma substância ativa na mesma dosagem e na mesma forma farmacêutica.

## Conclusão

O estágio curricular é uma parte essencial e integrante do MICF que permite consolidar e colocar em prática os 5 anos de aprendizagem teórica, contribuindo de forma fundamental para a formação de farmacêuticos capacitados de aplicar os seus conhecimentos no contexto real, nomeadamente a nível de farmácia comunitária, uma das principais saídas profissionais do curso.

A realização deste estágio na Farmácia Nazareth foi, sem dúvida, uma experiência muito enriquecedora quer a nível profissional, dando-me a oportunidade de conhecer o funcionamento geral de uma farmácia e tudo o que envolve a profissão farmacêutica nesta área, quer a nível pessoal, através de todos os valores que me foram transmitidos.

O apoio e entreaajuda de toda a equipa da Farmácia Nazareth refletiu-se no meu desempenho, estando sempre motivada na realização das várias tarefas. Na parte do atendimento ao público foi onde senti maior evolução, ganhando progressivamente mais confiança e à vontade na comunicação com os utentes e no aconselhamento dos produtos de indicação farmacêutica.

Por último, considero que este estágio me proporcionou as bases necessárias para exercer a profissão farmacêutica de forma digna e centrada no doente, não esquecendo que apesar da formação académica ter terminado, um aperfeiçoamento contínuo dos conhecimentos é essencial durante toda a vida profissional.

## **Anexo**

### **Anexo I – Lista de condições para validação do receituário:**

- Número da receita médica;
- Identificação do médico prescritor e do local de prescrição;
- Exceção legal: a) Falência informática, b) Inadaptação do prescritor, c) Prescrição no domicílio, d) Até 40 receitas/mês;
- Dados do utente: o nome, o número do SNS e, quando aplicável, o número de beneficiário da entidade financeira e o regime especial de comparticipação (letra R trata-se dos pensionistas com regime especial de comparticipação);
- Identificação do medicamento (podendo-se tratar de uma prescrição por DCI ou por marca), tamanho da embalagem (caso não seja especificado, apenas pode ser dispensada a embalagem de menor dimensão) e respetiva posologia;
- Número de embalagens (no máximo podem ser prescritos até quatro medicamentos diferentes ou duas embalagens do mesmo medicamento, sendo no máximo quatro embalagens por receita);
- Data de prescrição (a validade de uma receita manual normal é de apenas 30 dias, sendo por isso muito importante a verificação da data de prescrição);
- Assinatura do médico prescritor.

## Bibliografia

1. UNIÃO EUROPEIA. Jornal Oficial da União Europeia - **Diretiva 2011/62/UE do Parlamento Europeu e do Conselho de 8 de Junho de 2011**. [Acedido a 2 de maio de 2019]. Disponível na internet: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol1/dir\\_2011\\_62/dir\\_2011\\_62\\_pt.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol1/dir_2011_62/dir_2011_62_pt.pdf)
2. PORTUGAL. INFARMED, I.P. - **Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde**. [Acedido a 2 de maio de 2019]. Disponível na internet: [http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas\\_Dispensa/4c1aea02-a266-4176-b3ee-a2983bdf790](http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Dispensa/4c1aea02-a266-4176-b3ee-a2983bdf790)
3. PORTUGAL. Ministério da Saúde - **Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho** - Diário da República n.º 129/2004 – I Série. [Acedido a 10 de maio de 2019]. Disponível na internet: [http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/portaria\\_594-2004.pdf/d8b8cac3-3250-4d05-b44b-51c5f43b601a](http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/portaria_594-2004.pdf/d8b8cac3-3250-4d05-b44b-51c5f43b601a)
4. PORTUGAL. INFARMED, I.P. - **Questões Frequentes sobre Medicamentos de dispensa exclusiva em farmácia - MNSRM-EF**. [Acedido a 12 de maio de 2019]. Disponível na internet: [http://www.infarmed.pt/documents/15786/2013278/Quest%C3%B5es+frequentes+MNSRM\\_EF.pdf/a3bc886b-3e13-40e6-97ee-8c7ac6689d28](http://www.infarmed.pt/documents/15786/2013278/Quest%C3%B5es+frequentes+MNSRM_EF.pdf/a3bc886b-3e13-40e6-97ee-8c7ac6689d28)
5. PORTUGAL. Ministério da Saúde - **Portaria n.º 827/2005, de 14 de Setembro** - Diário da República n.º 177/2005 – I Série. [Acedido a 15 de maio de 2019] em: [http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/portaria\\_827-2005.pdf/616667b1-92e0-437f-b411-ca71abcf5369n](http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/portaria_827-2005.pdf/616667b1-92e0-437f-b411-ca71abcf5369n)
6. PORTUGAL. INFARMED, I.P. - **Circular Informativa N.º 031/CD/550.20.001, de 07/02/2019**. [Acedido a 15 de maio de 2019]. Disponível na internet: [http://www.infarmed.pt/web/infarmed/alertas/-/journal\\_content/56/15786/2983305](http://www.infarmed.pt/web/infarmed/alertas/-/journal_content/56/15786/2983305)
7. PORTUGAL. INFARMED, I.P. - **Circular informativa N.º 067/CD/550.20.001, de 28/03/2019**. [Acedido a 15 de maio de 2019]. Disponível na internet: [http://www.infarmed.pt/web/infarmed/alertas/-/journal\\_content/56/15786/3069234](http://www.infarmed.pt/web/infarmed/alertas/-/journal_content/56/15786/3069234)

## **Parte II**

**Relatório de Estágio na Direção de Avaliação  
das Tecnologias de Saúde (DATS) do  
INFARMED, I.P.**

## Abreviaturas

**AIM** - Autorização de Introdução no Mercado

**AUE** - Autorização de Utilização Excepcional

**CAM** - Comissão de Avaliação dos Medicamentos

**CATS** - Comissão de Avaliação das Tecnologias de Saúde

**DATS** - Direção de Avaliação das Tecnologias de Saúde

**DM** - Dispositivos Médicos

**FFUC** - Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

**FTS** - Fator de Proteção Solar

**INFARMED, I.P.** - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

**MICF** - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**MNRM** - Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

**MSRM** - Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

**SiNATS** - Sistema Nacional de Avaliação das Tecnologias de Saúde

**SNS** - Sistema Nacional de Saúde

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

**UC** - Universidade de Coimbra

## Introdução

O último ano do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) proporciona a realização de um estágio curricular em Farmácia Comunitária, mas também em outras áreas do medicamento inerentes à profissão farmacêutica. Neste sentido, e com o objetivo de adquirir o máximo de competências fundamentais à posterior entrada no mercado de trabalho, optei pela realização de um estágio com duração de 3 meses no INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P., particularmente na Direção de Avaliação das Tecnologias de Saúde (DATS).

A DATS tem como principal função a gestão do Sistema Nacional de Avaliação das Tecnologias de Saúde (SiNATS), estabelecido pelo Decreto-Lei n.º 97/2015. O SiNATS surge com o objetivo de maximizar os ganhos em saúde e a qualidade de vida de todos cidadãos de forma equitativa, e também devido à necessidade de garantir a sustentabilidade do Serviço Nacional de Saúde (SNS) quanto à utilização das tecnologias da saúde, assegurando uma utilização eficiente dos recursos públicos em saúde.<sup>1</sup>

Na DATS é feita uma detalhada avaliação farmacoterapêutica e farmacoeconómica de medicamentos e dispositivos médicos (DM), de modo a sustentar as decisões de utilização e financiamento destes no SNS. Estas avaliações são realizadas por peritos farmacêuticos, clínicos e económicos da DATS e da Comissão de Avaliação de Tecnologias de Saúde (CATS) e fundamentam-se, em critérios de eficácia e segurança comparativos, eficiência e custo-efetividade. Tudo isto assegura que a comparticipação e a aquisição das tecnologias de saúde por parte de instituições pertencentes ao SNS é feita de forma racional, permitindo otimizar a utilização dos recursos disponíveis.<sup>2</sup>

O presente relatório descreve o estágio realizado no INFARMED, I.P., com início a 7 de maio de 2019, sob a coordenação da Professora Cláudia Furtado e colaboração de toda a equipa da DATS, em especial da farmacêutica Sara Couto. Este relatório encontra-se elaborado sob a forma de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*), que permite abordar, no âmbito interno, os pontos fortes e fracos do estágio e, no âmbito externo, as oportunidades e ameaças observadas durante este período de constante aprendizagem.



# Análise SWOT

## I. PONTOS FORTES

- **Equipa**

O contacto permanente com a equipa da DATS foi sem dúvida um ponto positivo do meu estágio uma vez que se trata de uma equipa multidisciplinar composta por profissionais de diferentes áreas, da farmacêutica à económica, dando-me assim a oportunidade de adquirir novos conhecimentos nas diferentes vertentes de trabalho.

Ao longo do estágio foi notório o acompanhamento contínuo de todos os membros da equipa, quer na partilha de conhecimentos sobre a sua área quer para esclarecimento de dúvidas que iam surgindo. Este apoio constante na realização de novas tarefas foi essencial para a criação de um ótimo ambiente de aprendizagem e contribuiu sem dúvida para o sucesso do estágio.

- **Plano de Integração**

Ao longo do primeiro mês de estágio tive a oportunidade de completar um plano de integração que incluía um conjunto de formações essenciais ao enquadramento das várias atividades que se desenvolvem na DATS. Estas formações foram lecionadas por diversos membros da equipa e abordaram vários temas, tais como: a avaliação clínica e económica de dispositivos médicos, a avaliação farmacoterapêutica e económica de medicamentos genéricos e não genéricos (ambulatório e hospitalar), a formação de preços, a revisão anual e excecional de preços e ainda como se elabora um contrato no âmbito do financiamento das tecnologias de saúde e a importância da sua monitorização.

Esta fase de aprendizagem inicial do estágio foi fundamental para a aquisição de conhecimentos base acerca das diversas áreas de trabalho desenvolvido na DATS, contribuindo de forma significativa para o desenvolvimento de competências posteriormente aplicadas na realização de várias tarefas.

- **Tarefas desempenhadas**

Durante os 3 meses de estágio na DATS tive a oportunidade de colaborar em muitas atividades em conjunto com a equipa deste departamento. Uma das principais tarefas que desempenhei foi a avaliação de pedidos de comparticipação, para medicamentos genéricos de ambulatório, e pedidos de avaliação prévia, para medicamentos genéricos a nível hospitalar. Esta avaliação consiste no preenchimento de uma *checklist* que predefine os critérios

necessários para realizar a avaliação farmacoterapêutica do processo, permitindo assim verificar se o pedido é passível de ser aceite do ponto de vista farmacêutico, passando de seguida para a avaliação económica, da responsabilidade do economista.

Para além disso, realizei frequentemente a avaliação dos pedidos simplificados de comparticipação ou avaliação prévia (que vulgarmente a DATS designa de “pedidos de transferência de comparticipação”). Esta avaliação reside na verificação da conformidade de um conjunto de requisitos estabelecidos no Artigo 16º da Portaria n.º 195-A/2015, na sua atual redação, uma vez que esta transferência só é permitida caso o medicamento para o qual vai ser transferida a comparticipação mantenha determinadas características, em comparação com o medicamento atualmente comparticipado.<sup>3</sup>

A avaliação de pedidos de exclusão de comparticipação foi ainda outra das tarefas que desempenhei. Neste caso, podem-se tratar de exclusões a pedido do titular de autorização de introdução no mercado (AIM) ou devido à alteração de classificação quanto à dispensa, nomeadamente para medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) ou medicamentos sujeitos a receita médica restrita (MSRM restrita).

Nas últimas semanas de estágio participei ainda na análise de dados referentes à avaliação económica de medicamentos tanto de ambulatório como de ambiente hospitalar, sendo o foco principal avaliar qual a perspetiva (Sociedade ou SNS) adotada nos estudos de avaliação económica propostos pelos titulares de AIM.

Todas estas atividades que realizei no estágio contribuíram para o sucesso deste, permitindo compreender de forma ativa as várias áreas de trabalho desenvolvidas na DATS, tendo sempre o apoio e supervisão da equipa de farmacêuticos.

- **Reuniões de farmacêuticos**

As reuniões de farmacêuticos da DATS realizam-se semanalmente e tive a possibilidade de presenciar algumas, tendo sido uma das mais-valias deste estágio. Nestas reuniões foram discutidos vários processos que tinham sido anteriormente distribuídos pela diversa equipa de farmacêuticos e que causaram algumas dúvidas devido à sua complexidade. Assim, estas reuniões permitiam a colaboração entre os membros do departamento, promovendo o trabalho em equipa, e apresentavam como principais objetivos o esclarecimento de questões que surgiam no decorrer do trabalho e a solicitação de opiniões referentes aos diferentes processos.

Estas reuniões foram bastante importantes pois permitiram conhecer os diferentes processos em avaliação naquele momento e quais as dificuldades que iam surgindo, podendo

debater a melhor solução para as resolver. Para além disso, possibilitaram ainda a participação na melhoria de procedimentos operacionais utilizados nos diversos trabalhos desenvolvidos na DATS.

## **2. PONTOS FRACOS**

- **Autonomia**

As tarefas ao encargo da DATS são essenciais para a sustentabilidade do SNS e de todos os serviços subjacentes a este. Por esta razão, todos os profissionais deste departamento apresentam uma elevada responsabilidade pelas decisões que tomam diariamente, respeitantes ao financiamento e comparticipação dos medicamentos e dispositivos médicos.

Tendo em conta o nível de responsabilidade associado a este cargo é de esperar que haja uma certa dificuldade na realização das tarefas pelo estagiário, de forma autónoma, requerendo uma supervisão constante. Para além disso, apenas no final do estágio me foi concedido o acesso às diversas bases de dados essenciais para a realização das tarefas propostas, tendo sido, por vezes, necessário pedir apoio aos farmacêuticos de modo a obter as informações requeridas.

- **Conteúdos não incluídos no plano de estudos do MICF**

Na DATS os farmacêuticos são fundamentais na realização de várias tarefas, em especial na avaliação farmacoterapêutica dos medicamentos, procedimento decisivo na aprovação de financiamento ou comparticipação de medicamentos e outras tecnologias de saúde pelo SNS.

Apesar da vasta formação académica que a UC proporciona aos estudantes que integram o MICF, muitas destas atividades desenvolvidas pela equipa farmacêutica da DATS requerem conhecimentos que não estão incluídos no plano de estudos do curso, nomeadamente em relação à legislação em vigor nesta área, à qual se recorre diariamente para justificar diversas decisões. Contudo, é importante salientar que ao longo do percurso académico várias unidades curriculares contribuíram com conhecimentos base para o meu estágio, tornando mais fácil a adaptação a este. Entre estas é de referir Comunicação e Marketing Farmacêutico, Assuntos Regulamentares do Medicamento.

Assim, este estágio demonstrou tornar-se numa ótima oportunidade para adquirir novos conhecimentos numa área da saúde diferente, sendo que o plano de integração e o contributo de todos os profissionais do departamento foram essenciais para a minha aprendizagem.

### **3. OPORTUNIDADES**

- **Reuniões Plenárias da CAM**

Durante o período de estágio tive a oportunidade de assistir a duas reuniões plenárias da CAM, a Comissão de Avaliação dos Medicamentos. A CAM tem como função emitir pareceres de assuntos relacionados com medicamentos, nomeadamente sobre a avaliação da qualidade, eficácia e segurança destes, sempre que solicitada pelo Conselho Diretivo do INFARMED, I.P.<sup>4</sup>

Nestas reuniões foram debatidos vários assuntos referentes à aprovação de pedidos de AIM de medicamentos, tanto por procedimentos nacionais como procedimentos descentralizados, em que Portugal era o país de referência. Para além disso, foram ainda discutidos alguns pedidos de alterações aos termos de AIM submetidos ao INFARMED, I.P..

A CAM não está inserida na DATS, tratando de matérias de natureza diferente e por esta razão revelou-se numa experiência bastante enriquecedora, uma vez que pude conhecer a realidade de outros departamentos do INFARMED, I.P. e contactar com outras áreas de trabalho dentro da atividade reguladora.

- **Conhecimento das saídas profissionais**

Uma das mais-valias do MICF é a oportunidade de realização de estágios curriculares nas diversas áreas do medicamento, abrindo fronteiras e permitindo integrar profissionalmente os conhecimentos diversificados que se adquirem ao longo do percurso académico.

Nos meses de estágio na DATS pude contactar com a área regulamentar do medicamento, numa perspetiva mais farmacoeconómica, que não é muito abordada no plano de estudos, tornando-se assim numa experiência bastante enriquecedora. Este estágio permitiu-me ainda adquirir conhecimentos que serão sem dúvida úteis na posterior entrada no mercado de trabalho, seja a trabalhar numa área semelhante, seja a nível de farmácia comunitária pois é importante conhecer todos os passos pelos quais os medicamentos de uso humano passam até chegar ao utente.

- **Visita ao Laboratório do INFARMED, I.P.**

Na parte final deste estágio tive ainda a oportunidade de participar numa visita guiada ao laboratório do INFARMED, I.P., promovida pela Direção de Comprovação da Qualidade (DCQ).<sup>5</sup> A DCQ tem como principal função assegurar o controlo analítico dos medicamentos e produtos de saúde no mercado português, participando assim no sistema de garantia de

qualidade destes. Com este objetivo, é elaborado um Plano de Monitorização para o ano seguinte, sendo que os medicamentos incluídos são selecionados tendo por base vários critérios, nomeadamente os seus consumos, a via de administração, a população alvo e a existência de suspeitas de inconformidades na qualidade.

Para além disso, o laboratório do INFARMED, I.P. é ainda responsável pela realização de campanhas ao longo do ano, sendo que este ano procedeu a uma ação de supervisão do mercado de protetores solares, incluindo 35 produtos de várias marcas. Esta campanha teve com objetivo determinar o fator de proteção solar (FPS) e realizar uma avaliação da rotulagem e da qualidade microbiológica destes produtos.<sup>6</sup>

Esta visita ao laboratório foi bastante importante pois contribuiu para compreender a relevância das análises realizadas pelo INFARMED, I.P. enquanto autoridade regulamentar do medicamento, em Portugal. A DCQ é essencial para garantir a qualidade dos produtos de saúde acessíveis à população portuguesa e consequentemente contribuir para a proteção da saúde pública.

#### **4. AMEAÇAS**

- **Pressão externa no cumprimento dos objetivos**

Dada a importância e a responsabilidade do trabalho desenvolvido na DATS na saúde pública e no setor farmacêutico, o departamento está sujeito a muita pressão externa, essencialmente por parte da Indústria Farmacêutica. As empresas deste setor impõem alguma tensão no sentido de acelerar a finalização dos processos de financiamento de medicamento e dispositivos médicos que submeteram. Também a nível da análise de pedidos de autorização de utilização excecional (AUE), tarefa realizada na DATS e que traz consigo alguma pressão no sentido em que os doentes estão dependentes desta aprovação para obterem o tratamento de que necessitam e por isso é deveras importante a celeridade na avaliação deste tipo de processos, nunca esquecendo a responsabilidade associada.

Para além disso, e uma vez que o INFARMED, I.P. exerce a sua função sob a tutela do Ministério da Saúde, também este exerce influência e pressão quanto aos objetivos a serem cumpridos pela DATS, definindo metas rigorosas.

Todas estas pressões externas representam um desafio para a equipa da DATS e representou em certa parte uma ameaça ao meu estágio devido a por vezes ter provocado o adiamento da validação das tarefas já realizadas por mim.

## **Conclusão**

O meu estágio no INFARMED, I.P. revelou ser uma parte essencial do meu percurso académico no MICF, uma vez que me permitiu contactar com uma nova área farmacêutica, da qual pouco conhecia, adquirindo assim inúmeras competências no âmbito da avaliação das tecnologias de saúde.

Ao longo desta etapa tive a oportunidade de desempenhar tarefas que contribuíram para a aquisição de novos conhecimentos na área da participação e avaliação prévia hospitalar de medicamentos e dispositivos médicos e da importância do trabalho desenvolvido pelos farmacêuticos da DATS na sustentabilidade do SNS. É importante referir que tanto o plano de integração como o apoio e disponibilidade de toda a equipa do departamento, contribuíram de forma muito positiva na minha adaptação a esta nova área de trabalho.

Para além dos conhecimentos práticos, esta experiência foi também essencial para o crescimento pessoal, contribuindo para a aquisição de valores fundamentais num bom ambiente de trabalho.

Assim, concluo que o estágio curricular na DATS foi uma experiência enriquecedora para a minha formação académica e que será sem dúvida uma mais-valia no futuro enquanto profissional na área das ciências farmacêuticas.

## Bibliografia

1. PORTUGAL. Ministério da Saúde - **Decreto-Lei nº115/2017 de 7 de setembro**. [Acedido a 15 de julho de 2019]. Disponível na internet: [http://www.pgdlisboa.pt/leis/lei\\_mostra\\_articulado.php?nid=2354&tabela=leis&nversao](http://www.pgdlisboa.pt/leis/lei_mostra_articulado.php?nid=2354&tabela=leis&nversao)
2. LISBOA. INFARMED, I.P. - **Avaliação de tecnologias da saúde**. [Acedido a 17 de julho de 2019]. Disponível na internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/avaliacao-tecnologias-de-saude>
3. PORTUGAL. Ministério da Saúde - **Portaria nº195-A/2015**. Acedido a 21 de julho de 2019]. Disponível na internet: <https://dre.pt/pesquisa/-/search/67644324/details/normal>
4. LISBOA. INFARMED, I.P. - **Comissão de Avaliação de Medicamentos**. [Acedido a 24 de julho de 2019]. Disponível na internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao/comissoes-tecnicas-especializadas/comissao-de-avaliacao-de-medicamentos>
5. LISBOA. INFARMED, I.P. - **Direção de Comprovação da Qualidade**. [Acedido a 30 de julho de 2019]. Disponível na internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao/dcq>
6. LISBOA. INFARMED, I.P. - **Relatório de Protetores Solares 2019**. [Acedido a 30 de julho de 2019]. Disponível na internet: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/2215138/Relatório+de+Protetores+Solares+2019/959b07d4-8d3c-8871-f376-46b6d0a9817c>

## **Parte III**

### **Monografia**

**“Estatinas e Diabetes: *friends or foes*”**



## Abreviaturas

- Acetil-CoA** - Acetilcoenzima A
- ALT** - Alanina Aminotransferase
- Ang-1** - Angiopietina-1
- Ang-2** - Angiopietina-2
- AST** - Aspartato Aminotransferase
- AVC** - Acidente Vascular Cerebral
- CoQ10** - Coenzima Q10
- CRP** - Proteína C Reativa
- DCV** - Doenças Cardiovasculares
- DMT2** - *Diabetes Mellitus* Tipo 2
- eNOS** - Sintetase de Óxido Nítrico Endotelial
- EPC** - Células Endoteliais Progenitoras
- FDA** - *Food and Drug Administration*
- FPP** - Farnesil-pirofosfato
- GGPP** - Geranilgeranil-pirofosfato
- GLUT4** - Transportador de Glicose Tipo 4
- HDL** - Lipoproteínas de alta densidade
- HMG-coA** - 3-hidroxi-3metilglutaril Coenzima A
- ICAM-1** - Molécula de Adesão Intercelular-1
- IDL** - Lipoproteína de densidade intermédia
- IL-1 $\beta$**  - Interleucina-1 $\beta$
- IL-6** - Interleucina-6
- iNOS** - Sintetase Induzida de Óxido Nítrico
- IRS -1** - Substrato 1 do Recetor de Insulina

**KLF2** - Fator de Transcrição *Kruppel-like 2*

**LDL** - Lipoproteína de baixa densidade

**LFA-I** - Antígeno associado à Função Linfocitária-I

**MCP-I** - Proteína Quimiotáctica de Monócito-I

**NO** - Óxido Nítrico

**NODM** - *New-onset Diabetes Mellitus*

**RD** - Retinopatia Diabética

**ROS** - Espécies Reativas de Oxigênio

**TLR** - Recetores do Tipo *Toll*

**TNF- $\alpha$**  - Fator de Necrose Tumoral- $\alpha$

**TXA2** - Tromboxano A2

**VCAM-I** - Molécula de Adesão do Endotélio Vascular

**VLDL** - Lipoproteína de muito baixa densidade

## Introdução

As doenças cardiovasculares (DCV), tais como o enfarte do miocárdio e o acidente vascular cerebral (AVC), são consideradas das principais causas de mortalidade e morbidade em todo o mundo, tendo provocado a morte a mais de 17,9 milhões de pessoas no ano de 2016.<sup>1</sup> Os fatores de risco para estas patologias incluem o tabagismo, a obesidade, a hipertensão, a pouca prática de exercício físico e, principalmente, elevados níveis de colesterol LDL. Em 2015, a Sociedade Portuguesa de Cardiologia revelou que cerca de 55% da população portuguesa entre os 18 e os 79 anos apresentam dois ou mais destes fatores de risco.<sup>2</sup> Por esta razão, foi de extrema importância o aparecimento de medicamentos capazes de reduzir os níveis de LDL, nomeadamente as estatinas, e, conseqüentemente, reduzir o risco cardiovascular quer na prevenção primária como secundária.<sup>3</sup>

As estatinas fazem parte da classe de medicamentos mais prescritos em todo o mundo, sendo que um estudo realizado pelo INFARMED, I.P., demonstrou ter havido um aumento para o dobro do consumo de estatinas em Portugal, na última década. Estes dados indicam que os portugueses compraram mais de 9,2 milhões de medicamentos deste grupo farmacológico, gastando mais de 72 milhões de euros.<sup>4</sup> Associado a este aumento do consumo de estatinas verificou-se uma diminuição da mortalidade provocada pelas doenças cardiovasculares, sendo que em 2015, morreram cerca de 6432 portugueses devido ao AVC, o que representa uma diminuição de 39% em relação a 2011.<sup>2</sup>

Para além disso, alguns resultados reportaram que, além do efeito positivo nas patologias cardiovasculares, as estatinas exerciam outros efeitos benéficos, nomeadamente associados à diabetes. A comunidade científica deu bastante importância a estes resultados, uma vez que é comum indivíduos que sofrem de doenças cardiovasculares sofrerem também de diabetes. Alguns estudos comprovam mesmo que em doentes diabéticos masculinos, a prevalência de doença arterial coronária é duas vezes superior comparativamente a indivíduos masculinos não diabéticos e, no caso de mulheres, quatro a cinco vezes maior.<sup>5</sup>

Contudo, nos últimos 10 anos vários estudos demonstraram existir uma associação entre a toma de estatinas e o desenvolvimento de *diabetes mellitus*, contrariando o paradigma anterior. Sendo as estatinas uma das classes de fármacos mais prescritas mundialmente é essencial que todos os profissionais de saúde conheçam os benefícios e riscos associados à sua toma, para que este balanço seja feito individualmente, adequando a terapêutica ao doente e promovendo assim a melhor utilização do medicamento possível.

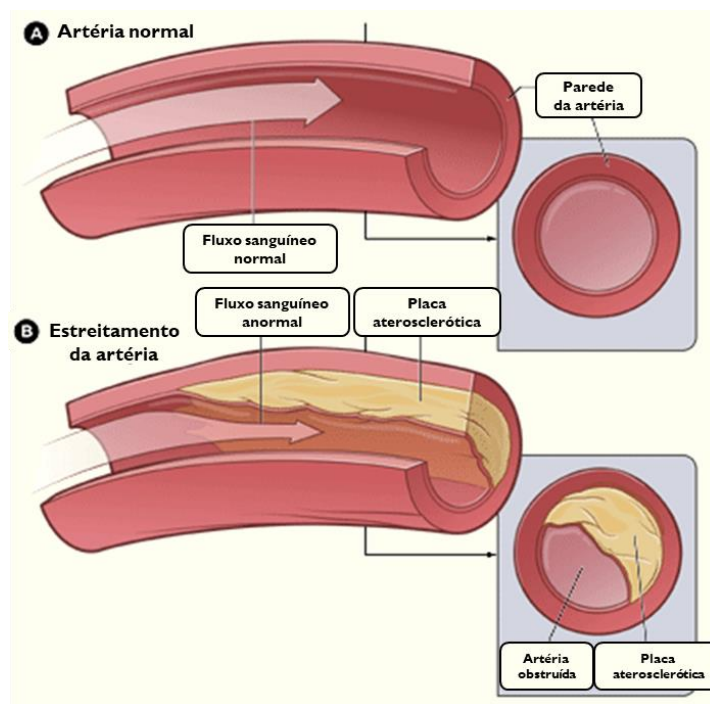
# I. Estatinas

## I.1 Caracterização

As estatinas correspondem à classe de medicamentos mais prescritos para o tratamento da hipercolesterolemia primária<sup>6</sup>, isto é, quando é identificado um valor elevado de colesterol no sangue que, para a população em geral, significa um valor de colesterol total acima de 190mg/dl.<sup>7</sup>

O colesterol é uma substância natural encontrada na corrente sanguínea, essencial ao funcionamento normal do organismo, fazendo parte da constituição das membranas celulares e participando na síntese de ácidos biliares e hormonas esteroides. Esta substância deriva de 2 fontes principais: da síntese endógena, em particular no fígado, e da dieta, por absorção a partir da ingestão de produtos animais (carne, ovos e laticínios).<sup>8</sup> Este é transportado no sangue sob a forma de lipoproteínas que são classificadas tendo em conta a sua proporção proteína-lípidos, determinando assim a sua densidade. As LDL (*Low Density Lipoprotein*) ou lipoproteínas de baixa densidade são produto do metabolismo das VLDL (*Very Low Density Protein*) ou lipoproteínas de muito baixa densidade, que de origem hepática têm como função transportar o colesterol para os tecidos. As HDL (*High Density Lipoprotein*) ou lipoproteínas de alta densidade permitem que o colesterol retorne ao plasma a partir dos tecidos, esterificando e transferindo-o para as VLDL e LDL e em última análise transportando-o de volta ao fígado.

As HDL têm um papel determinante na homeostase do colesterol, uma vez que, as LDL em elevados níveis e entretanto oxidadas, depositam-se na parede interior das artérias, provocando o seu estreitamento e perda de elasticidade, levando progressivamente à sua obstrução, o que irá dificultar a passagem do sangue.<sup>8,9</sup> A deposição de placas de ateroma denomina-se aterosclerose (Figura 1) e, tratando-se de um processo inflamatório, envolve também a acumulação de células do sistema imunitário, especialmente monócitos, macrófagos e linfócitos T. A aterosclerose é um dos processos patológicos que está na base do surgimento de grande parte das DCV.<sup>8</sup>

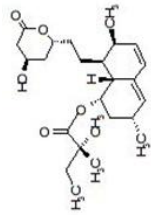
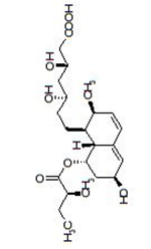
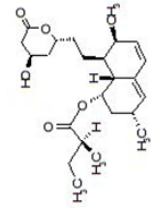
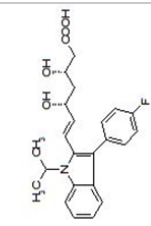
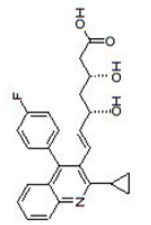
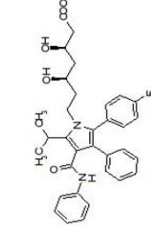
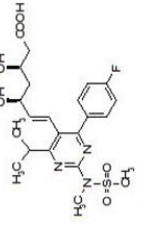


**Figura 1:** Estreitamento de um vaso sanguíneo arterial devido à formação de uma placa aterosclerótica, obstruindo a passagem do fluxo sanguíneo. [Adaptado de National Heart, Lung and Blood Institute]

As estatinas são fármacos de primeira linha no tratamento da hipercolesterolemia primária, da hiperlipidemia mista e da hipercolesterolemia familiar, sendo recomendados para a população em geral, níveis de colesterol total inferiores a 190mg/dl, de colesterol LDL inferiores a 115mg/dl, de colesterol HDL superiores ou iguais a 40-45mg/dl e de triglicéridos inferiores a 150mg/dl. No caso de doentes que apresentam um risco cardiovascular muito alto, isto é, que sofram de patologia cardiovascular, diabetes ou insuficiência renal, os valores de colesterol LDL recomendados passam a ser inferiores a 70mg/dl.<sup>7</sup> No que diz respeito às HDL, tendo em conta o seu efeito benéfico, quanto mais elevados forem os seus valores, menor é o risco cardiovascular.

Em Portugal estão autorizadas sete estatinas: sinvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina, pitavastatina, atorvastatina e rosuvastatina.<sup>10</sup> Estas podem ser classificadas tendo em conta a sua origem, forma na administração oral, solubilidade e ainda potência.<sup>11</sup> A comparação entre as várias estatinas quanto aos parâmetros referidos é apresentada na tabela seguinte (Tabela 1).

**Tabela I:** Caracterização das várias estatinas aprovadas em Portugal.<sup>3, 10</sup>

	<b>Sinvastatina</b>	<b>Pravastatina</b>	<b>Lovastatina</b>	<b>Fluvastatina</b>	<b>Pitavastatina</b>	<b>Atorvastatina</b>	<b>Rosuvastatina</b>
<b>Estrutura</b>							
<b>Origem</b>	Fúngica	Fúngica	Fúngica	Sintética	Sintética	Sintética	Sintética
<b>Forma</b>	Lactona inativa (pro-fármaco)	Hidroxiácido ativo	Lactona inativa (pro-fármaco)	Hidroxiácido ativo	Hidroxiácido ativo	Hidroxiácido ativo	Hidroxiácido ativo
<b>Solubilidade</b>	Lipofílica	Hidrofílica	Lipofílica	Lipofílica	Lipofílica	Lipofílica	Hidrofílica
<b>Potência</b>	10mg 20 a 40mg Baixa int. <sup>3</sup> Mod. int. <sup>2</sup>	10 a 20mg 20 a 80mg Baixa int. <sup>3</sup> Mod. int. <sup>2</sup>	2mg 40mg Baixa int. <sup>3</sup> Mod. int. <sup>2</sup>	20 a 40mg 40mg 2xd Baixa int. <sup>3</sup> Mod. int. <sup>2</sup>	1mg 2 a 4mg Baixa. Int. <sup>3</sup>	10 a 20mg 40 a 80mg Mod. Int. <sup>2</sup> Alta int. <sup>1</sup>	5 a 10mg 20 a 40mg Mod. Int. <sup>2</sup> Alta int. <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Alta int.: Alta intensidade, que equivale a > 50% de redução do c-LDL

<sup>2</sup>Mod. Int.: Moderada intensidade, que equivale a 30-50% de redução do c-LDL

<sup>3</sup>Baixa int.: Baixa intensidade, que equivale a < 30% de redução do c-LDL

## I.2 Mecanismo de ação

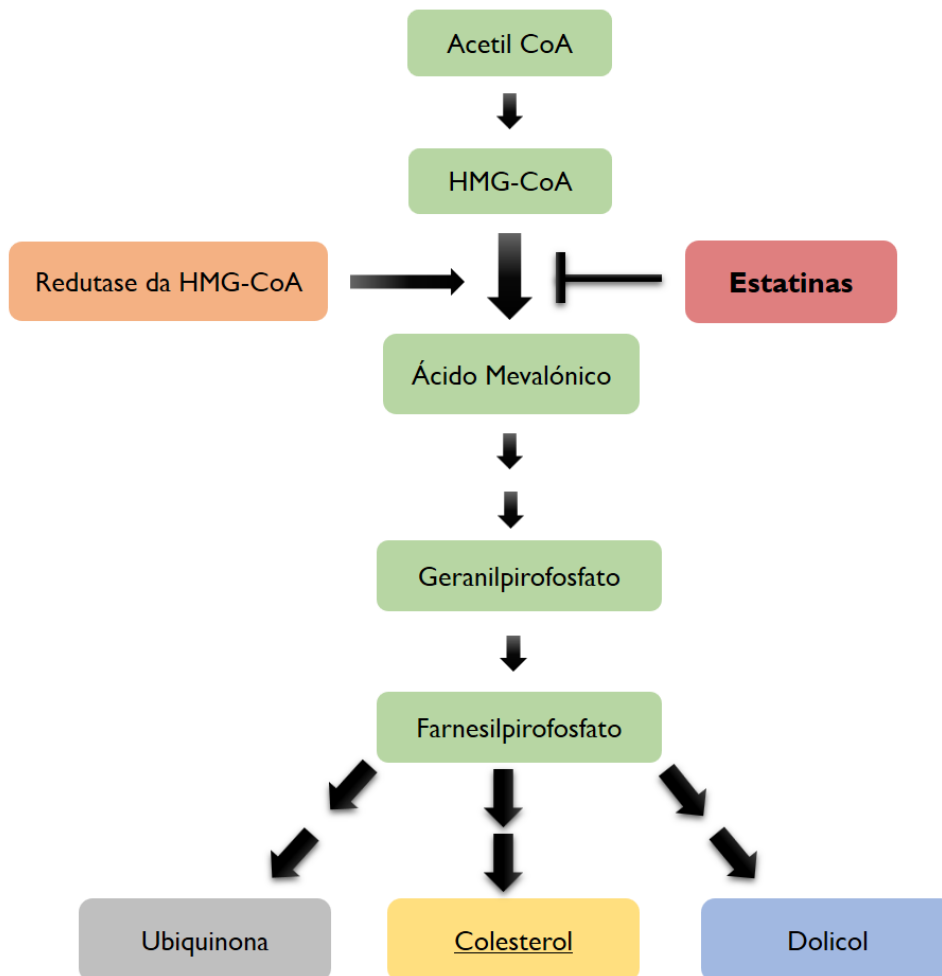
A síntese endógena de colesterol ocorre essencialmente a nível do fígado, sendo este o órgão alvo das estatinas.<sup>8</sup> Por esta razão, a solubilidade destes fármacos é uma das características fundamentais para que exerçam uma ação redutora das LDL. As estatinas lipofílicas são transportadas por difusão passiva para o tecido hepático, apresentando um extenso efeito de primeira passagem.<sup>9</sup> Este efeito é considerado favorável uma vez que o fígado é o órgão alvo das estatinas, contudo a sua lipofilia permite que estas também atravessem de forma passiva as células extra-hepáticas, podendo conduzir a potenciais efeitos adversos. As estatinas hidrofílicas estão dependentes de transportadores ativos para atravessarem o tecido hepático. Estas, uma vez que não penetram facilmente os tecidos extra-hepáticos, são consideradas mais hépato-seletivas.<sup>9</sup> Todavia, o balanço entre os efeitos desejáveis e adversos das estatinas hidrofílicas e lipofílicas ainda não está totalmente estabelecido.

As estatinas são fármacos inibidores da redutase da 3-hidroxi-3metilglutaril coenzima A (HMG-CoA), limitando assim a produção de colesterol endógeno.<sup>9, 11, 12</sup> A via de síntese de colesterol nos hepatócitos começa com a produção de HMG-CoA a partir da acetilcoenzima A (Acetil-CoA), reação esta catalisada pela sintetase da HMG-CoA. De seguida, a redutase da HMG-CoA converte a HMG-CoA em ácido mevalónico, um precursor que irá sofrer uma cascata de reações, levando por fim à produção de colesterol.<sup>9</sup> (Figura 2)

As estatinas mimetizam o substrato natural da redutase, a HMG-CoA, competindo pelo local ativo desta enzima.<sup>9</sup> Assim, estes fármacos exercem uma inibição competitiva e reversível da enzima que é responsável por um dos principais passos na síntese de colesterol, levando consequentemente à redução dos níveis séricos desta substância. Para além disso, afeta ainda a produção de compostos terpenóides, como a ubiquinona (coenzima Q10) e o dolicol.<sup>12</sup>

Além deste efeito inibitório direto na produção de colesterol pelas estatinas, a depleção dos níveis daquela substância induz a ativação de uma protease que atua a nível do retículo endoplasmático dos hepatócitos e desencadeia um aumento da expressão dos genes dos recetores de LDL.<sup>9, 12</sup> Este aumento conduz, por sua vez, a um maior número destes recetores à superfície das células hepáticas, havendo uma maior captação de LDL e dos seus precursores (IDL e VLDL).<sup>13</sup> Assim, as estatinas apresentam uma abordagem multidimensional à redução de colesterol tanto pela inibição da síntese deste, como pelo aumento do catabolismo das LDL. É importante ter em conta que a maior parte da produção endógena de colesterol ocorre durante a noite e, por esta razão, as estatinas de semivida curta (sinvastatina, lovastatina,

fluvastatina de liberação imediata e pravastatina) devem ser tomadas ao deitar, de modo a potenciar os seus efeitos terapêuticos.<sup>14</sup>



**Figura 2:** Via de síntese do colesterol. [Adaptado de Tobert, 2003]

### I.3 Efeitos Adversos

Vários ensaios clínicos comprovam a eficácia e a segurança das estatinas, contudo existem alguns efeitos adversos que podem levar à descontinuação da toma destes fármacos. Um dos mais documentados é a toxicidade muscular traduzida em mialgia (dores musculares), que é mais frequente quando existe a toma concomitante com fibratos (fármacos utilizados no tratamentos da hipertrigliceridémia) ou fármacos que diminuem o metabolismo das estatinas (inibidores do citocromo P450).<sup>15</sup> O aparecimento de dores musculares pode estar associado à redução dos níveis de colesterol, que sendo uma substância essencial das membranas celulares, pode levar a alterações na estabilidade e fluidez da membrana das fibras musculares.<sup>9</sup> Para além disso, a ubiquinona (coenzima Q10) é considerada um composto



essencial na produção de energia por parte das células musculares e a sua redução pode levar ao aparecimento de dor.<sup>9</sup>

Outro dos efeitos reconhecidos das estatinas é o aumento das enzimas hepáticas, em particular a alanina aminotransferase (ALT) e a aspartato aminotransferase (AST). Contudo ainda é necessário confirmar se este aumento indica hepatotoxicidade ou apenas uma reação do fígado provocada pela diminuição dos níveis lipídicos, sendo importante ter em conta que as estatinas são medicamentos geralmente bem tolerados pelos doentes hepáticos e com efeitos benéficos bastante significativos.<sup>15</sup>

#### **I.4 Efeitos pleiotrópicos**

Ao longo dos anos têm sido descobertos efeitos benéficos das estatinas noutros sistemas biológicos, além dos já referidos, que contribuem também para uma melhoria a nível cardiovascular, e que são denominados de efeitos pleiotrópicos.<sup>9, 11, 16</sup> Estes efeitos devem-se ao facto do ácido mevalónico, como mencionado anteriormente, ser precursor não só do colesterol, mas também de compostos terpenóides responsáveis por várias funções celulares, como a sinalização, proliferação e diferenciação celular.<sup>9</sup> Deste modo, as estatinas exercem uma ação anti-aterosclerótica não só através da redução de acumulação de LDL na parede dos vasos sanguíneos, mas também através destes efeitos pleiotrópicos que englobam melhoria da disfunção endotelial, ação anti-trombótica, anti-proliferativa e anti-inflamatória.<sup>11</sup>

##### **a) Efeito na função do endotélio vascular**

Uma das características iniciais numa lesão aterosclerótica é a disfunção do endotélio provocada pela hipercolesterolemia.<sup>11, 17</sup> A acumulação de LDL no endotélio da parede vascular vai levar ao aumento dos níveis de caveolina-1, um potente inibidor da sintetase de óxido nítrico endotelial (*endotelial Nitric Oxide Synthase*, eNOS), a enzima responsável pela produção de óxido nítrico (*Nitric Oxide*, NO) nos vasos sanguíneos.<sup>18</sup> O NO é um composto essencial na regulação da função vascular, sendo responsável pela vasodilatação dependente do endotélio e pela inibição da proliferação de células do músculo liso.<sup>11</sup> Assim, a redução de colesterol provocada pelas estatinas conduz indiretamente a uma maior biodisponibilidade de NO e a uma melhoria da função anti-aterosclerótica do endotélio. Para além disso, as estatinas induzem a ativação do gene da eNOS, conduzindo ao aumento da quantidade desta enzima nas células endoteliais.<sup>17</sup>

Este aumento na produção de NO, para além de melhorar diretamente a função do endotélio vascular, conduz também a outros efeitos benéficos indiretos, nomeadamente na melhoria da função do ventrículo esquerdo em doentes que sofreram um enfarte agudo do miocárdio.<sup>19</sup> Evidências indicam que a diminuição de NO tem um papel importante na fisiopatologia da insuficiência cardíaca após ocorrência de um enfarte agudo do miocárdio, demonstrando assim que as estatinas podem representar uma terapêutica interessante na insuficiência cardíaca.<sup>19</sup>

#### b) Efeito na ativação de plaquetas

A hipercolesterolemia está associada a um aumento da ativação das plaquetas uma vez que níveis elevados de LDL provocam um aumento da síntese de tromboxano A<sub>2</sub> (*Tromboxane A<sub>2</sub>*, TXA<sub>2</sub>), composto libertado pelas plaquetas que estimula a ativação de novas plaquetas, promovendo a sua agregação.<sup>20</sup> As plaquetas são consideradas um dos constituintes essenciais no desenvolvimento de complicações graves associadas à aterosclerose, tais como a rutura da placa aterosclerótica e a formação de trombos.<sup>17</sup>

As estatinas mostraram a capacidade de reduzir a ativação das plaquetas, prevenindo a ocorrência de possíveis isquémias.<sup>21</sup> O mecanismo pelo qual isto se processa envolve em parte a ativação da eNOS, uma vez que um dos efeitos conhecidos do NO é a inibição da agregação plaquetária.<sup>22</sup> Outros potenciais mecanismos envolvem a redução de produção de TXA<sub>2</sub> e a diminuição do conteúdo em colesterol das membranas das plaquetas.<sup>21, 22</sup>

#### c) Efeito na proliferação de células do músculo liso vascular

As células do músculo liso vascular têm como principal função regular o tónus vascular e a pressão sanguínea arterial através da contração e relaxamento. Contudo, em resposta a uma lesão sofrem alterações e ocorre a sua proliferação anormal, que irá contribuir para o espessamento da placa aterosclerótica e posterior obstrução do vaso sanguíneo.<sup>11</sup> Alguns estudos demonstraram que as estatinas apresentam a capacidade de reduzirem esta proliferação excessiva.<sup>17, 22</sup>

#### d) Efeito no processo inflamatório

A inflamação representa um papel bastante significativo em todas as fases da aterogénese, isto é, em todo o processo de formação das placas ateroscleróticas e consequentes complicações.<sup>17</sup>

Como referido anteriormente, o endotélio vascular produz substâncias essenciais como o NO e a trombomodulina, que conferem propriedades anti-adesivas e anti-trombóticas, ajudando a manter o fluxo sanguíneo normal. Contudo, em resposta a elevados níveis de LDL e a citocinas pro-inflamatórias a expressão destas substâncias benéficas é reduzida e, por outro lado, há um aumento da expressão de moléculas de adesão celular, como a molécula de adesão do endotélio vascular (*Vascular Cell Adhesion Molecule-1*, VCAM-1) que está associada ao recrutamento de leucócitos para a parede do vaso sanguíneo.<sup>16</sup> Estes leucócitos recrutados vão criar um meio inflamatório potente através da produção de citocinas pro-inflamatórias e fatores de crescimento, que contribuem para a proliferação de células do vaso sanguíneo, nomeadamente células do músculo liso, que conseqüentemente leva ao espessamento da placa aterosclerótica e estreitamento do mesmo.<sup>17</sup> Para além disso, o ambiente inflamatório criado diminui a expressão de fatores anticoagulantes e aumenta a expressão de proteínas de fase aguda, particularmente a proteína C reativa (*C-reactive Protein*, CRP), proporcionando o ambiente ideal para a formação de um trombo.<sup>16, 17</sup>

As estatinas intervêm em alguns destes processos, sendo que para além de aumentarem a expressão de eNOS e a produção de trombomodulina, reduzem a inflamação também através da inibição da expressão de moléculas de adesão celular e da diminuição da produção de quimiocinas (citocinas que estão associadas ao recrutamento de células do sistema imunitário).<sup>17</sup>

Apesar do mecanismo ainda não estar totalmente descrito, vários estudos já demonstraram que as estatinas provocam uma diminuição de cerca de 15 a 30% nos níveis de CRP, sendo esta redução independente da redução dos valores de LDL, uma vez que o mesmo estudo foi efetuado na presença de ezetimiba, fármaco que inibe a absorção intestinal de colesterol, que neste caso levou efetivamente à redução dos níveis de LDL e não de CRP.<sup>17, 23</sup>

Já foram realizados vários estudos no sentido de demonstrar os referidos efeitos pleiotrópicos das estatinas, sendo de realçar um estudo realizado com a sinvastatina, no qual os doentes tratados apresentaram uma redução dos marcadores inflamatórios, do *stress* oxidativo, da disfunção endotelial e da ativação das plaquetas, mostrando ainda um aumento dos marcadores anti-inflamatórios.<sup>21</sup> Estes efeitos pleiotrópicos das estatinas concedem-lhes a capacidade de se tornarem bastante benéficas não apenas no tratamento da hipercolesterolemia, mas também de outras patologias igualmente caracterizadas por um quadro inflamatório e que contribuem para o aumento do risco cardiovascular, como a doença coronária, a insuficiência renal crónica e, especialmente, a *Diabetes Mellitus* Tipo 2.<sup>16, 23</sup>

## 2. *Diabetes Mellitus* Tipo 2 e Inflamação

A *Diabetes Mellitus* Tipo 2 (DMT2) afeta cada vez mais pessoas em todo o mundo e trata-se de uma doença metabólica caracterizada por valores elevados de glicemia. Esta hiperglicemia crónica pode dever-se a uma resistência à insulina por parte dos tecidos insulino-dependentes, principalmente o músculo esquelético e o tecido adiposo, diminuindo assim a captação da glicose a partir da corrente sanguínea.<sup>24</sup> Estas concentrações elevadas de glicose conduzem, por sua vez, a um stress a nível pancreático por aumento compensatório da produção de insulina pelas células  $\beta$ . Com o tempo estas células vão-se tornando incapazes de compensar a insulinoresistência, ocorrendo uma deficiência de insulina nos tecidos periféricos e levando conseqüentemente ao desenvolvimento de DMT2.<sup>25</sup>

Existem vários fatores relacionados com o estilo de vida e outros genéticos que levam ao desenvolvimento de DMT2, nomeadamente a obesidade, que está presente em cerca de 60% dos casos diagnosticados com diabetes.<sup>26</sup> O aumento do tecido adiposo visceral, observado em pessoas obesas, está associado à ativação do sistema imunitário inato, provocando alterações nos níveis de determinadas citocinas e quimiocinas e ainda no número e estado de ativação das células imunitárias. Esta resposta inflamatória crónica é um dos processos que está na base da insulinoresistência e conseqüente desenvolvimento gradual de DMT2.<sup>27-29</sup>

Durante a progressão da obesidade ocorre a infiltração de macrófagos no tecido adiposo, levando à produção de moléculas inflamatórias, nomeadamente do fator de necrose tumoral  $\alpha$  (*Tumor Necrosis Factor-alfa*, TNF- $\alpha$ ) e da interleucina 6 (*Interleucin-6*, IL-6), que podem interferir com as vias de sinalização da insulina, provocando insulinoresistência.<sup>28</sup> O mecanismo pelo qual isto se sucede baseia-se na capacidade destas citocinas promoverem a fosforilação de resíduos de serina em vez de tirosina no substrato I do recetor de insulina (*Insulin receptor substrate 1*, IRS-1), impedindo a ativação da via de sinalização da insulina e conseqüentemente a entrada de glicose para dentro das células.<sup>27, 29</sup>

Para além disso, os níveis elevados de TNF- $\alpha$  e IL-6 vão estimular a produção de proteínas de fase aguda pelo fígado, em especial a CRP.<sup>27</sup> A CRP, sendo o principal biomarcador de DMT2 associado a doenças cardiovasculares, está relacionada com o aumento de produção da molécula de adesão intercelular-1 (*Intercellular Adhesion Molecule-1*, ICAM-1) e da proteína quimiotáctica de monócito-1 (*Monocyte Chemotactic Protein-1*, MCP-1) pelas células endoteliais, levando à sua perda de função, como já referido anteriormente. Esta disfunção endotelial, para além de ser um dos primeiros passos envolvidos na aterosclerose, está também associada ao

aumento da permeabilidade capilar, permitindo uma maior passagem de células do sistema imunitário para o tecido adiposo e contribuindo para o ambiente inflamatório.<sup>27-29</sup>

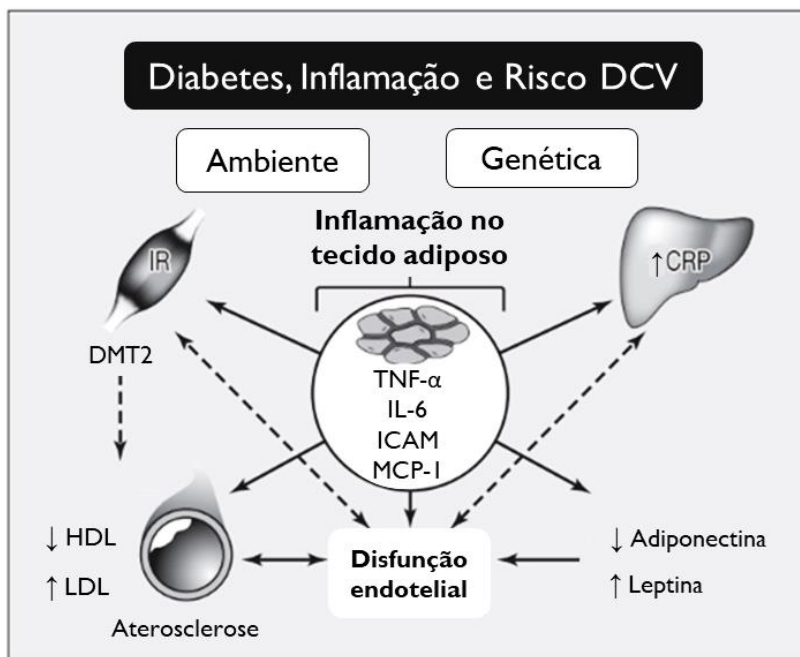
Outro mecanismo pelo qual o TNF- $\alpha$  altera a sensibilidade à insulina é através da supressão da adiponectina, uma proteína sintetizada pelo tecido adiposo que apresenta funções anti-inflamatórias e insulino-sensibilizantes.<sup>30</sup> Esta proteína é considerada protetora em relação às doenças cardiovasculares e encontra-se em níveis reduzidos em indivíduos obesos e que sofrem de DMT2. Ainda a nível do tecido adiposo, há o aumento da libertação de leptina, uma proteína produto do gene *ob* (gene associado à obesidade) e que está envolvida tanto no controlo do apetite como no metabolismo da glicose.<sup>27</sup> Em condições inflamatórias, a CRP induz uma maior produção de leptina, uma vez que esta também apresenta a capacidade de modular a resposta imunitária, promovendo a ativação de monócitos e a produção de maior quantidade de fatores pro-inflamatórios.<sup>27, 30</sup>

Além da insulinoresistência a nível periférico, o desenvolvimento de DMT2 depende também da disfunção das células  $\beta$  pancreáticas, como referido anteriormente. Esta disfunção é provocada pelos elevados níveis de glicose, que estimulam o recetor Fas e a produção de interleucina-1 $\beta$  (*Interleucin 1-beta*, IL-1 $\beta$ ) nestas células. Para além da hiperglicemia, também os ácidos gordos livres, que se encontram em maior quantidade nos indivíduos obesos, promovem a produção de IL-1 $\beta$  e outras citocinas pro-inflamatórias, contribuindo para a disfunção destas células.<sup>25</sup> É importante ainda ter em conta que as células  $\beta$  pancreáticas apresentam baixos níveis de enzimas anti-oxidantes, o que as torna particularmente vulneráveis ao *stress* oxidativo, nomeadamente às espécies reativas de oxigénio (*Reactive Oxygen Species*, ROS), outro mecanismo que pode conduzir a uma produção insuficiente de insulina.<sup>29</sup>

Em suma, existem vários mecanismos, gerais e específicos de cada tecido, que contribuem para a inflamação na DMT2, nomeadamente que relacionam a obesidade e a alteração da via de sinalização da insulina. Estes apresentam por base as vias de sinalização NF- $\kappa$ B e JNK, através da ativação dos recetores do tipo *Toll* (*Toll Like Receptors*, TLR) por estímulos externos.<sup>29</sup> A ativação destes recetores e consequentemente das vias de sinalização NF- $\kappa$ B e JNK conduz em última instância à ativação da cascata inflamatória, levando a uma maior libertação de citocinas e recrutamento de células do sistema imunitário.<sup>29, 30</sup>

A JNK está associada à patogénese da diabetes e a NF- $\kappa$ B promove a produção de citocinas pro-inflamatórias e de proteínas de fase aguda a nível do tecido adiposo e hepático, respetivamente, estimulando também a produção de IL-1 $\beta$  nas células pancreáticas.<sup>25, 29</sup> Assim,

tanto a NF- $\kappa$ B como a JNK atuam em vários órgãos, sendo os mediadores essenciais para o desenvolvimento da inflamação e posterior insulinoresistência.



**Figura 3:** Relação entre os marcadores inflamatórios, a disfunção endotelial e o desenvolvimento de *Diabetes Mellitus* Tipo 2 (DMT2), nos diferentes órgãos e tecidos do corpo. DCV: doenças cardiovasculares; IR: insulinoresistência. [Adaptado de Calle e Fernandez, 2012]

## 2.1 DMT2, Inflamação e Estatinas

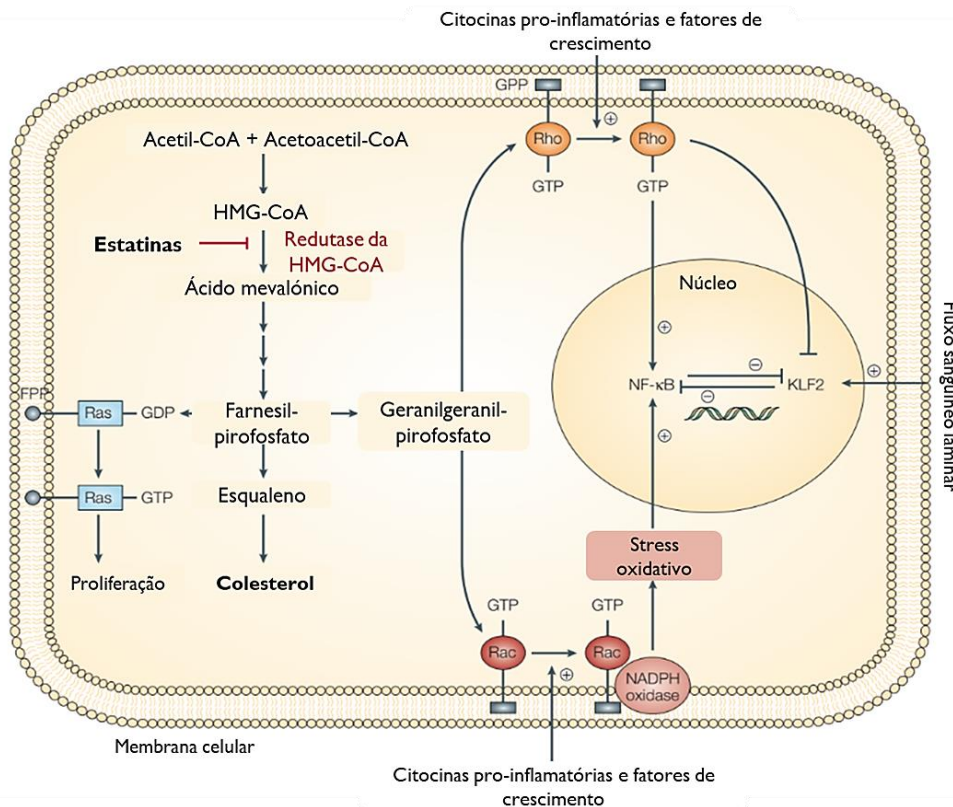
Os efeitos benéficos das estatinas na DMT2 devem-se aos seus efeitos pleiotrópicos referidos anteriormente, em especial ao efeito anti-inflamatório. Estes fármacos, ao inibirem a HMG-coA redutase, inibem a formação de compostos terpenóides derivados do ácido mevalônico, particularmente o farnesil-pirofosfato (FPP) e do geranylgeranyl-pirofosfato (GGPP).<sup>17</sup>

Os compostos terpenóides formados na via de biossíntese do colesterol são essenciais para a modificação pós-translacional de várias moléculas de sinalização, tais como as Rho, Ras e Rac (*GTP-binding proteins*). Estas proteínas de ligação ao GTP necessitam de sofrer isoprenilação, dependente dos compostos terpenóides (ou isoprenóides), para que ocorra o seu transporte e posterior fixação à membrana celular, requerimento fundamental para que exerçam a sua função celular.<sup>17, 22</sup> Por um lado, a translocação da proteína Ras está dependente da farnesilação e, por outro lado, a translocação para a membrana de Rho e Rac é dependente da geranylgeranilação.<sup>16, 31</sup> Posteriormente, em resposta a citocinas e fatores de crescimento,

estas proteínas são ativadas e desempenham várias funções celulares: a Ras está associada à proliferação celular, a Rac à formação de ROS e, o Rho está relacionado com a ativação da via pro-inflamatória.<sup>17, 21</sup>

Assim, é possível chegar à conclusão de que, por um lado, a inibição da geranylgeranilação de Rho reduz a adesão dos leucócitos, a atividade fibrinolítica e induz a acumulação de eNOS nas células endoteliais, por outro lado, a inibição da isoprenilação de Rac, reduz o processo de montagem das várias subunidades da oxidase de NADPH e, conseqüentemente, diminui a produção de ROS. Esta diminuição das ROS tem bastante relevância uma vez que uma das funções do NO é associar-se ao anião superóxido, dando origem ao peroxinitrito. Isto, por sua vez, leva à redução da biodisponibilidade de NO, composto essencial à função endotelial.<sup>17,22</sup>

Em última análise, a ativação de vias de sinalização citosólicas culmina em eventos nucleares que regulam a expressão de determinados genes e, conseqüentemente, a função celular. As estatinas, ao inibirem a geranylgeranilação das proteínas Rho e Rac, reduzem a atividade transcripcional do fator NF-κB e, por outro lado, aumentam a do fator de transcrição *Kruppel-like 2* (*Kruppel-like Factor 2*, KLF2), levando à indução da eNOS e da trombomodulina e à inibição de fatores protrombóticos, como o VCAM1 e o MCP-1.<sup>17, 21, 32</sup> (Figura 4)



**Figura 4:** Efeitos celulares das estatinas, dependentes dos compostos terpenóides derivados da via de síntese do colesterol. [Adaptado de Jain e Ridker, 2005]

Para além dos efeitos já referidos, outro especialmente essencial na diminuição da inflamação e do risco cardiovascular é a redução em cerca de 37% dos níveis de CRP em indivíduos que tomam estatinas, independente da redução dos valores de LDL.<sup>16</sup> No ensaio CARE (*Cholesterol and Recurrent Events*), os indivíduos que apresentavam níveis elevados de CRP, assim como de outros marcadores inflamatórios, tinham um maior risco cardiovascular mas também beneficiaram mais da terapêutica com pravastatina 40mg/dia do que os que não apresentavam marcadores inflamatórios.<sup>18</sup> Outro estudo, realizado com a atorvastatina, demonstrou que em doentes sob diálise e que sofriam de diabetes, ocorreu uma redução de 5,4mg/l para 2,3mg/l nos níveis de CRP.<sup>16</sup>

Alguns estudos demonstraram que as estatinas podem ainda interagir diretamente com o antígeno associado à função linfocitária I (*Lymphocyte function-associated antigen 1*, LFA-I) de forma independente da via do ácido mevalónico e da redução de LDL.<sup>17</sup> O LFA-I faz parte da família das integrinas e esta interação leva à redução da adesão e ativação de linfócitos T, conduzindo em última análise a uma redução da insulinoresistência no tecido adiposo.<sup>22</sup>

Através desta análise é possível verificar que o efeito anti-inflamatório das estatinas engloba a melhoria da função do endotélio, inibindo a adesão e a translocação de leucócitos para o local da inflamação, no caso da DMT2, para o tecido adiposo.

O primeiro relatório da associação entre diabetes e estatinas resultou de análises *posthoc* ao *West of Scotland Coronary Prevention Study* (WOSCOP), realizado em 2001. Este estudo consistiu num ensaio clínico randomizado e controlado com 5974 participantes, em que foi avaliado o efeito da toma de pravastatina 40mg *versus* a toma de placebo.<sup>33</sup> Neste estudo foi reportada uma diminuição de cerca de 30% no risco de incidência de diabetes nos participantes que tomaram a estatina.<sup>33</sup> Contudo, como se irá debater mais à frente, este efeito benéfico não se verificou em ensaios posteriores que usaram outras estatinas, isto é, pode não representar um efeito de classe.

## **2.2 Estatinas e as complicações associadas à DMT2**

Uma das principais complicações relacionadas com a Diabetes é a retinopatia diabética (RD), sendo que a disfunção endotelial dos vasos sanguíneos da retina, associada à inflamação, é das primeiras alterações patológicas que se verificam no desenvolvimento desta doença. Além de diabético, um indivíduo hipertenso, fumador e idoso apresenta uma maior probabilidade de desenvolver RD, uma vez que estas condições contribuem para o detrimento



da função endotelial associado à redução dos níveis de células progenitoras endoteliais (*Endothelial Progenitor Cells, EPC*).<sup>34</sup> As EPC são células sanguíneas mononucleares com origem na medula óssea e com capacidade de se diferenciarem em células endoteliais maduras, que ajudam a manter a integridade endotelial, promovendo a reendotelização de vasos sanguíneos lesados.

A sinvastatina já apresentou a capacidade de aumentar a mobilização destas células da medula óssea, contribuindo ainda para a sua diferenciação em células endoteliais e demonstrando assim a sua importância na redução da progressão da RD.<sup>35</sup> Neste sentido, um estudo publicado no *Experimental Eye Research* e realizado em 2012 teve como objetivo a avaliação do efeito da sinvastatina na mobilização de EPC e consequente efeito no desenvolvimento de RD.<sup>34</sup> Neste estudo, a sinvastatina mostrou retardar o desenvolvimento de RD através do aumento dos níveis de EPC e NO e alterando também a expressão génica da eNOS, da sintetase induzida de óxido nítrico (*Inducible Nitric Oxide Synthase, iNOS*), da angiopoietina-1 (*Angiopoietin-1, Ang-1*) e da angiopoietina-2 (*Angiopoietin-2, Ang-2*), moléculas que afetam a integridade da parede vascular. Por um lado, a expressão da eNOS e da Ang-1 promovem o relaxamento vascular e reduzem a adesão de células inflamatórias. Por outro lado, a expressão da iNOS e da Ang-2 contribuem para a formação da RD e progressão da inflamação e consequente deterioramento do tecido vascular. Assim, este estudo comprovou que todos estes mecanismos da sinvastatina promovem a angiogénese na retina, contribuindo para a reparação dos vasos sanguíneos e inibindo a progressão da RD.<sup>34</sup>

Para além disso, este efeito na mobilização das EPC apresenta benefícios para lá da melhoria a nível da RD, uma vez que contribui para a neovascularização de tecido isquémico, sendo este processo essencial para a recuperação da função deste.<sup>36</sup> Um estudo realizado em doentes que sofriam de cardiopatia isquémica confirmou que o tratamento com estatinas aumenta o número de EPC que circulavam na corrente sanguínea, sugerindo assim que a mobilização das EPC pode ser uma estratégia interessante na terapêutica da cardiopatia isquémica.<sup>36</sup>

Apesar de todos estes efeitos benéficos relacionados com as estatinas e de forma paradoxal, têm surgido algumas questões sobre um possível aumento de incidência de diabetes associado à terapêutica de longa duração com estes fármacos.

### 3. Estatinas e o desenvolvimento de *Diabetes Mellitus*

#### 3.1 Estudos observacionais e meta-análises

Ao longo da última década vários estudos têm sido realizados com o objetivo de elucidar se o desenvolvimento de *Diabetes Mellitus* pode ser induzido pela terapêutica com estatinas (*New-onset Diabetes Mellitus*, NODM), tentando compreender o efeito destes fármacos na deterioração do controlo glicémico.<sup>37</sup> Estas novas informações indicam que as estatinas podem estar associadas à progressão da diabetes através de mecanismos moleculares que afetam a sensibilidade à insulina e também a sua secreção.

O ensaio JUPITER (*Justification for Use of statins in Prevetion: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*) foi o primeiro a revelar estas novas informações acerca das estatinas, contrariando os resultados obtidos no estudo WOSCOP. Este ensaio, realizado em 2008, incluiu 17802 participantes adultos sem diagnóstico de diabetes.<sup>38</sup> Em 2012 foi realizada uma análise sobre a associação das estatinas ao desenvolvimento de NODM neste ensaio e verificou-se um aumento da incidência desta patologia no grupo de participantes que tomou rosuvastatina.<sup>39</sup>

De acordo com vários estudos realizados ao longo dos últimos anos, este risco de desenvolvimento de NODM parece estar associado às estatinas enquanto classe de fármacos inibidores da HMG-coA redutase, contudo, há diferença entre as várias estatinas.<sup>40</sup> Doentes que tomam pravastatina (estatina hidrofílica) apresentam um menor risco comparativamente aos doentes que tomam atorvastatina (estatina lipofílica), o que está de acordo com o facto das estatinas lipofílicas penetrarem a membrana celular mais facilmente e, por esta razão, poderem causar mais efeitos extra-hepáticos, nomeadamente associados à sensibilidade à insulina e à sua secreção.<sup>41</sup>

A dose evidencia ter também alguma importância, uma vez que tratamentos mais intensivos e com doses altas estão associados a um maior risco de desenvolvimento de diabetes. Um estudo demonstrou um aumento do risco de NODM de cerca de 12% no grupo tratado com uma terapêutica de doses elevadas comparativamente ao aumento de 11% verificado no grupo tratado com uma terapêutica de doses menores.<sup>40-42</sup>

Para além do já referido, estudos demonstram ainda que a presença de determinadas características nos indivíduos tratados com estatinas aumentam o risco associado ao desenvolvimento de NODM, isto é, em indivíduos já predispostos a esta patologia. Estes fatores de risco incluem idade avançada, índice de massa corporal alto/obesidade, níveis de

glicose descontrolados, elevada pressão arterial e altos níveis de triglicéridos associados a valores de HDL baixos.<sup>40,41,43</sup> Alguns estudos reportam mesmo que este aumento de incidência de NODM acontece apenas nestes doentes, isto é, nos quais já apresentam previamente pelo menos um fator de risco para o desenvolvimento de diabetes.<sup>44</sup>

Esta discussão, e tendo em consideração os resultados dos diversos estudos concretizados, levou a que a março de 2012, a autoridade regulamentar dos medicamentos dos Estados Unidos da América (*US Food and Drug Administration, FDA*) emitisse uma advertência sobre o risco de aumento da incidência de diabetes (aumento dos valores de glicose e de hemoglobina glicada A1c) em indivíduos que tomam estatinas, tornando-se obrigatório a presença deste efeito adverso na documentação daqueles fármacos.<sup>45</sup> Ao longo dos últimos anos também as autoridades regulamentares europeias têm vindo a demonstrar preocupação neste sentido. Tudo isto cria alguma controvérsia e faz duvidar se os benefícios cardiovasculares até agora demonstrados superam este risco de desenvolvimento de diabetes, principalmente a nível da prevenção primária, uma vez que cada vez mais as estatinas são utilizadas com esta finalidade.

**Tabela 2:** Alguns estudos que relacionam a toma de estatinas com o desenvolvimento de NODM.

Estudo, Autor (Ano)	Desenho do estudo	População	Duração	Estatina(s)	Conclusões sobre o risco de NODM
<b>JUPITER</b> Ridker, et al. (2012) <sup>39</sup>	Ensaio clínico randomizado e controlado com dupla ocultação	17802 participantes saudáveis com valores de LDL <3.4mmol/l e níveis de CRP ≥2mg/l	5 anos	Rosuvastatina 20mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ligeiro aumento da incidência de NODM no grupo de participantes que tomaram a estatina.</li> <li>• Diminuição de cerca de 50% nos valores de LDL e de 37% nos níveis de CRP comparativamente ao grupo que tomou placebo.</li> <li>• Diminuição significativa na ocorrência de acidentes cardiovasculares maior no grupo tratado.</li> </ul>
<b>METSMI,</b> Cederberg, et al. (2015) <sup>46</sup>	Estudo observacional de coorte prospetivo	8749 participantes não diabéticos (sendo que 2142 destes estavam sob terapêutica com estatina)	5,9 anos	65,9%, Sinvastatina 18,1% Atorvastatina 8,6% Rosuvastatina 3,8% Fluvastatina 2,3% Lovastatina 1,3% Pravastatina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento do risco de DM em 46% em doentes que receberam tratamento, associado a uma redução de cerca de 24% na sensibilidade à insulina e uma diminuição de 12% da secreção de insulina.</li> <li>• Sinvastatina e Atorvastatina parecem ser as mais diabetogénicas (sendo o risco de NODM dose-dependente)</li> </ul>
<b>CARDS</b> Livingstone, et al. (2015) <sup>47</sup>	Ensaio clínico randomizado e controlado com dupla ocultação	2838 participantes com DMT2 e sem história de doença cardiovascular	4 anos	Atorvastatina 10mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Redução de cerca de 37% do risco de DC no grupo tratado com a estatina.</li> <li>• O efeito da atorvastatina na hiperglicemia é significativo mas pequeno (aumento de 0,14% da HbA1c).</li> <li>• O efeito positivo da estatina na diminuição do risco CV não é anulado pelo aumento do risco de DMT2.</li> </ul>
Cho, et al. (2015) <sup>48</sup>	Estudo observacional de coorte retrospectivo	3680 participantes com idade ≥20 anos com historial de toma de estatinas	5,2 anos	36,1% Atorvastatina 32,3% Rosuvastatina 17,1% Pitavastatina 8,8% Sinvastatina 5,7% Pravastatina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Este estudo demonstrou não haver diferença significativa entre estatinas de origem fúngica e de origem natural, nem entre a sua solubilidade (hidrofílicas ou lipofílicas).</li> <li>• O aumento do risco de incidência de NODM foi significativamente mais alto no grupo da pitavastatina, comparativamente às outras estatinas.</li> </ul>

Estudo, Autor (Ano)	Desenho do estudo	População	Duração	Estatina	Conclusões sobre o risco de NODM
Yoon, et al. (2016) <sup>49</sup>	Estudo observacional de coorte retrospectivo	41325 participantes com mais de 18 anos de idade e que se encontravam no Ajour University Hospital na Coreia.	17 anos	47,8% Atorvastatina 15,9% Rosuvastatina 15,1% Pravastatina 12,7% Sinvastatina 4,5% Pitavastatina 4% Fluvastatina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento da incidência de NODM em doentes coreanos que se inseriam no grupo de tratamento com as estatinas.</li> <li>• Os resultados apontam que a atorvastatina (uma das estatinas mais lipofílicas) aumenta significativamente o risco de NODM.</li> </ul>
<b>DPPOS</b> Crandall, et al. (2017) <sup>50</sup>	Ensaio clínico randomizado e multicêntrico	3234 participantes com idade $\geq 25$ anos, IMC $\geq 24\text{kg/m}^2$ e níveis de glicose entre 95 e 125mg/dl.	10 anos	40% Sinvastatina 37% Atorvastatina 9% Lovastatina 8% Pravastatina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento de perto de 30% no risco de NODM em doentes que se inseriam no grupo de tratamento com estatinas.</li> <li>• Este efeito tem maior importância em doentes que apresentam um risco pré-existente de desenvolver DM.</li> </ul>
Corrao, et al. (2017) <sup>51</sup>	Estudo observacional de coorte retrospectivo	84828 residentes em Lombardy, com idade entre 40-80 anos e com pelo menos uma prescrição de estatinas entre 2003 e 2005.	9 anos	30,9% Atorvastatina 27,3% Sinvastatina 15,3% Pravastatina 14,5% Rosuvastatina 11,3% Fluvastatina 0,7% Lovastatina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A diabetes induzida pela terapêutica com estatinas não está associada a um aumento do risco macrovascular, quando existe uma elevada adesão à toma da estatina.</li> </ul>
Kim, et al. (2018) <sup>52</sup>	Estudo observacional de coorte retrospectivo	379865 participantes não diabéticos, com pelo menos duas medições de glicémia entre 2002-2013	11 anos	41,1% Atorvastatina 31,4% Sinvastatina 7,9% Rosuvastatina 6,2% Lovastatina 5,5% Pitavastatina 5,4% Pravastatina 2,5% Fluvastatina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uma terapêutica mais intensiva com estatinas está associada a um aumento dos níveis de glicémia em jejum em indivíduos não diabéticos.</li> <li>• A atorvastatina, a rosuvastatina, a pitavastatina e a sinvastatina parecem apresentar uma associação mais significativa com o desenvolvimento de NODM. Enquanto a pravastatina, a lovastatina e a fluvastatina não mostraram um aumento significativo.</li> </ul>

Ao longo dos últimos anos várias meta-análises foram realizadas com o intuito de avaliar o risco de desenvolvimento de NODM associado à terapêutica com estatinas. A primeira, realizada em 2010 por Sattar *et al.*, engloba 13 ensaios clínicos com 91410 participantes (2226 a tomarem estatinas e 2052 no grupo controlo). Esta meta-análise revelou que a terapêutica com estatinas está associada a um aumento de 9% no risco de incidência de diabetes, sendo que a rosuvastatina aumentou o risco em 18% e a pravastatina em apenas 3%.<sup>53</sup> Outra meta-análise, realizada por Preiss *et al.*, incluiu 5 ensaios com 32752 participantes não-diabéticos e demonstrou um aumento de risco de desenvolvimento de NODM de 12%, sendo este aumento dependente da dose de estatina.<sup>54</sup>

Uma meta-análise de 17 ensaios clínicos randomizados com 113394 participantes comparou as diferentes estatinas, em diferentes doses e com placebo. Os resultados obtidos concluíram que a toma de pravastatina 40mg/dia, está associada a uma menor incidência de diabetes comparativamente ao placebo. Por outro lado, a toma de rosuvastatina 20mg/dia revelou estar relacionada com um aumento de 25% no risco de desenvolvimento de diabetes, ao comparar com o placebo, e a toma de rosuvastatina 10mg aumentou o risco em 10%.<sup>55</sup> Assim, esta meta-análise suportou a ideia de que a incidência de NODM varia de estatina para estatina, sendo também dependente da sua dose.

Rajpathak *et al.* realizou também uma revisão e meta-análise de 6 ensaios clínicos randomizados e controlados, que envolveram 57593 participantes, 8842 deles a tomarem diversas estatinas. A incidência de NODM foi 13% superior no grupo de doentes a tomarem a estatina, sendo que o grupo da pravastatina foi o que apresentou menor risco de desenvolvimento de diabetes.<sup>56</sup>

Quanto à pitavastatina, em 2015 foi publicada uma meta-análise sobre o efeito da pitavastatina no metabolismo da glicose e na incidência de NODM. Esta meta-análise incluiu 15 estudos de *follow-up* de curta duração e concluiu que esta estatina não afetava negativamente a homeostase da glicose nem aumentava o risco de incidência de NODM, comparativamente ao placebo e a outras estatinas.<sup>57</sup>

Quanto à capacidade das estatinas afetarem a sensibilidade à insulina, também foi realizada uma meta-análise nesse sentido. Esta incluiu 16 estudos com 1146 participantes não diabéticos que foram tratados com pravastatina, atorvastatina, rosuvastatina e sinvastatina. Os resultados obtidos mostraram que a pravastatina melhorou a sensibilidade à insulina e não aumentou o risco de desenvolvimento de diabetes, contrariando os resultados obtidos para a sinvastatina.<sup>58</sup>

**Tabela 3:** Algumas meta-análises que relacionam a toma de estatinas com o desenvolvimento de NODM.

Meta-análise (Ano)	Número de estudos incluídos	Número de participantes incluídos	Estatinas	Conclusões sobre o risco de NODM
<b>Sattar, et al. (2011)</b> <sup>53</sup>	13	91410 participantes	Atorvastatina 10mg Pravastatina 40mg Sinvastatina 40mg Rosuvastatina 20mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento de 9% na incidência de NODM nos participantes que tomaram a estatina.</li> <li>• A rosuvastatina aumentou o risco em 18% e a pravastatina em apenas 3%.</li> <li>• O risco foi considerado pequeno comparativamente à redução de eventos cardiovasculares que se verificou no grupo de participantes a tomarem as estatinas.</li> </ul>
<b>Preiss, et al. (2011)</b> <sup>54</sup>	5	32752 participantes	Atorvastatina Sinvastatina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento de 12% na incidência de NODM no grupo de participantes a tomarem a estatina.</li> <li>• Este aumento é dependente da dose, sendo que a terapêutica intensiva provocou um aumento superior à terapêutica com doses moderadas de estatinas.</li> </ul>
<b>Erqou, et al. (2014)</b> <sup>59</sup>	9	9696 participantes	Atorvastatina Sinvastatina Pravastatina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento estatisticamente significativo de 0,12% na HbA1c dos participantes diabéticos que tomaram estatinas, comparativamente ao grupo controlo (placebo). Contudo, a redução do risco cardiovascular no grupo teste foi de 20%, superando o impacto negativo.</li> </ul>
<b>Vallejo-Vaz, et al. (2015)</b> <sup>57</sup>	15	4815 participantes	Pitavastatina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A pitavastatina não parece afetar negativamente o metabolismo da glicose, nem promover o desenvolvimento de diabetes.</li> </ul>
<b>Thakker, et al. (2016)</b> <sup>60</sup>	29	163039 participantes	Todas as estatinas aprovadas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento de 12% no risco de desenvolvimento de NODM.</li> <li>• Atorvastatina 80mg foi a estatina que apresentou maior risco, seguida da rosuvastatina.</li> </ul>
<b>Casula, et al. (2017)</b> <sup>61</sup>	20	(não há informação do número de participantes)	Todas as estatinas aprovadas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• O risco de incidência de NODM foi superior no grupo de tratamento com estatinas.</li> <li>• A atorvastatina e a rosuvastatina mostraram ser as que aumentam mais este risco.</li> </ul>

Assim, tendo em conta a informação obtida de ensaios clínicos e meta-análises, a pravastatina parece ser a estatina menos associada ao aumento de incidência de NODM, apresentando menos efeitos adversos sobre a secreção da insulina e a sensibilidade dos tecidos a esta, tendo alguns estudos demonstrado mesmo efeitos positivos. Para além disso, também a pitavastatina parece exibir efeitos neutros nos parâmetros glicémicos, tanto em doentes com e sem diabetes.<sup>62</sup> Por outro lado, um ensaio clínico randomizado e duplamente cego mostrou que a toma de atorvastatina 20mg/dia reduziu a sensibilidade dos tecidos periféricos à insulina. Assim, estudos demonstram que a atorvastatina, a rosuvastatina e a sinvastatina representam as estatinas mais associadas ao desenvolvimento de NODM.<sup>63, 64</sup>

### **3.2 Mecanismo de ação do desenvolvimento de diabetes pelas estatinas**

Os mecanismos subjacentes à associação entre as estatinas e o desenvolvimento de NODM não estão ainda totalmente explicados, existindo, porém, já alguns estudos que começam a delinear a causalidade desta associação. Contudo, muita da informação existente advém de estudos realizados em modelos animais ou em linhas celulares, sendo por isso essencial a interpretação correta destes dados e a verificação da sua aplicabilidade no ser humano.<sup>64</sup>

Um estudo de randomização mendeliana, realizado em 2015 e publicado na revista *Lancet*, indicou que o aumento da incidência de diabetes relacionado com a toma de estatinas se deve, pelo menos em parte, à diminuição da atividade da redutase da HMG-coA.<sup>65</sup> Os mecanismos pelos quais isto sucede parecem estar relacionados com a possível capacidade das estatinas aumentarem a resistência à insulina dos tecidos periféricos, afetando também a secreção normal desta a nível das células  $\beta$  pancreáticas.<sup>64</sup>

#### Insulinorresistência

Um estudo realizado em adipócitos isolados de ratos demonstrou que a diminuição dos níveis de colesterol, provocada pelas estatinas, está associada a um aumento da resistência à insulina pelos adipócitos, que se encontram em grande número nos indivíduos obesos. Isto verifica-se porque ao reduzir os níveis de colesterol nas membranas celulares destas células, há um aumento da respetiva fluidez e também da expressão celular de IL-6 e TNF- $\alpha$ .<sup>62,64</sup> Para além disso, a redução do colesterol mostrou ainda estar associada à diminuição da expressão do gene do transportador de glicose tipo 4 (*Glucose transporter type 4*, GLUT4).<sup>62</sup> A depleção dos níveis de colesterol nas membranas celulares mostrou ainda resultar na redução da



fosforilação dos resíduos de tirosina no IRS-I, processo que ocorre na presença de insulina e essencial para a entrada de glicose na célula.<sup>64</sup>

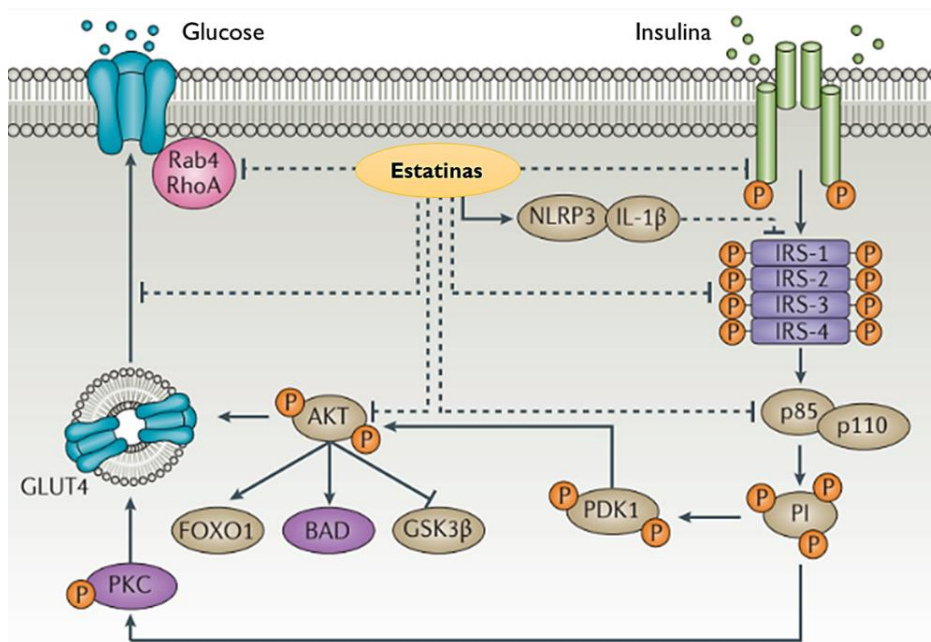
Neste estudo *in vitro*, a incubação das células do tecido adiposo com lovastatina levou à diminuição da expressão do GLUT4, diminuindo o transporte de glicose dependente da insulina. Foi possível verificar que ao adicionar ácido mevalônico, estes efeitos eram revertidos, sugerindo assim que a causa da insulinoresistência se deve à redução dos níveis dos compostos terpenóides derivados da via de síntese do colesterol.<sup>64</sup>

Outro estudo *in vitro* teve o objetivo de comparar os efeitos da toma de atorvastatina e de pravastatina, tendo em conta a sua diferença quanto à solubilidade. A atorvastatina, ao contrário do que aconteceu com a pravastatina, mostrou reduzir a entrada de glicose para dentro das células, devido a uma baixa translocação do GLUT4 para a membrana e ainda à diminuição da fosforilação do resíduo de tirosina no IRS-I e da fosforilação dos resíduos de serina-treonina da Akt, ambos processos da via de sinalização da insulina. Estes efeitos, tal como mostrava o estudo anterior, parecem estar associados à inibição da redutase da HMG-coA e consequente diminuição dos compostos terpenóides essenciais à translocação para a membrana de pequenas proteínas de ligação ao GTP, nomeadamente a Rab4, proteína importante para a translocação do GLUT4 para a membrana celular. Esta proteína interage ainda com outra da sua classe na via de sinalização da insulina, a RhoA.<sup>64</sup>

Na via de síntese do colesterol, para além deste, existe também a síntese de outros compostos essenciais, tal como a Coenzima Q10 (CoQ10). A CoQ10 apresenta uma função fundamental na cadeia de fosforilação oxidativa que ocorre na mitocôndria, com o objetivo de produzir ATP.<sup>63</sup> Estudos mostram que nos indivíduos diabéticos os níveis de CoQ10 são menores e que a toma de estatinas reduz estes valores cerca de 16-54%, demonstrando ainda que o efeito da sinvastatina na redução da expressão dos recetores GLUT4 era revertida com a administração simultânea de CoQ10.<sup>44, 64</sup> Assim, é de concluir que a redução de CoQ10 é um dos mecanismos pelos quais ocorre o desenvolvimento de NODM associado à toma destes fármacos.<sup>44</sup>

Um estudo, realizado em 2014 com fluvastatina, investigou o efeito das estatinas na ativação do inflamassoma NLRP3.<sup>66</sup> A ativação do inflamassoma NLRP3 é um dos processos base na produção e secreção de IL-1 $\beta$  pelas células do sistema imunitário, que tal como referido anteriormente, está muito associada à insulinoresistência provocada pela inflamação.<sup>62</sup> Neste estudo, a administração de lovastatina, sinvastatina, atorvastatina e fluvastatina em doses semelhantes às que são atingidas *in vivo*, aumentou a secreção de IL-1 $\beta$ .

É importante referir que estes efeitos não se verificaram em murganhos geneticamente modificados para não apresentarem o inflamassoma NLRP3 e ainda que ao administrar simultaneamente geranylgeranyl-pirofostato, o efeito provocado pelas estatinas era bloqueado. Assim, este estudo permitiu sugerir que a ativação de NLRP3 pelas estatinas é um dos processos que pode levar ao aparecimento de insulinoresistência.<sup>66</sup> Contudo, trata-se de um estudo *in vivo* com limitações na aplicabilidade em seres humanos.<sup>64</sup>



**Figura 5:** Potenciais locais de ação das estatinas nas vias de sinalização da insulina, a partir de estudos *in vitro*. [Adaptado de Betteridge e Carmena, 2016]

Outro mecanismo que pode justificar a maior incidência de NODM em doentes a tomarem estatinas é a capacidade destes fármacos poderem alterar os níveis de adiponectina, uma vez que baixos valores deste composto estão associados ao aumento da gordura visceral e à insulinoresistência.<sup>64</sup> Contudo, os resultados obtidos dos estudos foram contraditórios, sendo que em 23 estudos que utilizaram a sinvastatina, 10 reportaram uma diminuição dos níveis de adiponectina nos doentes que tomaram a estatina, 11 não mostraram qualquer alteração e 2 exibiram um aumento. Quanto à pitavastatina, os resultados foram mais consistentes uma vez que de 10 estudos, 9 reportaram um aumento nos níveis de adiponectina.<sup>64</sup>

Em 2015 foi publicado um estudo que recorreu ao uso de um modelo de células musculares esqueléticas que foram incubadas com sinvastatina com o objetivo de perceber o mecanismo associado ao aparecimento de insulinoresistência nos doentes a tomarem este

fármaco.<sup>67</sup> Os resultados mostraram que a sinvastatina reduz o *uptake* de glicose, induzido pela insulina, não sendo este efeito revertido pela adição de ácido mevalónico. Este estudo concluiu ainda que a sinvastatina inibe a via de sinalização da insulina, que pode estar relacionado com a acumulação de ácidos gordos livres nas células. A hipótese referida neste estudo difere das apresentadas noutros trabalhos, indicando que ao inibir a redutase da HMG-CoA, a sinvastatina pode levar à acumulação de acetil-CoA, composto precursor da síntese de ácidos gordos. O aumento de acetil-CoA pode levar à acumulação de ácidos gordos livres na célula, que por sua vez irão interferir na entrada de glicose na célula muscular.<sup>67</sup>

#### Disfunção das células $\beta$ pancreáticas

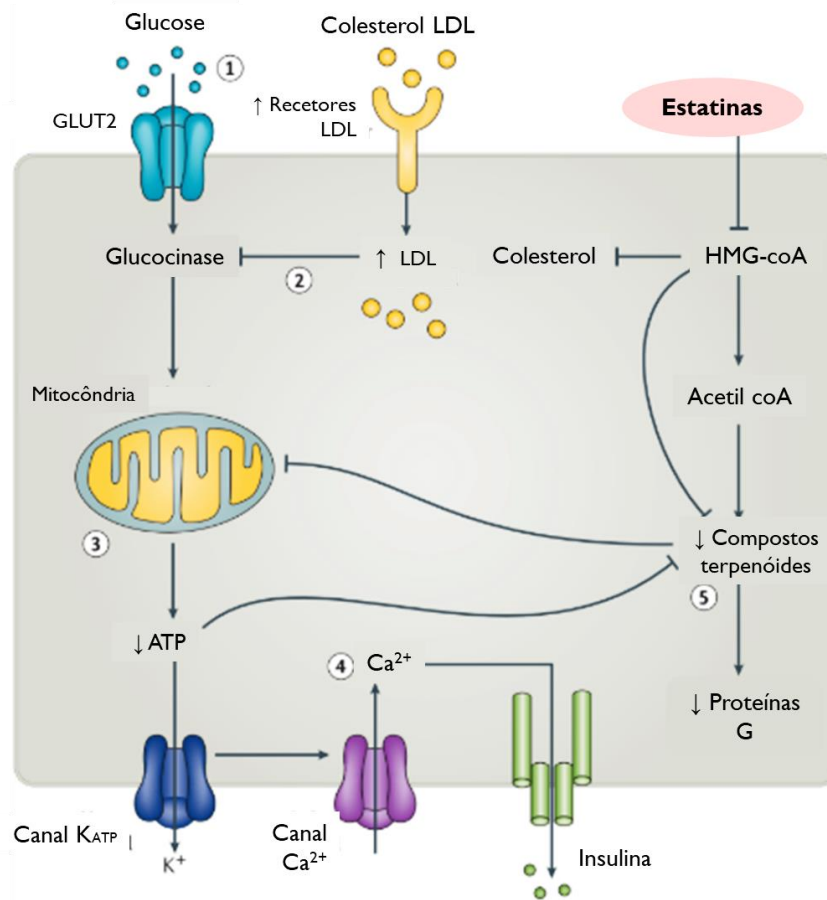
Para além do já referido, também foram realizados estudos *in vitro* com o objetivo de perceber o efeito das estatinas na secreção da insulina a nível das células  $\beta$  pancreáticas. Ao incubar ilhéus de Langerhans de ratos com lovastatina (15–30 $\mu$ M), verificou-se uma diminuição de cerca de 50% na secreção de insulina induzida pela glicose.<sup>68</sup> Esta redução verificava-se paralelamente à acumulação de proteínas G no citoplasma, não havendo a sua translocação para a membrana, onde são essenciais à exocitose dos grânulos de insulina.<sup>62</sup> É importante ainda considerar que neste estudo foi realizada também a incubação simultânea da estatina e ácido mevalónico e, neste caso, já não se verificou uma redução na libertação de insulina.<sup>64</sup>

É importante considerar que para que ocorra a secreção das vesículas de insulina dependente da glicose, é necessário que ocorra a abertura dos canais de cálcio dependentes de voltagem devido à despolarização da membrana, provocada, por sua vez, pelo fecho dos canais de potássio ATP dependentes. O fecho destes canais ocorre como consequência do aumento de produção de ATP através processo de glicólise que se dá na mitocôndria, e este é provocado pelo aumento da glicose que entra nas células  $\beta$  pancreáticas pelo transportador GLUT2.<sup>63</sup>

Um estudo realizado com células  $\beta$  pancreáticas isoladas de ratos mostrou que a sinvastatina apresenta a capacidade de reduzir a produção de ATP, de forma dose-dependente.<sup>69</sup> Esta redução de ATP afeta a função dos canais de potássio ATP dependentes, não levando à abertura subsequente dos canais de cálcio do tipo L e consequentemente, ocorre a diminuição da libertação de insulina.<sup>37, 62</sup> Num estudo semelhante, mas realizado com pravastatina, não se verificou este efeito.<sup>70</sup>

É importante ainda referir que no estudo realizado com a sinvastatina, além do já mencionado, verificou-se também uma redução no RNA mensageiro e na expressão de

proteínas do complexo GLUT2, indicando assim que esta estatina interfere na secreção de insulina tanto diretamente, pela diminuição de entrada de glicose na célula através do GLUT2, como indiretamente, através da inibição da despolarização da membrana celular.<sup>64, 69</sup>



**Figura 6:** Potenciais locais de ação das estatinas nas células  $\beta$  pancreáticas, a partir de estudos *in vitro*. [Adaptado de Betteridge e Carmena, 2016]

Em 2017 foi publicado um estudo na revista *Nature*, realizado com o objetivo de avaliar o efeito *in vitro* do tratamento crônico (24-48h) com atorvastatina e pravastatina, em diferentes concentrações, na secreção de insulina e na função das células  $\beta$  pancreáticas.<sup>42</sup> Os resultados demonstraram que a exposição crônica à atorvastatina, ao contrário da pravastatina, inibiu tanto a secreção basal de insulina, como a secreção de insulina induzida pela glicose, associando esta diminuição às disfunções mitocondriais provocadas pelo stress oxidativo. Neste estudo foi possível observar que para além de afetar a libertação de insulina, a atorvastatina aumentou também a produção de ROS e reduziu os níveis de CoQ10, um dos principais sistemas de proteção contra o stress oxidativo.<sup>42</sup> Assim, as conclusões deste estudo é que sendo a mitocôndria um organito sensível a ROS, a capacidade da atorvastatina de aumentar os níveis destas, provocando stress oxidativo, e associada à redução de CoQ10, provoca em última

instância a degradação da função da mitocôndria nas células  $\beta$  pancreáticas.<sup>42</sup> Para além disso, a CoQ10, sendo uma parte integrante da cadeia respiratória, contribuiu para a produção de energia na célula, na forma de ATP. A diminuição dos níveis de ubiquinona, levam também à redução de ATP e conseqüente diminuição de libertação de insulina pelas células  $\beta$  pancreáticas.<sup>44, 62, 71</sup>

Com este estudo, foi possível também confirmar que estes efeitos negativos das estatinas são dose e potência-dependentes e estão muito associados à sua lipofilia, estando de acordo com os estudos publicados anteriormente. Para além disso, os resultados de Urbano *et al.* mostraram que os efeitos observados se devem à diminuição dos compostos produzidos pela via de síntese do colesterol, uma vez que a incubação com ácido mevalónico mostrou a sua reversão.<sup>42</sup>

## Implicações Clínicas/Conclusão

Dados recolhidos de vários estudos e meta-análises mostram a associação entre as estatinas e a *Diabetes Mellitus*, debatendo os efeitos benéficos e adversos destes fármacos. Todas as informações recolhidas comprovam que o benefício das estatinas na prevenção secundária de DCV ultrapassa, sem margem para dúvida, o potencial risco de desenvolvimento de NODM. Na análise do ensaio JUPITER, Ridker *et al.*, reportou um rácio benefício/risco positivo, pois para cada 54 novos casos de diagnóstico de diabetes, verificaram-se 134 eventos cardiovasculares evitados com a toma de rosuvastatina, em doentes que apresentam previamente pelo menos um fator de risco para o desenvolvimento desta patologia.<sup>39, 72</sup>

No que toca à prevenção primária de doenças cardiovasculares, e apesar dos estudos realizados não alterarem as diretivas no tratamento das dislipidemias, é importante considerar os fatores de risco do doente tanto para o desenvolvimento de DCV como de diabetes. No caso de indivíduos novos com baixo risco cardiovascular e elevado risco de desenvolvimento de diabetes deve-se optar, sempre que possível, por medidas não farmacológicas, tal como a alimentação saudável e a prática de exercício físico.<sup>72</sup> Na necessidade de iniciar terapêutica com estatinas, é essencial que o médico monitorize de forma constante os níveis de glicémia, preferindo estatinas menos associadas negativamente à diabetes, como a pravastatina.

Assim, em forma de conclusão, as estatinas apresentam vários efeitos benéficos, principalmente a nível cardiovascular, sendo essenciais na redução dos valores de colesterol LDL. Para além disso, alguns estudos demonstraram ainda efeitos positivos destes fármacos na diabetes e nas complicações que advém desta patologia, essencialmente com a pravastatina. Contudo, ao longo da última década vários estudos observacionais indicaram uma associação negativa entre as estatinas, principalmente a atorvastatina, e o desenvolvimento de *Diabetes Mellitus*. Apesar dos mecanismos associados a este efeito ainda não estarem completamente esclarecidos, é importante tê-lo em conta aquando a prescrição destes medicamentos, fazendo sempre o balanço entre o benefício e o risco da sua toma.

É de esperar que nos próximos anos sejam realizados mais estudos com o objetivo de perceber o mecanismo de ação exato por detrás do desenvolvimento da diabetes associado à toma de estatinas, de modo a desenvolver terapêuticas que diminuam este risco e que são essenciais em indivíduos que necessitam destes fármacos, mas que simultaneamente apresentem vários fatores de risco para a diabetes.

## Bibliografia

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Cardiovascular diseases (CVDs)**. [Acedido a 6 de fevereiro de 2019]. Disponível na Internet: [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
2. SOCIEDADE PORTUGUESA DE CARDIOLOGIA - **Inquérito Alimentar Nacional e de Atividade Física 2015-2016**. [Acedido a 6 de fevereiro de 2019].
3. PORTUGAL. Ministério da Saúde - **Redução Do Risco Cardiovascular Aterosclerótico: Utilização Das Estatinas** - Boletim Terapêutico nº2/2014. [Acedido a 6 de fevereiro de 2019]. Disponível na Internet: [https://www.arslvt.min-saude.pt/uploads/document/file/1402/Boletim\\_n\\_2\\_estatinas\\_junho\\_2014.pdf](https://www.arslvt.min-saude.pt/uploads/document/file/1402/Boletim_n_2_estatinas_junho_2014.pdf)
4. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Consumo de estatinas duplica em Portugal ao longo de dez anos**. [Acedido a 8 de fevereiro de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/noticias/consumo-de-estatinas-duplica-em-portugal-ao-longo-de-dez-anos/>
5. SOCIEDADE PORTUGUESA DE DIABETOLOGIA - **Diagnóstico e acompanhamento da doença coronária em doentes diabéticos**. [Acedido a 8 de fevereiro de 2019]. Disponível na Internet: <http://www.spd.pt/index.php/grupos-de-estudo-mainmenu-30/-doenas-cardiovasculares-dcv-na-diabetes-mainmenu-156/127-protocolo>
6. WEINTRAUB, W.S. - **Perspective on Trends in Statin Use**. JAMA Cardiology. 2 (2017) 1-4.
7. PORTUGAL. Direcção-Geral da Saúde - **Abordagem Terapêutica das Dislipidemias no Adulto**. Lisboa: DGS, 2017. [Acedido a 17 de fevereiro de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0192011-de-28092011.aspx>
8. SIMÓN, A. - **Colesterol e risco cardiovascular, novas perspetivas e controvérsias**. CIM – Centro de Informação do Medicamento, Ordem dos Farmacêuticos, 2015. [Acedido a 17 de fevereiro de 2019]. Disponível na Internet: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/e\\_pub\\_cholesterol\\_36658995059412974c8bbf.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/e_pub_cholesterol_36658995059412974c8bbf.pdf)
9. EGOM, E., HAFEEZ, H. - **Biochemistry of Statins**. Advances in Clinical Chemistry. 73 (2016) 127-168.

10. LISBOA. INFARMED, I.P. - **Infomed - Base de dados de medicamentos** [Acedido a 20 de fevereiro de 2019]. Disponível na internet: <http://app7.infarmed.pt/infomed/>
11. BEDI, O., DHAWAN, V., SHARMA, P.L., KUMAR, P. - **Pleiotropic effects of statins: new therapeutic targets in drug design.** *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology.* 389 (2016) 695-712.
12. TOBERT, J.A. - **Lovastatin and beyond: the history of the HMG-CoA reductase inhibitors.** *Nature Reviews Drug Discovery.* 2 (2003) 517-526.
13. SIRTORI, C.R. - **The pharmacology of statins.** *Pharmacological Research.* 88 (2014) 3-11.
14. KAMAL, A., MACIEJ, B. - **The optimal time of day for statin administration: a review of current evidence.** *Current opinion in Lipidology.* 29 (2018) 340-355.
15. HU, M., CHEUNG, B.M.Y., TOMLINSON, B. - **Safety of Statins, An Update.** *Therapeutic Advances in Drug Safety.* 3 (2012) 133-144.
16. DIAMANTIS, E., KRYRIAKOS, G., QUILES-SANCHEZ, L. V., FARMAKI, P., TROUPIS, T. - **The Anti-Inflammatory Effects of Statins on Coronary Artery Disease: An Updated Review of the Literature.** *Current Cardiology Reviews.* 13 (2017) 209-2016.
17. JAIN, M.K., RIDKER, P.M. - **Anti-Inflammatory Effects of Statins: Clinical Evidence and Basic Mechanisms.** *Nature Reviews Drug Discovery.* 4 (2005) 977-987.
18. DAVIGNON, J. - **Beneficial Cardiovascular Pleiotropic Effects of Statins.** *Circulation.* 109 (2004) 39-43.
19. U. LANDMESSER, ENGBERDING, N., BAHLMANN, F.H., SCHAEFER, A., WIENCKE, A., HEINEKE, A., SPIEKERMANN, S., HILFIKER-KLEINER, D., TEMPLIN, C., KOTLARZ, D., MUELLER, M., FUCHS, M., HORNIG, B., HALLER, H., DREXLER, H. - **Statin-Induced Improvement of Endothelial Progenitor Cell Mobilization, Myocardial Neovascularization, Left Ventricular Function, and Survival After Experimental Myocardial Infarction Requires Endothelial Nitric Oxide Synthase.** *Circulation.* 110 (2004) 1933-1939.
20. STANCU, C., SIMA, A. - **Statins: mechanism of action and effects.** *Journal of Cellular and Molecular Medicine.* 5 (2001) 378-387



21. BARALE, C., FRASCAROLI, C., SENKEEV, R., CAVALOT, F., RUSSO, I. - **Simvastatin Effects on Inflammation and Platelet Activation: Markers in Hypercholesterolemia.** BioMed Research International. 1 (2018) 1-11.
22. LIAO, J.K., LAUFS, U. - **Pleiotropic effects of statins.** Annual Review of pharmacology and toxicology. 45 (2005) 89-118.
23. ANTONOPOULOS, A., MARGARITIS, M., LEE, R., CHANNON, K., ANTONIADES, C. - **Statins as Anti-Inflammatory Agents in Atherogenesis: Molecular Mechanisms and Lessons from the Recent Clinical Trials.** Current Pharmaceutical Design. 11 (2012) 1519-1530.
24. OLOKONA, A.B., OBATERU, O.A., OLOKOBA, L.B. - **Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Current Trends.** Oman Medical Journal. 27 (2012) 269-273.
25. AKASH, M.S., REHMAN, K., CHEN, S. - **Role of inflammatory mechanisms in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus.** Journal of Cellular Biochemistry. 114 (2013) 525-531.
26. CHATTERJEE, S., KHUNTI, K., DAVIES, M.J. - **Type 2 diabetes.** Lancet. 389 (2017) 2239-51.
27. CALLE, M.C., FERNANDEZ, M.L. - **Inflammation and type 2 diabetes.** Diabetes & Metabolism. 38 (2012) 183-191.
28. BASTARD, J.P., MAACHI, M., LAGATHU, C., KIM, M.J., CARON, M., VIDAL, H., CAPEAU, J., FEVE, B. - **Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance.** European Cytokine Network. 17 (2006) 4-12.
29. DONATH, M.Y., SHOELSON, S.E. - **Type 2 diabetes as an inflammatory disease.** Nature Reviews Immunology. 11 (2011) 98-107.
30. LONTCHI-YIMAGOU, E., SOBNGWI, E., MATSA, T.E., KENGNE, A.P. - **Diabetes Mellitus and Inflammation.** Current Diabetes Reports. 13 (2013) 435-444.
31. LIAO, J.K. - **Isoprenoids as mediators of the biological effects of statins.** The Journal of Clinical Investigation. 110 (2002) 285-288.
32. WEITZ-SCHMIDT, G. - **Statins as anti-inflammatory agents.** Trends in Pharmacological Sciences. 23 (2002) 482-487.

33. FREEMAN, D., NORRIE, J., SATTAR, N., NEELY, D.G., COBBE, S.M., FORD, I., ISLES, C., LORIMER, A.R., MACFARLANE, P.T., MCKILLOP, J.H., PACKARD, C.J., SHEPHERD, J., GAW, A. - **Pravastatin and the Development of Diabetes Mellitus: Evidence for a Protective Treatment Effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study.** *Circulation.* 103 (2001) 357-362.
34. ZHANG, W., YAN, H. - **Simvastatin increases circulating endothelial progenitor cells and reduces the formation and progression of diabetic retinopathy in rats.** *Experimental Eye Research.* 105 (2012) 1-8.
35. QUIAO, L. J., KANG, K. L., HEO, J. S. - **Simvastatin Promotes Osteogenic Differentiation of Mouse Embryonic Stem Cells Via Canonical Wnt/ $\beta$ -Catenin Signaling.** *Molecules and Cells.* 32 (2011) 437-444.
36. VASA, M., FICHTLSCHERER, S., ADLER, K., AICHER, A., MARTIN H., ZEIHNER, A., DIMMELER, S. - **Increase in Circulating Endothelial Progenitor Cells by Statin Therapy in Patients With Stable Coronary Artery Disease.** *Circulation.* 103 (2001) 2885-2890.
37. MUSCOGIURI, G., SARNO, G., GASTALDELLI, A., SAVASTANO, S., ASCIONE, A., COLAO, A., ORIO, F. - **The good and bad effects of statins on insulin sensitivity and secretion.** *Endocrine Research.* 39 (2004) 137-143.
38. RIDKER, P.M., DANIELSON, E., FONSECA, F., GENEST, J., GOTTO, A.M., KASTELEIN, J., KOENIG, W., LIBBY, P., LORENZATTI, A.J., MACFADYEN, J.G., NORDESTGAARD, B.G., SHEPHERD, J., WILLERSON, J.T., GLYNN, R.J. - **Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein.** *The New England Journal of Medicine.* 359 (2008) 2195-207.
39. RIDKER, P.M., PRADHAN, A., MACFADYEN, J.G., LIBBY, P., GLYNN, R. - **Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial.** *Lancet.* 380 (2012) 565-571.
40. ANGELIDI, A. M., STAMBOLLIU, E., ADAMOPOULOU, K.I., KOUSOULIS, A. - **Is Atorvastatin Associated with New Onset Diabetes or Deterioration of Glycemic Control? Systematic Review Using Data from 1.9 Million Patients.** *International Journal of Endocrinology,* 2018 (2018).

41. ROBINSON, J. - **Statins and diabetes risk: how real is it and what are the mechanisms.** *Current Opinion in Lipidology*, 26 (2015) 228-235.
42. URBANO, F., BUGLIANI, M., FILIPPELLO, A., SCAMPORRINO, A., MAURO, S., PINO, A., SCICALI, R., NOTO, D., RABUAZZO, A., AVERNA, M., MARCHETTI, P. PURRELLO, F., PIRO, S. - **Atorvastatin but Not Pravastatin Impairs Mitochondrial Function in Human Pancreatic Islets and Rat  $\beta$ -Cells. Direct Effect of Oxidative Stress.** *Nature Scientific Reports* 7, 11863 (2017).
43. CHRYSANT, S.G. - **New onset diabetes mellitus induced by statins: current evidence.** *Postgraduate Medicine* 129 (2017) 430-435.
44. DUAN, X., CHEN, C. - **Does coenzyme Q10 play a role in the risk of new-onset diabetes due to statins?** *International Journal of Cardiology*. 225 (2016) 260-261.
45. USA. US Food and Drug Administration - **Important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs.** FDA Drug Safety Communication, 2012. [Acedido a 1 de julho de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-important-safety-label-changes-cholesterol-lowering-statin-drugs>
46. CEDERBERG, H., STANCAKOVA, A., YALURI, N., MODI, S., KUUSISTO, J., LAAKSO, M. - **Increased risk of diabetes with statin treatment is associated with impaired insulin sensitivity and insulin secretion: a 6 year follow-up study of the METSIM cohort.** *Diabetologia*. 58 (2015) 1109-1117.
47. LIVINGSTONE, S.J., LOOKER, H.C., AKBAR, T., BETTERIDGE, J., DURRINGTON, P.N., HITMAN, G.A., NEIL, A.W., FULLER, J.H., COLHOUN, H.M. - **Effect of atorvastatin on glycaemia progression in patients with diabetes: an analysis from the Collaborative Atorvastatin in Diabetes Trial (CARDS).** *Diabetologia*. 59 (2016) 299-306.
48. CHO, Y., CHLOE, E., LEE, Y., SEO, W.J., CHOI, Y., YUN, Y., WANG, H.J., AHN, C.W., CHA, B.S., LEE, H.C., KANG, E.S. - **Risk of diabetes in patients treated with HMG-CoA reductase inhibitors.** *Metabolism*. 64 (2015) 482-488.
49. YOON, D., SHEEN, S.S, LEE, S., CHOI, Y.J., PARK, R.W., LIM, H. - **Statins and risk for new-onset diabetes mellitus: A real-world cohort study using a clinical research database.** *Medicine*. 95 (2016) 1-7.

50. CRANDALL, J.P., MATHER, K., RAJPATHAK, S.N., GOLDBERG, R.B., WATSON, K., FOO, S., RATNER, R., CONNOR-BARRETT, E., TEMPROSA, M. - **Statin use and risk of developing diabetes: results from the Diabetes Prevention Program.** *BMJ Open Diabetes Research & Care.* 5 (2017) 1-8.
51. CORRAO, G., COMPAGNONI, M., REA, F., MERLINO, L., CATAPANO, A.L., MANCIA, G. - **Clinical significance of diabetes likely induced by statins: Evidence from a large population-based cohort.** *Diabetes Research and Clinical Practice.* 133 (2017) 60-68.
52. KIM, J., LEE, H.S., LEE, K. - **Effect of statins on fasting glucose in non-diabetic individuals: nationwide population-based health examination in Korea.** *Cardiovascular Diabetology.* 17 (2018) 1-11.
53. SATTAR, N., PREISS, D., MURRAY, H.M., WELSH, P., BUCKLEY, B.M., CRAEN, A., SESHASAI, S., MCMURRAY, J.J., FREEMAN, D.J., JUKEMA, J.W., MACFARLANE, P.W., PACKARD, C.J., SCOTT, D.J., WESTENDORP, R.G., SHEPHERD, J., DAVIS, B., PRESSEL, S., MARCHIOLI, R., MARFI, R.M., MAGGIONI, A., TAVAZZI, L., TOGNONI, G., KJEKSHUS, J., PEDERSEN, T.R., COOK, T.J., GOTTO, A., CLEARFIELD, M., DOWNS, J.R., NAKAMURA, H., OHASHI, Y., MIZUNO, K., RAY, K.K., FORD, I. - **Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials.** *The Lancet,* 375 (2010) 375-472.
54. PREISS, D., SESHASAI, S., WELSH, P., MURPHY, S.A., HO, J.E., WATERS, D., SEMICCO, D., BARTER, P., CANNON, C.P., SABATINE, M.S., BRAUNWALD, E., KASTELEIN, J., LEMOS, J., BLAZING, M., PEDERSEN, T.R., TIKKANEN, M.J., SATTAR, N., RAY, K.K. - **Risk of Incident Diabetes With Intensive-Dose Compared With Moderate-Dose Statin Therapy: A Meta-analysis.** *JAMA.* 305 (2011) 2556-2564.
55. NAVARESE, E., BUFFON, A., ANDREOTTI, F., KOZINSKI, M., WELTON, N., FABISZAK, T., CAPUTO, S., GRZESK, G., KUBICA, A., SWIATKIEWICS, I., SUKIENNIK, A., KELM, M., SERVI, S., KUBICA, J. - **Meta-Analysis of Impact of Different Types and Doses of Statins on New-Onset Diabetes Mellitus.** *The American Journal of Cardiology.* 111 (2013) 1123-1130.
56. RAJPATHAK, S.N., KUMBHANI, D.J., CRANDALL, J., BARZILAI, N., ALDERMAN, M., RIDKER, P.M. - **Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: a meta-analysis.** *Diabetes Care.* 32 (2019) 1924-1929.

57. VALLEJO-VAZ A., SESHASAI, S., KUROGI, K., MIHISHITA, I., NOZUE, T., SUGIYAMA, S., TSIMIKAS, S., YOSHIDA, H., RAY, K.K. - **Effect of pitavastatin on glucose, HbA1c and incident diabetes: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials in individuals without diabetes.** *Atherosclerosis*, Vol 241 (2015), p. 409-418.
58. BAKER, W.L., TALATI, R., WHITE, C.M., COLEMAN, C.I. - **Differing effect of statins on insulin sensitivity in non-diabetics: a systematic review and meta-analysis.** *Diabetes Research and Clinical Practice*. 87 (2010) 98-107.
59. ERQOU, S., LEE, C., ADLER, A.I. - **Statins and glycaemic control in individuals with diabetes: a systematic review and meta-analysis.** *Diabetologia*. 57 (2014) 2444-2452.
60. THAKKER, D., NAIR, S., PAGADA, A., JAMDAD, V., MALIK, A. - **Statin use and the risk of developing diabetes: a network meta-analysis.** *Pharmacoepidemiology & Drug Safety*. 25 (2016) 1131-1149.
61. CASULA, M., MOZZANICA, F., SCOYYI, L., TRAGNI, E., PIRILLO, A., CORRAO, G., CATAPANO, A.L. - **Statin use and risk of new-onset diabetes: A meta-analysis of observational studies.** *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 27 (2017) 396-406.
62. CARMENA, R., BETTERIDGE, J. - **Diabetogenic Action of Statins: Mechanisms.** *Current Atherosclerosis Reports*. 23 (2019).
63. LAAKSOL, M., KUUSISTO, J. - **Diabetes Secondary to Treatment with Statins.** *Current Diabetes Reports* (2017).
64. BETTERIDGE, J., CARMENA, R. - **The diabetogenic action of statins - mechanisms and clinical implications.** *Nature Reviews Endocrinology*. 12 (2016) 99-110.
65. SWERDLOW, D., PREISS, D., KUCHENBAECKER, K., HOLMES, M.K., et al. - **HMG-coenzyme A reductase inhibition, type 2 diabetes, and bodyweight: evidence from genetic analysis and randomised trials.** *Lancet*. 385 (2015) 351-361.
66. HENRIKSBO, B., LAU, T., CAVALLARI, J.F., DENOU, E., CHI, W., LALLY, J.S., CRANE, J.D., FOLEY, K.P., FULLERTON, M.D., TARNOPOLSKY, M.A., STEINBERG, G.R., SCHERTZER, J.D. - **Fluvastatin Causes NLRP3 Inflammasome-Mediated Adipose Insulin Resistance.** *Diabetes*. 63 (2014) 3742-3747.

67. KAIN, V., KAPADIA, B., MISRA, P., SAXENA, U. - **Simvastatin may induce insulin resistance through a novel fatty acid mediated cholesterol independent mechanism.** Nature Scientific Reports 5, artigo n° 13823 (2017).
68. METZ, S., RABAGLIA, M., STOCK, J., KOWLURU, A. - **Modulation of insulin secretion from normal rat islets by inhibitors of post-translational modifications of GTP-binding proteins.** Biochemical Journal. 295 (1993) 31-40.
69. ZHOU, J., LI, W., XIE, Q., HOU, Y., ZHAN, S., YANG, X., XU, X., CAI, J., HUANG, Z. - **Effect of simvastatin on glucose metabolism in mouse MIN6 cells.** Journal of Diabetes Research, artigo n° 376570 (2014).
70. YADA, T., NAKTA, M., SHIRAISHI, T., KAKEI, M. - **Inhibition by simvastatin, but not pravastatin, of glucose-induced cytosolic Ca<sup>2+</sup> signalling and insulin secretion due to blockade of L-type Ca<sup>2+</sup> channels in rat islet β-cells.** British Journal of Pharmacology. 126 (1999) 1205-1213.
71. SEHRA, D., SEHRA, S., SEHRA, S. - **Cardiovascular pleiotropic effects of statins and new onset diabetes: is there a common link: do we need to evaluate the role of KATP Channels?** Expert Opinion on Drug Safety (2017).
72. PARK, Z.H., JUSKA, A., DYAKOV, D., PATEL, R.V. - **Statin-Associated Incident Diabetes: A Literature Review.** The Consultant Pharmacist. 29 (2014) 317-334.