



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Nicole Isabel Filipe Perpétuo

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Dislipidémias e Risco Cardiovascular: Terapêuticas e Efeitos Secundários” referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação do Dr. André Paiva, do Dr. José Teixeira e do Professor Doutor José Barata Antunes Custódio, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Outubro de 2021



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Nicole Isabel Filipe Perpétuo

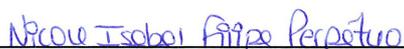
Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Dislipidémias e Risco Cardiovascular: Terapêuticas e Efeitos Secundários” referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação do Dr. André Paiva, do Dr. José Teixeira e do Professor Doutor José Barata Antunes Custódio, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Outubro de 2021

Eu, Nicole Isabel Filipe Perpétuo, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2016229509, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Dislipidémias e Risco Cardiovascular: Terapêuticas e Efeitos Secundários” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 22 de outubro de 2021.



(Nicole Isabel Filipe Perpétuo)

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, por tudo o que fizeram e fazem por mim. Por me apoiarem em todas as minhas etapas. Por estarem presentes em todos os momentos marcantes e por celebrarem as minhas vitórias como se fossem deles. Sem eles, nada disto teria sido possível.

À minha irmã, o meu maior orgulho e exemplo. Por estar sempre presente, por me motivar a ser o melhor de mim e ter sempre uma palavra de força para me dar. Por ser o meu pilar. Por acreditar sempre em mim, por vezes mais do que eu própria.

Ao Pedro, o melhor que a faculdade me deu. Por estar presente em todos os momentos, pelo apoio incomparável, por nunca me deixar ceder e me encorajar sempre. Por ser o meu porto seguro.

À Cath e à Care, as minhas gémeas. Por todas as memórias colecionadas. Por saberem lidar comigo em qualquer situação e por terem sempre uma palavra para me dar nos momentos menos bons. Por terem sido quem mais me aturou durante estes anos de faculdade, a par com o Pedro, e que ainda assim continuam ao meu lado desde o primeiro ano. Que estes cinco anos sejam apenas um pouco das nossas memórias juntas.

Às madrinhas, Rute, Bárbara e Daniela, e ao meu padrinho, Nuno, por me acarinharem e me fazerem sentir tão bem recebida em Coimbra. Que esta amizade se prolongue e que não sejam só as memórias que levo para a vida.

À Inês e à Rita, por todos os momentos partilhados e memórias que ficam para sempre, desde o primeiro ano.

Ao Micro e ao Manso, por todos os momentos vividos e partilhados.

Ao Professor Doutor José Custódio, pelo interesse e orientação cedida na elaboração desta monografia.

À incrível equipa da Farmácia Estádio, por todo o carinho com que me acolheram e por me terem proporcionado um estágio inigualável.

Ao José Teixeira e Mariana Verga, pela partilha de conhecimentos.

A Coimbra, por ter sido a minha segunda casa durante estes cinco anos. Pelas pessoas que permitiu entrar na minha vida e pelas memórias que ficarão para sempre guardadas com muito carinho.

ÍNDICE

Capítulo I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

ABREVIATURAS	7
INTRODUÇÃO	8
ANÁLISE SWOT	9
Pontos Fortes	9
Pontos Fracos	11
Oportunidades	12
Ameaças	13
CASOS PRÁTICOS	14
CONSIDERAÇÕES FINAIS	16
BIBLIOGRAFIA	17

Capítulo II - Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

ABREVIATURAS	19
INTRODUÇÃO	20
ANÁLISE SWOT	22
Pontos Fortes	22
Pontos Fracos	23
Oportunidades	23
Ameaças	24
CONSIDERAÇÕES FINAIS	25
BIBLIOGRAFIA	26

Capítulo III - Dislipidémias e Risco Cardiovascular: Terapêuticas e Efeitos Secundários

ABREVIATURAS	28
RESUMO	30
ABSTRACT	31
INTRODUÇÃO	32
DISLIPIDÉMIA	33
Definição	33
Epidemiologia	33
FUNÇÕES E MECANISMO DE FORMAÇÃO DO COLESTEROL	35
METABOLISMO DOS LÍPIDOS	37
RISCO CARDIOVASCULAR	40

Fatores de Risco Cardiovascular.....	42
PERFIL LIPÍDICO E RISCO CARDIOVASCULAR	43
IMPORTÂNCIA DO CONTROLO DO RISCO CARDIOVASCULAR	46
TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA E NÃO FARMACOLÓGICA.....	48
Terapêutica Não Farmacológica.....	48
Terapêutica Farmacológica.....	50
ESTATINAS.....	54
Farmacocinética das Estatinas	54
Ações das estatinas em politerapia.....	57
Efeitos adversos	58
CONCLUSÃO	63
BIBLIOGRAFIA	64

Capítulo I

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

Farmácia Estádio

Sob orientação do Dr. André Paiva

ABREVIATURAS

COVID-19 – *Coronavirus Disease* (Doença por Coronavírus)

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

SWOT – *Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats* (Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades, Ameaças)

INTRODUÇÃO

Os estágios curriculares são parte integrante do plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC). A sua realização traduz o primeiro contacto dos estudantes desta área com o mundo laboral, onde lhes é proporcionada a oportunidade de aplicar, na prática, os conhecimentos adquiridos ao longo do curso.

Dentre o leque de estágios curriculares passíveis de serem realizados, o estágio em Farmácia Comunitária é o único de natureza obrigatória, dado que é a área profissional na qual o Farmacêutico tem um maior impacto direto na sociedade através do atendimento e aconselhamento farmacêutico realizado na farmácia, e também uma vez que é a saída profissional mais plausível para os profissionais da área.

Realizei o meu estágio curricular em farmácia comunitária na Farmácia Estádio, localizada no centro de Coimbra, na rua D. João III, no Estádio Municipal “Cidade de Coimbra”, sob orientação do Dr. André Paiva e com toda uma equipa incrivelmente acolhedora, organizada e profissional, com quem pude consolidar e ganhar conhecimentos sobre as diversas áreas abordadas numa farmácia, desde o *back-office* ao atendimento ao utente. Este período de estágio teve início a 11 de janeiro de 2021 e terminou a 30 de abril do mesmo ano, totalizando 670 horas.

Durante a realização deste estágio pude aferir, em primeira mão, da importância e papel profícuo que o farmacêutico granjeou na sociedade, especialmente por me ter sido possível estabelecer uma relação de proximidade e fiabilidade com os utentes que se dirigiam à farmácia. Nessas interações tive a oportunidade de aplicar e consolidar os meus conhecimentos perante as situações que me eram descritas e expostas pelos utentes, além de me ter facultado a possibilidade de desenvolver e aprimorar competências de comunicação e de sociabilidade.

Também durante este período de estágio, pautei a minha prestação tendo como objetivo a promoção do bem-estar e saúde do utente, considerando que a Farmácia Comunitária é muitas vezes o primeiro local de abordagem em busca de aconselhamento, e também o local de apoio à correta adesão e consequente utilização dos medicamentos prescritos.

A redação deste relatório foi baseada numa análise SWOT, onde pretendi expor criticamente o meu ponto de vista naqueles que considere serem os pontos fortes (S - *Strengths*) e pontos fracos (W - *Weaknesses*) do meu estágio e ainda as oportunidades (O - *Opportunities*) e ameaças (T - *Threats*) com as quais me confrontei.

ANÁLISE SWOT

Análise Interna	Pontos Fortes (<i>Strengths</i>)	Pontos Fracos (<i>Weaknesses</i>)
	<ul style="list-style-type: none">• Equipa da Farmácia.• Localização da Farmácia.• Horário de Estágio.• Multiplicidade de Serviços Farmacêuticos.	<ul style="list-style-type: none">• Pouco Contacto com Determinadas Áreas.
Análise Externa	Oportunidades (<i>Opportunities</i>)	Ameaças (<i>Threats</i>)
	<ul style="list-style-type: none">• Realização de Formações Complementares.• Heterogeneidade de Utentes.	<ul style="list-style-type: none">• Situação Pandémica.

Pontos Fortes

Equipa da Farmácia

Seja qual for o local de trabalho, a equipa e o dinamismo e cumplicidade existente entre ela é um ponto fulcral para que, através da partilha de ideias e conhecimentos, se atinja um bom ambiente laboral. É este o caso da equipa da Farmácia Estádio. Constituída tanto por membros mais jovens como por membros com uma elevada experiência adquirida ao longo dos anos, consegue um bom ambiente de trabalho pautado pelo respeito, entreajuda e, acima de tudo, comunicação.

Assim, aponto a equipa da Farmácia Estádio como um dos pontos fortes no decorrer do meu estágio, uma vez que demonstrou ainda ser, desde o primeiro dia, muito acolhedora e ter uma interação inigualável entre si e que se estende aos seus estagiários, o que fez com que rapidamente me conseguisse integrar e adaptar ao ambiente da farmácia e ainda me sentisse confortável para expor as dúvidas que me foram surgindo, tendo sido sempre muito bem esclarecida.

Ao longo do tempo fui constatando também o profissionalismo e organização presentes entre toda a equipa, através da existência de tarefas bem definidas para cada um dos membros integrantes da mesma, o que considerei claramente como vantagem quando me confrontei com alguma dúvida específica.

Posso aferir que graças a esta equipa tive uma experiência muito enriquecedora e que me ajudou a desenvolver ainda mais as minhas competências de comunicação e a consolidar os meus conhecimentos. Muito devo aos membros desta maravilhosa equipa.

Localização da Farmácia

A Farmácia Estádio, como referido na introdução, encontra-se no centro da cidade de Coimbra. Ao seu redor existem diversos espaços das mais variadas áreas, desde centros comerciais, a escolas, esplanadas e ainda algumas clínicas que compreendem determinadas especialidades, como dentária, oftalmologia e homeopatia.

Além destes serviços nas proximidades, que garantem uma grande variedade de utentes e situações à farmácia, existe ainda o fator residencial. Este fator compreende um determinado número de utentes já fidelizados e habituais na farmácia, com o qual podemos contar com a presença de antemão.

Juntando os utentes da zona residencial e das demais áreas de trabalho, temos assim um número considerável de utentes na farmácia, o que me ajudou a desenvolver competências de controlo de stress e pressão. A este fator junta-se a existência de variedade de situações, o que ajudou no meu desenvolvimento profissional.

Horário de Estágio

A Farmácia Estádio, devido à pandemia por COVID-19, estava inicialmente a trabalhar num sistema de turnos, que consistia em que parte da equipa trabalhasse determinados dias duma semana e outra parte trabalhasse os restantes. Este sistema, que perdurou durante os meses de janeiro e fevereiro, estendeu-se aos seus quatro estagiários do primeiro momento de estágio (janeiro a abril).

Em março, e após abolido o sistema de turnos, a equipa voltou a juntar-se. Assim, e para que os estagiários não tivessem momentos de inatividade, foram delineados horários para cada par de estagiários que, todas as semanas, iam alternando entre si. Eram dois horários, em que cada um compreendia a hora de abertura ou a hora de fecho, o que me permitiu experienciar ambos os momentos e conhecer a logística realizada na abertura e fecho de uma farmácia.

Além disso, estes horários incluíam ainda alguns sábados durante o mês, o que me permitiu comprovar diferentes realidades, nomeadamente, o fluxo de utentes.

Resumindo, este horário de estágio possibilitou-me crescer tanto a nível pessoal como profissional, tendo sido uma grande ajuda na minha preparação para o mercado de trabalho.

Multiplicidade de Serviços Farmacêuticos

A Farmácia Estádio dispõe de uma grande variedade de serviços farmacêuticos para os seus utentes, entre eles a:

- Determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos;
- Preparação individualizada da medicação;
- Preparação da medicação para instituições;
- Preparação de medicamentos manipulados.

Para a determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos recebemos, por parte de um elemento da equipa, uma formação interna, que ajudou a lembrar e consolidar conhecimentos adquiridos ao longo do curso. Este serviço permitiu-me desenvolver as minhas capacidades de comunicação e interação com os utentes, uma vez que me permitiu conhecê-los a eles e às suas necessidades um pouco melhor e ainda desenvolver a capacidade de aconselhamento, nomeadamente através de medidas não farmacológicas.

A preparação individualizada da medicação e a preparação da medicação para instituições é feita maioritariamente por uma máquina direcionada para o efeito, a qual ajuda principalmente a rentabilizar o tempo necessário para realizar a tarefa. Através da colaboração nestas preparações tive a oportunidade de conhecer diferentes nomes comerciais e associá-los ao princípio ativo, conhecer muitas embalagens e ainda respetivas formas farmacêuticas, o que por vezes auxiliava ao balcão.

Relativamente à preparação de manipulados, poder colaborar nesta tarefa permitiu-me conhecer todo o tipo de tarefas inerentes a ela, desde a aquisição e controlo das matérias-primas à preparação do material necessário e ainda o método de cálculo para definir o preço final.

A possibilidade de assistir e colaborar nos diferentes serviços farmacêuticos acima mencionados foi uma mais-valia no meu desenvolvimento como futura farmacêutica.

Pontos Fracos

Pouco Contacto com Determinadas Áreas

Durante a fase do estágio de atendimento ao balcão, senti que algumas áreas do setor farmacêutico não foram tão abordadas quanto gostaria, nomeadamente a área da veterinária, dos suplementos alimentares e ainda da puericultura.

Apesar de inicialmente termos tido formação interna dos produtos que tínhamos na área da veterinária e puericultura, poucos foram os atendimentos e aconselhamentos que pude realizar nestas áreas, não tendo conseguido colocar em prática todo o meu conhecimento e restando algumas dúvidas caso me aparecessem outros casos.

Relativamente a suplementos alimentares, tive a oportunidade de fazer um maior número de atendimentos e aconselhamentos, no entanto, tendo em conta a vasta quantidade

e diversidade de suplementos existentes no mercado e as suas semelhanças sinto que necessitava de um maior número de atendimentos nessa área.

Assim sendo, devido aos poucos atendimentos que fiz nas áreas referidas e à diversidade de casos existentes acredito que terei algumas limitações quando confrontada com estes, mas que a formação contínua e experiência do quotidiano certamente me ajudarão a ter mais conhecimento e conseqüentemente segurança.

Oportunidades

Realização de Formações Complementares

Devido à constante evolução do mercado no setor farmacêutico existe a necessidade de uma aprendizagem contínua por parte do farmacêutico, para que este esteja informado de todas as inovações e possa, a cada atendimento realizado, ter em conta as novas opções disponíveis que poderão ser mais adequadas ao utente, e assim realizar um melhor atendimento.

Durante o meu percurso de estágio na Farmácia Estádio, tive a oportunidade de realizar várias formações na área da dermofarmácia e cosmética, nomeadamente com marcas como a Ducray[®], Bioderma[®] e Caudalie[®], de modo a entender a premissa da marca, conhecer novos lançamentos e, acima de tudo, a saber orientar-me aquando de um aconselhamento de um produto da marca, tendo em vista qual produto seria a melhor indicação para determinada situação.

Além das formações acima referidas, tive ainda oportunidade de presenciar algumas outras ministradas por delegados de saúde de laboratórios que comercializam determinados produtos na farmácia, como foi o caso, por exemplo, da Curaprox[®].

Durante o estágio recebi também formações internas, particularmente sobre a determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos e sobre determinadas marcas e gamas que a farmácia possuía.

Todas estas formações foram para mim essenciais, tendo-me permitido consolidar e alargar os meus conhecimentos previamente adquiridos ao longo do MICF e, conseqüentemente, melhorar os meus atendimentos.

Heterogeneidade de Utentes

Como mencionado anteriormente, a Farmácia Estádio encontra-se rodeada de diversos espaços que lhe conferem um vasto e diversificado conjunto de utentes, incluindo

utentes habituais e fidelizados decorrentes da área urbana circundante e ainda utentes provenientes das clínicas e outros espaços envolvidos à farmácia.

Esta diversidade de utentes leva à existência de uma multiplicidade de personalidades que é profícua ao desenvolvimento de um estagiário, sendo que acarreta a necessidade de adaptarmos a nossa comunicação ao utente. Além da comunicação, a heterogeneidade de utentes levou também a uma diversidade no atendimento e consequente prática em diversas áreas.

Ameaças

Situação Pandémica

Como referido anteriormente, nos meses de janeiro e fevereiro, a equipa da Farmácia Estádio esteve a trabalhar por sistema de turnos devido à situação pandémica atualmente vivida. Neste sistema, parte da equipa trabalhava determinados dias e a outra parte trabalhava os restantes, e este estendeu-se aos estagiários, o que levou a que, em vez de estagiarmos 5 a 6 dias semanais, estagiávamos apenas 3.

O sistema de turnos implementado devido à COVID-19 tornou a minha adaptação às tarefas um pouco mais difícil inicialmente, devido ao facto de não estar diariamente presente e assim não poder colocar em prática logo no dia seguinte as ações que me tinham sido instruídas no dia anterior.

Além disso, e a meu ver, o pior que decorreu da pandemia relativo ao meu estágio, foi a elevada quantidade de testes à COVID-19 que eram feitos e, consequentemente, à quantidade de relatórios e mensagens que eram necessários enviar para os utentes com os resultados, pois com tantos testes tínhamos os dias bastante ocupados e era difícil exercer outra tarefa.

CASOS PRÁTICOS

Caso Prático 1

Utente do sexo masculino com aproximadamente 50 anos dirige-se à Farmácia Estádio. No atendimento o utente refere ter descamação e comichão entre os dedos dos pés e ainda que a pele aparenta estar esbranquiçada. Perante esta descrição constatei que se tratava de uma infeção fúngica interdigital.

Assim, aconselhei o Cyteal[®], uma solução cutânea desinfetante e antisséptica para lavar os pés aquando o utente tomasse banho; o Pevaryl[®] Creme na região afetada de manhã e à noite, cujo princípio ativo é o nitrato de econazol, um antifúngico indicado no tratamento de infeções da pele causadas por fungos (Infarmed, 2021); e o Canesten[®] Pó Cutâneo, cujo princípio ativo é o clotrimazol, também um antifúngico destinado ao tratamento de infeções fúngicas, para colocar nos sapatos que tem usado (Infarmed, 2014) e, se possível, dar preferência a outro par de sapatos para que o pó atue devidamente.

Além do aconselhamento farmacológico aconselhei ainda medidas não farmacológicas, tais como lavar bem e secar bem os pés, usar uma toalha diferente da usada no resto do corpo para secar os pés e deixar o pé ao ar livre sempre que possível. Ademais dos aconselhamentos farmacológico e não farmacológico, lembrei o utente de que infeções fúngicas são de tratamento moroso e que era fundamental o tratamento contínuo da infeção até ao seu desaparecimento e mesmo depois do fim durante algum tempo, para impedir qualquer possível recidiva da infeção.

Caso Prático 2

Utente do sexo feminino com aproximadamente 30 anos dirige-se à Farmácia Estádio. No atendimento a utente refere sentir um ligeiro ardor ao urinar e o aumento do número de vezes que urina durante o dia. De modo a entender melhor o grau de gravidade da situação para poder atuar da melhor maneira, questionei quando tinha começado com tais sintomas e se tinha notado presença de sangue na urina (hematúria), ao que a utente me responde que os sintomas começaram no dia anterior e que não tinha sangue na urina. Perante esta descrição e constatação, concluí que seriam sintomas iniciais de uma provável infeção urinária.

Assim, decidi aconselhar à utente a toma de um suplemento alimentar adequado à situação, o Cistisil[®], 1 comprimido de 12 em 12h (Silfarmaplus, 2019). Este suplemento contém:

- Arando vermelho, rico em proantocianidinas, que impede a formação e adesão do filme bacteriano às paredes das vias urinárias;
- Uva ursina, que tem propriedades diuréticas e anti-inflamatórias;
- Cavalinha, que tem propriedades diuréticas;
- Fruto-oligossacarídeos, fibra alimentar que promove o desenvolvimento de bactérias benéficas ao organismo.

A par do suplemento alimentar, aconselhei ainda um gel de lavagem íntima, o Lactacyd Antiséptico, indicado para situações de risco acrescido de infeções (Lactacyd, 2015).

Além destas medidas, aconselhei ainda medidas não farmacológicas, como a ingestão abundante de água, evitar o uso de roupa muito justa e não retardar a micção, uma vez que isso só iria aumentar o risco de infeção devido ao tempo superior que a urina permanece na bexiga.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estágio em Farmácia Comunitária é uma etapa do MICF que considero ser fundamental no percurso de qualquer estudante e futuro profissional e, no meu caso, não poderia ser diferente. Neste estágio tive a oportunidade de desenvolver as minhas capacidades, tanto a nível pessoal como profissional.

Foi uma etapa onde pude interagir com diferentes pessoas, crescer e aprender, não só sobre a parte científica da área farmacêutica, mas também sobre tudo o que acarreta ser um farmacêutico: a capacidade de comunicação, organização, gestão e marketing. Durante este período de estágio tive realmente noção da importância do Farmacêutico Comunitário para a sociedade e do papel central que este assume na Farmácia Comunitária.

Agradeço a toda a equipa técnica da Farmácia Estádio – Dra. Ana Isabel, Dr. André, Dr. Luís, Dra. Mónica, Dra. Ana, Sara, Edite, Dina e João – por me terem acolhido e integrado tão bem na equipa, por todos os conhecimentos transmitidos e oportunidades dadas ao longo do estágio e por terem sido essenciais no meu crescimento enquanto farmacêutica e pessoa. Sinto-me afortunada por ter tido a oportunidade de realizar este estágio na Farmácia Estádio na presença de uma equipa fenomenal.

BIBLIOGRAFIA

INFARMED – **Pevaryl**[®] 10 mg/g creme – Resumo das Características do Medicamento. [Acedido a 10 de agosto 2021]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

INFARMED – **Canesten**[®] 10 mg/g pó cutâneo – Resumo das Características do Medicamento. [Acedido a 10 de agosto 2021]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

LACTACYD – **Lactacyd**[®] **Antiséptico**. [Acedido a 10 de agosto 2021]. Disponível em: <https://www.lactacyd.pt/lactacyd/portfolio/lactacyd-pharma-antiseptico/>

SILFARMAPLUS – **Cistisil**[®]. [Acedido a 10 de agosto 2021]. Disponível em: <https://silfarmaplus.pt/produto/cistisil/>

Capítulo II

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

Laboratórios Basi

Sob orientação do Dr. José Teixeira

ABREVIATURAS

FFUC – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

IF – Indústria Farmacêutica

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

SOP – *Standard Operating Procedures* (Procedimentos Operacionais Padrão)

SWOT – *Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats* (Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades, Ameaças)

QMS – *Quality Management System* (Departamento de Sistema de Gestão de Qualidade)

INTRODUÇÃO

O Farmacêutico é um elemento essencial em todo o ciclo de vida do medicamento e não apenas na sua dispensa. Este acompanha todos os processos, desde a investigação até à farmacovigilância.

Considerando o vasto leque de saídas profissionais decorrentes do curso Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), a Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) proporciona uma oportunidade única no país aos seus alunos, a possibilidade de estagiar em Indústria Farmacêutica (IF), nomeadamente algumas de renome.

Tendo em conta o meu interesse crescente pela IF, particularmente aguçado pelas unidades curriculares de Assuntos Regulamentares do Medicamento, Gestão e Garantia de Qualidade e Tecnologia Farmacêutica, e objetivando um primeiro contacto com o mundo das IF, não poderia perder esta oportunidade. Assim, decidi tomar lugar no estágio na área da Qualidade, nomeadamente no Departamento do Sistema de Gestão de Qualidade (QMS) dos Laboratórios Basi – Indústria Farmacêutica, S.A. (doravante referidos como Laboratórios Basi), localizados em Mortágua, onde estagiei desde 3 de maio a 31 de julho, sob orientação do Dr. José Teixeira.

Os Laboratórios Basi encontram-se associados ao Grupo FHC | Farmacêutica (FHC | FARMACÊUTICA – Descobrir o Grupo FHC, 2021), um fornecedor mundial de produtos de saúde. Os Laboratórios Basi são uma empresa de referência neste setor, o setor farmacêutico (Laboratórios Basi – Sobre os Basi, 2021), e estão presentes em mais de 60 países e têm mais de 240 medicamentos registados (Laboratórios Basi – Highlights, 2021). A sua unidade de fabrico, em Mortágua, conta com duas unidades de produção (Laboratórios Basi – Highlights, 2021), a de injetáveis e a de líquidos e semissólidos.

O QMS integra as áreas de Sistema e Informação, Qualificação e Validação de Sistemas, Ambiente e Saúde e Segurança no Trabalho e Não Conformidades e Ações Corretivas e Preventivas, onde estive inserida a maior parte do meu estágio. Aqui fui responsável pela realização de Relatórios de Investigação referentes a reclamações recebidas por parte de clientes. Além disto, durante estes três meses fui responsável pela elaboração de determinados indicadores subjacentes ao departamento, pela realização de um Relatório de Não Conformidades trimestral e ainda pelo início da reconciliação dos Suplementos da Farmacopeia Europeia com os documentos onde eram referidos capítulos ou monografias que tinham sido alteradas nesses mesmos Suplementos.

O presente relatório, redigido sob a forma de análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*), objetiva a exposição e análise crítica de pontos marcantes durante o período de estágio em IF.

ANÁLISE SWOT

Análise Interna	Pontos Fortes (Strengths)	Pontos Fracos (Weaknesses)
	<ul style="list-style-type: none">• Formações Iniciais.• Autonomia na Realização de Tarefas.• Estágio Presencial.	<ul style="list-style-type: none">• Disparidade no Volume de Trabalho.
Análise Externa	Oportunidades (Opportunities)	Ameaças (Threats)
	<ul style="list-style-type: none">• Desenvolvimento de Capacidades.	<ul style="list-style-type: none">• Elevada Rotatividade de Colaboradores.

Pontos Fortes

Formações Iniciais

O estágio em Indústria Farmacêutica (IF) iniciou-se com um dia repleto de formações gerais comuns a todos os departamentos, as quais pretendiam a apresentação da IF, nomeadamente os Laboratórios Basi, assim como a nossa integração naquele que seria o nosso local de estágio durante três meses.

Após estas formações iniciais gerais, conheci o departamento onde estava inserida, o Departamento de Sistema de Gestão de Qualidade (QMS), onde também aí tive uma formação mais específica e ainda leitura e análise de Procedimentos Operacionais Padrão (SOP) inerentes ao meu departamento.

Este conjunto de formações serviu para um conhecimento geral dos Laboratórios Basi e, mais importante, para me ajudar a executar as tarefas que brevemente me seriam requisitadas.

Autonomia na Realização de Tarefas

Após as formações fornecidas e ao longo de todo o estágio, foram-me cedidos documentos e breves explicações do que era necessário fazer, que seriam pilares no desenvolvimento do meu trabalho.

Apesar destes cuidados iniciais e facilidade no esclarecimento de dúvidas, sempre me foi dada autonomia nas tarefas que realizei, na medida em que era totalmente responsável pela tarefa e apenas no fim esta seria verificada e, caso necessário, corrigida. Assim, através da

autonomia e algumas correções, fui capaz de evoluir um grande leque de competências no que toca à proatividade e espírito crítico do trabalho próprio.

Estágio Presencial

O meu estágio nos Laboratórios Basi foi presencial desde o início até ao fim. Apesar de esta parecer uma situação normal e não ter fundamento para ser um ponto forte, a situação pandémica atualmente vivida leva a que o estágio presencial seja, neste momento, um privilégio, pelo menos, do meu ponto de vista.

Tendo sido este estágio o meu primeiro contacto com a IF, achei extremamente importante o carácter presencial do mesmo, uma vez que me permitiu ver em primeira mão como esta funciona e ter perceção de tudo o que a constitui e de todos os departamentos dos quais esta depende.

Com esta oportunidade sinto-me mais preparada para a entrada num possível cargo na IF.

Pontos Fracos

Disparidade no Volume de Trabalho

Um dos pontos marcantes do estágio em IF foi a grande variabilidade na carga de trabalho que se fez notar.

Apesar de saber que o QMS tinha sempre um grande volume de trabalho, sei também que determinadas tarefas requeriam um maior brio e experiência na sua realização, pelo que talvez não seria tão vantajoso para o departamento ser eu a realizá-las, pela demora inerente à habituação à dinâmica da tarefa. Assim, o número de tarefas que poderiam ser realizadas por mim e às quais já estava habituada, ou era muito elevado, nomeadamente nos inícios de mês, ou muito reduzido.

Oportunidades

Desenvolvimento de Capacidades

Durante o meu período de estágio em IF, em especial no QMS, deparei-me com algumas dificuldades na realização das tarefas que me foram requisitadas.

Para a realização destas tarefas necessitei de desenvolver as minhas reduzidas capacidades naquele que era um programa extremamente necessário, o *Microsoft Office Excel*. De mês para mês pude ver as minhas capacidades aumentadas, na medida em que era

frequente o aparecimento de obstáculos para os quais eu necessitava de uma solução de modo a conseguir terminar a tarefa pretendida. Foi uma ótima oportunidade de desenvolvimento de capacidades e sobretudo resiliência.

Relativamente a outras tarefas que me foram propostas e que incluíam a redação de relatórios completos em inglês, consegui consolidar os meus conhecimentos da língua, além de ainda os adaptar à realidade da IF.

Posso afirmar que este estágio me desafiou bastante a nível informático e ajudou muito a lembrar, consolidar e adaptar os meus conhecimentos de inglês às necessidades da IF.

Ameaças

Elevada Rotatividade de Colaboradores

Durante o meu percurso nos Laboratórios Basi presenciei uma elevada saída de colaboradores. Tenho esta situação como uma ameaça uma vez que obriga a uma redistribuição do trabalho e conseqüente aumento na carga de trabalho dos colaboradores existentes. Este aumento poderá levar a um tempo de adaptação que se poderá traduzir numa resposta menos célere nas tarefas e a um *stress* constante.

Além disto, impele ainda uma procura por novos colaboradores e conseqüentemente a sua formação e integração na equipa, o que, inicialmente, poderá prejudicar o ritmo de trabalho dos responsáveis pela integração do novo colaborador.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Quando pensei em realizar um estágio em IF tinha como principal objetivo ver em primeira mão a sua realidade e o papel assumido pelo Farmacêutico noutra etapa do ciclo de vida do medicamento que não a sua dispensa.

Durante estes três meses tive a oportunidade de consolidar e aplicar conhecimentos adquiridos no MICF, nomeadamente na unidade curricular de Gestão e Garantia de Qualidade, além de aprender sobre novas matérias e desenvolver capacidades que até então eram reduzidas.

Este estágio acabou por se revelar uma experiência bastante enriquecedora em vários aspetos, tantos profissionais como pessoais, e permitiu-me ter uma noção do funcionamento base de uma IF, particularmente da sua organização.

Terminei o meu estágio com um balanço bastante positivo e com a certeza de que será uma opção viável para o meu futuro profissional. Tudo isto tenho a agradecer à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra por permitir a realização de um estágio curricular em IF, aos Laboratórios Basi por fazerem parte deste projeto e ao Dr. José Teixeira e Dra. Mariana Verga que em muito contribuíram para o meu desenvolvimento e autonomia.

BIBLIOGRAFIA

FHC | FARMACÊUTICA – Descobrir o Grupo FHC – **Um grupo Global** [Acedido a 4 de setembro 2021]. Disponível em: <https://www.fhc.pt/grupo-fhc/>

LABORATÓRIOS BASI – **Sobre os Basi** [Acedido a 4 de setembro 2021]. Disponível em: <https://www.basi.pt/sobre-basi/>

LABORATÓRIOS BASI – **Highlights** [Acedido a 10 de agosto 2021]. Disponível em: <https://www.basi.pt/highlights/>

Capítulo III

“DISLIPIDÉMIAS E RISCO CARDIOVASCULAR: TERAPÊUTICAS E EFEITOS SECUNDÁRIOS”

Sob orientação do Professor Doutor José Barata Antunes Custódio

ABREVIATURAS

ABCA1 – *ATP binding cassette A1* (Cassete de ligação de ATP A1)

ABCG1 – *ATP binding cassette G1* (Cassete de ligação de ATP G1)

ACAT – AcilCoA-colesterol Aciltransferase

Acetil-CoA – Acetil-Coenzima A

Apo – Apolipoproteína

AVC – Acidente Vascular Cerebral

CETP – *Cholesteryl ester transfer protein* (Proteína de Transferência de Colesterol Esterificado)

CK – Creatina-quinase

CoA – Coenzima A

CYP450 – Citocromo P450

DALYS – *Disability Adjusted Life Years* (Anos de vida ajustados por incapacidade)

DCV – Doenças Cardiovasculares

EMA – Agência Europeia do Medicamento

gp-P – glicoproteína-P

HDL – *High Density Lipoproteins* (Lipoproteínass de elevada densidade)

HMG-CoA – Hidroximetilglutaril-coenzima A

HTA – Hipertensão Arterial

IDL – *Intermediate Density Lipoproteins* (Lipoproteína de densidade intermédia)

LCAT – Lecitina Colesterol Aciltransferase

LDL – *Low Density Lipoproteins* (Lipoproteínass de baixa densidade)

mRNA – RNA mensageiro

MTP – *Microsomal Transfer Protein* (Proteína microssomal de transferência)

NPC1L1 – *Niemann-Pick C1-like 1*

OATP – *Organic Anion Transporting Polypeptide* (Polipéptido de transporte de aniões orgânicos)

OMS – Organização Mundial de Saúde

PCSK9 – Pro-proteína Convertase Subtilisina/Kexina tipo 9

PLTP – Phospholipid Transfer Protein (Proteína de transferência de fosfolípidos)

PPAR- α – Recetor alfa Ativado por Proliferador de Peroxissoma

SR-BI – *Scavenger receptor BI* (recetor scavenger BI)

SCORE – *Systematic Coronary Risk Estimation* (Estimativa Sistemática de Risco Coronário)

VLDL – *Very Low Density Lipoprotein* (Lipoproteínas de muito baixa densidade)

RESUMO

Os lípidos, essencialmente o colesterol e os triglicerídeos, são moléculas necessárias e imprescindíveis a vários níveis no nosso organismo, no entanto, um aumento da sua concentração plasmática pode levar ao aparecimento de dislipidémias.

As dislipidémias são uma patologia que deriva dos níveis anormais de lípidos no sangue. Estas apresentam uma elevada prevalência em todo o mundo e são o principal fator de risco no desenvolvimento das doenças cardiovasculares (DCV) e, conseqüentemente, uma das principais causas de mortalidade e morbidade precoces.

São diversos os fatores que contribuem para o aparecimento e evolução da dislipidémia e agravamento do risco cardiovascular, desde hábitos alimentares desequilibrados à herança genética.

Sendo uma doença que na sua maioria cursa assintomaticamente, é importante a sua deteção precoce e o controlo dos fatores de risco, visando uma gestão adequada através do controlo contínuo dos valores plasmáticos dos lípidos, conseguido através de um adequado aconselhamento médico e terapia farmacológica e não farmacológica.

Palavras-chave:

Dislipidémia, risco cardiovascular, estatinas, efeitos adversos.

ABSTRACT

Lipids, essentially cholesterol and triglycerides, are necessary and essential molecules at various levels in our body, however, an increase in their plasma concentration can lead to the onset of dyslipidaemia.

Dyslipidaemia is a condition that arises from abnormal levels of lipids in blood. This has a high prevalence worldwide and is the main risk factor in the development of cardiovascular diseases and, consequently, one of the main causes of early mortality and morbidity.

There are several factors that contribute to the onset and evolution of dyslipidaemia and worsening of cardiovascular risk, from unhealthy diet to genetic inheritance.

As a disease that mostly courses asymptotically, its early detection and control of risk factors are important, aiming at an adequate management through the continuous control of values, achieved through adequate medical advice and pharmacological and non-pharmacological therapy.

Keywords:

Dyslipidaemia, cardiovascular risk, statins, adverse effects.

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) são atualmente a principal causa de morte no mundo e projeta-se que para o ano de 2030 cheguemos às 23,3 milhões de mortes anuais (Alphonse e Jones, 2016).

As DCV estão a gerar cada vez mais impacto na mortalidade e morbidade precoces, e a dislipidémia é o principal fator de risco para o surgimento ou agravamento das mesmas, sendo imprescindível atuar na sua prevenção e controlo dos valores plasmáticos dos lípidos da população afetada.

A dislipidémia é uma patologia que afeta milhões de pessoas mundialmente e, conseqüentemente, prejudica a sua qualidade de saúde, contribuindo para a morbidade e mortalidade precoces, uma vez que, através da formação de ateromas pode haver uma evolução para enfarte do miocárdio ou para acidente vascular cerebral (AVC).

Esta condição, por vezes causada por fatores genéticos e outras por hábitos quotidianos, pode ser, na generalidade dos casos, revertida com mudanças eficazes ao nível do estilo de vida, nomeadamente ao nível dos hábitos alimentares e da prática de exercício físico (Associação Portuguesa de Nutrição, 2018), podendo assim ser controlada ou corrigida quando identificada (Mariano *et al.*, 2015).

Além da terapêutica não farmacológica, existe também a terapêutica farmacológica, entre a qual as estatinas são o fármaco de primeira linha usado no que concerne ao tratamento farmacológico das dislipidémias e, conseqüentemente, à prevenção primária e secundária de DCV (Björnsson, 2017) (Pergolizzi *et al.*, 2020).

As estatinas, embora eficazes, apresentam intolerabilidade por parte de algumas pessoas e por vezes efeitos adversos. Em situações como estas são necessárias alternativas ao uso diário de estatinas.

DISLIPIDÉMIA

Definição

Todas as anomalias qualitativas e quantitativas dos lípidos no sangue são designadas pelo termo dislipidémia (Fundação Portuguesa de Cardiologia, 2020).

A Sociedade Europeia de Cardiologia e a Sociedade Europeia de Aterosclerose estabeleceram objetivos analíticos para indivíduos com um risco baixo a moderado de desenvolvimento de DCV (Tabela 1).

Tabela 1 - Dislipidémia - Valores de Referência (Fundação Portuguesa de Cardiologia, 2020) (Associação Portuguesa de Nutrição, 2018)

Colesterol total	<190 mg/dl
Colesterol das lipoproteínas de alta densidade (HDL)	>40 mg/dl Homem >45 mg/dl Mulher
Colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (LDL)	<115 mg/dl
Triglicerídeos	<150 mg/dl

A dislipidémia pode ser caracterizada por (Chehade, *et al.*, 2013) (Musunuru, 2010) (Associação Portuguesa de Nutrição, 2018) (Fundação Portuguesa de Cardiologia, 2020):

- um aumento da concentração dos triglicerídeos – hipertrigliceridémia;
- um aumento do colesterol total e/ou do colesterol das LDL – hipercolesterolémia;
- uma junção dos dois fatores anteriores – hiperlipidémia mista;
- uma diminuição do colesterol das HDL – hipolipidémia.

Epidemiologia

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2008, ocorreram no mundo, sensivelmente, 2,6 milhões de mortes devido à dislipidémia. Em adultos com idade superior a 25 anos, a sua prevalência a nível mundial é de 39% e de 57,2% a nível nacional (Associação Portuguesa de Nutrição, 2018).

Segundo um estudo realizado em Portugal (Costa *et al.*, 2003), a hipercolesterolémia apresenta uma incidência de 559 novos casos por 100 mil habitantes, e verificou-se que esta incidência aumentava até aos 54 anos para o sexo masculino e até aos 64 anos para o sexo feminino (Costa *et al.*, 2003).

Num outro estudo, denominado e_COR e elaborado pelo Instituto Nacional Doutor Ricardo Jorge (Mariano *et al.*, 2015), participaram 1688 indivíduos, dos quais 848 homens e

840 mulheres, com idade entre os 18 e 79 anos, distribuídos pelas regiões Norte, Centro, Lisboa, Alentejo e Algarve. Verificou-se que a hipercolesterolemia tem prevalência de 52% para valores de colesterol total superiores a 190 mg/dl e 55% para valores de colesterol das LDL superiores a 115 mg/dl, estando cerca de 23% da população com terapêutica de pelo menos uma estatina (Mariano *et al.*, 2015).

Quando analisada a prevalência por sexo, e assumindo como valor de referência o colesterol total superior a 190 mg/dl, esta foi de 50% para o sexo feminino e 54% para o sexo masculino; para valores de referência de colesterol das LDL superiores a 115 mg/dl, foi observada uma prevalência de 60% para o sexo masculino e 51% para o sexo feminino (Mariano *et al.*, 2015).

Este estudo demonstrou também uma prevalência de 16% e 18% para população com hipolipidemia e hipertrigliceridemia, respetivamente. Além disso, demonstrou ainda que 54% da população apresenta níveis elevados de apolipoproteína B (apoB) (≥ 90 mg/dl) (Mariano *et al.*, 2015).

FUNÇÕES E MECANISMO DE FORMAÇÃO DO COLESTEROL

O colesterol é uma molécula imprescindível ao nosso organismo. Nos mamíferos, este desempenha um papel vital na vida, sendo um componente essencial para o funcionamento normal das células (Cerqueira *et al.*, 2016). No entanto, o seu excesso é negativo e é responsável por originar doenças que afetam o coração, o cérebro ou que geram alguns tipos de cancro (Sanhueza *et al.*, 2012).

O colesterol, sendo um componente essencial da estrutura das membranas celulares, desempenha funções na regulação da fluidez da membrana e na sua impermeabilidade à água e aos iões. Por outro lado, é um precursor das hormonas esteróides, incluindo gluco e mineralocorticóides, hormonas sexuais e vitamina D, as quais regulam os hidratos de carbono e o sódio, a homeostase reprodutiva e a homeostase óssea, respetivamente. Além disso, é ainda precursor dos ácidos biliares, os quais desempenham um papel importante na absorção intestinal dos lípidos provenientes da dieta, bem como na regulação metabólica de energia e glicose (Cerqueira *et al.*, 2016) (Sanhueza *et al.*, 2012) (Cortes *et al.*, 2014).

O colesterol presente no nosso corpo advém de duas fontes diferentes, uma endógena e outra exógena. Ele pode ser sintetizado nas células do tecido hepático, sendo denominado de colesterol endógeno, ou pode ser obtido através da alimentação e sequente absorção no intestino delgado, denominando-se colesterol exógeno (Cerqueira *et al.*, 2016) (Santosa *et al.*, 2007).

Ambas a absorção e a síntese do colesterol contribuem para a homeostase do mesmo. Quando são ingeridas pequenas quantidades de colesterol, a absorção e a síntese são reguladas positivamente. Da mesma forma, se o nível de ingestão alimentar for alto, a sua taxa de excreção aumenta e a sua taxa de síntese diminui (Cerqueira *et al.*, 2016) (Santosa *et al.*, 2007).

A biossíntese do colesterol é um processo complexo, fortemente regulado em vários pontos ao longo da sua progressão e requer inúmeras enzimas (Cerqueira *et al.*, 2016).

O primeiro passo na síntese do colesterol é a formação da acetil-coenzima A (acetil-CoA) proveniente da via glicolítica que decorre nas células do tecido adiposo. Seguidamente dá-se a formação do mevalonato a partir do acetil-CoA (Figura 1). Este passo começa com a condensação de duas moléculas de acetil-CoA para formar cetoacetil-CoA, um processo catalisado pela enzima tiolase. Em seguida, a hidroximetilglutaril-CoA (HMG-CoA) sintase catalisa a reação irreversível entre acetoacetil-CoA e outra molécula de acetil-CoA para formar 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) e CoA. A etapa final na síntese do mevalonato é realizada pela HMG-CoA redutase. Essa etapa não é apenas a etapa

comprometedora de todo o processo, mas também a que limita a taxa de síntese do colesterol (Cerqueira *et al.*, 2016).

A etapa subsequente na biossíntese do colesterol inclui a conversão do mevalonato em dois isoprenos ativados (isopentenil 5-pirofosfato e dimetilalil pirofosfato). Após uma série de condensações sucessivas de isoprenos ativados, uma molécula de 30 carbonos, esqualeno, é formada. Para formar o colesterol, o esqualeno tem que sofrer uma sucessão de mudanças, sendo inicialmente convertido em lanosterol, que finalmente é transformado em colesterol após várias reações sequenciais (Figura 1) (Cerqueira *et al.*, 2016).

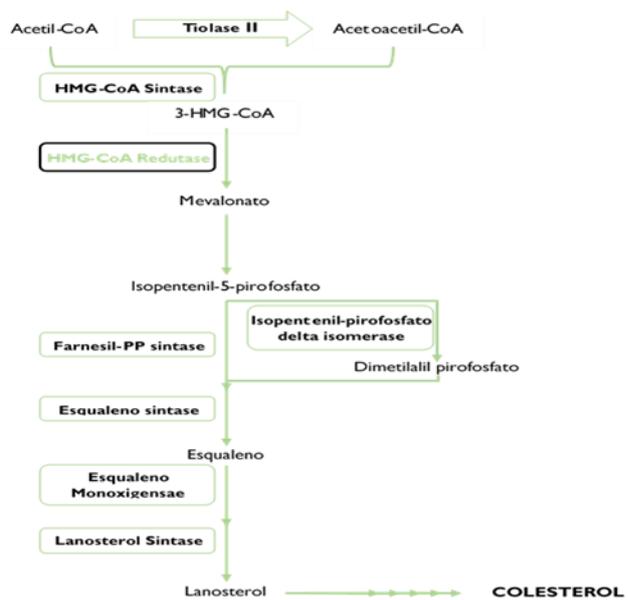


Figura 1 - Mecanismo de Formação do Colesterol (Adaptado de Cerqueira *et al.*, 2016).

METABOLISMO DOS LÍPIDOS

Os lípidos originários da dieta, da síntese endógena do colesterol e dos enterócitos da mucosa intestinal são absorvidos pelo intestino. Os lípidos provenientes da dieta incluem lípidos não polares, maioritariamente triglicerídeos e colesterol esterificado, e lípidos polares como os fosfolípidos e os lípidos oriundos da síntese endógena integram fosfolípidos e colesterol (Wang *et al.*, 2017).

O metabolismo dos lípidos provenientes da dieta engloba a sua digestão tanto estomacal como intestinal e respetivo transporte na circulação sanguínea, que é facilitado pelas lipoproteínas. O transporte dos lípidos ocorre desde o intestino até ao fígado, local onde se sucedem a maioria das transformações lipídicas, e entre o fígado e os tecidos periféricos (Schoeler e Caesar, 2019).

A digestão dos lípidos oriundos da dieta inicia-se no estômago, onde sofrem a ação da lipase gástrica, que atua nos triglicerídeos, e dos movimentos peristálticos. Seguidamente ocorre a digestão intestinal, onde já se encontram englobados também os lípidos da síntese endógena do colesterol, que compreende as fases intraluminal, de absorção e transporte (Wang *et al.*, 2017) (Schoeler e Caesar, 2019).

Na fase intraluminal ocorrem três etapas em simultâneo, sendo elas a emulsificação dos lípidos com a ajuda dos sais biliares e movimentos peristálticos, a hidrólise dos lípidos sob a ação de enzimas pancreáticas e a formação de micelas mistas. As enzimas pancreáticas envolvidas na hidrólise dos lípidos são:

- colesterol esterase – hidrolisa o colesterol esterificado dando origem a colesterol livre e ácidos gordos;
- fosfolipase A2 – atua sobre os fosfolípidos originando lisofosfolípidos e ácidos gordos;
- lipase (com ajuda da colipase para a estabilizar) – hidrolisa os triglicerídeos e origina 2-monoacilglicerol e ácidos gordos.

As micelas mistas formam-se através da junção dos lípidos provenientes da ação das enzimas com os ácidos biliares, o que leva à formação de uma emulsão (Wang *et al.*, 2017).

A fase de absorção é a que segue a fase intraluminal. É nesta que os lípidos presentes nas micelas são absorvidos pelos enterócitos para o retículo endoplasmático, onde são re-esterificados e formam lípidos complexos. Após a fase de absorção segue-se a fase de transporte, que engloba a formação dos quilomícron, exocitose e libertação destes para a linfa e, por fim, o seu transporte no sangue (Wang *et al.*, 2017).

Alguns dos lípidos absorvidos pelos enterócitos na fase de absorção são, na fase de transporte, aglomerados a apoproteínas, formando os quilomícron. Após formados, os quilomícron são secretados para o espaço intercelular, depois para a lâmina própria, seguida dos vasos quilíferos e, finalmente, para o sistema linfático. No entanto, existem ácidos gordos, nomeadamente ácidos gordos de cadeias de 6 a 12 carbonos, que escapam ao processo de re-esterificação e, conseqüentemente, à formação dos quilomícron, e são absorvidos diretamente na veia porta, ligados à albumina, para serem transportados até ao fígado para oxidação ou para formar as lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL). No sistema linfático os ácidos gordos têm a oportunidade de serem captados por todos os órgãos do corpo, enquanto que, pela veia porta, uma quantidade substancial de lípidos é captada pelo fígado para que seja seguidamente captada por outros órgãos (Wang *et al.*, 2017).

Os quilomícron, enquanto estão no sistema linfático, passam no ducto torácico e, através da veia subclávia, entram na circulação sanguínea, onde efetuam trocas com as HDL. Nestas trocas, os quilomícron adquirem apolipoproteína (apo) C-II, apoC-III, apoE, colesterol livre e esterificado e ainda fosfolípidos, enquanto as HDL adquirem apoA-I e apoA-IV (Sales e Pelúzio, 2003).

A apoC-II adquirida pelos quilomícron é o cofator da lipoproteína lipase, enzima presente no endotélio e responsável pela hidrólise dos triglicerídeos presentes nos quilomícron e nas VLDL, ativando-a. Após a hidrólise dos triglicerídeos dos quilomícron, estes ficam menores, sendo denominados de quilomícron residuais. Os quilomícron residuais contém apoB-48 e apoE, que serão reconhecidas por um recetor próprio no fígado e conseqüentemente há a remoção dos quilomícron residuais da circulação sanguínea (Sales, Pelúzio, 2003). Estes são catabolizados no fígado e, ao mesmo tempo, ocorre a formação de triglicerídeos, decorrente dos ácidos gordos sintetizados do excesso de acetil-CoA no fígado, proveniente da via glicolítica que decorre nas células do tecido adiposo.

Estes triglicerídeos são utilizados para sintetizar as VLDL no fígado, através da proteína microssomal de transferência (MTP) que os combina com a apoB-100, que vão depois para a corrente sanguínea. As VLDL, quando na circulação sanguínea, sofrem o mesmo processo que os quilomícron, ou seja, interagem com as HDL e recebem destas ésteres de colesterol e as apoC-II, apoC-III e apoE. Com a presença da apoC-II nas VLDL, estas têm capacidade de ativar a lipoproteína lipase, que vai hidrolisar os triglicerídeos nelas presentes e conseqüentemente libertar ácidos gordos. Como consequência desta alteração na composição das VLDL, estas passam a ser denominadas como lipoproteínas de densidade intermediária (IDL). A maioria das IDL são captadas e destruídas pelo fígado. As restantes mantêm-se em circulação, onde

sofrem ação da lipase hepática e originam as LDL. Ambas IDL e LDL são captadas pelos recetores B100/E, maioritariamente existentes no fígado (Sales e Pelúzio, 2003)(Helkin *et al.*, 2016). A captação destas lipoproteínas pelo fígado e tecidos extra-hepáticos e a libertação do colesterol podem levar a um excesso deste. Caso aconteça, particularmente no fígado, irão ocorrer 3 ações para atingir a homeostase, sendo elas (Sales e Pelúzio, 2003):

- inibição da biossíntese do colesterol;
- ativação da acilCoA-colesterol aciltransferase (ACAT) para esterificar e armazenar o colesterol;
- inibição da síntese de recetores apo B-100 nos hepatócitos.

As HDL são muito importantes em caso de excedente de colesterol nas células extra-hepáticas, uma vez que ajudam na remoção deste para o fígado e intestino. Este transporte denomina-se de transporte reverso de colesterol (Sales e Pelúzio, 2003).

As HDL nascente são provenientes da junção da apoA-I, que é sintetizada no fígado e no intestino e é pobre em lípidos, com colesterol livre e fosfolípidos provenientes do intestino e fígado, através da ligação da apoA-I ao transportador de cassete de ligação de ATP A1 (ABCA1), localizado na superfície das células, levando à formação da pré β 1-HDL. A acumulação contínua de colesterol dos tecidos periféricos através de ABCA1 e recetor transportador de cassete de ligação de ATP G1 (ABCG1) leva à sua conversão em pré β 2-HDL. Para que o colesterol se mantenha na pré β 2-HDL e seja internalizado, este tem de ser esterificado, o que irá acontecer por ação da lecitina colesterol aciltransferase (LCAT). Além disso irá adquirir mais apoA-I, que é um cofator da LCAT, levando à sua ação e consequente maturação e formação da α 3-HDL. Esta irá ser convertida em α 2-HDL e α 1-HDL (HDL madura) após adquirir mais colesterol e este continuar a ser esterificado. O colesterol esterificado e outros lípidos presentes nas α 1-HDL serão alvo de troca com outras lipoproteínas através de proteínas de transferência, assim, o colesterol esterificado é permutado com triglicerídeos pela proteína de transferência de colesterol esterificado (CETP) para as VLDL e as LDL e o transporte dos fosfolípidos realizado pela proteína de transferência de fosfolípidos (PLTP) (Sales e Pelúzio, 2003) (Helkin *et al.*, 2016).

Finalmente, as HDL maduras restantes são captadas pelo fígado e por tecidos esteroideogénicos, como a glândula adrenal, através do recetor *scavenger* B1 (SR-B1), onde se dissociam os lípidos, que serão alvo de hidrolisação, e onde as apolipoproteínas são recicladas ou metabolizadas e seguidamente excretadas pelo rim (Sales e Pelúzio, 2003)(Helkin *et al.*, 2016).

RISCO CARDIOVASCULAR

O risco cardiovascular é a probabilidade de um indivíduo desenvolver um evento cardiovascular num determinado período temporal (Williams *et al.*, 2018) (Francula-Zaninovic e Nola, 2018).

De acordo com as *Guidelines* Europeias sobre a prevenção das DCV na prática clínica, é recomendado o uso do sistema *Systematic Coronary Risk Estimation* (SCORE) (Tabela 2) para determinar o risco cardiovascular, uma vez que se baseia em conjuntos de dados de coortes europeus representativos e porque é relativamente simples de adaptar a outros países (Perk *et al.*, 2012) (Piepoli *et al.*, 2016) (Mach *et al.*, 2019).

O SCORE estima o risco cumulativo de 10 anos de um primeiro evento aterosclerótico fatal. Os dados fornecidos pelo SCORE indicam que o risco cardiovascular total é aproximadamente três vezes superior ao risco cardiovascular fatal para o sexo masculino. Este fator multiplicador é superior, sendo quatro, para o sexo feminino e inferior para a população mais envelhecida (Mach *et al.*, 2019).

O uso do SCORE é recomendado a pessoas aparentemente saudáveis para estimar o risco cardiovascular total, dado que muitas pessoas têm diversos fatores de risco que, combinados, podem resultar em altos níveis deste mesmo risco. No caso de indivíduos com doença cardiovascular aterosclerótica, diabetes *mellitus* tipo 1 ou tipo 2, níveis muito altos de fatores de risco individuais ou doença renal crónica documentada, têm geralmente associado um risco cardiovascular elevado ou muito elevado, não sendo necessário modelos para o estimar (Mach *et al.*, 2019).

Tabela 2 - Gráfico de estimativa de risco coronário sistemático - Regiões de baixo risco da Europa (Portugal)
(Mach et al., 2019)

Pressão Arterial mmHg	MULHER								Idade	HOMEM							
	Não fumador				Fumador					Não fumador				Fumador			
180	7	8	8	9	11	11	12	13	70	12	14	15	17	18	20	22	24
160	6	6	7	7	9	9	10	11		10	11	13	14	15	16	18	20
140	5	5	6	6	7	8	8	9		8	9	10	12	12	13	15	17
120	4	4	5	5	6	6	7	7		7	8	9	10	10	11	12	14
180	4	4	5	5	7	7	8	9	65	8	9	10	12	12	14	16	18
160	3	3	4	4	5	6	6	7		6	7	8	9	9	11	12	14
140	2	3	3	3	4	4	5	5		5	5	6	7	7	8	9	11
120	2	2	2	2	3	3	3	4		3	4	5	5	5	6	7	8
180	2	3	3	3	4	5	5	6	60	5	6	7	8	8	10	11	13
160	2	2	2	2	3	3	4	4		4	4	5	5	6	7	8	9
140	1	1	1	2	2	2	3	3		3	3	3	4	4	5	6	7
120	1	1	1	1	2	2	2	2		2	2	2	3	3	4	4	5
180	1	1	2	2	3	3	3	4	55	3	4	4	5	6	7	8	9
160	1	1	1	1	2	2	2	3		2	2	3	3	4	4	5	6
140	1	1	1	1	1	1	1	2		1	2	2	2	3	3	3	4
120	0	0	0	1	1	1	1	1		1	1	1	2	2	2	2	3
180	1	1	1	1	2	2	2	3	50	2	2	3	3	4	5	5	6
160	0	0	1	1	1	1	1	2		1	1	2	2	2	3	3	4
140	0	0	0	0	1	1	1	1		1	1	1	1	1	2	2	3
120	0	0	0	0	0	0	0	1		0	1	1	1	1	1	1	2
180	0	0	0	0	1	1	1	1	40	1	1	1	1	2	2	3	3
160	0	0	0	0	0	0	0	1		0	0	1	1	1	1	1	2
140	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	1	1	1	1
120	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0	0	1
Coolesterol Total mg/dl	155	195	235	275	155	195	235	275		155	195	235	275	155	195	235	275

■ <3%
 ■ 3-4%
 ■ 5-9%
 ■ ≥10%

Fatores de Risco Cardiovascular

Existem diversos fatores que podem contribuir para a gênese das DCV. Estes fatores podem ser divididos e classificados em 2 grupos, como invariáveis (idade, género e herança genética) e variáveis (Tabela 3). Os fatores variáveis podem ainda subdividir-se em comportamentais, como tabagismo, inatividade física e dieta, que se encontram normalmente na origem dos fatores de risco clínicos; e clínicos, como hipertensão arterial (HTA), diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, insuficiência renal, hipotiroidismo e obesidade (Francula-Zaninovic e Nola, 2018) (Associação Portuguesa de Nutrição, 2018).

Tabela 3 - Fatores de risco cardiovascular variáveis e invariáveis

Fatores de risco variáveis		Fatores de risco invariáveis
Comportamentais	Clínicos	
	Hipertensão Arterial	Idade
Tabagismo	Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 2	Género
Inatividade Física	Dislipidemia	Herança Genética
Dieta	Insuficiência Renal	
	Hipotiroidismo	
	Obesidade	

Segundo as *European Cardiovascular Disease Statistics* de 2017 da *European Heart Network*, a dieta foi o fator de risco que mais contribuiu para a mortalidade por DCV. A dislipidemia foi o segundo fator de risco clínico com maior relevância, precedido pela HTA, sendo a causa de 20 a 30% do total de mortes na Europa por DCV (Timmis *et al.*, 2018) (Wilkins *et al.*, 2017).

PERFIL LIPÍDICO E RISCO CARDIOVASCULAR

Como referido anteriormente, as dislipidémias são um importante fator de risco cardiovascular e têm diferentes etiologias, podendo incluir uma grande variedade de anomalias lipídicas. Estas anomalias podem ser identificadas através da análise do perfil lipídico de cada paciente (Kopin e Lowenstein, 2017).

O perfil lipídico é um conjunto de exames que objetiva a avaliação do risco cardiovascular, nomeadamente o risco de doença arterial coronária e enfarte do miocárdio. Os exames usualmente requeridos para um perfil lipídico, para avaliação do risco cardiovascular, são a determinação do colesterol total, do colesterol das LDL, do colesterol das HDL e dos triglicerídeos. Tanto os valores de colesterol total como de colesterol das HDL são usados na maioria dos sistemas determinadores do risco cardiovascular e, ambos o colesterol total e o colesterol das LDL têm um papel relevante na doença cardiovascular aterosclerótica e a diminuição das suas concentrações tem a capacidade de reduzir o risco de doença cardiovascular e consequente mortalidade (Langsted e Nordestgaard, 2019).

O colesterol das LDL pode ser determinado de duas maneiras diferentes, sendo uma a medição direta no sangue através da utilização de diversos ensaios e a outra, o seu cálculo pela equação de Friedewald, que apenas é executado quando a concentração dos triglicerídeos é menor que 4,5 mmol/l ou 400 mg/dl (Langsted e Nordestgaard, 2019):

$$\text{Colesterol das LDL } \left(\frac{\text{mmol}}{\text{l}}\right) = \text{Colesterol Total} - \text{Colesterol das HDL} - \frac{\text{Triglicerídeos}}{2,2}$$

$$\text{Colesterol das LDL } \left(\frac{\text{mg}}{\text{dl}}\right) = \text{Colesterol Total} - \text{Colesterol das HDL} - \frac{\text{Triglicerídeos}}{5}$$

Além da determinação dos lípidos acima referidos para o perfil lipídico, podem ainda ser determinadas as concentrações do colesterol remanescente e do colesterol não proveniente das HDL, ambos calculados através de medição indireta. O colesterol remanescente inclui o colesterol das lipoproteínas ricas em triglicerídeos, como as VLDL e as IDL e este encontra-se relacionado com o aumento do risco de DCV e consequente mortalidade, e é calculado como (Langsted e Nordestgaard, 2019) (Varbo et al., 2013):

$$\text{Colesterol Remanescente} = \text{Colesterol Total} - \text{Colesterol das LDL} - \text{Colesterol das HDL}$$

O colesterol não proveniente das HDL representa o colesterol proveniente de todas as lipoproteínas aterogénicas, sendo usualmente proporcional à apoB, e é calculado como (Langsted e Nordestgaard, 2019):

$$\text{Colesterol não proveniente das HDL} = \text{Colesterol Total} - \text{Colesterol das HDL}$$

Este colesterol apresenta uma vantagem sobre o colesterol das LDL, uma vez que inclui o colesterol remanescente e não depende da variabilidade dos triglicerídeos (Carr et al., 2019).

Ademais dos perfis lipídicos acima descritos, existe a possibilidade de realizar um perfil lipídico expandido, incluindo assim a determinação da lipoproteína (a), que é um fator de risco para doenças cardiovasculares e é altamente determinada geneticamente. Este perfil lipídico deve ser requerido em indivíduos cujo risco cardiovascular seja intermédio a elevado, com doença cardiovascular prematura, com hipercolesterolemia familiar e/ou com o colesterol das LDL elevado apesar de terapia hipolipemiante. No entanto, a determinação desta lipoproteína não deve ser feita regularmente, uma vez que a sua concentração apenas apresenta mudanças significativas ao longo do tempo (Langsted e Nordestgaard, 2019).

Na realização de um perfil lipídico expandido, podemos ainda determinar a apoB. Esta é uma proteína estrutural presente em todas as lipoproteínas, exceto nas HDL. Assim, a concentração de apoB, tal como a concentração de colesterol não proveniente das HDL, é tomada como uma medida das partículas aterogénicas presentes no plasma (Langsted e Nordestgaard, 2019).

As concentrações de colesterol não proveniente das HDL e de apoB são mais precisas que as de colesterol das LDL em pacientes com hipertrigliceridemia, em amostras de pacientes que não jejuaram para as análises e em pacientes com concentrações de colesterol das LDL muito baixas (Carr *et al.*, 2019). Além disso, os níveis do colesterol não proveniente das HDL e de apoB são melhores que os níveis de colesterol das LDL para prever o risco de doença cardiovascular aterosclerótica (Thanassoulis *et al.*, 2014), e a sua redução demonstrou diminuir a ocorrência de eventos cardiovasculares (Robinson *et al.*, 2009).

Concentrações elevadas de apoB, isto é, de lipoproteínas que a contêm, tais como os quilomícron remanescentes, as VLDL, as IDL, as LDL e a lipoproteína (a), estão associadas a um elevado risco de desenvolvimento de doença cardiovascular aterosclerótica, uma vez que estas têm um papel fundamental na origem e progressão da aterosclerose, através da sua retenção e acumulação na túnica íntima da parede arterial e, que juntamente com outros fatores, resultam na formação e evolução da placa aterosclerótica (Carr *et al.*, 2019).

Apesar da redução do colesterol das LDL com o uso de estatinas e consequente diminuição do risco cardiovascular na maioria dos pacientes, existem ainda pacientes que sofrem eventos cardiovasculares ou evolução da doença cardiovascular aterosclerótica. Estes acontecimentos podem estar relacionados com a concentração elevada de triglicédeos ou de colesterol presente em lipoproteínas ricas em triglicédeos. Assim pacientes com elevados níveis de triglicédeos e uso concomitante de estatinas mostram estar em elevado risco de doença cardiovascular aterosclerótica (Carr *et al.*, 2019).

Com base no perfil lipídico, nomeadamente na concentração de colesterol total, podemos determinar o SCORE, recorrendo ao gráfico de estimativa de risco coronário sistemático (Tabela 2). Tendo em conta o género e se é ou não fumador escolhemos a coluna, com a idade determinamos a linha e, seguidamente, com a pressão arterial e concentração de colesterol total, determinamos o SCORE do paciente (Langsted e Nordestgaard, 2019).

IMPORTÂNCIA DO CONTROLO DO RISCO CARDIOVASCULAR

Como dito anteriormente, são muitos os fatores que contribuem para o risco cardiovascular e conseqüentemente para as DCV.

As DCV são um conjunto de doenças crônicas heterogêneas que afetam o sistema cardiovascular e que evoluem gradualmente ao longo da vida (Francula-Zaninovic e Nola, 2018).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), estas são a principal causa de morte mundial (World Health Organization, 2017).

Em 2019 morreram aproximadamente 17,9 milhões de pessoas como consequência das DCV, representando assim 32% das mortes em todo o mundo, 85% das quais resultaram de AVC e enfarte do miocárdio (World Health Organization, 2017).

As estatísticas de DCV do ano de 2017 da *European Heart Network* informam que na Europa morrem, todos os anos, cerca de 3,9 milhões de pessoas, representando cerca de 45% da mortalidade, e mais de 1,8 milhões de pessoas na União Europeia (Wilkins *et al.*, 2017).

Em Portugal as DCV continuam a ser as principais responsáveis pela mortalidade e morbidade (Associação Portuguesa de Nutrição, 2018) (Instituto Nacional de Estatística, 2021). Em 2019, no país (incluindo mortes de residentes no estrangeiro), as DCV foram responsáveis por 29,9% do total de óbitos, percentagem superior relativamente ao ano anterior por 2,1% (Instituto Nacional de Estatística, 2021). Dos 29,9% do total de óbitos decorrentes de DCV, 91,5% ocorreram em pessoas com 65 e mais anos, sendo que a maior parte afetada foram indivíduos do sexo feminino com uma percentagem de 54,6% (Instituto Nacional de Estatística, 2021).

As DCV surgem como a principal causa de morte prematura em indivíduos com idade inferior a 65 anos, associando-se paralelamente a uma elevada morbidade e como a principal causa de anos de vida ajustados por incapacidade (Disability Adjusted Life Years ("DALYS")) (Timmis *et al.*, 2018) (Francula-Zaninovic e Nola, 2018) (Wilkins *et al.*, 2017).

Por forma a reduzir a mortalidade causada pelas DCV em países desenvolvidos, é necessário o controlo dos fatores de risco cardiovascular (45-75%) e tratamento adequado (25-55%) (Francula-Zaninovic e Nola, 2018).

A dieta, quando rica em gorduras e pobre em fibras e vegetais, é o maior contributo para o risco de mortalidade por DCV e para o DALYS da população da (Wilkins *et al.*, 2017) (Fundação Portuguesa da Cardiologia, 2020).

Relativamente à atividade física, são poucos os adultos na Europa que fazem a quantidade recomendada, sendo esta inatividade mais comum entre as mulheres (Wilkins et al., 2017).

Várias medidas comportamentais já mostraram diminuir o risco cardiovascular, sendo elas a cessação do tabaco, a redução da quantidade de sal usada na dieta, o aumento do consumo de frutas e vegetais e a atividade física regular. Além destas medidas, existe ainda a terapêutica farmacológica para a diabetes, HTA e dislipidemia, que pode ser necessária para reduzir o risco cardiovascular (Wilkins et al., 2017).

Tratar a dislipidemia pode reduzir o risco de DCV em cerca de 30% ao longo de um período de 5 anos (Associação Portuguesa de Nutrição, 2018).

TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA E NÃO FARMACOLÓGICA

Terapêutica Não Farmacológica

Exercício físico e peso corporal

O excesso de peso, a obesidade e, principalmente, a adiposidade abdominal contribuem para o desenvolvimento da dislipidemia (Mach *et al.*, 2019).

No caso de excesso de peso, a redução do peso corporal, mesmo que modesta (5-10% do peso corporal basal), melhora as anomalias lipídicas e afeta favoravelmente os demais fatores de risco cardiovascular frequentemente presentes em indivíduos com dislipidemia (Mach *et al.*, 2019).

Assim, deve ser feita uma redução da ingestão calórica através de uma dieta equilibrada, e um aumento do gasto de energia a partir da prática regular de exercício físico em pessoas com excesso de peso e/ou adiposidade abdominal. Esta abordagem leva também à melhoria do desempenho físico e da qualidade de vida (Mach *et al.*, 2019).

Para a população que não tem excesso de peso, mas que apresenta dislipidemia, é apropriado aconselhar a prática de exercício físico de intensidade moderada durante 30 minutos por dia (Mach *et al.*, 2019).

Alcoolismo

O consumo moderado de álcool, ou seja, o consumo máximo de 10 g de álcool por dia, é aceitável para aqueles que bebem bebidas alcoólicas se os níveis de triglicerídeos não estiverem elevados (Mach *et al.*, 2019).

Tabagismo

A cessação tabágica tem benefícios claros em relação ao risco cardiovascular geral e, especificamente, nos níveis de colesterol das HDL (Mach *et al.*, 2019).

Suplementos dietéticos e alimentos funcionais

Fitoesteróis

Os fitoesteróis ocorrem naturalmente em óleos vegetais e em pequenas quantidades em vegetais, frutas frescas, nozes, grãos e legumes. Os principais fitoesteróis são o sitosterol, o campesterol e o estigmasterol, e estes competem com o colesterol pela absorção intestinal, modulando assim os níveis de colesterol total (Mach *et al.*, 2019).

O consumo diário de 2 g de fitoesteróis pode efetivamente reduzir os níveis de colesterol total e colesterol das LDL, variando consoante a heterogeneidade dos indivíduos. No entanto apresenta pouco ou nenhum efeito sobre os níveis de colesterol das HDL e triglicéridos (Mach *et al.*, 2019).

Os alimentos funcionais com esteróis vegetais (no mínimo 2 g por dia com a refeição principal) podem ser considerados:

- em indivíduos com níveis elevados de colesterol em risco cardiovascular intermédio ou baixo, pelo que não se qualificam para farmacoterapia;
- como adjuvante da terapia farmacológica em pacientes de alto e muito alto risco que não conseguem atingir as metas de colesterol LDL com estatinas ou não podem ser tratados com estatinas (Mach *et al.*, 2019).

Até ao momento, não foi realizado nenhum estudo sobre o efeito subsequente nas DCV (Mach *et al.*, 2019).

Levedura de arroz vermelho e monacolina

A levedura de arroz vermelho é um arroz produzido pela fermentação do arroz branco com a levedura *Monascus purpureus*, adquirindo uma cor púrpura avermelhada. É composta por vários componentes bioativos, entre eles, as monacolinas, produzidas pelo fungo no processo fermentativo (Abdelbaset *et al.*, 2014) e que representam os componentes bioativos mais atrativos por serem inibidoras da HMG-CoA redutase (Banach *et al.*, 2019).

A monacolina K é a monacolina mais abundante na levedura de arroz vermelho (Banach *et al.*, 2019) e é estruturalmente idêntica à lovastatina, a primeira estatina introduzida no mercado (Abdelbaset *et al.*, 2014).

Os efeitos hipocolesterolémicos do arroz vermelho estão então relacionados com o mecanismo semelhante às estatinas - inibição da HMG-CoA redutase - das monacolinas, que representam o ingrediente bioativo. Um efeito hipocolesterolémico clinicamente relevante (até uma redução de 20%) foi observado com preparações de levedura de arroz vermelho fornecendo uma dose única de 2,5-10 mg de monacolina K (Li *et al.*, 2014).

A levedura de arroz vermelho contém ainda compostos adicionais com propriedades potenciais de redução de lipídios, incluindo esteróis vegetais, isoflavonas e ácidos gordos monoinsaturados (Banach *et al.*, 2019).

Num estudo clínico randomizado controlado disponível em pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica, um extrato parcialmente purificado de levedura de arroz vermelho reduziu os eventos cardiovasculares recorrentes em 45% (Lu *et al.*, 2008).

Nutracêuticos que contenham levedura de arroz vermelho purificada podem ser considerados em pessoas com concentrações elevadas de colesterol plasmático, mas que não se qualificam para tratamento com estatinas (Mach *et al.*, 2019).

Fibra

A evidência clínica disponível demonstra consistentemente um efeito redutor do colesterol total e das LDL causado pelo β -glucano, uma fibra viscosa presente na aveia e cevada. Alimentos enriquecidos com esta fibra ou suplementos são bem tolerados, eficazes e recomendados para a redução do colesterol das LDL (Liew, 2020). No entanto, a dosagem necessária para atingir uma redução clinicamente relevante de 3-5% nos níveis de colesterol LDL varia entre 3 g e 10 g por dia, de acordo com o tipo específico de fibra (Mach *et al.*, 2019).

Soja

O efeito redutor do colesterol da soja é geralmente atribuído ao seu conteúdo de isoflavonas e fitoestrogénios, que diminui progressivamente com o aumento do grau de processamento da soja (Mach *et al.*, 2019).

Além do seu conteúdo, a soja pode ajudar através da sua proteína, que é capaz de, modestamente, reduzir o colesterol das LDL quando substitui alimentos de proteína animal. No entanto, isso não foi confirmado quando ocorreram mudanças noutros componentes da dieta e estas foram levadas em consideração (Mach *et al.*, 2019).

Terapêutica Farmacológica

Estatinas

As estatinas são atualmente o medicamento indicado como terapia de primeira linha para a prevenção primária e secundária da doença cardiovascular aterosclerótica (Choi e Na, 2019).

Estas atuam através da inibição competitiva da enzima HMG-CoA redutase (Figura 2), reduzindo a síntese endógena de colesterol no fígado e, conseqüentemente, aumentando a expressão de recetores de LDL à superfície dos hepatócitos, o que origina a diminuição das concentrações plasmáticas do colesterol das LDL como resultado de uma maior captação deste (Wang *et al.*, 2017).

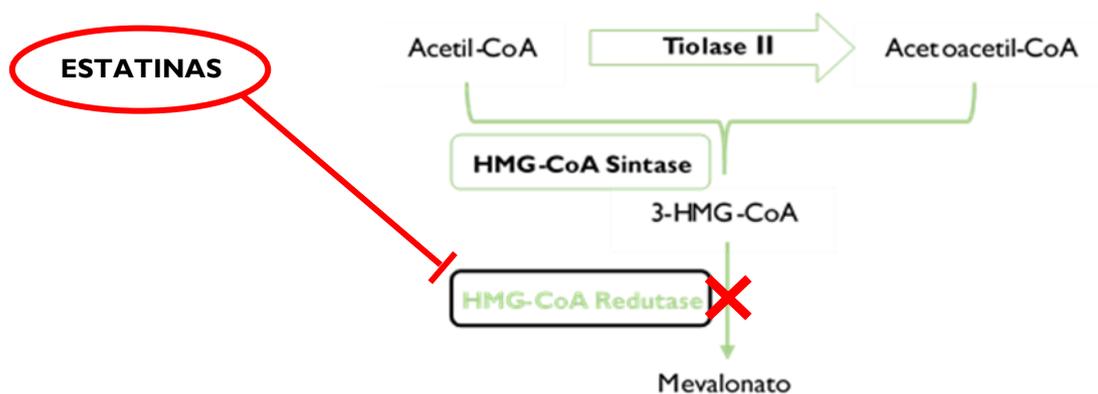


Figura 2 - Mecanismo de ação das estatinas

Inibidores da Absorção do Colesterol

Os inibidores da absorção do colesterol inibem a sua captação e transporte para o interior dos enterócitos através da interação com a proteína Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1) (Choi e Na, 2019). A proteína NPC1L1 encontra-se na membrana dos enterócitos e é responsável pela absorção intestinal do colesterol (Park, 2013).

Ao inibirem a absorção intestinal do colesterol, estes fármacos reduzem a quantidade de colesterol que chega ao fígado. Como resposta a esta menor quantidade, o fígado aumenta a expressão dos recetores das LDL, aumentando a captação do colesterol das LDL e, consequentemente, diminuindo a concentração de colesterol das LDL no sangue (Mach *et al.*, 2019).

Um exemplo de inibidor da absorção do colesterol é a ezetimiba (Mach *et al.*, 2019).

Sequestrantes dos Ácidos Biliares

Os ácidos biliares são sintetizados no fígado a partir de colesterol, e depois libertados no lúmen intestinal. A sua principal função é auxiliar a digestão e absorção de lípidos provenientes da dieta por ação das suas propriedades surfactantes, levando à sua emulsificação. Normalmente a maioria é absorvida no íleo terminal e transportada até ao fígado através da circulação entero-hepática (Grüner e Mattner, 2021).

Os sequestrantes de ácidos biliares não são absorvidos sistemicamente nem alterados por enzimas digestivas ao longo do trato digestivo. Estes atuam através da sua ligação aos ácidos biliares, formando um complexo insolúvel e impossibilitando a absorção dos ácidos biliares, diminuindo assim a sua concentração na circulação entero-hepática e consequentemente reduzindo a concentração plasmática de colesterol (Lent-Schochet e Jialal, 2020).

Com a concentração de ácidos biliares diminuída, o fígado sintetiza mais a partir do colesterol hepático, o que resulta numa diminuição deste e no aumento da expressão dos recetores das LDL e, conseqüentemente, na diminuição da concentração plasmática de colesterol das LDL circulante pelo aumento da sua captação (Lent-Schochet e Jialal, 2020).

Os dois sequestrantes de ácidos biliares mais antigos são a colestiramina e o colestipol, e existe ainda o colesevelam, um fármaco sintético que apenas se encontra disponível em alguns países (Mach *et al.*, 2019).

Inibidores da Pro-proteína Convertase Subtilisina/Kexina tipo 9 (PCSK9)

A PCSK9 é uma protease que desempenha um papel crucial no metabolismo do colesterol no fígado (Choi e Na, 2019).

A PCSK9 está envolvida no controlo dos recetores das LDL. Esta protease reduz a expressão dos recetores das LDL após a sua ligação a estes na superfície do fígado, seguida do catabolismo lisossomal dos mesmos, aumentando a sua *clearance* no hepatócito e evitando assim que voltem à superfície celular, o que resulta num aumento subsequente das concentrações plasmáticas de colesterol das LDL devido a uma menor *clearance* do mesmo (Choi e Na, 2019).

O mecanismo de ação dos inibidores da PCSK9 compreende a sua ligação à protease, inativando-a, o que conduz a um maior número de recetores das LDL disponível para capturar o colesterol das LDL e, assim, o consiga retirar da circulação sanguínea e, conseqüentemente, reduzir as concentrações do colesterol das LDL no plasma (Wang *et al.*, 2017).

As estratégias terapêuticas foram desenvolvidas usando principalmente anticorpos monoclonais. Estes anticorpos com inibidores da PCSK9 são injetados por via subcutânea a cada duas semanas ou uma vez por mês (Mach *et al.*, 2019).

Inibidores da Proteína de Transferência de Colesterol Esterificado (CEPT)

A CEPT é uma glicoproteína do plasma que facilita o transporte de colesterol esterificado das HDL para as lipoproteínas que contêm ApoB e dos triglicéridos para as HDL (Mach *et al.*, 2019).

A inibição direta da CEPT por inibidores de moléculas pequenas pode induzir um aumento do colesterol das HDL em mais de 100% numa base dose-dependente (Mach *et al.*, 2019).

Até à data, esta é a abordagem farmacológica que levou às maiores elevações nas concentrações de colesterol das HDL (Mach *et al.*, 2019).

Fibratos

Os fibratos são agonistas do recetor alfa ativado por proliferador de peroxissoma (PPAR- α), agindo por meio de fatores de transcrição que regulam, entre outras coisas, várias etapas no metabolismo dos lípidos e lipoproteínas. Como consequência, os fibratos têm boa eficácia na redução dos níveis de triglicerídeos em jejum, bem como triglicerídeos pós-prandiais e partículas remanescentes de lipoproteínas ricas em triglicerídeos (Mach *et al.*, 2019).

O PPAR- α é ativado em condições de privação de energia e é necessário para o processo de cetogénese, uma resposta adaptativa chave ao jejum prolongado. A ativação de PPAR- α promove a captação, utilização e catabolismo de ácidos gordos pela regulação positiva de genes envolvidos no transporte de ácidos gordos, ligação e ativação de ácidos gordos e β -oxidação de ácidos gordos peroxissómicos e mitocondriais (Mach *et al.*, 2019).

Mipomersen

Mipomersen é um oligonucleótido antisense capaz de se ligar ao RNA mensageiro (mRNA) de apoB-100, que desencadeia a degradação seletiva de moléculas de mRNA (Mach *et al.*, 2019).

Após a injeção subcutânea, o oligonucleótido é preferencialmente transportado para o fígado, onde se liga a um mRNA específico impedindo a tradução da proteína apoB e, consequentemente, reduzindo a produção de lípidos e lipoproteínas aterogénicas, incluindo as LDL e a lipoproteína (a) (Mach *et al.*, 2019).

É indicado para reduzir o colesterol das LDL em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica (Mach *et al.*, 2019).

O mipomersen está atualmente aprovado pela Food and Drug Administration (FDA), mas não pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) (Mach *et al.*, 2019).

ESTATINAS

As estatinas são um dos medicamentos mais prescritos e usados em todo o mundo em pacientes com dislipidemia e outros fatores de risco para DCV, uma vez que foi demonstrada a sua eficácia na redução do colesterol das LDL e da morte por DCV, sendo assim a terapia com estatinas recomendada para prevenção primária e secundária de DCV (Scarpioni *et al.*, 2010) (Björnsson, 2017) (Pergolizzi *et al.*, 2020).

Além da sua ação na melhoria do perfil lipídico dos pacientes, as estatinas têm ações pleiotrópicas, tais como diminuir a proteína C reativa e os níveis circulantes de várias citocinas pró-inflamatórias, o que leva ao aumento dos níveis de óxido nítrico, conferindo um efeito anti-inflamatório. Este efeito oferece benefício adicional contra as DCV, uma vez que a inibição de mediadores inflamatórios parece oferecer um efeito estabilizador nas placas de ateroma, de particular benefício para pacientes com DCV (Pergolizzi *et al.*, 2020).

O seu principal mecanismo de ação e no qual o controlo da dislipidemia se baseia é a inibição reversível da HMG-CoA redutase, que converte HMG-CoA em mevalonato, a etapa limitante da taxa de síntese de colesterol (Pergolizzi *et al.*, 2020). Assim reduz o colesterol total e o colesterol das LDL e, conseqüentemente, reduz o risco de desenvolver DCV em pacientes com o colesterol das LDL elevado. Além disso, reduz também a mortalidade e a progressão da doença entre os pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica (Karr, 2017).

Farmacocinética das Estatinas

As estatinas existentes atualmente no mercado são a atorvastatina, a fluvastatina, a lovastatina, a pitavastatina, a pravastatina, a sinvastatina e a rosuvastatina. Estas atuam sob o mesmo mecanismo de ação, descrito anteriormente, no entanto, diferem entre si na sua estrutura química e perfil farmacocinético, sendo que a sua estrutura química influencia o seu perfil farmacocinético (Schachter, 2005) (Shitara e Sugiyama, 2006).

Entre as estatinas supracitadas, a sinvastatina, a lovastatina e a pravastatina são derivados de produtos fúngicos, enquanto as outras são totalmente sintéticas. Os produtos fúngicos, sinvastatina, lovastatina e pravastatina, têm uma estrutura semelhante e possuem um anel hidronaftaleno em comum. A sinvastatina e a lovastatina são administradas por via oral como pró-fármacos inativos na forma de lactona, sendo posteriormente hidrolisadas na sua forma de hidroxiácido, enquanto a pravastatina é administrada na forma de hidroxiácido ativo. As demais estatinas, as sintéticas, têm estruturas diferentes, embora tenham uma porção semelhante à HMG de ácido aberto sendo assim administradas como hidroxiácido ativo. As

estatinas com frações HMG, isto é, todas com exceção da sinvastatina e lovastatina, têm uma afinidade maior para a HMG-CoA redutase e exercem efeitos inibitórios mais potentes. As diferenças existentes nas variadas estruturas explicam as suas diferentes solubilidades na água (Schachter, 2005) (Shitara e Sugiyama, 2006).

As estatinas atualmente presentes no mercado são rapidamente absorvidas pelo intestino após a sua administração, atingindo a concentração plasmática máxima entre as 0,5 h e as 5 h, sendo a fluvastatina a que apresenta menor tempo até atingir a concentração máxima e a rosuvastatina a que apresenta maior tempo (Schachter, 2005) (Shitara e Sugiyama, 2006).

Todas as estatinas são hepatosseletivas no que diz respeito à inibição da HMG-CoA redutase, uma propriedade importante, visto que a maior parte da síntese de colesterol endógeno ocorre no fígado (Schachter, 2005).

Os mecanismos que contribuem para esta hepatosseletividade são regidos pelo perfil de solubilidade da estatina. As estatinas lipofílicas, como a atorvastatina, a fluvastatina, a lovastatina, pitavastatina e a sinvastatina, são alvo de captação hepática por difusão passiva através das membranas celulares dos hepatócitos, e essa é a sua principal forma de captação, enquanto as estatinas hidrofílicas, como a pravastatina e a rosuvastatina, são alvo de captação mediada por transportadores ativos (Schachter, 2005).

Embora a lipofilicidade de determinadas estatinas resulte numa captação hepática eficiente, a mesma propriedade levará à passagem facilitada através de membranas celulares extra-hepáticas, distribuindo de forma não específica as estatinas (Schachter, 2005) (Shitara e Sugiyama, 2006). Esta característica contribui assim para que as estatinas hidrofílicas apresentem maior hepatosseletividade do que as estatinas lipofílicas, assim como redução da sua captação pelas demais células (Schachter, 2005).

Os transportadores envolvidos na captação hepática de estatinas, tanto lipofílicas como hidrofílicas, são o polipéptido de transporte de aniões orgânicos (OATP) 1B1 e o OATP1B3. A atorvastatina, a pravastatina, a pitavastatina e a rosuvastatina são substratos do OATP1B1. A pitavastatina é ainda substrato do OATP1B3 (Shitara e Sugiyama, 2006).

A sinvastatina e a lovastatina inibem o transporte mediado por OATP1B1, sugerindo que também podem ser substratos de OATP1B1. No entanto, a contribuição desse transportador para a captação hepática de sinvastatina e lovastatina parece ser baixa, pois essas estatinas são lipofílicas e são captadas maioritariamente por difusão passiva (Shitara e Sugiyama, 2006).

Após a captação das estatinas pelo fígado sucede-se a sua metabolização. As estatinas lipofílicas, tendem a ser mais suscetíveis ao metabolismo pelo sistema do citocromo P450 (CYP450), sendo a atorvastatina, lovastatina e sinvastatina metabolizadas pela CYP3A4 e a fluvastatina pela CYP2C9. As estatinas hidrofílicas não devem muito do seu metabolismo às enzimas do citocromo P450 e a pitavastatina tem o seu metabolismo limitado por esta via (Schachter, 2005) (Shitara e Sugiyama, 2006).

No fígado e após metabolização, as estatinas apresentam geralmente uma biodisponibilidade sistémica baixa e ligam-se extensivamente às proteínas plasmáticas, exceto a pravastatina. Assim, a exposição sistémica ao fármaco farmacologicamente ativo não ligado é relativamente baixa (Schachter, 2005) (Shitara e Sugiyama, 2006).

A baixa biodisponibilidade indica um extenso efeito de primeira passagem, no entanto a pitavastatina regista uma elevada biodisponibilidade, aproximadamente 80%. Embora os níveis circulantes de pravastatina não ligada sejam altos em relação aos das outras estatinas, a distribuição pelos restantes tecidos é evitada pela natureza hidrofílica do fármaco (Schachter, 2005) (Shitara e Sugiyama, 2006).

Dado que o fígado é o órgão-alvo das estatinas, o efeito de primeira passagem eficiente pode ser mais importante do que a alta biodisponibilidade para o efeito das estatinas (Schachter, 2005) (Shitara e Sugiyama, 2006).

A via de eliminação predominante nas estatinas é a bile, após metabolismo pelo fígado. No entanto, existem estatinas, tais como a pravastatina e a rosuvastatina que são também eliminadas pelos rins (Schachter, 2005) (Shitara e Sugiyama, 2006). Geralmente, a excreção urinária das estatinas é baixa, não obstante, não é desprezível para a pravastatina, sendo que 40-47% do fármaco administrado por via intravenosa é excretada na urina em humanos. A pravastatina é excretada na bile por vários transportadores na forma inalterada (Shitara e Sugiyama, 2006).

Os processos de captação hepática e excreção biliar, bem como o metabolismo, desempenham papéis importantes no mecanismo que rege a *clearance* corporal total, uma vez que captação hepática pode ser um dos determinantes da *clearance* hepática, exceto no caso das estatinas lipofílicas que atravessam as membranas celulares do hepatócitos por difusão passiva (Shitara e Sugiyama, 2006).

A rosuvastatina e a atorvastatina são as que apresentam maior tempo de semi-vida, 19h e 14h, respetivamente, podendo ser então administradas a qualquer altura do dia, sendo que terão efeitos similares, enquanto as demais estatinas terão de ser tomadas ao anoitecer ou até mesmo antes de ir para cama no caso das que têm menor tempo de semi-vida, como

a fluvastatina (1,2h) e a pravastatina (1,8h), tendo em conta que a taxa de síntese do colesterol endógeno é mais elevada de madrugada (Shitara e Sugiyama, 2006).

Ações das estatinas em politerapia

As estatinas, sendo na sua maioria metabolizadas pelo sistema CYP450, são suscetíveis a interações medicamentosas mediadas pelo metabolismo, isto porque são muitos os fármacos também metabolizados pelo CYP450, afetando a farmacocinética das estatinas dependendo das isoformas da CYP450 que estão envolvidas no seu metabolismo (Schachter, 2005) (Shitara e Sugiyama, 2006).

As interações medicamentosas entre estatinas e outros fármacos mediadas pelo metabolismo devem-se à indução ou inibição das isoformas do CYP450.

No caso da administração concomitante de estatinas metabolizadas pela CYP3A4, como a atorvastatina, a sinvastatina e a lovastatina, com indutores dessa enzima, como por exemplo a rifampicina, a carbamazepina, a fenitoína e a erva de S. João, as concentrações plasmáticas das estatinas podem ser reduzidas, levando à diminuição dos seus efeitos hipolipemiantes (Shitara e Sugiyama, 2006).

Quando coadministradas com inibidores do CYP3A4, como o cetoconazol, itraconazol o fluconazol, a eritromicina, a claritromicina, a azitromicina, a combinação de ritonavir + saquinavir (inibidores da protease do vírus de imunodeficiência humana (HIV)), o verapamil e o sumo de toranja, a concentração das estatinas metabolizadas por esta enzima aumenta (Shitara e Sugiyama, 2006) .

É reconhecido que as estatinas metabolizadas pelo sistema CYP450 têm maior probabilidade de produzir toxicidade muscular devido ao risco de interações medicamentosas com muitos medicamentos que inibem o CYP450, nomeadamente a isoforma CYP3A4 (Schachter, 2005).

Relativamente à CYP2C9, enzima pela qual a fluvastatina é maioritariamente metabolizada, o efeito dos seus inibidores, como por exemplo, omeprazol e tolbutamida, pode ser importante. A pitavastatina sofre pouco e um lento metabolismo pelo CYP2C9 e este metabolismo mediado pelo CYP450 não desempenha um papel importante na sua eliminação. Assim, também o metabolismo da pitavastatina mediado pelo CYP450 não é suscetível ao mecanismo que rege as interações medicamentosas (Shitara e Sugiyama, 2006).

A pravastatina e a rosuvastatina sofrem muito pouco metabolismo pelo CYP450 e, portanto, não são tão suscetíveis às interações medicamentosas que envolvem o metabolismo.

Além das interações medicamentosas mediadas pelo metabolismo, podemos também ter uma interação medicamentosa mediada por um transportador no processo de captação hepática, o que, especialmente no caso das estatinas, pode afetar os seus efeitos farmacológicos, visto que o órgão-alvo das estatinas é o fígado. Ademais, se ocorrer transporte intestinal mediado por transportador, a absorção intestinal pode ser afetada pela administração concomitante de fármacos, sendo assim um alvo para interações medicamentosas (Shitara e Sugiyama, 2006).

A sinvastatina, a lovastatina, a pravastatina, a atorvastatina e a pitavastatina são substratos da glicoproteína-P (gp-P). A farmacocinética das mesmas pode então ser afetada pelos inibidores da gp-P e a sua biodisponibilidade pode ser aumentada. No entanto, para estatinas já com biodisponibilidade relativamente alta, a sua concentração plasmática não é muito afetada por estes inibidores (Shitara e Sugiyama, 2006).

As interações medicamentosas podem assim aumentar a concentração plasmática de estatinas, com conseqüente aumento do risco de efeitos adversos (Schachter, 2005).

Efeitos adversos

A toxicidade ou intolerância às estatinas apresenta-se maioritariamente como miotoxicidade, no entanto existem outros efeitos adversos decorrentes da terapia com estatinas, como diabetes *mellitus* tipo 2, hepatotoxicidade, nefrotoxicidade, entre outros (Ward *et al.*, 2019).

Diabetes

O desenvolvimento de diabetes *mellitus* tipo II está associado tanto ao uso de estatinas lipofílicas como de estatinas hidrofílicas, e ocorre mais frequentemente em idosos e em pacientes que estão a tomar altas doses de estatinas, tendo então um efeito dependente da dose (Ward *et al.*, 2019). O risco de desenvolvimento de diabetes *mellitus* II parece também ser mais comum em pacientes com fatores de risco já existentes, tais como como excesso de peso e hemoglobina glicada ou resistência à insulina (Mach *et al.*, 2019) (Ward *et al.*, 2019).

Estes efeitos podem estar relacionados com o mecanismo de ação das estatinas, uma vez que vários estudos confirmaram o aumento do risco de diabetes *mellitus* em indivíduos com polimorfismos da HMG-CoA redutase que reduzem a síntese de colesterol (Mach *et al.*, 2019). No entanto, as estatinas são conhecidas por melhorar a resistência à insulina em modelos animais e, portanto, o mecanismo deste efeito adverso é difícil de esclarecer. No

geral, os estudos de resultados clínicos apontam para um aumento de aproximadamente 20-30% no risco de diabetes após as estatinas (Sirtori, 2014).

Embora possa ser motivo de preocupação em alguns pacientes com alta herança diabética, acredita-se que o risco de desenvolvimento de diabetes é muito menos significativo em comparação com a redução do risco de DCV e de mortalidade exercida pelas estatinas (Sirtori, 2014).

Músculo

Os efeitos adversos musculares relacionados com o uso de estatinas compreendem sensivelmente dois terços da totalidade dos efeitos adversos, sendo assim o mais comumente relatado. Estes englobam mialgia, miosite e, a forma mais grave, rabdomiólise (Ward *et al.*, 2019) (Turner e Pirmohamed, 2020). Segundo o estudo DAMA (Millán *et al.*, 2016), a mialgia é o efeito adverso muscular mais frequente relacionado com as estatinas, seguido da miosite, sendo a rabdomiólise o menos frequente (Millán *et al.*, 2016).

Geralmente, os sintomas associados aos efeitos adversos musculares são dor, câibras e fraqueza muscular. A dor e a fraqueza afetam frequentemente os grandes músculos proximais de forma bilateral, nomeadamente as extremidades inferiores, e podem acontecer tanto em repouso como após exercício físico. Estes sintomas têm início normalmente no primeiro mês da terapia ou quando há um aumento da dose e são mais comuns durante o primeiro ano de tratamento (Ward *et al.*, 2019) (Turner e Pirmohamed, 2020) (Pergolizzi *et al.*, 2020).

A prevalência dos efeitos adversos musculares difere consoante as classes de estatinas. As estatinas lipofílicas têm um maior risco associado uma vez que têm capacidade de se difundir de forma não seletiva em tecidos extra-hepáticos, como o músculo esquelético, enquanto as estatinas hidrofílicas, devido à sua hepatosseletividade, têm menor penetração nos músculos, e, conseqüentemente, menor risco de desenvolver estes efeitos adversos (Ward *et al.*, 2019) (Turner e Pirmohamed, 2020).

Foram identificados diversos fatores de risco e propostos mecanismos para a ocorrência efeitos adversos musculares, mas ainda não existe nenhum entendimento fisiopatológico unificado. No entanto, estão envolvidos dois mecanismos interdependentes, sendo um o aumento da exposição sistémica às estatinas devido a vários fatores, que aumentam a sua exposição ao músculo esquelético, e o outro a sua entrada no miócito esquelético e interrupção da função muscular (Turner e Pirmohamed, 2020).

Os fatores responsáveis pelo aumento da exposição sistêmica às estatinas e que predisõem os efeitos adversos são vários e incluem (Turner e Pirmohamed, 2020):

- Sexo, sendo que as mulheres apresentam geralmente uma exposição maior às estatinas, exceto para rosuvastatina e atorvastatina, uma vez que para a rosuvastatina não há diferença na sua exposição média e no caso da atorvastatina as mulheres têm níveis mais baixos em comparação com os homens;
- Idade avançada, exceto para a fluvastatina e rosuvastatina;
- Baixo índice de massa corporal;
- Etnia, nomeadamente pacientes asiáticos apresentam um aumento dos níveis das estatinas em comparação com caucasianos;
- Comprometimento hepático, não sendo posteriormente possível a eliminação das estatinas através das fezes, visto ser a via de excreção predominante;
- Comprometimento renal, em caso de estatinas que sejam no mínimo 10% excretadas por via renal;
- Aumento da dose;
- Interações medicamentosas, nomeadamente com inibidores das enzimas responsáveis pelo metabolismo das estatinas e dos transportadores das estatinas;
- Polimorfismo de nucleótido no gene *SLCO1B1*, que codifica o transportador hepático, *OATP1B1* (Pergolizzi *et al.*, 2020).

Este aumento da exposição sistêmica às estatinas que, conseqüentemente, leva a um aumento da sua exposição ao músculo esquelético e naturalmente a um aumento da concentração de estatina no interior dos miócitos, conduz ao aumento do risco de disfunção mitocondrial, à interrupção da sinalização do cálcio, à redução da prenitação, à atrofia mediada pela atrogina-I e sinalização pró-apoptótica. Este conjunto de fatores pode assim levar a mialgias, miopatias e em casos mais graves, a rabdomiólise (Turner e Pirmohamed, 2020).

Neste sentido, o controlo da terapêutica é realizado através de um biomarcador, a creatina quinase (CK). Além disso, o diagnóstico da miotoxicidade associada às estatinas baseia-se também na concentração plasmática de CK e ainda presença de sintomas musculares, uma vez que, só os sintomas, pela sua subjetividade, dificultam a correta classificação das alterações musculares (Millán *et al.*, 2016) (Pergolizzi *et al.*, 2020).

Assim, na presença de sintomas musculares sem alterações além do intervalo de referência da CK, estamos perante mialgias. Em caso de aumento superior a dez vezes o limite superior do intervalo de referência da CK, juntamente com a presença de sintomas musculares é denominado de miosite. Quando existem sintomas musculares além de um aumento

superior a quarenta vezes o limite superior do intervalo de referência da CK temos a forma mais severa e rara de miotoxicidade, a rabdomiólise (Millán *et al.*, 2016).

A rabdomiólise além dos níveis da CK muito elevados e dos sintomas musculares, apresenta como necrose muscular e mioglobulinúria, sendo esta a consequência mais significativa, uma vez que conduz à insuficiência renal e poderá levar à morte (Mach *et al.*, 2019) (Melli *et al.*, 2005)

O estudo Statins on Muscle Performance (STOMP) avaliou pacientes que tomaram 80 mg/dia de atorvastatina durante seis meses e descobriu que 9,4% dos pacientes com atorvastatina desenvolveram dor muscular em comparação com 4,6% dos pacientes com placebo, além disso, denotou um aumento dos níveis da CK nos pacientes (Pergolizzi *et al.*, 2020).

Outra possível razão para o aparecimento de sintomas musculares com o uso das estatinas é o seu mecanismo de ação, que inibindo a HMG-CoA redutase leva a que, além da diminuição do colesterol, exista diminuição de outros produtos da via do mevalonato, nomeadamente coenzima Q10, ao qual o farnesil pirofosfato dá origem (Turner e Pirmohamed, 2020).

Rim

As estatinas estão indiretamente associadas a efeitos adversos no rim. Como referido anteriormente, a rabdomiólise associada ao uso de estatinas tem como consequência a mioglobulinúria, que conduz à insuficiência renal e, portanto, nefrotoxicidade (Melli *et al.*, 2005). No entanto, ainda existe controvérsia sobre os efeitos das estatinas na função renal (Ward *et al.*, 2019), havendo estudos (Chung *et al.*, 2013) que descrevem um aumento do risco de desenvolvimento de insuficiência renal grave após iniciar terapia com atorvastatina e rosuvastatina e uma meta-análise de 57 estudos (Su *et al.*, 2016) onde não se observou uma diminuição do risco de eventos de insuficiência renal associado mas onde se observou uma diminuição da proteinúria e do declínio da taxa de filtração glomerular.

Fígado

Os efeitos adversos hepáticos são um dos mais conhecidos relacionados com as estatinas. O mais comum é o aumento das transaminases, que ocorre geralmente no primeiro ano de terapia, e este é assintomático, não está relacionado com alterações histopatológicas significativas e ainda normaliza com o uso continuado, sendo assim raramente clinicamente significativo (Jose, 2016) (Karahalil *et al.*, 2017) (Meurer e Cohen, 2020).

A causa do aumento das transaminases causada pelas estatinas é desconhecida, no entanto, acredita-se que esteja relacionado com a modificação da membrana celular dos hepatócitos, em vez de lesão hepática direta, devido a alterações da componente lipídica da membrana, levando a um aumento da sua permeabilidade com consequente evasão das transaminases. Este aumento das transaminases, além de ocorrer com a toma de estatinas, acontece também com a toma de outros agentes hipolipemiantes, podendo ser um efeito farmacodinâmico dos fármacos hipolipemiantes (Jose, 2016) (Karahalil *et al.*, 2017).

Além do aumento das transaminases não associado a hepatotoxicidade, existem lesões hepáticas clinicamente significativas causadas por estatinas através de mecanismos idiossincráticos e imunoalérgicos (Karahalil *et al.*, 2017).

Até à data, foram diversos os mecanismos de hepatotoxicidade propostos, no entanto, a maioria não foi totalmente compreendida (Karahalil *et al.*, 2017).

A disfunção mitocondrial é um dos principais fatores que explicam o mecanismo de hepatotoxicidade induzida por estatinas. O comprometimento, dependente da dose e do tempo, da função mitocondrial pelas estatinas foi demonstrado em modelos *in vitro*, onde ocorreu um aumento significativo do superóxido mitocondrial, uma espécie reativa de oxigénio que causa peroxidação lipídica, levando à diminuição do potencial de membrana mitocondrial e promovendo citotoxicidade. Este aumento do superóxido foi determinado pelo ensaio de toxicidade mitocondrial, após o tratamento com uma estatina. A sinvastatina é a estatina com capacidade de produzir uma maior quantidade de espécies reativas de oxigénio. Além do aumento do superóxido mitocondrial, existem outros mecanismos de hepatotoxicidade, tais como a inibição da cadeia respiratória, a despolarização da membrana mitocondrial e a libertação de Ca^{+2} . Outra razão para a hepatotoxicidade induzida por estatinas é a morte celular por apoptose. (Karahalil *et al.*, 2017).

Apesar da presença de efeitos adversos hepáticos aquando da toma de estatinas, estas podem ser usadas com segurança em pacientes com doença hepática subjacente, não obstante, devem ser evitadas na insuficiência hepática, lesão hepática aguda e cirrose descompensada (Meurer e Cohen, 2020).

CONCLUSÃO

O número de mortes associados às DCV como consequência das dislipidémias é muito elevado, não fossem as DCV a principal causa de morte no mundo.

Existem diversas maneiras de prevenir as dislipidémias e consequentemente as doenças cardiovasculares, podendo começar pela terapêutica não farmacológica através de mudanças no estilo de vida e, caso necessário, prescrever uma terapêutica farmacológica.

Em ambos os casos, é essencial a promoção de uma boa adesão dos doentes à terapêutica, objetivando conseguir o maior benefício da mesma tanto através de eficácia como de segurança, evitando a toma concomitante de fármacos que possam interagir entre si.

Sabemos que as estatinas são dos fármacos mais prescritos e vendidos mundialmente para o tratamento da hipercolesterolemia ajudando assim na prevenção e tratamento das DCV, e sabemos também que existe imensa informação sobre as mesmas, no entanto, subsistem ainda efeitos adversos e interações que necessitam de um estudo mais aprofundado objetivando a descoberta dos seus mecanismos.

Neste momento, é necessário um conhecimento mais aprofundado, tanto por parte de médicos como de farmacêuticos, para aconselhar o uso de outras substâncias, como suplementos alimentares e certos nutrientes, quando existe intolerabilidade às estatinas ou a toma de fármacos que sejam de toma obrigatória e crónica e que interajam com as estatinas, não sendo, portanto, possível a sua toma por parte desses indivíduos.

BIBLIOGRAFIA

ABDELBASET, Marwan *et al.* - Red yeast rice and coenzyme Q10 as safe alternatives to surmount atorvastatin-induced myopathy in hyperlipidemic rats. **Canadian Journal of Physiology and Pharmacology**. . ISSN 12057541. 92:6 (2014) 481–489. doi: 10.1139/cjpp-2013-0430.

ALPHONSE, Peter A. S.; JONES, Peter J. H. - Revisiting Human Cholesterol Synthesis and Absorption: The Reciprocity Paradigm and its Key Regulators. **Lipids**. . ISSN 15589307. 51:5 (2016) 519–536. doi: 10.1007/s11745-015-4096-7.

ASSOCIAÇÃO PORTUGUESA DE NUTRIÇÃO - **Dislipidemias: Caracterização e Tratamento nutricional**. ISBN 9789898631404.

BANACH, Maciej *et al.* - The role of red yeast rice (RYR) supplementation in plasma cholesterol control: A review and expert opinion. **Atherosclerosis Supplements**. . ISSN 18785050. 39:2019) e1–e8. doi: 10.1016/j.atherosclerosissup.2019.08.023.

BJÖRNSSON, Einar S. - Hepatotoxicity of statins and other lipid-lowering agents. **Liver International**. . ISSN 14783231. 37:2 (2017) 173–178. doi: 10.1111/liv.13308.

CARR, Stuart S. *et al.* - Non-HDL-cholesterol and apolipoprotein B compared with LDL-cholesterol in atherosclerotic cardiovascular disease risk assessment. **Pathology**. . ISSN 14653931. 51:2 (2019) 148–154. doi: 10.1016/j.pathol.2018.11.006.

CERQUEIRA, Nuno M. F. S. A. *et al.* - Cholesterol Biosynthesis: A Mechanistic Overview. **Biochemistry**. . ISSN 15204995. 55:39 (2016) 5483–5506. doi: 10.1021/acs.biochem.6b00342.

CHEHADE, Joe M.; GLADYSZ, Margaret; MOORADIAN, Arshag D. - Dyslipidemia in type 2 diabetes: Prevalence, pathophysiology, and management. **Drugs**. . ISSN 00126667. 73:4 (2013) 327–339. doi: 10.1007/s40265-013-0023-5.

CHOI, Jah Yeon; NA, Jin Oh - Pharmacological Strategies beyond Statins: Ezetimibe and PCSK9 Inhibitors. **Journal of Lipid and Atherosclerosis**. . ISSN 2287-2892. 8:2 (2019) 183. doi: 10.12997/jla.2019.8.2.183.

CHUNG YH, Lee YC, Chang CH, Lin MS, Lin JW, Lai MS. Statins of high versus low cholesterol-lowering efficacy and the development of severe renal failure. **Pharmacoepidemiol Drug Saf.** 2013 Jun;22(6):583-92. doi: 10.1002/pds.3433. PMID: 23526815.

COSTA J, Borges M, Oliveira E, Gouveia M, Carneiro AV. Incidence and prevalence of hypercholesterolemia in Portugal: a systematic review. Part III. **Rev Port Cardiol**, 2003 Jun;22(6):829-36. English, Portuguese. PMID: 14526699.

Departamento de Nutricion, Diabetes y Metabolismo, Escuela de Medicina, Facultad of Medicina, Pontificia Universidad Catolica de Chile, Santiago, Chile, 2 Departamento de Gastroenterologia, Escuela de Medicina, Facultad of Medicina, Pontificia Universidad C - **Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids.** 1851:4 (2014) 416–428.

FUNDAÇÃO PORTUGUESA DE CARDIOLOGIA - **Dislipidemia.** [Acedido a 30 de maio de 2021]. Disponível na Internet: <http://www.fpcardiologia.pt/saude-do-coracao/factores-de-risco/dislipidemia/>

FRANCULA-ZANINOVIC, Sonja; NOLA, Iskra A. - Management of Measurable Variable Cardiovascular Disease' Risk Factors. **Current Cardiology Reviews.** . ISSN 1573403X. 14:3 (2018) 153–163. doi: 10.2174/1573403x14666180222102312.

GRÜNER, Niklas; MATTNER, Jochen - Bile acids and microbiota: Multifaceted and versatile regulators of the liver–gut axis. **International Journal of Molecular Sciences.** . ISSN 14220067. 22:3 (2021) 1–17. doi: 10.3390/ijms22031397.

HELKIN, Alex *et al.* - Dyslipidemia Part I - Review of Lipid Metabolism and Vascular Cell Physiology. **Vascular and Endovascular Surgery.** . ISSN 19389116. 50:2 (2016) 107–118. doi: 10.1177/1538574416628654.

INSTITUTO NACIONAL DE ESTATÍSTICA - **Estatísticas de Saúde - 2019.** Disponível em: https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_publicacoes&PUBLICACOESpub_bo ui=257483090&PUBLICACOESmodo=2>. ISBN 9788578110796.

JOSE, Jimmy - Statins and its hepatic effects: Newer data, implications, and changing recommendations. **Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences**. . ISSN 09757406. 8:1 (2016) 23–28. doi: 10.4103/0975-7406.171699.

KARAHALIL, Benu *et al.* - Hepatotoxicity associated with statins. **Arhiv za Higijenu Rada i Toksikologiju**. . ISSN 00041254. 68:4 (2017) 254–260. doi: 10.1515/aiht-2017-68-2994.

KARR, Samantha - Epidemiology and management of hyperlipidemia. **The American journal of managed care**. . ISSN 19362692. 23:9 (2017) S139–S148.

KOPIN, Laurie; LOWENSTEIN, Charles - In the Clinic® dyslipidemia. **Annals of Internal Medicine**. . ISSN 15393704. 167:11 (2017) ITC81–ITC95. doi: 10.7326/AITC201712050.

LANGSTED, Anne; NORDESTGAARD, Børge G. - Nonfasting versus fasting lipid profile for cardiovascular risk prediction. **Pathology**. . ISSN 14653931. 51:2 (2019) 131–141. doi: 10.1016/j.pathol.2018.09.062.

LENT-SCHOCHET D, JIALAL I. - Antilipemic Agent Bile Acid Sequestrants. 2021 Sep 28. In: **StatPearls**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–. PMID: 31751096.

LI, Yinhua *et al.* - A meta-analysis of red yeast rice: An effective and relatively safe alternative approach for dyslipidemia. **PLoS ONE**. . ISSN 19326203. 9:6 (2014). doi: 10.1371/journal.pone.0098611.

LIEW, Chee Hwui - Dietary fibre for the prevention of cardiovascular disease. **Irish Medical Journal**. . ISSN 03323102. 113:5 (2020). doi: 10.1002/14651858.CD011472.pub2.www.cochranelibrary.com.

LU, Zongliang *et al.* - Effect of Xuezhikang, an Extract From Red Yeast Chinese Rice, on Coronary Events in a Chinese Population With Previous Myocardial Infarction. **American Journal of Cardiology**. . ISSN 00029149. 101:12 (2008) 1689–1693. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.02.056.

MACH, François *et al.* - 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. **European Heart Journal**. . ISSN 15229645. 41:1 (2020) 111–188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.

MARIANO *et al.* - __ e __ LIPID : caraterização do perfil lipídico da população portuguesa. **Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge**. Número 14, 2ª série (2015) 7–10.

MELLI, Giorgia; CHAUDHRY, Vinay; CORNBATH, David R. - An Evaluation of 475 Hospitalized Patients. 84:6 (2005) 377–385. doi: 10.1097/01.md.0000188565.48918.41.

MEURER, Lindsay; COHEN, Stanley Martin - Drug-Induced Liver Injury from Statins. **Clinics in Liver Disease**. . ISSN 15578224. 24:1 (2020) 107–119. doi: 10.1016/j.cld.2019.09.007.

MILLÁN, Jesús *et al.* - Miopatía asociada al uso de estatinas en la práctica clínica . Resultados del estudio DAMA. **Clínica e Investigación en Arteriosclerosis**. . ISSN 0214-9168. xx (2016). doi: 10.1016/j.arteri.2016.07.003.

MUSUNURU, Kiran - Atherogenic dyslipidemia: Cardiovascular risk and dietary intervention. **Lipids**. . ISSN 00244201. 45:10 (2010) 907–914. doi: 10.1007/s11745-010-3408-1.

PARK, Sung Woo - Intestinal and hepatic niemann-pick c1-like 1. **Diabetes and Metabolism Journal**. . ISSN 22336087. 37:4 (2013) 240–248. doi: 10.4093/dmj.2013.37.4.240.

PERGOLIZZI, Joseph V. *et al.* - Statins and muscle pain. **Expert Review of Clinical Pharmacology**. . ISSN 17512441. 13:3 (2020) 299–310. doi: 10.1080/17512433.2020.1734451.

PERK, Joep *et al.* - European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). **European Heart Journal**. . ISSN 15229645. 33:13 (2012) 1635–1701. doi: 10.1093/eurheartj/ehs092.

PIEPOLI, Massimo F. *et al.* - 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. **European Heart Journal**. . ISSN 15229645. 37:29 (2016) 2315–2381. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106.

ROBINSON, Jennifer G. *et al.* - Meta-Analysis of the Relationship Between Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol Reduction and Coronary Heart Disease Risk. **Journal of the American College of Cardiology**. . ISSN 07351097. 53:4 (2009) 316–322. doi: 10.1016/j.jacc.2008.10.024.

SALES RL, PELÚZIO MCG, Costa NMB - Lipoproteínas : uma revisão do seu metabolismo e envolvimento com o desenvolvimento de doenças cardiovasculares Lipoproteins : a review of its metabolism and implications on the progress of cardiovascular. **J Brazilian Soc Food Nutr**. 25:2003) 71–86.

SANHUEZA, J.; VALENZUELA, R.; VALENZUELA, A. - El metabolismo del colesterol: Cada vez más complejo. **Grasas y Aceites**. . ISSN 00173495. 63:4 (2012) 373–382. doi: 10.3989/gya.035512.

SANTOSA, Sylvia *et al.* - Physiological and therapeutic factors affecting cholesterol metabolism: Does a reciprocal relationship between cholesterol absorption and synthesis really exist? **Life Sciences**. . ISSN 00243205. 80:6 (2007) 505–514. doi: 10.1016/j.lfs.2006.10.006.

SCARPIONI, Roberto *et al.* - Dyslipidemia in chronic kidney disease: Are statins still indicated in reduction cardiovascular risk in patients on dialysis treatment? **Cardiovascular Therapeutics**. . ISSN 17555914. 28:6 (2010) 361–368. doi: 10.1111/j.1755-5922.2010.00182.x.

SCHACHTER, Michael - Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: An update. **Fundamental and Clinical Pharmacology**. . ISSN 07673981. 19:1 (2005) 117–125. doi: 10.1111/j.1472-8206.2004.00299.x.

SCHOELER, Marc; CAESAR, Robert - Dietary lipids, gut microbiota and lipid metabolism. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**. . ISSN 15732606. 20:4 (2019) 461–472. doi: 10.1007/s11154-019-09512-0.

SHITARA, Yoshihisa; SUGIYAMA, Yuichi - Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors: Drug-drug interactions and interindividual differences in transporter and metabolic enzyme functions. **Pharmacology and Therapeutics**. . ISSN 01637258. 112:1 (2006) 71–105. doi: 10.1016/j.pharmthera.2006.03.003.

SIRTORI, Cesare R. - The pharmacology of statins. **Pharmacological Research**. . ISSN 10961186. 88:2014) 3–11. doi: 10.1016/j.phrs.2014.03.002.

SU, Xiaole *et al.* - Effect of Statins on Kidney Disease Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. **American Journal of Kidney Diseases**. . ISSN 0272-6386. 8 (2016). doi: 10.1053/j.ajkd.2016.01.016.

THANASSOULIS, George *et al.* - Relations of change in plasma levels of LDL-C, non-HDL-C and apoB with risk reduction from statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. **Journal of the American Heart Association**. . ISSN 20479980. 3:2 (2014). doi: 10.1161/JAHA.113.000759.

TIMMIS, Adam *et al.* - European Society of Cardiology: Cardiovascular disease statistics 2017. **European Heart Journal**. . ISSN 15229645. 39:7 (2018) 508–577. doi: 10.1093/eurheartj/ehx628.

TURNER, Richard Myles; PIRMOHAMED, Munir - Statin-related myotoxicity: A comprehensive review of pharmacokinetic, pharmacogenomic and muscle components. **Journal of Clinical Medicine**. . ISSN 20770383. 9:1 (2020). doi: 10.3390/jcm9010022.

VARBO, Anette *et al.* - Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. **Journal of the American College of Cardiology**. . ISSN 15583597. 61:4 (2013) 427–436. doi: 10.1016/j.jacc.2012.08.1026.

WANG, Helen H. *et al.* - Cholesterol and lipoprotein metabolism and atherosclerosis: Recent advances in reverse cholesterol transport. **Annals of Hepatology**. . ISSN 16652681. 16:2017) s27–s42. doi: 10.5604/01.3001.0010.5495.

WARD, Natalie C.; WATTS, Gerald F.; ECKEL, Robert H. - Statin Toxicity: Mechanistic Insights and Clinical Implications. **Circulation Research**. . ISSN 15244571. 124:2 (2019) 328–350. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.312782.

WILKINS, E. *et al.* - European Cardiovascular Disease Statistics 2017. **European Heart Network**. (2017) 94–100.

WILLIAMS, Bryan *et al.* - **2018 practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European society of cardiology and the European society of hypertension ESC/ESH task force for the management of arterial hypertension**. ISBN 0000000000.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Cardiovascular Diseases**. [Acedido a 30 de maio de 2021]. Disponível na Internet: https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1