



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Verónica Tatiana Braga Pinho

Relatórios de Estágio sob a orientação do Dr. Xavier Ribeiro e da Doutora Lígia Ferreira e Monografia intitulada “*Citrus bergamia* e seus efeitos na Hipercolesterolemia” sob a orientação do Professor Doutor Artur Figueirinha, referentes à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2023



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Verónica Tatiana Braga Pinho

Relatórios de Estágio sob a orientação do Dr. Xavier Ribeiro e da Doutora Lígia Ferreira e
Monografia intitulada “*Citrus bergamia* e seus efeitos na Hipercolesterolemia” sob a
orientação do Professor Doutor Artur Figueirinha, referentes à Unidade Curricular
“Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade
de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de
Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2023

Eu, **Verónica Tatiana Braga Pinho**, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º **2018300153**, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “*Citrus bergamia* e seus efeitos na Hipercolesterolemia” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 1 de setembro de 2023.

Verónica Tatiana Braga Pinho

(Verónica Tatiana Braga Pinho)

Agradecimentos

Aos meus pais e irmãos, pela oportunidade de transformar sonhos em realidade, pelo apoio incondicional e pela presença constante.

Ao Fábio, pelo amor e carinho, por ser um pilar para mim, a minha maior força, e estar lá sempre que preciso.

Aos meus avós, por me desejarem sempre o melhor do mundo.

Ao Dr. Xavier Ribeiro e a toda a equipa da Farmácia do Castelo, por toda a paciência e compreensão e por todos os conhecimentos que me transmitiram.

À Doutora Lígia Ferreira e a toda a equipa da Owlpharma, por todo o conhecimento que me transmitiram, por todo o apoio e simpatia, por toda a disponibilidade e pelo carinho com que me acolheram.

Ao Professor Doutor Artur Figueirinha, pela disponibilidade e orientação na realização da monografia.

Às minha amigas, Liliana e Joana, por todos os conselhos, todos os risos e descobertas. Obrigada por tornarem esta experiência inesquecível, bonita e mais leve. Levo-vos para sempre no meu coração.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, por toda a amabilidade e auxílio ao longo deste percurso.

A ti Coimbra, cidade das capas negras e da saudade, levar-te-ei para sempre no meu coração.

Índice

Parte I - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

1. Introdução.....	8
2. Farmácia do Castelo	9
3. Análise SWOT	10
3.1. Pontos Fortes (<i>Strengths</i>)	10
3.1.1. Localização e Horário da Farmácia.....	10
3.1.2. Integração na equipa	11
3.1.3. Diversidade de funções desempenhadas	11
3.1.4. Interação farmacêutico-utente: a importância da comunicação	12
3.2. Pontos Fracos (<i>Weaknesses</i>)	12
3.2.1. Preparação de manipulados.....	12
3.3. Oportunidades (<i>Opportunities</i>).....	13
3.3.1. Diversidade de utentes	13
3.3.2. Formação contínua.....	14
3.3.3. Adoção de cuidados de saúde altamente diferenciados	14
3.4. Ameaças (<i>Threats</i>).....	14
3.4.1. Medicamentos esgotados.....	14
3.4.2. Superfícies de venda concorrentes.....	15
3.4.3. Solicitação de MSRM sem prescrição médica	15
4. Casos Práticos.....	15
5. Conclusão.....	19
Bibliografia	20

Parte II - Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

1. Introdução.....	24
2. Owlpharma	24
3. Análise SWOT	25
3.1 Pontos Fortes (<i>Strengths</i>).....	25
3.1.1 Integração na Equipa	25
3.1.2 Formações Internas.....	26
3.1.3 Responsabilidade e Autonomia	26
3.1.4 Variedade de Tarefas Realizadas	26
3.2 Pontos Fracos (<i>Weaknesses</i>)	28
3.2.1 Inseguranças Iniciais	28
3.3 Oportunidades (<i>Opportunities</i>).....	28
3.3.1 Contacto com a Realidade do Setor.....	28
3.3.2 Desenvolvimento de Competências	29

3.4 Ameaças (<i>Threats</i>).....	29
3.4.1 Competitividade.....	29
4. Conclusão.....	30
Bibliografia	31

Parte III -Monografia “*Citrus bergamia* e seus efeitos na Hipercolesterolemia”

1. Introdução.....	37
2. Lípidos: funções, estrutura e classificação.....	38
3. Colesterol.....	38
4. O papel biológico dos lípidos e das lipoproteínas.....	39
4.1 Quilomicrons.....	40
4.2 VLDL- Lipoproteína de muito baixa densidade	42
4.3 LDL- Lipoproteína de baixa densidade	42
4.4 Lp(a)- Lipoproteína (a)	43
4.5 HDL – Lipoproteína de elevada densidade.....	43
5. Risco Cardiovascular (RCV).....	44
5.1 Fatores de risco cardiovascular	44
5.2 Avaliação do risco cardiovascular	45
5.3 Valores de Referência dos níveis de Colesterol.....	46
6. Hipercolesterolemia como fator de risco cardiovascular	47
7. Terapêuticas utilizadas na dislipidemia.....	47
7.1. Estatinas	48
7.2. Agente sequestradores de ácidos biliares.....	48
7.3. Inibidores da absorção do colesterol.....	49
7.4. Ácido nicotínico	50
7.5. Fibratos	50
7.6. Inibidores da PCSK9	50
8. Bergamota (<i>Citrus bergamia</i> Risso & Poiteau) e seus efeitos na hipercolesterolemia	51
8.1. Uso de plantas medicinais no controlo da hipercolesterolemia	51
8.2. Bergamota (<i>Citrus bergamia</i> Risso & Poiteau).....	53
9. Conclusões.....	62
Bibliografia	63

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia do Castelo

Verónica Pinho



Setembro 2023

Resumo

Este relatório, tendo por base uma análise SWOT e apresentação de cinco casos práticos, pretende analisar o Estágio Curricular realizado na Farmácia do Castelo em Santa Maria da Feira, com início a 9 de janeiro de 2023 e término a 25 de abril de 2023, sob a orientação do Dr. Xavier Ribeiro. O estágio curricular foi realizado no contexto do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

Palavras-chave: Relatório, Estágio Curricular, Farmácia do Castelo.

Abstract

This report, based on a SWOT analysis and presentation of practical cases, intends to analyse the Curricular Internship carried out at the Castelo Pharmacy in Santa Maria da Feira, starting on January 9th, and ending on April 25th, 2023, under de guidance of Dr. Xavier Ribeiro. The Curricular Internship was carried out in the context of the Integrated Master in Pharmaceutical Sciences of the Faculty of Pharmacy of the University of Coimbra.

Keywords: Report, Curricular Internship, Castelo Pharmacy.

Abreviaturas

AINEs	Anti-inflamatórios não Esteróides
ANF	Associação Nacional de Farmácias
MNSRM	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica
MSRM	Medicamento Sujeito a Receita Médica
SWOT	<i>Strenghts, Weaknesses, Opportunities and Threats</i>
USF	Unidade de Saúde Familiar

I. Introdução

A farmácia comunitária, no que concerne aos cuidados básicos de saúde, constitui a porta de entrada essencial para um serviço farmacêutico orientado, ordenado e eficaz. Dada a sua acessibilidade à população, constitui o ponto de contacto de mais fácil acesso aos cuidados de saúde, assim como o último ao qual o doente recorre antes de iniciar uma nova terapêutica. É um local onde acima de tudo se prestam serviços de saúde, tendo como objetivo a melhor qualidade de vida dos utentes. Desta forma, adicionalmente ao foco essencial que é o medicamento, constitui também um espaço onde o doente é colocado em primeiro plano, tanto ao nível do seu bem-estar físico como mental¹.

Os farmacêuticos comunitários estão empenhados em disponibilizar cada vez mais serviços essenciais à saúde do utente, quer na vertente preventiva quer na vertente terapêutica².

Enquanto especialistas do medicamento e agentes de saúde pública, devem atualizar continuamente os seus conhecimentos técnicos e científicos, de modo que as suas funções sejam realizadas com o máximo rigor científico.

O estágio curricular em farmácia comunitária surge como o culminar de uma longa jornada que teve início há cinco anos na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra. Durante 4 meses tive a oportunidade de pôr em prática o conhecimento teórico adquirido na faculdade, contactando com a realidade profissional que se avizinha e experienciando o papel do farmacêutico na comunidade. É um marco muito importante na vida de um estudante, uma vez que corresponde ao momento de transição entre a vida de estudante e a realidade do trabalho. Permite-nos compreender o papel do farmacêutico e a sua intervenção na sociedade, não só como agente de saúde pública, mas como profissional e especialista do medicamento.

Este relatório, tendo por base uma análise SWOT e apresentação de cinco casos clínicos, pretende analisar o Estágio Curricular realizado na Farmácia do Castelo em Santa Maria da Feira, com início a 9 de janeiro de 2023 e término a 25 de abril de 2023, sob a orientação do Dr. Xavier Ribeiro.

2. Farmácia do Castelo

A Farmácia do Castelo, localizada no coração da cidade de Santa Maria da Feira, tem como principal missão prestar serviços de excelência e qualidade, pautando-se pelo rigor e proximidade ao utente de modo a melhorar continuamente a sua qualidade de vida e bem-estar.

O espaço contempla uma área de atendimento ao público e uma zona de *backoffice*. A zona de atendimento ao público é composta por cinco balcões de atendimento e dois gabinetes de atendimento personalizado. Estes gabinetes destinam-se à medição de parâmetros fisiológicos e bioquímicos, sessões de nutrição, podologia e administração de injetáveis ao abrigo do protocolo da Associação Nacional de Farmácias (ANF).

Na zona de *backoffice* encontra-se uma área destinada à realização, receção e conferência de encomendas com ligação direta ao exterior por uma porta de serviço de modo a facilitar a entrada das mesmas. Neste espaço encontra-se também o laboratório, uma zona de descanso e instalações sanitárias. A farmácia dispõe ainda de um escritório de direção técnica onde se realizam as tarefas relacionadas com a gestão de farmácias.

3. Análise SWOT

O presente relatório tem como intuito a realização de uma análise SWOT **Tabela I**. Deste modo, irei enumerar e fundamentar os Pontos Fortes (*Strengths*), Pontos Fracos (*Weaknesses*), Oportunidades (*Opportunities*) e Ameaças (*Threats*), procurando refletir sobre as atividades desenvolvidas, competências adquiridas e as dificuldades sentidas no decurso dos 4 meses de estágio na Farmácia do Castelo.

Tabela I – Análise SWOT

S <i>Strengths</i>	W <i>Weaknesses</i>	O <i>Opportunities</i>	T <i>Threats</i>
<ul style="list-style-type: none">- Localização e Horário da Farmácia- Integração na equipa- Diversidade de funções desempenhadas-Interação farmacêutico-utente: a importância da comunicação	<ul style="list-style-type: none">- Preparação de manipulados-	<ul style="list-style-type: none">- Diversidade de utentes- Formação contínua- Adoção de cuidados de saúde altamente diferenciados	<ul style="list-style-type: none">- Medicamentos esgotados- Superfícies de venda concorrentes- Solicitação de MSRM sem prescrição médica

3.1. Pontos Fortes (*Strengths*)

3.1.1. Localização e Horário da Farmácia

A Farmácia do Castelo possui uma ótima localização pois encontra-se próxima do Centro Hospitalar entre Douro e Vouga e de uma Unidade de Saúde Familiar (USF). Esta excelente localização permite uma grande diversidade de utentes que recorrem a esta Farmácia. Este é um ponto forte do meu estágio uma vez que me deu a possibilidade de contactar com pessoas de várias faixas etárias e estratos socioeconómicos, sendo eles utentes de passagem vindos do Centro Hospitalar e utentes habituais da farmácia, muitos dos quais idosos polimedicados que por isso necessitam de atenção redobrada. A grande disponibilidade para o atendimento também se verifica pelo horário de funcionamento da farmácia assegurando a sua abertura 24 horas nos dias de serviço permanente, de segunda a sábado das 8h30 às 21h30 e domingos e feriados das 9h às 21h, o que constitui uma alternativa para os

utentes quando muitas farmácias já estão encerradas. O horário alargado permitiu-me contactar com diferentes estratos de pessoas consoante a hora do dia, tornando-se uma vantagem para o meu estágio.

3.1.2. Integração na equipa

A Farmácia do Castelo é composta por uma equipa unida e experiente que preza pelo profissionalismo, competência e contínua dedicação ao utente. A sua evidente simpatia despoleta um sentimento de confiança no utente, para que se sinta à vontade na exposição das suas dúvidas e/ou problemas. A equipa possui a sua própria organização interna, estando cada um dos elementos responsável por determinadas tarefas como, reposição dos lineares, faturação do receituário, gestão dos prazos de validade, controlo dos registos de temperatura e humidade, receção de encomendas, planeamento de iniciativas e campanhas e gestão das redes sociais, entre outras.

Desde o primeiro dia do estágio, toda a equipa demonstrou disponibilidade para me acompanhar ao longo das tarefas desempenhadas, bem como me esclarecer quanto às dúvidas que me foram surgindo. Criaram-se boas relações interpessoais, que facilitaram a minha aprendizagem e aquisição de autonomia ao longo do estágio. Desta forma, considero este aspeto um ponto forte de extrema relevância no estágio, uma vez que o ambiente saudável e de entreatuda com que fui brindada ao longo do estágio me permitiu adquirir inúmeras competências profissionais que se revelarão úteis no futuro.

3.1.3. Diversidade de funções desempenhadas

O farmacêutico é um profissional responsável por inúmeras funções ao nível da farmácia comunitária, refletindo-se o desempenho das suas tarefas na saúde e bem-estar de todos os utentes da farmácia. Ao longo dos quatro meses de estágio tive a oportunidade de desempenhar diversas funções, entre as quais:

- Realização, receção e armazenamento de encomendas. Esta é uma tarefa base e essencial em farmácia comunitária, devendo ser realizada da forma mais rigorosa possível para permitir um bom aprovisionamento e gestão de stocks.
- Atendimento e aconselhamento ao utente. Trata-se do pilar central da atividade farmacêutica. Saber comunicar e ouvir o utente é essencial para demonstrar disponibilidade e interesse pela resolução dos seus problemas. É fundamental que o profissional de saúde seja capaz de se adaptar a cada utente e apresente

uma postura recetiva e de acolhimento, assim como uma linguagem simples na transmissão de informação complementar.

- Medição de parâmetros fisiológicos (pressão arterial sistólica e diastólica e frequência cardíaca) e bioquímicos (colesterol total, glicémia e triglicéridos). Este tipo de procedimentos permite monitorizar e avaliar o risco de algumas patologias como a doença cardiovascular e realizar um aconselhamento tanto a nível farmacológico como não farmacológico.
- Gestão de *stocks* e controlo de prazos de validade. Estes são realizados periodicamente tendo em conta alguns fatores como a procura e rotatividade dos produtos.
- Conferência de receituário.

3.1.4. Interação farmacêutico-utente: a importância da comunicação

O atendimento ao público constituiu a atividade mais exigente com que me deparei ao longo de todo o estágio curricular, pois requer um conhecimento abrangente e sólido. A perceção acerca da importância da comunicação foi um dos pontos fortes que destaco. Na maioria das vezes, o farmacêutico é o último elo da cadeia de saúde antes de o utente iniciar uma terapêutica. Deste modo, compete ao farmacêutico recolher e transmitir toda a informação necessária de forma a responder, de uma forma clara e precisa, às necessidades dos utentes. Mais importante ainda é certificar-se que a informação é captada e entendida pelo utente. Assim, pude perceber que a informação deve ser simples, mas completa, clara, compreensível e adaptada a cada situação específica, evitando a utilização de linguagem demasiado técnica que possa influenciar a compreensão pelos utentes. Tive uma atenção redobrada aos utentes mais idosos e tentei sempre assegurar que a informação tinha sido assimilada recorrendo, sempre que necessário, a informação escrita e ainda a perguntas, para tentar perceber se o utente tinha compreendido toda a informação. Ao longo do estágio, fui aperfeiçoando as minhas técnicas de comunicação, que se tornaram muito importantes na criação de uma relação de confiança com os utentes da farmácia.

3.2. Pontos Fracos (*Weaknesses*)

3.2.1. Preparação de manipulados

De acordo com o Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril de 2004, um medicamento manipulado é “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”. Fórmula magistral define-se como “o medicamento

preparado em farmácia de oficina ou nos serviços farmacêuticos hospitalares segundo receita médica que especifica o doente a quem o medicamento se destina” e o preparado oficial é “qualquer medicamento preparado segundo as indicações compendiais, de uma farmacopeia ou de um formulário, em farmácia de oficina ou nos serviços farmacêuticos hospitalares, destinado a ser dispensado diretamente aos doentes assistidos por essa farmácia ou serviço”³.

O farmacêutico tem a responsabilidade de garantir a qualidade e a segurança das preparações e estas devem ser realizadas de acordo com as Boas Práticas de Preparação de Manipulados. A preparação de medicamentos manipulados é uma das atividades que mais confere reconhecimento e notoriedade à profissão farmacêutica. No que toca à Farmácia do Castelo, esta não realiza a preparação de manipulados uma vez que não é rentável. Assim sendo, caso um utente necessite de um manipulado, a Farmácia do Castelo solicita a sua preparação à Farmácia dos Clérigos. A necessidade de ajuste de doses, bem visível, por exemplo, em pediatria, a necessidade de formas farmacêuticas não disponíveis no mercado ou a necessidade de associações não comercializadas exigem muitas vezes este tipo de preparação.

De acordo com o mencionado, considero que este foi o principal ponto fraco do meu estágio, dado que, na minha opinião, esta é uma tarefa de elevado prestígio para o farmacêutico com a qual gostaria de ter tido mais contacto.

3.3. Oportunidades (*Opportunities*)

3.3.1. Diversidade de utentes

Inserida num local privilegiado, junto ao Centro Hospitalar e à USF de Santa Maria da Feira, a Farmácia do Castelo abrange uma grande variedade de utentes de diferentes faixas etárias. Pude contactar com diferentes classes socioeconómicas, o que diversificou o conjunto de situações clínicas com as quais me deparei no decorrer do estágio e face às quais fui solicitada a dar uma resposta. Como tal, procurei sempre adequar e personalizar o meu discurso de acordo com o público-alvo, recorrendo à análise de fatores como a idade, o grau de literacia e poder de compra. Todos estes aspetos permitiram o aumento dos meus conhecimentos e desenvolvimento de competências úteis na criação de uma profícua relação farmacêutico-utente.

3.3.2. Formação contínua

Apesar de toda a formação adquirida na faculdade, o dia a dia numa farmácia exige uma aprendizagem contínua. A vontade pessoal de aprender esteve sempre presente ao longo de todo o meu estágio curricular, pelo que aproveitei ao máximo as oportunidades que me foram proporcionadas. A Farmácia do castelo possibilitou-me a oportunidade de participar em diversas formações. Uma vez que a formação contínua é essencial para um bom aconselhamento, estas formações foram uma excelente oportunidade para a aprendizagem e consolidação de conhecimentos já adquiridos, tendo adicionalmente, auxiliado no aconselhamento ao utente.

3.3.3. Adoção de cuidados de saúde altamente diferenciados

A prestação de cuidados de saúde diferenciados é uma oportunidade a ser explorada, seja como fator de diferenciação ou para a sustentabilidade económica da farmácia. Considero que a falta de tempo que muitas vezes caracteriza o dia-a-dia dos profissionais da farmácia impede a aposta em novos projetos, como os serviços farmacêuticos de valor acrescentado. Deste modo, considero que programas de acompanhamento farmacoterapêutico e programas de monitorização do processo de uso de medicamentos, como a revisão da medicação, são oportunidades que devem ser exploradas. De facto, o farmacêutico é dotado de altas competências técnicas e científicas que devem ser aproveitadas, uma vez que se traduzem em benefícios para a saúde pública.

3.4. Ameaças (*Threats*)

3.4.1. Medicamentos esgotados

Durante o período de estágio assisti a ruturas de *stock* de vários medicamentos, sendo este um obstáculo à prestação de cuidados e serviços de saúde, dado que alguns destes medicamentos são utilizados para o tratamento de patologias crónicas como a diabetes ou asma, algumas das vezes sem alternativa terapêutica. Quebra na produção, falha na distribuição grossista e até mesmo a exportação paralela são algumas das causas que estão na base deste problema.

Nestas situações, agi entrando em contacto com os armazenistas com os quais a Farmácia do castelo tem relação comercial, e até mesmo com os laboratórios, com o objetivo de saber se poderiam ter alguma embalagem disponível. Nalgumas situações em que era possível uma alternativa, foi explicado ao utente que poderia substituir ou por um genérico

ou por um laboratório diferente, que mesmo que não fosse a sua preferência inicial, fosse capaz de colmatar a situação. Estas situações que fogem do controlo dos farmacêuticos, são na maioria das vezes incompreendidas por parte dos utentes.

3.4.2. Superfícies de venda concorrentes

O facto dos medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) serem vendidos em espaços fora das farmácias, na maioria das vezes mais acessíveis, levou a que o mercado se tornasse mais competitivo e a profissão do farmacêutico menos valorizada. Estes espaços, estão na maioria das vezes, associados a grandes superfícies de venda, onde os preços são mais reduzidos, em comparação com os preços mais baixos que uma farmácia consegue suportar, o que os torna apelativos por parte do utente. Adicionalmente, esta fácil acessibilidade dos MNSRM conduz a uma desvalorização do ato farmacêutico e do seu papel interventivo na sociedade. Também a fácil acessibilidade a produtos dermocosméticos através da internet constitui uma ameaça às farmácias, uma vez que a comunidade consegue os produtos que necessita em pouco tempo, e com preços muito mais reduzidos.

3.4.3. Solicitação de MSRM sem prescrição médica

Durante o meu estágio fui confrontada inúmeras vezes com utentes a solicitar medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) sem prescrição médica, nomeadamente benzodiazepinas, antibióticos e anti-inflamatórios não esteroides (AINEs).

Logo no início do meu estágio foi-me explicado que na Farmácia do Castelo não se cedem MSRM sem prescrição médica. Esta situação levava ao descontentamento de muitos utentes, que justificavam o seu pedido com várias razões, como o facto de ser uma medicação habitual, de não quererem recorrer a hospitais ou centros de saúde, o desconhecimento da necessidade de prescrição médica, entre outras. Perante estas situações, expliquei sempre ao utente a razão pela qual o medicamento solicitado não podia ser cedido.

4. Casos Práticos

Caso Prático I

Utente, do sexo feminino, com cerca de 30 anos, dirige-se à farmácia solicitando aconselhamento para o seu bebé de 8 meses que apresentava vermelhidão, irritação e pequenas borbulhas na zona da fralda. Referiu ainda que queria algo que pudesse acalmar o bebé, uma vez que lhe estavam a nascer os primeiros dentes.

A dermatite da fralda é uma afeção dermatológica muito comum nos bebés e cuja causa principal se deve ao contacto frequente com a urina e as fezes. Adicionalmente, também as alterações ao nível da alimentação com a introdução de novos alimentos e a primeira dentição, frequentemente acompanhadas por aumento de produção de muco gástrico que tornam as fezes mais líquidas e ácidas, aumentam a propensão à dermatite da fralda. Esta situação torna a barreira cutânea mais vulnerável a infeções provocadas por bactérias ou fungos.

Optei por aconselhar o uso de uma pomada reparadora Nutraisdin AF[®], que possui na sua composição óxido de zinco, com ação cicatrizante e regeneradora, e miconazol, com propriedades antifúngicas. Indiquei que fosse aplicada uma camada fina e homogénea na região durante 7 dias alertando para a necessidade de consultar o pediatra, caso a irritação persistisse após 7 dias⁴.

Adicionalmente, indiquei alguns cuidados tais como a limpeza com compressas e água morna e o uso de água termal de modo a aliviar o desconforto do bebé. Alertei a mãe para a importância da hidratação da pele do bebé, dado que a barreira cutânea é mais sensível e imatura. Uma vez que a mãe mencionou o nascimento dos primeiros dentes, recomendei a utilização de um gel gengival com efeito calmante e refrescante para a proteção das gengivas e alívio do desconforto do bebé. Aconselhei o Gel Pansoral Primeiros Dentes da *Pierre Fabre*, que possui na sua constituição extratos de flor de camomila e raiz de alteia, conhecidos pelas suas propriedades calmantes e suavizantes, para acalmar de forma rápida e duradoura o desconforto associado a esta fase.

Caso Prático II

Utente do sexo feminino, com cerca de 25 anos, dirige-se à farmácia e solicita a pílula do dia seguinte, uma vez que teve relações sexuais na noite anterior, sem qualquer tipo de proteção.

Após questionar a utente e tentar perceber em que fase do ciclo menstrual se encontrava, a mesma refere que se encontrava precisamente a meio do ciclo menstrual.

Cedi o EllaOne[®] (30 mg de acetato de ulipristal), e adverti que a contraceção de emergência é um método ocasional, e em caso algum deve substituir um método contraceptivo regular, e que deverá ser tomado assim que possível, preferencialmente nas primeiras 24 horas, e não mais tarde que 120 horas após a relação sexual não protegida. Expliquei que não se pode prever o momento da ovulação e, por isso, o comprimido deve ser tomado o mais rápido possível após a relação sexual não protegida, portanto, quanto mais cedo agir, maiores serão as possibilidades de reduzir o risco de gravidez. No caso de ocorrerem vômitos nas três

horas que seguem à toma do comprimido, deverá tomar outro comprimido. Recomendei a utilização de um método contraceptivo barreira nos próximos 15 dias para garantir a máxima eficácia da pílula e alertei para a importância do preservativo uma vez que além de prevenir uma gravidez, previne a transmissão de doenças sexualmente transmissíveis. Alertei a utente para possíveis efeitos secundários, que embora raros, são normais, de forma que não ficasse alarmada, tais como náuseas, tonturas ou dores pélvicas. Alertei-a que podem ocorrer perturbações menstruais, que são muito frequentes, podendo antecipar ou atrasar a menstruação seguinte e de que caso esse atraso fosse superior a 2 ou 3 dias, que efetuasse um teste de gravidez. Adverti também para o facto de que se ocorressem vômitos nas três horas após a toma que seria necessário tomar outro comprimido de imediato.

Caso Prático III

Utente, do sexo feminino, com cerca de 40 anos, dirige-se à farmácia solicitando algo para o prurido e desconforto que sentia na zona íntima. Referiu também que tinha um corrimento espesso e esbranquiçado. Após algumas questões, referenciou que tinha tomado antibiótico e que o surgimento deste desconforto coincidiu com a toma do medicamento. Sabendo que os antibióticos podem causar distúrbios a nível da flora vaginal e dessa forma levar a uma candidíase vaginal, aconselhei um antifúngico, o Gino-canesten[®] creme vaginal. Recomendei a introdução do creme com o aplicador no interior da vagina, ao deitar, durante seis dias consecutivos⁵. Para além disso, aconselhei ainda um gel de higiene íntima Saforelle[®] de forma a manter o equilíbrio da flora vaginal. De forma a prevenir o novo aparecimento aconselhei a utilização de roupa interior de algodão, evitar usar roupa apertada, evitar banhos de emersão e/ou água muito quente, manter uma dieta saudável e equilibrada evitando alimentos com muito açúcar e evitar produtos perfumados na zona íntima.

Caso Prático IV

Utente, do sexo masculino, 71 anos, dirige-se à farmácia com uma prescrição médica para a sua medicação habitual e pede algum xarope para o alívio da tosse que tem sentido. No processo de atendimento, percebo que toma medicação para a diabetes e dislipidemia. Primeiramente, questionei o utente à cerca do tipo de tosse, pelo que o utente me refere que sente bastante expetoração. Sendo diabético recomendei a utilização de um xarope adjuvante mucolítico, Bissolvon[®] Linctus Adulto, que não contém sacarose e, de acordo com as indicações do produto, aconselhei a toma de 5 mL três vezes por dia. Este é composto por cloridrato de bromexina, com ação expetorante e mucolítica, que reduz a viscosidade das

secreções brônquicas, facilitando a sua eliminação ⁶. Referi ao utente que ia sentir as secreções mais fluídas, o que iria facilitar a sua eliminação. Para além disso, incentivei a ingestão de líquidos para hidratar o organismo e facilitar a fluidificação das secreções, e alertei para que se ao fim de cinco a sete dias não sentisse melhoria dos sintomas deveria consultar um médico.

Caso Prático V

Utente, do sexo feminino, 26 anos, dirige-se à farmácia com queixas de pingo e comichão no nariz e espirros. Questionei a utente sobre a duração dos sintomas, ao que me respondeu desde há 2/3 dias e que já era habitual este tipo de situações na altura da primavera. Perguntei à utente se tomava alguma medicação habitual e se tinha alguma patologia, ao que me indicou que não. Desta forma, e como o quadro clínico corresponde com um caso típico de alergias da época, recomendei a toma de um anti-histamínico oral, Rovinex[®] - levocetirizina, 1 comprimido 1 vez por dia, de preferência à noite, uma vez que pode causar alguma sonolência ⁷. Sugeri algumas medidas não farmacológicas como a lavagem da mucosa nasal com água do mar para uma melhor hidratação, evitar as janelas e portas abertas em casa para minimizar a exposição ao pólen e evitar passeios pelo campo na altura de polinização.

5. Conclusão

A realização do estágio curricular em Farmácia Comunitária, em particular na Farmácia do Castelo, constitui, pessoalmente, um ponto fundamental no meu percurso ao longo do MICF.

A concretização e aplicação de uma aprendizagem contínua e a perceção do papel que o farmacêutico comunitário tem na sociedade, a sua proximidade das pessoas e o seu papel interventivo, revelaram a importância de uma boa atuação do farmacêutico, que pode realmente fazer toda a diferença.

O farmacêutico é, sem dúvida, o profissional de saúde com maior proximidade ao utente, encontrando-se numa posição singular para colocar em prática um serviço com qualidade e de confiança, capaz de responder às necessidades de cada utente.

Não posso aqui deixar de agradecer a toda a equipa da Farmácia do Castelo, por me ter ajudado a começar este meu caminho como farmacêutica, com um apoio, ajuda e confiança que jamais esquecerei. É, sem dúvida, recompensador ter sido acompanhada por uma equipa de tão excelentes profissionais que me fizeram perceber tão bem como é bom ser farmacêutico.

O estágio tem uma enorme relevância para a aquisição de experiência, competências e conhecimentos para a posterior entrada no mercado de trabalho.

Bibliografia

1. SANTOS, Henrique José. Cunha, Inês Nunes. Coelho, Paula Velasco. Cruz, Pedro. Botelho, Rui. Faria, Graça. Marques, Cristina. Gomes, Adelina. - **Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária - Ordem dos Farmacêuticos**. (2009). [Consult. 26 feb. 2023]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/boas_praticas_farmaceuticas_para_a_farmacia_comunitaria_2009_20853220715ab14785a01e8.pdf
2. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **A Farmácia Comunitária** [Consult. 9 maio. 2023]. Disponível em :https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia_comunitaria/afarmaciacomunitaria/https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria
3. **Decreto-Lei n.º 95/2004 - Diária da República I Série N.º95 de 22 de abril de 2004** - [Consult. 9 apr. 2023]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/115786/1070327/067-A-DL_95_2004.pdf
4. ISDIN – **Nutraisdin AF Pomada Reparadora**. [Consult. 9 maio 2023]. Disponível em: <https://www.isdin.com/pt-PT/produto/baby-naturals-nutraisdin/AF-pomada-reparadora>
5. INFARMED - **Gino-Canesten 10 mg/g creme vaginal** - Resumo das Características do Medicamento - Bayer Portugal, Lda. – (2022).
6. INFARMED - **Bisolvon Linctus Adulto 1,6 mg/mL xarope** - Resumo das Características do Medicamentos - Sanofi, Produtos Farmacêuticos, Lda. – (2017).
7. INFARMED - **Rovinex - Levocetirizina 5 mg** - Resumo das Características do Medicamento - Labialfarma, Laboratório de Produtos Farmacêuticos e Nutracêuticos, S.A. – (2015).



Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Departamento Médico e Científico

Verónica Pinho

Setembro 2023

OWL
PHARMA CONSULTING

Resumo

Este relatório, tendo por base uma análise SWOT, pretende analisar o Estágio Curricular realizado na Owlpharma – Consulting, Lda., uma Consultora Farmacêutica, com início a 2 de maio de 2023 e término a 28 de julho de 2023, sob a orientação da Doutora Lígia Ferreira. O estágio curricular foi realizado no contexto do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

Palavras-chave: Relatório, Estágio Curricular, Owlpharma.

Abstract

This report, based on a SWOT analysis, intends to analyse the Curricular Internship carried out at Owlpharma – Consulting, Lda., starting on May 2nd, 2023, and ending on July 28th, 2023, under the guidance of Lígia Ferreira (PharmD, PhD). The Curricular Internship was carried out in the context of the Integrated Master in Pharmaceutical Sciences of the Faculty of Pharmacy of the University of Coimbra.

Keywords: Report, Curricular Internship, Owlpharma.

Abreviaturas

CTD	<i>Common Technical Document</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
CMDh	<i>Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedure - Human</i>
ERA	<i>Environmental Risk Assessment</i>
FI	Folheto Informativo
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
PME	Pequenas e Médias Empresas
PRAC	<i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>
PSUR	<i>Periodic Safety Update Report</i>
RCM	Resumo das Características do Medicamento
RMP	<i>Risk Management Plan</i>
SWOT	<i>Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats</i>

1. Introdução

A possibilidade de realizar um estágio complementar ao estágio em Farmácia Comunitária é vantajosa pois permite uma maior diversificação entre os recém-formados e a oportunidade de experimentar outra área de atividade da profissão farmacêutica antes de entrar no mercado de trabalho. Ciente desta oportunidade, optei pelo estágio na Owlpharma – Consulting, Lda., no departamento Médico e Científico, sob a orientação da Doutora Lígia Ferreira.

O presente relatório visa analisar a minha prestação e experiência no Estágio Curricular desenvolvido na Consultora Farmacêutica Owlpharma, através de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*).

2. Owlpharma

Fundada em 2013, a Owlpharma presta serviços de consultoria nas áreas da saúde com particular foco na indústria farmacêutica. Atualmente, a equipa conta com mais de 60 colaboradores distribuídos por dois escritórios localizados em Coimbra e Lisboa. A equipa está organizada em cinco departamentos operacionais: Assuntos Regulamentares, Garantia de Qualidade, Farmacovigilância, Médico & Científico e Auditorias. A estes departamentos operacionais juntam-se funções de suporte como a gestão da empresa, o departamento administrativo, o departamento de *Compliance* e o departamento de *Business Development*.

A Owlpharma é uma empresa jovem, mas já conquistou imenso enquanto empresa. Recebeu 3 prémios Gazela em 2018, 2019 e 2020 (prémio Gazela distingue pequenas e médias empresas (PME) jovens com indicadores de crescimento excecionais). Foi ainda distinguida com o prémio PME Líder em 2020 e 2021, e PME Excelência em 2022.

Este sucesso resulta da abordagem inovadora, da qualidade e rigor dos serviços prestados, da atenção às necessidades dos clientes, mas sobretudo de uma equipa excelente, unida, empenhada e altamente competente.

3. Análise SWOT

O presente relatório tem como intuito a realização de uma análise SWOT (Tabela 2). Deste modo, irei enumerar e fundamentar os Pontos Fortes (*Strengths*), Pontos Fracos (*Weaknesses*), Oportunidades (*Opportunities*) e Ameaças (*Threats*), procurando refletir sobre as atividades desenvolvidas, competências adquiridas e as dificuldades sentidas no decurso dos 3 meses de estágio na Owlpharma.

Tabela 2 – Análise SWOT

S <i>trengths</i>	W <i>eaknesses</i>	O <i>pportunities</i>	T <i>hreats</i>
<ul style="list-style-type: none">- Integração na equipa- Formações internas- Responsabilidade e autonomia- Variedade de tarefas realizadas	<ul style="list-style-type: none">- Inseguranças iniciais	<ul style="list-style-type: none">- Desenvolvimento de competências- Contacto com a realidade do setor	<ul style="list-style-type: none">- Competitividade

3.1 Pontos Fortes (*Strengths*)

3.1.1 Integração na Equipa

A integração na Owlpharma revelou-se bastante fácil, dado todo o esquema organizacional, simpatia e acolhimento na equipa. No primeiro dia, fui recebida pela minha orientadora e diretora do departamento Médico e Científico. Foram ministradas formações referentes a bases iniciais de Assuntos Regulamentares, introdução à Farmacovigilância, elaboração de textos científicos e formação inicial no sistema de gestão da qualidade da Owlpharma. Algumas das formações eram seguidas de uma breve avaliação dos conhecimentos adquiridos.

Apesar de na Owlpharma os colaboradores trabalharem em regime híbrido, o estágio realizou-se de forma presencial, o que permitiu a interação entre os elementos do escritório e facilitou a minha integração na Owlpharma. Com recurso às plataformas digitais, a equipa ia comunicando, fazendo a passagem das tarefas e a sua explicação. Sempre que sentia necessidade ou dúvidas, recorria a essa plataforma, onde prontamente me esclareciam quer por mensagem, quer por videochamada. Adicionalmente, as reuniões semanais do

departamento permitiam a comunicação entre todo o departamento e a divisão das tarefas pelos elementos da equipa.

Considero o trabalho de equipa ter sido uma enorme vantagem para o meu desempenho e aprendizagem, proporcionando um bom ambiente de trabalho e transmissão de conhecimento que considero fundamentais para o meu percurso. Durante o meu estágio pude testemunhar a união e o bom ambiente que descrevem a equipa. Por se tratar de uma equipa jovem, dinâmica e bem organizada, conseguiram introduzir-me rapidamente na sua dinâmica de trabalho, colocando-me sempre à vontade para colocar questões sem qualquer constrangimento.

3.1.2 Formações Internas

Previamente à realização de uma tarefa, era prática comum receber formação para o pleno entendimento da mesma. Estas formações decorreram essencialmente durante uma fase inicial do meu estágio ou sempre que se revelaram necessárias para a execução de uma nova tarefa e tinham como objetivo a familiarização com os procedimentos e templates aplicáveis a cada novo projeto, de acordo com os procedimentos da Owlpharma. O comprometimento e dedicação dos colaboradores da Owlpharma foram essenciais para a aquisição de novas competências essenciais para o desenvolvimento das tarefas.

Estas formações foram fundamentais para facilitar a minha integração na empresa e compreender melhor aquilo que eram as tarefas e projetos no dia-a-dia da Owlpharma.

3.1.3 Responsabilidade e Autonomia

Desde a minha primeira tarefa como estagiária, senti um grau elevado de autonomia e responsabilidade. Embora todo o trabalho que realizei durante o estágio fosse revisto por um elemento da equipa, sempre senti bastante autonomia para a realização das tarefas. A necessidade de cumprir prazos acarreta responsabilidade, o que me levou a desenvolver as minhas capacidades de organização para conseguir gerir as tarefas e respetivos prazos.

3.1.4 Variedade de Tarefas Realizadas

A Doutora Lígia Ferreira, como tutora e orientadora de estágio, procurou sempre proporcionar-me uma experiência abrangente, para que pudesse ter contacto com as diferentes tarefas.

O Departamento Médico e Científico é responsável pela escrita e elaboração da parte não clínica (módulos 2.4, 2.6 e 4) e parte clínica (módulos 2.5, 2.7 e 5) do *Common Technical Document* (CTD), pela elaboração e revisão científica do Resumo das Características do Medicamentos (RCM) e do Folheto Informativo (FI), testes de legibilidade, relatórios de similaridade, revisão científica de materiais promocionais, preparação de resumos, pósteres e apresentações, presença e elaboração de relatórios em *Advisory Boards*. Relativamente à toxicologia, o Departamento é responsável pela redação de relatórios toxicológicos, relatórios de avaliação de risco ambiental, relatórios de avaliação de risco de impurezas, entre outros. O departamento é também responsável pela elaboração de documentos de farmacovigilância, nomeadamente *Periodic Safety Update Reports* (PSURs) e *Risk Management Plans* (RMPs).

Deste vasto leque de tarefas e âmbito do Departamento Médico e Científico, realizei vários PSURs. Os PSURs apresentam uma análise crítica da relação benefício-risco do medicamento em questão, tendo em consideração informações de segurança novas ou emergentes. Novas informações de segurança podem determinar investigações sobre um determinado efeito adverso ou interação e despoletar ações com vista a proteger a saúde pública, como por exemplo, a atualização das informações fornecidas aos profissionais de saúde e doentes. Os PSURs são elaborados de acordo com a legislação europeia aplicável¹. Para a elaboração dos PSURs, e para além da análise da informação partilhada pelo cliente, era realizada uma pesquisa na Pubmed, nos sites do *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC), da *European Medicines Agency* (EMA) e de outras autoridades, com particular foco em informação de segurança.

Elaborei também os módulos 2.4 e 2.5 e os respetivos módulos 4.3. e 5.4, que dizem respeito às referências bibliográficas, de acordo com a legislação aplicável^{2:3}. Para a elaboração destes módulos, em primeiro lugar, a informação era alinhada com o RCM do produto em questão. Seguidamente, era realizada uma pesquisa da literatura na Pubmed, de forma a complementar e a sustentar cientificamente toda a informação. Uma pesquisa adicional da substância ativa ou do produto era realizada noutros sites, nomeadamente *DrugBank* e *PubChem*, e em autoridades de saúde, como a *Health Canada*, *Food and Drug Administration* (FDA), EMA, entre outras.

Elaborei ainda *Environmental Risk Assessments* (ERAs) e RMPs. Auxiliei adicionalmente em trabalhos de tradução. Os ERAs tratam-se de avaliações de risco ambiental que devem acompanhar um pedido de autorização de introdução no mercado de um medicamento de uso humano, através de um procedimento centralizado, de reconhecimento mútuo,

descentralizado ou nacional ⁴. Para a elaboração de ERAs, em primeiro lugar a informação era alinhada com o RCM do produto em questão. Adicionalmente, era realizada uma pesquisa bibliográfica em bases de dados mundiais referentes às características químicas, clínicas, farmacológicas e toxicológicas da substância ativa.

Os RMPs têm como objetivo documentar o sistema de gestão de riscos considerado necessário para identificar, caracterizar e minimizar os riscos importantes de um medicamento. Desta forma, o RMP contém a informação ou caracterização do perfil de segurança do medicamento, com ênfase em riscos importantes identificados e potenciais e tópicos que necessitam de mais informação, nas medidas de farmacovigilância e nas medidas de minimização de risco ⁵. Para a elaboração de RMPs, e quando o produto em questão tinha um medicamento de referência, ou seja, no caso de medicamentos genéricos, os riscos eram alinhados com o mesmo. Caso não existisse, a pesquisa dos riscos era realizada no site do *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human (CMDh)*.

Tive ainda a oportunidade de auxiliar o departamento de Farmacovigilância na análise de artigos do Congresso Nacional de Medicina Interna que se realiza anualmente. Os artigos eram analisados e comentados, de acordo com as substâncias ativas mencionadas, consoante a relevância para cada titular cuja Owlpharma é responsável pelo sistema de farmacovigilância ou responsável pela pesquisa de literatura nacional de rotina.

3.2 Pontos Fracos (*Weaknesses*)

3.2.1 Inseguranças Iniciais

Apesar de ter os conhecimentos base fornecidos pelo MICEF, inicialmente senti alguma insegurança perante o preenchimento dos documentos, por ser algo novo que nunca tinha contactado. A área regulamentar é fortemente alicerçada em legislação, com uma variedade de guidelines e documentos oficiais que devem ser totalmente compreendidos, para o pleno entendimento das funções. No entanto, as formações e o apoio da equipa foram fundamentais para adquirir as ferramentas necessárias para a execução das tarefas.

3.3 Oportunidades (*Opportunities*)

3.3.1 Contacto com a Realidade do Setor

A realidade da indústria farmacêutica é uma área extremamente desconhecida pela grande maioria dos alunos durante o seu percurso da faculdade. Sendo a Owlpharma uma

Consultora Farmacêutica que trabalha com vários clientes nacionais e internacionais, permiti-me contactar com a ampla diversidade de indústrias farmacêuticas e, portanto, ter uma noção mais abrangente do mercado farmacêutico.

3.3.2 Desenvolvimento de Competências

Para além da aplicação dos conhecimentos teóricos em contexto real, durante os meus três meses de estágio desenvolvi capacidades linguísticas, informáticas, de pesquisa bibliográfica e métodos de trabalho.

A maioria dos documentos são redigidos em língua inglesa, o que me permitiu diariamente contactar com esta língua e aprofundar as minhas competências linguísticas, especialmente em vocabulário técnico-científico. Adicionalmente, como a maioria dos documentos preparados pelo departamento Médico e Científico necessitavam de suporte bibliográfico, tive a oportunidade de melhorar as minhas competências em pesquisa bibliográfica. Tive ainda a oportunidade de melhoria de competências na utilização do *Microsoft Word* e *Microsoft Excel*.

O grande volume de trabalho foi, indiretamente, uma oportunidade para o desenvolvimento das minhas competências de gestão de tempo.

3.4 Ameaças (*Threats*)

3.4.1 Competitividade

A área regulamentar da indústria farmacêutica é um setor extremamente competitivo e fortemente alicerçado em regulamentação, pelo que existe imensa competitividade entre empresas. Por esta razão, o desempenho da empresa deve ser sempre otimizado para que o trabalho seja realizado com qualidade e rigor, para se poder destacar das demais.

4. Conclusão

A possibilidade de executar um Estágio Curricular na área da Indústria Farmacêutica constitui uma mais-valia para os estudantes da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, o que, indubitavelmente, os prepara melhor para o mercado de trabalho futuro.

As Unidades curriculares de Assuntos Regulamentares do Medicamento e Farmacovigilância e Farmacoepidemiologia são cruciais para o entendimento desta área e setor, permitindo que o aluno ingresse no plano de estágio com aptidões e conhecimentos essenciais. No entanto, dado o tempo limitado para as lecionar, é impossível incidir sobre todos os temas e, sem dúvida, que o Estágio Curricular é essencial para absorver novos conhecimentos, interligar bases teóricas e permitir a sua execução prática.

O balanço que faço do meu estágio curricular na Owlpharma é extremamente positivo, e tem sido uma experiência muito enriquecedora. Durante os três meses de estágio, tive oportunidade de perceber e ter uma noção global da área de atuação de uma consultora farmacêutica, bem como adquirir competências científicas, informáticas e linguísticas.

No final dos três meses de estágio, posso dizer que as minhas expectativas foram superadas.

Um agradecimento a toda a equipa da Owlpharma, em especial à minha orientadora, Doutora Lúcia Ferreira.

Bibliografia

1. **Agência Europeia do Medicamento - Periodic safety update reports (PSURs)** - [Consult. 15 jul. 2023]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/periodic-safety-update-reports-psurs>
2. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) - **Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use - Clinical Overview and Clinical Summary of Module 2 - Module 5: Study Reports**. 2003. [Consult. 28 ago. 2023]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-m-4-e-common-technical-document-registration-pharmaceuticals-human-use-efficacy-step-5_en
3. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) - **Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use - Nonclinical Overview and Nonclinical Summaries of Module 2 - Organization of Module 4**. [Consult. 28 ago. 2023]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-m-4-s-common-technical-document-registration-pharmaceuticals-human-use-safety-step-5_en
4. EMA - **Committee for Medicinal Products for Humana Use - Guideline on the Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use**. 2006. [Consult. 15 jul. 2023]. Disponível em https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-environmental-risk-assessment-medicinal-products-human-use-first-version_en.pdf
5. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Guidance on the format of the risk management plan (RMP) in the EU**. 2018. [Consult. 15 jul. 2023]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guidance-format-risk-management-plan-rmp-eu-integrated-format-rev-201_en.pdf



Monografia “*Citrus bergamia* e seus efeitos na Hipercolesterolemia”

Sob a orientação do Professor Doutor Artur Figueirinha

Verónica Pinho

Setembro 2023

Resumo

A fitoterapia tem as suas raízes numa ampla e vasta herança de conhecimento difundido pelo Homem ao longo das gerações. No mundo ocidental, e principalmente nas últimas décadas, tem havido um crescente aumento do interesse e procura pela utilização das plantas medicinais na terapêutica. A doença cardiovascular é uma das principais causas de mortalidade em todo o mundo, sendo a dislipidemia um fator de risco relevante para o desenvolvimento de aterosclerose e doença cardiovascular. As doenças cardiovasculares continuam a ser a principal causa de mortalidade em Portugal, de acordo com o que se verifica com os restantes países ocidentais. As alterações do estilo de vida são a primeira linha de tratamento e devem ser incentivadas mesmo quando existe a necessidade de instituir uma terapêutica farmacológica. No entanto, quando as medidas não farmacológicas se mostram insuficientes para que se atinjam os valores desejados, torna-se necessário associar medidas farmacológicas. Contudo, como com qualquer fármaco, podem ter efeitos secundários que influenciam a qualidade de vida e o bem-estar das pessoas. A Fitoterapia torna-se assim um importante aliado, sendo extremamente importante o estudo das plantas medicinais e os seus constituintes ativos que possam auxiliar no tratamento e prevenção de certas patologias. *Citrus bergamia* Risso & Poiteau apresenta um perfil flavonoide e polifenólico único em termos de qualidade/quantidade com resultados promissores para o auxílio do tratamento da hipercolesterolemia.

Palavras-chave: Fitoterapia, Dislipidemia, Terapêutica, Plantas medicinais, *Citrus bergamia* Risso & Poiteau.

Abstract

Phytotherapy has its roots in a wide and vast heritage of knowledge spread by Man over the generations. In the Western world, and especially in recent decades, there has been a growing interest and demand for the use of medicinal plants in therapeutics. Cardiovascular disease is one of the leading causes of mortality worldwide, and dyslipidemia is a relevant risk factor for the development of atherosclerosis and cardiovascular disease. Cardiovascular diseases continue to be the leading cause of mortality in Portugal, according to the other Western countries. Lifestyle changes are the first line of treatment and should be encouraged even when there is a need to institute pharmacological therapy. However, when non-pharmacological measures prove insufficient to achieve the desired values, it is necessary to associate pharmacological measures. However, as with any drug, they can have side effects that influence people's quality of life and well-being. Phytotherapy thus becomes and important ally, being extremely important the study of medicinal plants and their active constituents that can assist in the treatment and prevention of certain diseases. *Citrus bergamia* Risso & Poiteau presents an unique flavonoid and polyphenolic profile in terms of quality/quantity with results that seems promising to help the treatment of hypercholesterolemia.

Keywords: Phytotherapy, Dyslipidemia, Therapy, Medicinal Plants, *Citrus bergamia* Risso & Poiteau.

Abreviaturas

ABCG5	<i>ATP Binding Cassete Subfamily G Member 5</i>
ABCG8	<i>ATP Binding Cassete Subfamily G Member 8</i>
ACAT1	AcetilCoA Acetiltransferase 1
ACAT2	AcetilCoA Acetiltransferase 2
AGL	Ácidos Gordos Livres
Apo	Apoproteína
BPF	Fração polifenólica derivada da bergamota
c-HDL	Colesterol HDL
c-LDL	Colesterol LDL
CETP	Proteína de Transferência de Ésteres de Colesterol
CPK	Creatina fosfoquinase
CT	Colesterol Total
DCV	Doença Cardiovascular
DGAV	Direção Geral de Alimentação e Veterinária
FASN	Ácido gordo sintase
HDL	Lipoproteína de elevada densidade
HMG-CoA	Hidroxi-3-metilglutaril coenzima A
HMGF	Fração enriquecida com 3-hidroxi-3-metilglutarial flavonas
IDL	Lipoproteína de densidade intermédia
IMC	Índice de Massa Corporal
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LP	Lipase pancreática
Lp(a)	Lipoproteína (a)
LPL	Lipoproteína Lipase
mAbs	Anticorpo Monoclonal
MTP	Proteína de Transferência Microssomal
NPC1L1	<i>Niemann-Pick C1- Like 1</i>
PCSK9	Pró-proteína convertase subtilisina quexina tipo 9
PPAR- α	Recetores alfa ativados por proliferador de peroxissoma
PPAR- γ	Recetores gama ativados por proliferador de peroxissoma
r-LDL	Recetor LDL
RCV	Risco Cardiovascular
SAMS	Sintomas Musculares Associados às Estatinas
SCORE	<i>Systematic Coronary Risk Evaluation</i>
SREBP	Proteína de ligação ao elemento regulador de esteróis

TG	Triglicerídeos
VLDL	Lipoproteína de muito baixa densidade

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Características das lipoproteínas. (Adaptado de ESC Guideline, 2019).....	40
Tabela 2 – Estudos Clínicos.....	57

Lista de Figuras

Figura 1 – Systematic Coronary Risk Estimation (SCORE) para populações europeias de baixo risco cardiovascular – risco de DCV fatal a dez anos. (Adaptado de 2019 ESC/EAS Guidelines on Dyslipidemias ⁵).....	46
Figura 2 – Modelo representando os efeitos do HMGF no metabolismo lipídico induzido em hepatócitos de ratos (Retirado de Di Donna et al., 2014 ⁶⁶).	55
Figura 3 – Representação esquemática do potencial efeito hipolipidémico do Bergavit [®] (constituído por 150 mg de flavonóides, 16% neoericitrina, 47% neohesperidina e 37% naringina). (Retirado de Toth et al., 2016 ⁶⁹)	56

I. Introdução

A fitoterapia tem as suas raízes numa ampla e vasta herança de conhecimento empírico utilizado e difundido pelo Homem ao longo das gerações. As primitivas civilizações possuíam as suas próprias referências históricas sobre as plantas medicinais, que primeiramente era transmitida oralmente às gerações posteriores, para posteriormente com o aparecimento da escrita, passar a ser compilada e guardada. Antes de aparecer qualquer forma de escrita, o Homem já utilizava as plantas no seu quotidiano, tanto como alimento como remédio, o que demonstra que as plantas medicinais fazem parte da evolução humana e foram os primeiros recursos terapêuticos utilizados pelo Homem. Enquanto no passado, a utilização das plantas medicinais era baseada na forma empírica, atualmente, com o avanço da tecnologia, é possível identificar os componentes ativos de cada planta e atribuir uma determinada função e mecanismo de ação. No mundo ocidental, e principalmente nas últimas décadas, tem-se vindo a assistir num crescente interesse pela utilização de plantas medicinais na terapêutica, constituindo, eventualmente, um auxílio nos cuidados primários de saúde e um excelente complemento terapêutico, compatível com a medicina clássica¹.

A doença cardiovascular (DCV) é uma das principais causas de mortalidade em todo o mundo, e a dislipidemia é um fator de risco relevante para o desenvolvimento de aterosclerose e DCV. De acordo com a *European Heart Network* e a *European Society of Cardiology*, cerca de 4 milhões de pessoas na Europa e cerca de 1,5 milhões de pessoas na União Europeia morrem de DCV a cada ano².

O risco cardiovascular (RCV) global define-se como a probabilidade de vir a desenvolver DCV num período definido (geralmente 10 anos). O objetivo do cálculo do RCV global é identificar os indivíduos que devem ser aconselhados e que devem receber tratamento para prevenir a DCV, bem como estabelecer o nível de agressividade da terapêutica. Os farmacêuticos, assim como outros profissionais de saúde, ocupam uma posição única nos cuidados de saúde primários que lhes permite contribuir de uma forma muito significativa para a melhoria e prevenção das DCV³.

Nas DCV, aparecem identificados alguns fatores que, quando presentes, aumentam o risco da sua ocorrência ou desenvolvimento. Os lípidos são um dos fatores de risco que mais contribuem para o desenvolvimento das doenças cardiovasculares ateroscleróticas, mas estão geralmente associados a outros fatores de risco modificáveis⁴.

Coincidente com o que se verifica nos restantes países ocidentais, as DCV continuam a ser a principal causa de mortalidade em Portugal. No entanto, nos últimos dez anos tem ocorrido um decréscimo significativo das percentagens encontradas, sendo atingido pela

primeira vez um valor inferior a 30% como causa de morte, resultado de uma melhor prevenção, de um melhor tratamento e do avanço tecnológico⁴.

A prevenção é definida como um conjunto ordenado de ações, quer a nível individual, quer populacional, com o objetivo de eliminar ou minimizar o impacto das doenças cardiovasculares e os problemas associados. A importância da prevenção da doença cardiovascular aterosclerótica permanece indiscutível e deve ser realizada ao nível da população em geral, promovendo um estilo de vida saudável, e ao nível individual, combatendo estilos de vida pouco saudáveis e reduzindo os níveis aumentados de risco cardiovascular causais, como colesterol LDL⁵.

2. Lípidos: funções, estrutura e classificação

Os lípidos são substâncias do metabolismo primário, presentes em todas as células, que apresentam inúmeras funções no organismo. Os lípidos são uma família de compostos orgânicos insolúveis em água, constituídos essencialmente por carbono, hidrogénio e oxigénio, o que os torna uma fonte rica de energia e um meio eficaz para armazenar o excesso de calorías. Os três principais tipos de lípidos são os triglicerídeos, os fosfolípidos e os esteroides. Os triglicerídeos constituem cerca de 95% da gordura da dieta, são o principal constituinte da gordura corporal e possuem um papel fundamental no armazenamento de energia. Os fosfolípidos representam aproximadamente 2% dos lípidos da dieta, estão presentes nas plantas e nos animais e são indispensáveis para a membrana celular e para os organelos. Os esteroides são os lípidos menos numerosos, sendo o colesterol o componente destes lípidos mais conhecido⁴.

Os lípidos são fundamentais no desenvolvimento de doenças cardiovasculares⁶. Uma característica comum que os lípidos compartilham como um grupo é a sua insolubilidade em água. Consequentemente, necessitam de ser transportados com proteínas na circulação sanguínea, as lipoproteínas.

3. Colesterol

O colesterol é um componente importante da membrana celular e é indispensável para a síntese de hormonas sexuais, sais biliares e vitaminas, apresentando um papel igualmente significativo nos processos de comunicação entre as células⁷. Desempenha ainda um papel fundamental no metabolismo e balanço energético dos sistemas biológicos⁸. É biossintetizado por todas as células de mamíferos e localiza-se predominantemente nas membranas celulares, onde interage com os lípidos adjacentes para regular a rigidez, fluidez e permeabilidade da

bicamada. O colesterol é uma molécula constituída por quatro anéis (A, B, C e D) contendo uma única cadeia de hidrocarbonetos no anel D, e um grupo hidroxilo no anel A. É praticamente insolúvel em água e, portanto, é encontrado exclusivamente em membranas e outros complexos lipídicos e/ou lipídico-proteicos, como gotículas lipídicas e lipoproteínas⁷

A homeostasia do colesterol é regulada por duas vias: a via endógena (síntese hepática) e a via exógena (absorção do colesterol proveniente da alimentação). A biossíntese do colesterol inicia-se pela via do mevalonato e é regulada pela hidroxil-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase e proteína de ligação ao elemento regulador de esteróis (SREBP)⁸. O colesterol proveniente da alimentação é frequentemente armazenado e transportado na forma de um éster de colesterol, que representa quimicamente uma molécula de colesterol ligada a um ácido gordo através de uma ligação éster. O nosso organismo possui mecanismos complexos que mantêm os níveis de colesterol dentro de valores fisiológicos, sendo que a sua desregulação resulta em doenças, causadas por níveis excessivos ou reduzidos de colesterol.

O nível de colesterol tem sido fortemente associado ao risco de aterosclerose e doença cardiovascular. Apesar de existir uma correlação positiva entre os níveis plasmáticos de colesterol e a ocorrência de DCV, o colesterol é essencial para o normal funcionamento de todos os organismos, desempenhando diversas funções.

4. O papel biológico dos lípidos e das lipoproteínas

Os lípidos e as lipoproteínas possuem um grande impacto na gênese e progressão da DCV, nomeadamente, através do equilíbrio da síntese celular, transporte, degradação, oxidação e concentrações plasmáticas⁹.

Como anteriormente mencionado, os lípidos são insolúveis em água e, portanto, o colesterol e os triglicerídeos necessitam de ser transportados em associação com proteínas (lipoproteínas) na corrente sanguínea. As lipoproteínas têm um papel fundamental no transporte dos lípidos provenientes da dieta do intestino delgado para o fígado, músculo, e tecido adiposo, no transporte dos lípidos hepáticos para os tecidos periféricos, e no transporte do colesterol dos tecidos periféricos para o fígado e intestino (transporte reverso do colesterol)¹⁰. As lipoproteínas no plasma transportam os lípidos para os tecidos para produção de energia, deposição de lípidos, produção de hormonas esteroides e formação de ácidos biliares⁵.

A superfície das lipoproteínas consiste numa camada hidrofílica constituída por fosfolípidos, colesterol livre e apolipoproteínas que envolvem um núcleo hidrofóbico, constituído por lípidos não polares, principalmente ésteres de colesterol e triglicerídeos⁵.

As lipoproteínas dividem-se em 6 classes com base no tamanho, composição de apolipoproteínas e composição lipídica: quilomicrons, VLDL, IDL, LDL, HDL e Lp(a)⁵ (Tabela 3).

Tabela 3- Características das lipoproteínas. (Adaptado de ESC Guideline, 2019⁵)

Fração	Densidade (g/mL)	Diâmetro (nm)	Principais lípidos	Apoproteínas	
				Principal	Outras
Quilomicrons	<0.95	80-100	Triglicéridos provenientes da dieta	ApoB48	ApoA-I, A-II, A-IV, A-V
VLDL	0.95-1.006	30-80	Triglicéridos endógenos	ApoB100	ApoA-I, C-II, C-III, E, A-V
IDL	1.006-1.019	25-30	Triglicéridos e ésteres de colesterol	ApoB-100	ApoC-II, C-III, E
LDL	1.019-1.063	20-25	Colesterol e ésteres de colesterol	ApoB100	-
HDL	1.063-1.210	8-13	Ésteres de colesterol e fosfolípidos	ApoA-I	ApoA-II, C-III, E, M
Lp(a)	1.006-1.125	25-30	Ésteres de colesterol e fosfolípidos	Apo(a)	ApoB100

4.1 Quilomicrons

Os triglicéridos (TG) constituem os lípidos predominantes da dieta, cerca de 90 a 95% do total energético fornecido pelos lípidos. Muitos tecidos dependem dos TG como uma importante fonte de ácidos gordos para subsequente oxidação e/ou armazenamento. Os TG podem ser transportados nos quilomicrons e nas lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), que transportam os TG provenientes da dieta ou sintetizados no fígado, respetivamente¹¹. Sob a ação da lipase pancreática (LP) os triglicéridos da dieta são transformados em diglicéridos e/ou monoglicéridos e ácidos gordos livres (AGL). Estes últimos são internalizados no enterócito a partir do lúmen intestinal por difusão, sendo utilizados na síntese de gorduras neutras¹². As micelas dos sais biliares facilitam o transporte do colesterol através da bordadura em escova do enterócito e de proteínas como a *Niemann-Pick C1 - Like 1 (NPC1L1)* e as *ATP Binding Cassete Subfamily G Member 5 (ABCG5)* e *ATP Binding Cassete Subfamily G Member 8 (ABCG8)*, responsáveis pela exportação do mesmo, do lúmen intestinal para o enterócito, e deste para o intestino e/ou para os canais biliares⁴. Tal como NPC1L1, ABCG5 e ABCG8 expressam-se quase exclusivamente na membrana apical dos enterócitos no intestino e hepatócitos no fígado¹³. São fundamentais para a migração do colesterol do lúmen intestinal para o enterócito e deste para o intestino e/ou para os canais

bilíares. A NPC1L1 é responsável pelo transporte do colesterol do lúmen intestinal para o enterócito, enquanto que a ABCG5 e ABCG8 são responsáveis pela excreção do colesterol do enterócito de volta para o lúmen intestinal. Este mecanismo permite o transporte dos esteroides intracelulares para o lúmen intestinal e a sua excreção fecal. Outro passo fundamental na regulação da absorção de colesterol envolve duas enzimas localizadas na membrana do retículo endoplasmático acetilCoA acetiltransferase 1 (ACAT1) e acetilCoA acetiltransferase 2 (ACAT2), que catalisam a esterificação do colesterol, necessário para a entrada deste nos quilomicrons nascentes. A ACAT1 é expressa em vários tecidos, sendo a sua expressão muito baixa ao nível do intestino delgado. Por outro lado, a ACAT2 é restrita ao intestino delgado e fígado. A ACAT2 é altamente específica para o colesterol e é a enzima predominantemente responsável pela síntese de ésteres de colesterol e a sua subsequente secreção com lipoproteínas.¹²

Através dos mecanismos descritos, as gorduras da dieta são absorvidas no intestino delgado e, nos enterócitos, são hidrolisadas e reesterificadas de novo na forma de triglicerídeos para formar os quilomicrons que transportam os lípidos para os tecidos periféricos⁴.

Cada uma destas lipoproteínas nascentes tem uma molécula ApoB. A ApoB presente nos quilomicrons e sintetizada no intestino é a ApoB48. A capacidade única da ApoB48 de direcionar a formação e secreção de quilomicrons garante que o intestino seja perfeitamente adequado para o transporte de grandes quantidades de TG provenientes da alimentação para o sistema linfático¹⁴. O processo de formação e secreção das lipoproteínas contendo ApoB depende da atividade da proteína de transferência microssomal (MTP), que é uma proteína localizada no intestino delgado e no fígado com atividade de transferência de lípidos, essencial para a formação das lipoproteínas com ApoB^{15; 16}.

Os quilomicrons recém-sintetizadas são constituídos por ApoB48, ApoAIV, ésteres de colesterol, triglicerídeos e fosfolípidos. Na linfa e no sangue, os quilomicrons adquirem a ApoCI, a ApoCII, a ApoCIII e a ApoE. Através da ApoCII, os quilomicrons sofrem ação da enzima lipoproteína lipase (LPL), que promove a hidrólise dos triglicerídeos e a transferência dos fosfolípidos, do colesterol livre, da ApoCII e da ApoCIII para as HDL. Esta ação da LPL, efetua-se ao nível endotelial, permitindo a captação dos AGL pelo músculo, para produção energética, e pelo tecido adiposo, para armazenamento⁴.

Os quilomicrons parcialmente hidrolisados, designados por remanescentes, são enriquecidos em ésteres de colesterol e em ApoE, sendo removidos da circulação pelos hepatócitos, 12 a 14 horas depois da refeição⁴.

4.2 VLDL- Lipoproteína de muito baixa densidade

Como anteriormente mencionado, os quilomicrons transportam os lípidos provenientes da alimentação para os tecidos periféricos. Outras lipoproteínas ricas em triglicerídeos, as lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), sintetizadas no fígado, são responsáveis pelo transporte dos lípidos endógenos.

Uma das principais funções do fígado é sintetizar VLDL e este processo depende principalmente da disponibilidade de triglicerídeos. Existem principalmente 3 fontes que fornecem ácidos gordos livres para o fígado: ácidos gordos livres dos adipócitos; quilomicrons remanescentes e o intestino através da veia porta, que posteriormente serão necessários para a síntese de triglicerídeos no fígado. A maioria dos triglicerídeos sintetizados no fígado são utilizados para a síntese das VLDL. Os fosfolípidos essenciais para a síntese das VLDL são também sintetizados no fígado¹⁷.

Na presença da MTP, com atividade de transferência de lípidos, e dos lípidos necessários, a ApoB100 é sintetizada no retículo endoplasmático, tendo como resultado a síntese das VLDL. No plasma a lipoproteína lipase promove a hidrólise das VLDL em LDL¹⁸. As VLDL são sintetizadas nos hepatócitos e transferem os triglicerídeos e os ésteres do colesterol para os tecidos periféricos, especialmente músculos e tecido adiposo⁸. Estas vão aumentando o seu conteúdo em colesterol através da hidrólise dos triglicerídeos e através da troca de triglicerídeos por colesterol com as HDL circulantes pela proteína de transferência de éster de colesterol (CETP)^{4, 8}. Desta forma, vão se tornando cada vez mais pequenas e densas transformando-se nas IDL (lipoproteína de densidade intermédia). Os recetores das VLDL são expressos no coração, no músculo, no tecido adiposo e no cérebro⁴.

4.3 LDL- Lipoproteína de baixa densidade

As lipoproteínas LDL, produto final da hidrólise das VLDL e das IDL, são as lipoproteínas mais ricas em colesterol e desempenham um papel crucial no desenvolvimento de DCV. As LDL são potencialmente mais aterogénicas e são mais abundantes nas dislipidemias. A ApoB100 é a principal apoproteína presente nas LDL, sendo que cada LDL apenas contém uma (Tabela 3). As LDL são ricas em ésteres do colesterol e podem ser absorvidas pelo fígado e tecidos periféricos através das interações entre ApoB100 e o r-LDL. O r-LDL é expresso nas células do fígado e em outros tecidos, de modo que cerca de 70% das LDL circulantes são transferidas para o fígado e 30% para outros tecidos. A LDL circulante é a principal fonte de colesterol nas células da parede vascular e o seu aumento está diretamente relacionado com a incidência de aterosclerose e DCV⁸. O tamanho, a densidade e a composição das LDL

depende das atividades da LPL e da CETP. Durante este processo vão se enriquecendo em ApoE que, tal como a ApoB100, possui uma grande afinidade para o r-LDL.

A remoção das LDL da corrente sanguínea para as células é feita fundamentalmente através dos r-LDL, presentes maioritariamente nos hepatócitos e enterócitos. Após a ligação das LDL aos seus recetores na membrana plasmática, o complexo sofre endocitose e a LDL é degradada, ocorrendo assim a libertação e consequente reciclagem do r-LDL para a superfície das células¹⁹.

4.4 Lp(a)- Lipoproteína (a)

A lipoproteína(a) [Lp(a)] é uma partícula semelhante à lipoproteína de baixa densidade (LDL) sintetizada pelo fígado²⁰. No entanto, a Lp(a) difere do c-LDL uma vez que inclui uma glicoproteína característica adicional, a apolipoproteína(a), que está ligada covalentemente à ApoB100, por uma ligação dissulfureto.

A sua semelhança estrutural com o plasminogénio confere-lhe um efeito pró-coagulante e pró-aterogénico⁴. Mesmo em indivíduos com elevadas concentrações de lipoproteína(a), a quantidade de colesterol pró-aterogénico transportado pela lipoproteína(a) geralmente é consideravelmente menor do que aquela transportada pela LDL²¹. A clearance da lipoproteína(a) será fundamentalmente ao nível hepático apesar de não se conhecer o principal recetor desta proteína²². A concentração da Lp(a) no plasma é principalmente determinada pelo gene LPA. Polimorfismos neste gene condicionadores de maiores níveis de Lp(a) associam-se a um maior risco de doença cardíaca coronária²³.

4.5 HDL – Lipoproteína de elevada densidade

O colesterol da lipoproteína de elevada densidade tem sido tradicionalmente considerado “o bom colesterol”, dado que níveis plasmáticos de HDL estão fortemente associados a um baixo risco de doença cardiovascular aterosclerótica, e porque as HDL estão envolvidas no transporte reverso do colesterol^{24; 25}. O transporte reverso do colesterol é o transporte do colesterol das células periféricas, incluindo macrófagos na parede arterial, de volta para o fígado para posterior metabolismo e excreção. O c-HDL tem propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias: pode inibir a oxidação das LDL e a expressão de moléculas de adesão. Adicionalmente possui propriedades anti trombóticas, pode melhorar a função endotelial, promover a reparação das células endoteliais e promover a angiogénese^{26; 27}. Além disso, a HDL contém vitaminas lipossolúveis e antioxidantes²⁶.

As lipoproteínas HDL são constituídas aproximadamente por 50% lípidos, nomeadamente fosfolípidos, colesterol, ésteres de colesterol e triglicerídeos, e 50% proteínas, nomeadamente apo A-I e apo A-II^{26; 28}. A Apo-AI constitui cerca de 70% da componente proteica (a Apo AII é a segunda mais abundante), é sintetizada ao nível do fígado e do intestino e entra na circulação como uma partícula sem lípidos. Existem também uma variedade mais pequena, mas metabolicamente importante de apoproteínas na HDL designadas por apo E e apo C (C-I, C-II, e C-III) ^{26; 27}. As várias subclasses de HDL diferem no seu conteúdo de triglicerídeos, apolipoproteínas ApoAI e ApoAII e enzimas e proteínas de transferência lipídica ²⁶.

5. Risco Cardiovascular (RCV)

O risco cardiovascular representa a probabilidade de um indivíduo desenvolver um evento cardiovascular aterosclerótico num determinado período de tempo, e expressa o efeito combinado de um número de fatores de risco sobre o risco estimado. Todas as diretrizes atuais sobre prevenção de DCV na prática clínica recomendam a avaliação do risco total de DCV. A prevenção da DCV numa determinada pessoa deve estar relacionada com os seus riscos CV totais: quanto maior for o risco maior deve ser a intensidade da abordagem⁵.

5.1 Fatores de risco cardiovascular

Dado que as DCV são as que mais mortes causam quer a nível mundial, quer em Portugal, é importante eliminar, ou pelo menos minimizar, os fatores de risco a ela subjacentes. Existem 2 tipos de fatores de risco: modificáveis e não modificáveis. Os fatores de risco modificáveis estão relacionados com o estilo de vida, sendo possível alterá-los, tais como hábitos tabágicos, ausência de atividade física e a dieta. A presença de doenças tais como hipertensão arterial, diabetes *mellitus* tipo 2 e dislipidemia também são considerados modificáveis através do seu tratamento adequado, enquanto, os fatores de risco não modificáveis incluem aqueles que não são possíveis de alterar tais como a idade avançada, o sexo masculino, o feminino após a menopausa e a genética.

Existem muitas limitações aos fatores de risco tradicionais e à sua capacidade de estimar de forma abrangente o risco de uma pessoa para DCV. Por exemplo, o índice de massa corporal (IMC) é frequentemente usado como um meio para identificar obesidade; no entanto, não é uma métrica ideal em pessoas de raças e etnias sub-representadas, como é o caso dos indivíduos asiáticos^{29; 30}. Até à data, os modelos de avaliação de risco não têm em consideração os fatores de risco específicos do sexo: fatores relacionados com a gravidez (pré-eclâmpsia,

diabetes gestacional ou hipertensão, parto prematuro), história do ciclo menstrual (idade no início da menarca e menopausa), medicamentos (contraceção, terapêutica hormonal) e condições médicas (síndrome do ovário poliquístico, doenças autoimunes e história de certas quimioterapias ou radioterapia). As condições de saúde mental são um fator de risco adicional não tradicional que têm um efeito significativo na saúde cardiovascular^{30; 31}.

5.2 Avaliação do risco cardiovascular

A estimativa do risco cardiovascular global tem sido recomendada desde a primeira edição das *guidelines* europeias para a prevenção cardiovascular na prática clínica. Estão disponíveis muitos sistemas de avaliação de risco que foram exaustivamente revistos⁵.

Desde 2003 que o algoritmo recomendado pela Sociedade Europeia de Cardiologia para a estimativa do risco cardiovascular global é o SCORE³².

As tabelas de estimativa de risco a dez anos de morte por doença cardiovascular do SCORE são para utilizar em pessoas sem doença cardiovascular documentada, sem diabetes (tipos 1 e 2), doença renal crónica, hipercolesterolemia familiar, ou níveis muito elevados de fatores de risco isolados. Estas pessoas já são consideradas de elevado risco e, portanto, necessitam de uma gestão intensiva dos fatores de risco⁵.

Nos países que não tem funções de risco cardiovascular derivadas especificamente das suas populações, podem ser utilizadas as tabelas SCORE de alto risco ou de baixo risco, de acordo com a mortalidade por DCV. Portugal, é desde o início, considerado um país de baixo risco⁵.

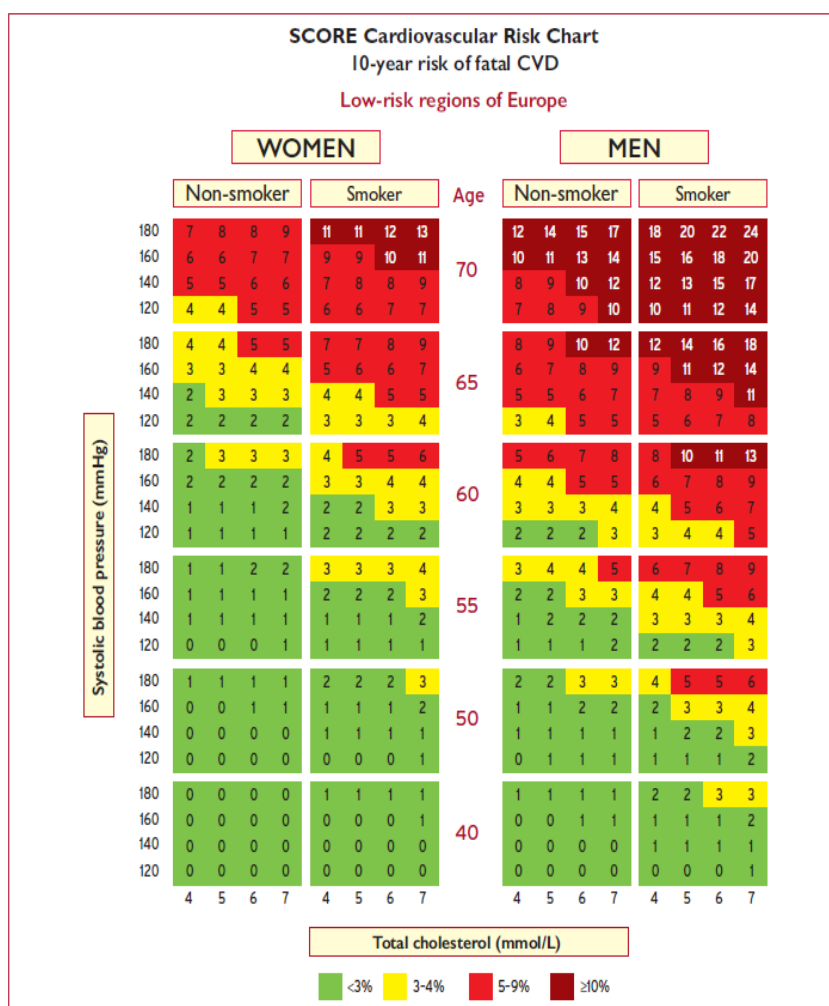


Figura 1 – Systematic Coronary Risk Estimation (SCORE) para populações europeias de baixo risco cardiovascular – risco de DCV fatal a dez anos. Adaptado de 2019 ESC/EAS Guidelines on Dyslipidemias. ⁵

5.3 Valores de Referência dos níveis de Colesterol

Em adultos saudáveis, a hipercolesterolemia é definida pela presença de um colesterol total (CT) ≥ 200 mg/dL e/ou por colesterol LDL ≥ 130 mg/dL. Os alvos terapêuticos do colesterol total (CT) e do c-LDL a obter dependem dos níveis de risco cardiovascular (CV) total (SCORE). Quando o risco CV é baixo a moderado (SCORE $< 5\%$) o CT deve ser < 190 mg/dl e o c-LDL < 115 mg/dl. Quando o risco CV é alto (SCORE $\geq 5\%$ a $< 10\%$), o c-LDL deve ser < 100 mg/dl e deve ser < 70 mg/dl se o RCV for muito alto (inclui diabetes, insuficiência renal grave ou SCORE $\geq 0\%$)³³.

6. Hipercolesterolemia como fator de risco cardiovascular

Níveis elevados de colesterol total e colesterol LDL constituem fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

Está demonstrado que, independentemente da terapêutica instituída, uma redução de 1 mmol/l (39 mg/dl) do c-LDL está associada a uma redução do risco relativo de eventos cardiovasculares graves de aproximadamente 19%. Numa metanálise, este benefício mostrou-se consistente independentemente do grau de risco cardiovascular, do c-LDL de base e da presença ou não de doença renal e diabetes numa população de 320 000 doentes³⁴.

7. Terapêuticas utilizadas na dislipidemia

O tratamento da dislipidemia requer uma estratégia abrangente para controlar os níveis de lípidos e, mais importante, reduzir os eventos cardiovasculares. As alterações do estilo de vida são a primeira linha de tratamento; não apenas as que promovem a correção do distúrbio do metabolismo lipídico, mas também aquelas que contribuem para uma melhoria dos fatores de risco cardiometabólicos e para a redução da doença cardiovascular. Devem ser incentivadas mesmo quando existe a necessidade de instituir uma terapêutica farmacológica.

O tratamento das dislipidemias, nomeadamente da hipercolesterolemia deve integrar a adoção de medidas higiénicas de vida incluindo dieta variada, nutricionalmente equilibrada, prática regular e continuada de exercício físico, normalização ponderal, etc. (retirado do prontuário terapêutico). Recomenda-se a adoção de uma dieta variada, nutricionalmente equilibrada, rica em legumes, leguminosas, verduras e frutas e pobre em gorduras (totais e saturadas). Recomenda-se a prática regular e continuada de exercício físico, 30 a 60 minutos, quatro a sete dias por semana e o controlo e a manutenção do peso normal (índice de massa corporal entre 18,5 e 25 kg/m² e perímetro da cintura inferior a 94 cm, no homem, e inferior a 80 cm na mulher). Adicionalmente, é importante a restrição do consumo excessivo de álcool, a diminuição do consumo de sal e a cessação do consumo de tabaco³⁵.

As medidas não farmacológicas, na maioria das vezes, não são suficientes para que se atinjam os valores desejados de colesterol total, sendo necessário associar-se medidas farmacológicas. Atualmente, encontra-se disponível uma grande variedade de terapias medicamentosas para o tratamento da hipercolesterolemia.

7.1. Estatinas

As estatinas são os fármacos hipolipemiantes, seguros e bem tolerados, mais utilizados como modificadores do perfil lipídico. Em Portugal, são comercializadas sete estatinas que apesar de diferirem entre si nas características farmacocinéticas, têm em comum o facto de inibirem a produção hepática de colesterol LDL (c-LDL) e daí terem o benefício na redução do risco cardiovascular. De acordo com a percentagem de redução do c-LDL, podemos considerar que existem estatinas de baixa, média e alta potência. As estatinas reduzem a síntese hepática de colesterol através da competição com a enzima hidroximetilglutaril-CoA (HMG-CoA), provocando a sua inibição seletiva e reversível. Esta enzima é necessária para a síntese do mevalonato, que é o passo inicial e fundamental para a biossíntese do colesterol. Adicionalmente levam ao aumento da expressão dos recetores LDL responsáveis pelo uptake do colesterol. Adicionalmente, as estatinas causam pequenas reduções nos níveis de triglicéridos e pequenos aumentos na concentração da lipoproteína de alta densidade (HDL).

Os efeitos das estatinas sobre a redução dos níveis de c-LDL são amplamente conhecidos. No entanto, os seus efeitos benéficos não estão apenas centrados na redução do colesterol plasmático. Apresentam adicionalmente efeitos pleiotrópicos, independentes da ação hipolipemiante e incluem melhoria da disfunção endotelial, efeitos antioxidantes, propriedades anti-inflamatórias, antiproliferativas, ação antitrombótica e estabilização de placas ateroscleróticas, entre outras^{36; 37}.

As estatinas são a primeira linha terapêutica na abordagem da dislipidemia em doentes de elevado risco cardiovascular. São relativamente bem toleradas, mas os sintomas musculares associados às estatinas (SAMS) contribuem significativamente para a elevada taxa de descontinuação da terapêutica. A descontinuação da terapêutica está associada a um aumento dos eventos cardiovasculares³⁸.

7.2. Agente sequestradores de ácidos biliares

Antes do aparecimento das estatinas, os sequestradores de ácidos biliares, vulgarmente conhecidos como resinas, eram utilizados essencialmente no tratamento da hipercolesterolemia. São dos fármacos hipolipemiantes mais antigos e também dos mais seguros. No entanto, mostram-se menos potentes do que as classes disponíveis e nem sempre são bem tolerados.

Os ácidos biliares são sintetizados no fígado a partir do colesterol e libertados no lúmen intestinal. Como os sequestradores de ácidos biliares não são absorvidos sistemicamente ou alterados por enzimas digestivas, os efeitos clínicos benéficos são indiretos. O colestipol, a

colestiramina e o colessevelam ligam-se aos ácidos biliares formando um complexo insolúvel, resina-ácido biliar, não permitindo que entrem na corrente sanguínea. Com o objetivo de manter as reservas de ácidos biliares, o fígado, sintetiza mais ácidos biliares a partir das reservas hepáticas de colesterol. Este aumento do catabolismo do colesterol leva a um aumento da atividade dos recetores LDL, o que se traduz numa redução dos níveis de c-LDL em circulação^{5: 39}.

Os principais efeitos secundários são os sintomas gastrointestinais, nomeadamente obstipação, flatulência, náuseas, vômitos, anorexia e dispepsia⁵.

7.3. Inibidores da absorção do colesterol

A ezetimiba inibe a absorção intestinal de colesterol dietético e biliar ao nível intestinal, sem afetar a absorção de nutrientes lipossolúveis, através da interação seletiva com o transportador NPC1L1. A ezetimiba fixa-se na bordadura em escova do intestino delgado e inibe a absorção de colesterol, conduzindo a uma diminuição do aporte de colesterol intestinal para o fígado. Em resposta a esta quantidade reduzida de colesterol, o fígado reage regulando positivamente a expressão de recetores LDL, que por sua vez leva ao aumento da depuração de LDL^{40; 41; 42}.

Após a administração oral, a ezetimiba é rapidamente absorvida e extensamente metabolizada na sua forma farmacologicamente ativa (ezetimiba-glucoronida), atingindo-se a máxima concentração entre uma a duas horas após a administração. Após ser metabolizada no intestino e no fígado, a ezetimiba é excretada na bÍlis de volta para o lúmen intestinal, onde pode inibir novamente a proteína NPC1L1. Esta reciclagem entero-hepática permite que a ezetimiba tenha uma semivida longa entre vinte e duas a vinte e quatro horas⁴³.

A ezetimiba possui um mecanismo de ação distinto das estatinas, podendo ser usado em simultâneo, possibilitando efeitos mais acentuados e até mesmo a utilização de doses inferiores das estatinas. A ezetimiba é um dos poucos fármacos hipolipemiantes que leva a uma redução adicional do risco CV quando associados a estatinas, podendo esta redução ser justificada pela existência de efeitos pleiotrópicos^{44; 45}.

A segurança da ezetimiba, quer em monoterapia, quer em combinação com outros fármacos hipolipemiantes, como as estatinas, está bem documentada, sendo raros os efeitos adversos descritos⁵.

A ezetimiba está recomendada nas várias *guidelines* nacionais e internacionais, como terapêutica de combinação com estatinas, quando o objetivo terapêutico não é atingido com a dose máxima tolerada de estatinas ou quando há intolerância às mesmas⁵.

7.4. Ácido nicotínico

O ácido nicotínico, também designado por niacina ou vitamina B3, atua de forma a diminuir o influxo de ácidos gordos para o fígado, que por sua vez leva a uma diminuição da síntese de LDL e a um aumento dos níveis de HDL, parcialmente por diminuição do catabolismo destas partículas, mas sobretudo por um aumento da estimulação da produção hepática de Apo A1⁴⁶.

O conceito de que o ácido nicotínico pode afetar a DCV (através da modificação lipídica) foi baseado em evidências epidemiológicas que remontam ao *Framingham Heart Study*, que identificou uma relação inversa entre os níveis c-HDL e a incidência de DCV⁴⁶. No entanto, os esforços para aumentar terapêuticamente os níveis de c-HDL com niacina não demonstraram uma redução nos eventos de DCV quanto comparados com o placebo⁴⁷.

A niacina é o único tratamento aprovado para a redução da Lp(a), atuando silenciando a expressão do gene apo(a) nos hepatócitos. Este efeito é dose dependente e leva a uma redução de 25% a 38% nos níveis de Lp(a) quando a niacina é administrada numa dose diária de 2 a 4g, respetivamente. No entanto, a niacina ainda não mostrou qualquer efeito na redução das DCV⁴⁸.

7.5. Fibratos

Os fibratos são agonistas dos recetores α ativados por proliferador de peroxissoma (PPAR- α), recetores nucleares envolvidos em processos de transcrição e em várias etapas do metabolismo dos lípidos e lipoproteínas⁵.

Esta classe farmacológica possibilita uma relevante redução de triglicerídeos, de aproximadamente 30-50%, estando esta diminuição relacionada com o valor basal de triglicerídeos e com a potência do fármaco utilizado. Associadamente, permitem a subida da concentração do c-HDL, de aproximadamente 25%. A concentração de c-LDL não é particularmente diminuída com este grupo de fármacos, no entanto tem sido demonstrada uma modificação qualitativa destas lipoproteínas, passando a um formato de maiores dimensões, menos sensíveis à oxidação e com menor potencial de aterogénese^{5; 49}.

7.6. Inibidores da PCSK9

Os inibidores da PCSK9 são anticorpos monoclonais que inibem a pró-proteína convertase subtilisina quexina tipo 9 (PCSK9), envolvida na degradação dos recetores LDL. O bloqueio da sua ação permite um aumento do número de r-LDL na superfície do hepatócito e, assim, uma redução dos valores plasmáticos de c-LDL^{5; 50; 51}.

A PCSK9 é um alvo terapêutico muito promissor e, atualmente, estão em estudo várias terapêuticas que têm como alvo o bloqueio da atividade desta molécula. Foram desenvolvidos três anticorpos monoclonais que atuam na PCSK9, designados por evolocumab, alirocumab e bococizumab, e inclisiran, um inibidor da síntese de PCSK9 no fígado. Ao contrário do evolocumab e alirocumab, que são anticorpos monoclonais, bococizumab é um anticorpo humanizado⁵².

Em estudos clínicos, alirocumab e evolocumab, isoladamente ou em combinação com estatinas, e/ou outras terapias hipolipemiantes, demonstraram significativamente reduzir os níveis de c-LDL em média em 60%, dependendo da dose. A eficácia parece ser amplamente independente de qualquer terapia de base⁵.

Os anticorpos monoclonais (mAbs) anti-PCSK9 são injetados por via subcutânea, em semanas alternadas ou uma vez por mês, em doses diferentes, dependendo do agente utilizado. Entre os efeitos secundários mais frequentemente notificados estão a comichão no local da injeção e sintomas gripais^{5;53}.

Um problema potencial do tratamento de anticorpos a longo prazo é a ocorrência de autoanticorpos. Evolocumab e alirocumab são anticorpos totalmente humanos e, portanto, assim sendo é pouco provável a ocorrência de autoanticorpos^{5;54}.

Estes fármacos são considerados seguros e bem tolerados, podendo estar associados a outros fármacos tais como as estatinas. Constituem uma nova estratégia terapêutica para a redução do c-LDL em adição à terapia com estatinas para indivíduos que não tenham atingido valores ótimos de perfil lipídico⁵¹.

8. Bergamota (*Citrus bergamia* Risso & Poiteau) e seus efeitos na hipercolesterolemia

8.1. Uso de plantas medicinais no controlo da hipercolesterolemia

No tratamento da hipercolesterolemia, além de aconselhar uma dieta saudável, pode ser útil recomendar suplementos alimentares que possuam na sua constituição plantas medicinais com propriedades redutoras do colesterol⁵⁵. Nos últimos anos, tem sido investigada a utilização de substâncias derivadas de extratos naturais que demonstraram ter a capacidade de reduzir os níveis de lípidos circulantes⁵⁶.

De acordo com a Direção Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV) e o Decreto-Lei nº. 118/2015, os suplementos alimentares são “géneros alimentícios que se destinam a complementar ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de nutriente ou outras substâncias com efeito nutricional ou fisiológico,

comercializadas em forma doseada e que se destinam a ser tomados em unidades de medidas de quantidade reduzida”⁵⁷. Os suplementos alimentares são substâncias que incorporam frequentemente extratos produzidos a partir dos alimentos, de substâncias sintetizadas ou de vegetais, que nas quantidades adequadas proporcionam benefícios para a saúde e auxiliam na prevenção e tratamento de doenças. Podem incluir vitaminas, enzimas, fibras, proteínas hidrolisadas, minerais, fitoquímicos, carotenoides ou probióticos. São compostos bioativos, concentrados, que podem ser administrados em forma de cápsulas, comprimidos, pós e xaropes⁵⁸.

A possibilidade de implementar um tratamento não farmacológico, com base na utilização de plantas medicinais, no tratamento da hipercolesterolemia está a receber cada vez mais atenção, sendo considerada uma ação preventiva importante quando se trata de uma hipercolesterolemia ligeira ou moderada, sem evidência de danos aos órgãos. Atingindo-se um estado mais avançado da doença, com evidência de danos nos órgãos, o principal tratamento baseia-se numa terapêutica farmacológica. Sendo este o caso, as estatinas estão na vanguarda para a sua gestão, mesmo que esta classe nem sempre seja bem tolerada. Muitos doentes são considerados resistentes às estatinas porque não conseguem atingir uma redução adequada nos níveis de colesterol LDL ou estão sujeitos a efeitos adversos, como por exemplo miopatia e aumento da atividade das enzimas hepáticas⁵⁹.

No entanto, com base na sua capacidade de reduzir o c-LDL, sem efeitos secundários, a utilização de plantas medicinais, com propriedades redutoras do colesterol, deve ser considerada:

- em indivíduos com níveis elevados de colesterol com risco cardiovascular global intermédio ou baixo, que não se qualificam para farmacoterapia;
- como suporte à terapia farmacológica em doentes de alto e muito alto risco que não conseguem atingir a meta de c-LDL com estatinas ou são intolerantes às estatinas⁵⁹.

Devido à possível resistência ligada à terapia com estatinas, o interesse tanto da investigação farmacêutica como de doentes que solicitam tratamentos complementares e/ou alternativos é crescente. Existem inúmeras plantas que têm sido associadas a este efeito. No entanto, neste trabalho optou-se por abordar a bergamota (*Citrus bergamia* Risso & Poiteau) uma vez que é uma planta cítrica rica em flavonóides, para a qual se tem encontrado evidências de que pode ter atividade hipocolesterolémica. Estudos epidemiológicos demonstraram que o consumo regular de alimentos ricos em fenóis está inversamente associado a doenças cardiovasculares^{56; 60}.

8.2. Bergamota (*Citrus bergamia* Risso & Poiteau)

A bergamota, nome comum do fruto *Citrus bergamia* Risso & Poiteau, é uma planta endêmica da região da Calábria, no sul de Itália, pertencente à família Rutaceae, subfamília Esperidea. Tem um perfil flavonoide e polifenólico único em termos de qualidade/quantidade. Devido às semelhanças estruturais, estes flavonoides competem com a enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coA redutase, responsável pela síntese do colesterol endógeno e pela consequente redução dos níveis lipídicos no sangue^{56; 61}.

As preparações obtidas de *Citrus bergamia* são o óleo essencial e o sumo da bergamota. O óleo essencial da bergamota está incluído nas farmacopeias oficiais de vários países. De acordo com a *Pharmacopea Ufficiale Italiana* (12ª Ed.), o óleo essencial é obtido por prensagem a frio do epicarpo e, em parte, do mesocarpo dos frutos frescos. O óleo essencial compreende uma percentagem de compostos voláteis (93-96% do total) e uma percentagem variável de compostos não voláteis (4-7% do total) contendo pigmentos, ceras, cumarinas e psoralenos (tais como bergapteno [5-metoxipsoraleno] e bergamotina [5-geraniloxipsoraleno]). Os compostos voláteis incluem monoterpenos, cerca de 25-53% de limoneno, e grandes quantidades de compostos oxigenados, tais como linalol (2-20%) e acetato de linalilo (15-40%). A qualidade e a quantidade da fração não volátil representam parâmetros importantes em termos de eficácia e segurança para a utilização do óleo essencial. Enquanto que as cumarinas e os psoralenos mostram bioatividades interessantes com possibilidades terapêuticas com, por exemplo, propriedades anti-inflamatórias, antianginosas e antiarrítmicas, as mesmas substâncias têm sido associadas a efeitos alergénicos e a doenças graves de pele devido à sua fotorreatividade. O resíduo não volátil contém cerca de 0,2% de bergapteno (5-metoxipsoraleno), que é responsável pela fototoxicidade do óleo essencial da bergamota. Portanto, as indústrias extrativas preparam um óleo essencial sem bergapteno em conjunto com um óleo essencial privado da fração de hidrocarbonetos e de bergapteno, para perfumaria e cosméticos⁶².

Na medicina popular italiana, tem sido usado principalmente para a febre e doenças parasitárias, além de infeções na boca, pele, vias respiratórias e urinárias, infeções gonocócicas, leucorreia, prurida vaginal, amigdalite e dor de garganta. Devido às suas propriedades antissépticas e antibacterianas, o óleo essencial tem sido utilizado como um agente antimicrobiano para facilitar a cicatrização das feridas, e tem disso incluído em preparações utilizadas para o tratamento de distúrbios do trato respiratório superior e hiperidrose. Adicionalmente, a utilização do óleo essencial em medicamentos magistrais, artesanais e caseiros que foram úteis para a desinfeção da pele, bem como a sua utilização no auxílio da

cura de pequenas feridas, tem uma longa tradição na Itália. O óleo essencial da bergamota é amplamente utilizado na aromaterapia, e recentemente recebeu atenção na melhoria do humor e sintomas leves de distúrbios induzidos pelo stress. Foi demonstrado que a massagem de aromaterapia alivia os sintomas de ansiedade em doentes com cancro⁶³.

O sumo da bergamota, bem como a sua casca, tem atraído alguma atenção devido ao seu notável conteúdo de flavonoides. Contém diferentes classes de flavonoides (flavanonas e flavonas) que podem exercer efeitos benéficos para a saúde humana⁶². De facto, o sumo da bergamota está associado a propriedades hipolipémicas, hipoglicémicas, antioxidantes, anti-inflamatórias e anti tumorais. Os seguintes flavonóides foram identificados e quantificados no sumo da bergamota: neoeriocitrina, naringina e neohesperidina, C-glicosídeos (lucenina-2, vicenina-2, estelarina-2, lucenina 2-4'-metil éter, escoparina, orientina 4'-metil éter), O-glicosídeos de flavona (rhoifolina 4'-glucosídeo, crisoeriol 7-O-neohesperidosídeo-4'-glicosídeo, roifolina, crisoeriol 7-O-neohesperidosídeo e neodiosmina) e flavanona O-glicosídeos^{64; 65}.

Uma semelhança estrutural entre os flavonóides e o substrato natural da HMG-CoA redutase foi proposta, indicando assim que os flavonóides possuem propriedades semelhantes às estatinas⁶⁴. No estudo de Di Donna *et al.*, duas moléculas foram isoladas e identificadas como conjugados HMG de neohesperidina e naringina, nomeadamente a brutieridina e a melitidina. A brutieridina e a melitidina estão presentes no fruto em concentrações de aproximadamente 300-500 e 150-300 ppm, respetivamente, em função do seu estado de maturação. Estes compostos podem ser encontrados no sumo ou na casca e mesocarpo da bergamota⁶⁶.

Num outro estudo de Di Donna *et al.*, o objetivo foi investigar os efeitos hipocolesterolémicos da fração enriquecida com 3-hidroxi-3-metilglutaril flavonas (HMGF), extraídas do fruto da bergamota, em comparação com a sinvastatina, em modelos de rato. O HMGF e a sinvastatina reduziram os níveis de CT, TGs, VLDL e LDL, enquanto que um aumento dos níveis de HDL foi observado exclusivamente nos ratos tratados com HMGF. O HMGF não exibiu efeitos genotóxicos e foi citotóxico apenas em concentrações elevadas⁶⁷.

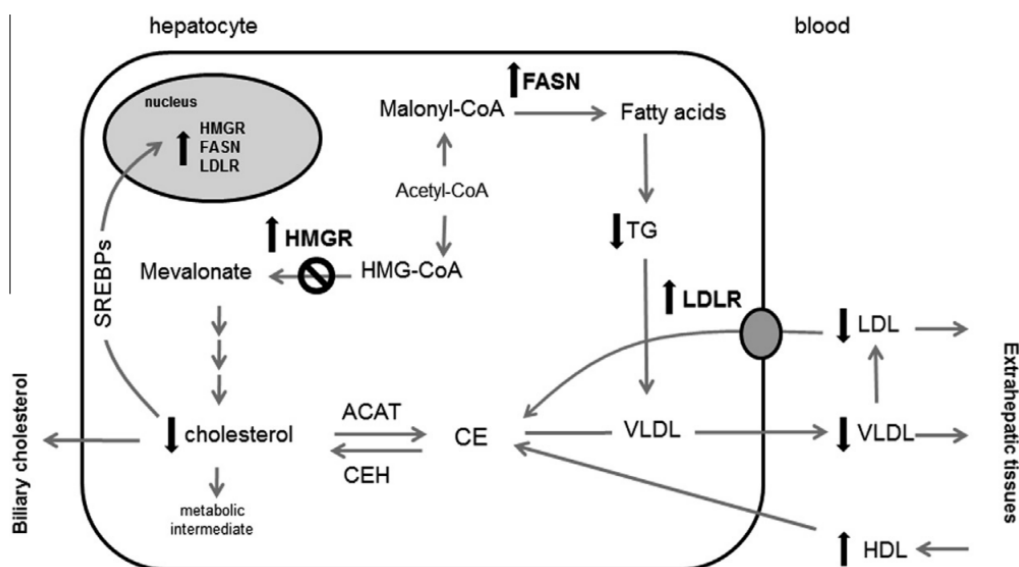


Figura 2 – Modelo representando os efeitos do HMGF no metabolismo lipídico induzido em hepatócitos de ratos (Di Donna *et al.*, 2014⁶⁷).

As setas pretas indicam os efeitos do HMGF sobre os níveis de genes, enzimas e metabolitos.

Ø indica inibição enzimática.

ACAT: Acil CoA colesterol aciltransferase; CE: éster de colesterol; CEH: colesterol éster hidrólase; FASN: ácido gordo sintase; HDL: lipoproteína de alta densidade; HMG-CoA: 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA; HMGR: 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA redutase; LDL: lipoproteína de baixa densidade; LDL-r: recetor da lipoproteína de baixa densidade; SREBPs: proteínas de ligação ao elemento de resposta a esterol; TG: triglicerídeos; VLDL: lipoproteína de muito baixa densidade.

Numa meta-análise, com o objetivo de comparar a eficácia de diferentes suplementos alimentares, em termos de redução do c-LDL e melhoria do perfil lipídico, foram incluídos 131 estudos, que envolveram 13 062 doentes. Dos 131 estudos incluídos na análise, 78 foram realizados na Ásia, 18 na América do Norte, 32 na Europa, 2 na Austrália, 1 na América do Sul e 1 na África. A duração do estudo variou entre 1 semana e 168 semanas, sendo que a medida de duração foram 13,9 semanas. A média de idade dos participantes do estudo foi de $47,0 \pm 10,9$ anos. De acordo com os resultados da meta-análise, a bergamota foi uma das abordagens mais eficazes em termos de redução do c-LDL e CT. Adicionalmente, a bergamota demonstrou uma redução significativa nos TG e um aumento moderado do c-HDL⁶⁸.

Atingir níveis ideais de lipoproteínas é um dos objetivos para reduzir o risco cardiovascular⁶⁸.

Devido à intolerância às estatinas e à crescente desinformação sobre os efeitos secundários das estatinas, muitos doentes insistem em mudar a sua medicação para um suplemento alimentar. Independentemente da intolerância às estatinas que afeta cerca de 10% dos doentes tratados com estatinas, presume-se que cerca de 5-10% dos doentes não estão dispostos a usar terapia com estatinas. Isto levanta a questão sobre o potencial de redução do colesterol dos suplementos alimentares⁶⁸.

Suplementos alimentares com valores de p mais elevados indicam uma maior probabilidade de melhor eficácia em termos de redução de c-LDL, CT e TG e aumento do c-HDL. A bergamota, em comparação com os restantes suplementos alimentares, teve os valores de p mais elevados, o que sugere uma maior eficácia na redução do c-LDL, CT e TG. No entanto, a credibilidade da evidência da sua eficácia na redução do c-LDL foi classificada como baixa⁶⁸.

O extrato de bergamota contém polifenóis com vários mecanismos de ação, incluindo neoeritrina, naringina, rutina, neodesmina, roifolina, poncirina e melitidina, que inibem a oxidação do c-LDL, ativam a adenosina-monofosfato-quinase e mais importante, inibição *statin-like* da HMG-CoA redutase. Este mecanismo de ação explica o efeito da redução do c-LDL, CT e TG e o aumento significativo do c-HDL. No entanto, mais estudos são necessários para avaliar a eficácia da bergamota⁶⁸.

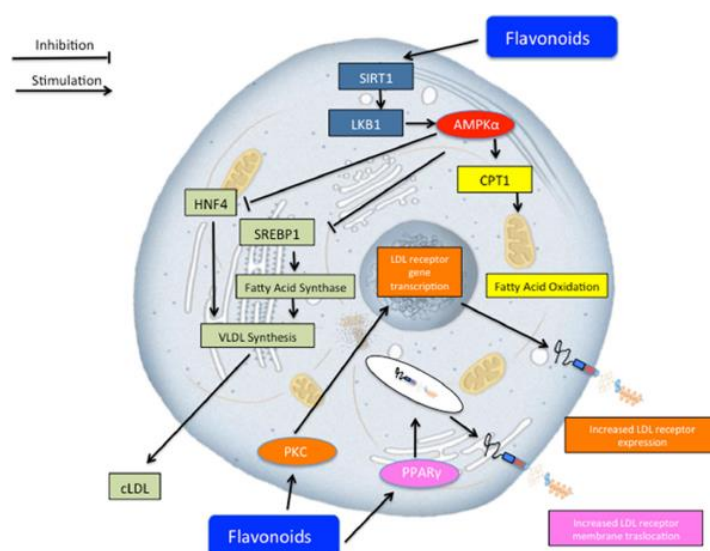


Figura 3 – Representação esquemática do potencial efeito hipolipidémico do Bergavit® (constituído por 150 mg de flavonóides, 16% neoeritrina, 47% neohesperidina e 37% naringina). (Retirado de Toth et al., 2015⁶⁹)

Vários mecanismos podem contribuir para a regulação da homeostase lipídica. Os flavonóides podem levar a um aumento do consumo de lípidos através da oxidação mitocondrial e, ao mesmo tempo, podem diminuir a síntese das VLDL. Outros potenciais mecanismos incluem o aumento da transcrição do gene do r-LDL, através da ativação da proteína quinase C (PKC) e aumento da translocação membranar desse recetor através da ativação de recetores gama ativados por proliferador do peroxissoma (PPAR-γ)⁶⁹.

Na **Tabela 4** apresentam-se os estudos clínicos que avaliaram a eficácia e segurança da bergamota (*Citrus bergamia* Risso & Poiteau).

Tabela 4 – Estudos Clínicos

Estudo	Indicação	Indivíduos	Tratamento	Resultados
Mollace et al., 2011 ⁷⁰	Hiperlipidemia, associada ou não, com hiperglicemia	237 indivíduos com hipercolesterolemia divididos em três grupos: <u>Grupo A:</u> 104 indivíduos com hipercolesterolemia. <u>Grupo B:</u> 42 indivíduos com hiperlipidemia (hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia). <u>Grupo C:</u> 59 indivíduos com hiperlipidemia mista e hiperglicemia. Idade não reportada	Cada grupo foi dividido em três subgrupos tratados por via oral durante 30 dias. O primeiro conjunto de subgrupos recebeu uma fração polifenólica de sumo de bergamota (BPF) (500 mg/dia; A1, B1 e C1). O segundo conjunto recebeu 1000 mg/dia de BPF (A2, B2 e C2). O terceiro conjunto recebeu placebo (APL, BPL e CPL). O último grupo “D” compreendeu 32 indivíduos que suspenderam a terapia com sinvastatina devido a dores musculares e elevação significativa da creatina fosfoquinase. (CPK). Estes doentes receberam uma dose de 1500 mg/dia de BPF após um período <i>washout</i> de 60 dias. Os indivíduos foram observados a cada 7 dias durante o estudo, e a adesão à terapêutica foi monitorizada. Efeitos adversos não reportados	O BPF reduziu o colesterol total, c-LDL e triglicerídeos, um aumento do c-HDL e produziu uma diminuição significativa dos níveis de glicose no sangue. A ação direta do BPF na atividade da HMG-CoA redutase é sugerida por uma redução significativa do mevalonato na urina dos doentes tratados com BPF.
Giozzi et al., 2013 ⁷¹	Hiperlipidemia mista, tratada ou não, com rosuvastatina	77 indivíduos com hipercolesterolemia mista (c-LDL >160 mg/dL e triglicerídeos >225 mg/dL) Idade não reportada	Os indivíduos foram aleatoriamente distribuídos por cinco grupos: - um grupo controle, que recebeu placebo (n=15); - dois grupos controle, que receberam rosuvastatina (10 e 20 mg/dia durante 30 dias; n=16 para cada grupo); - um grupo, que recebeu BPF (1000 mg/dia durante 30 dias; n=15); - um grupo que recebeu BPF (1000 mg/dia) e rosuvastatina (10 mg/dia) (durante 30 dias; n=15).	O BPF levou a uma redução significativa nos níveis de colesterol total, c-LDL e triglicerídeos, e a um aumento nos níveis de c-HDL. BPF (1000 mg) + rosuvastatina (10 mg) levou a um aumento do efeito hipolipemiante da rosuvastatina. A excreção urinária de ácido mevalônico foi reduzida pelo BPF (1000 mg) em comparação com o placebo.

Estudo	Indicação	Indivíduos	Tratamento	Resultados
			Efeitos adversos não reportados	
Giozzi et al., 2014	Efeito nos parâmetros cardiometabólicos em indivíduos com doença hepática gordurosa não alcoólica e síndrome metabólica	107 indivíduos (64 homens e 43 mulheres) com doença hepática gordurosa não alcoólica e síndrome metabólica. Idade média: 56 ±12 anos País: Itália	Todos os indivíduos receberam diariamente BPF 650 mg duas vezes ao dia, antes das refeições, durante 120 dias consecutivos. Alíquotas de 650 mg de pós de BPF foram encapsuladas juntamente com 100 mg de oleuropeína 20% e 50 mg de ácido ascórbico em cápsulas de gelatina. Foram utilizados comprimidos contendo 1000 mg de maltodextrina e 50 mg de ácido ascórbico como placebo. Os principais flavonóides identificados em 38% do BPF foram neoeriocitrina (370 ppm), naringina (520 ppm) e neohesperidina (310 ppm). Efeitos adversos não reportados	Melhoria do perfil sérico lipêmico e glicêmico e redução substancial de esteatose hepática.
Toth et al., 2015 ⁶⁹	Efeito nos parâmetros cardiometabólicos: lípidos no plasma, lipoproteínas aterogênicas e aterosclerose subclínica em indivíduos com hipercolesterolemia moderada.	80 indivíduos (42 homens e 38 mulheres) com hipercolesterolemia moderada (c-LDL entre 160 e 190 mg/dL). Idade média: 55 ±13 anos. Sem grupo controle.	Todos os indivíduos receberam diariamente um extrato flavonoide derivado da bergamota (Bergavit®), durante 6 meses, contendo 150 mg de flavonóides, com 16% de neoeriocitrina, 47% de neohesperidina e 37% de naringina. Bergavit® contém cerca de 28-30% de flavonóides (incluindo naringina, neoeriocitrina e neohesperidina). Efeitos adversos não reportados	Melhoria dos níveis plasmáticos de lípidos, com uma diminuição no CT, c-LDL e TG, e aumento do c-HDL.
Babish et al., 2016 ⁷²	Efeito nos parâmetros cardiometabólicos em indivíduos com fatores de risco cardiometabólicos moderados	- 11 indivíduos (3 homens e 8 mulheres) - 1 mulher de 70 anos com o perfil clínico, consistente com o diagnóstico de síndrome metabólica	- Os indivíduos receberam 2 cápsulas de F105, com o total de 500 mg do extrato de bergamota e 220 mg de uma mistura de fitocomplexos, ao longo de 12 semanas. - A mulher de 70 anos recebeu 720 mg da formulação F105, diariamente à noite, consistente com os	Em todos os indivíduos foi observada uma melhoria significativa no colesterol total, c-LDL, colesterol não HDL, colesterol/HDL e apolipoproteína B, após a toma de F105 durante 12 semanas.

Estudo	Indicação	Indivíduos	Tratamento	Resultados
			<p>indivíduos do estudo, ao longo de 12 semanas</p> <p>O extrato de fruta de bergamota desidratado utilizado para o estudo continha 30% de flavonóides da bergamota.</p> <p>Efeitos adversos não reportados</p>	
Campolongo <i>et al.</i> , 2016 ⁷³	Eficácia da terapia combinada de uma estatina e um suplemento alimentar em indivíduos com doença isquêmica cardíaca que não atingiram o objetivo terapêutico com 20 mg/dia de sinvastatina.	<p>Foram incluídos 64 indivíduos com doença cardíaca isquêmica que não tinham atingido a meta terapêutica sob tratamento com 20 mg de sinvastatina.</p> <p>Média de idade: 63 ± 13,5 anos</p>	<p>Os indivíduos foram randomizados em dois grupos:</p> <p>- <u>grupo A</u>: os indivíduos receberam 40 mg de sinvastatina por dia;</p> <p>- <u>grupo B</u>: os indivíduos receberam 20 mg de sinvastatina e dois comprimidos de um suplemento alimentar composto por 200 mg de extrato seco de sumo de bergamota, 120 mg de fitoesteróis, 80 mg de extrato de folha de alcachofra e 20 mg de vitamina C (cada comprimido).</p> <p>Efeitos adversos não reportados.</p>	<p>Melhoria dos níveis plasmáticos de lípidos, com uma diminuição no CT, c-LDL e TG, e aumento do c-HDL.</p> <p>A associação do suplemento alimentar composto por bergamota, alcachofra, fitoesteróis e vitamina C, com sinvastatina, administrada por via oral durante 3 meses permite a redução da dose diária de sinvastatina, ao mesmo tempo que permite a obtenção dos valores lipídicos alvo em indivíduos com doença cardíaca isquêmica.</p>
Bruno <i>et al.</i> , 2017 ⁷⁴	Efeitos nos parâmetros cardiometabólicos em indivíduos com síndrome metabólica e terapêutica com antipsicóticos de segunda geração.	<p>Foram incluídos 28 indivíduos (15 homens e 13 mulheres) com idades compreendidas entre 21 e 65 anos em tratamentos com antipsicóticos de segunda geração.</p> <p>A dose do antipsicótico permaneceu inalterada durante todo o estudo. Os indivíduos não receberam nenhum medicamento antidepressivo ou anticonvulsivante por um período de 2 meses antes do estudo. Não existiu grupo controlo.</p>	<p>Os indivíduos receberam uma dose diária de 500 mg de BPF durante 60 dias.</p> <p>Efeitos adversos não reportados.</p>	<p>9 indivíduos (37,5%) apresentaram uma redução do c-LDL >0, mas <50%, enquanto que 15 indivíduos (63,5%) não apresentaram nem redução nem aumento do c-LDL em comparação com o valor basal. Nenhum dos indivíduos apresentou uma redução do c-LDL ≥50%.</p> <p>O tratamento adjuvante com BPF na dose de 500 mg/dia administrada por 60 dias demonstrou ser pouco eficaz na redução dos parâmetros metabólicos na amostra do estudo.</p>

Análise dos estudos

Estudos *in vitro* sugeriram que os polifenóis, particularmente os flavonoides, como a melitidina e a brutieridina, em combinação com outros glicosídeos flavonoides, presentes na bergamota, são provavelmente responsáveis pelos efeitos hipolipemiantes desta fruta. Esta descoberta é fundamental, uma vez que, conhecendo-se os constituintes ativos é possível a padronização dos extratos e o estabelecimento de uma dose-resposta.

À exceção do estudo de Bruno *et al.*, os restantes estudos demonstram eficácia na utilização da bergamota. As doses de bergamota utilizadas variaram de 150 mg/dia no estudo de Toth *et al.*, a 1500 mg/dia como dose máxima no estudo de Mollace *et al.* De acordo com o estudo de Mollace *et al.*, a dose de 500 mg/dia foi eficaz na redução dos parâmetros lipídicos enquanto que no estudo de Bruno *et al.*, a dose de 500 mg/dia demonstrou ser pouco eficaz na redução dos parâmetros metabólicos na população de estudo, o que demonstra resultados contraditórios. É crucial notar que as características dos participantes são bastante diferentes entre os estudos, o que pode ter influenciado os resultados. De facto, todos os estudos apresentam uma pequena amostra de estudos e, portanto, estudos clínicos que demonstrem a eficácia da bergamota e que envolvam uma população de estudo maior são necessários. Relativamente à segurança, nenhum dos estudos reportou efeitos secundários, o que sugere que a bergamota é uma opção segura a ser utilizada em indivíduos com hipercolesterolemia. No entanto, dada a reduzida amostra de estudo, os dados de segurança são limitados. A segurança dos fitoterápicos é especialmente importante, pois na maioria das vezes estes produtos não são aconselhados por um profissional de saúde. Seria importante avaliar possíveis interações e contraindicações da utilização da bergamota.

Uma das principais observações é que a adição de bergamota a baixas doses de estatinas levou a uma melhoria do perfil lipídico semelhante à que poderia ser alcançada com doses mais elevadas, sugerindo um efeito sinérgico entre as estatinas e a bergamota. Apesar dos resultados parecem promissões, apenas dois estudos exploraram esta possibilidade. Gliozzi *et al.*, demonstrou que a adição de BPF a 10 mg de rosuvastatina levou a uma redução nos parâmetros lipídicos semelhante ao tratamento com 20 mg de rosuvastatina. Resultados semelhantes foram observados no estudo de Capolongo *et al.*, que demonstrou uma equivalente redução nos parâmetros lipídicos entre indivíduos que tomaram 20 mg de sinvastatina com bergamota e indivíduos que receberam 40 mg de sinvastatina.

De facto, existe um suplemento alimentar, comercializado em Portugal, que possui na sua constituição extrato de bergamota.

Arterin® Colesterol

Contém na sua constituição:

- Extrato de bergamota (200 mg)
- Fitoesteróis (120 mg)
- Extrato de Alcachofra (80 mg)
- Vitamina C (20 mg)

Este suplemento possui na sua constituição extrato de bergamota concentrado em flavonóides, os quais possuem atividade hipolipemiante. Seria importante se fossem mencionados especificamente quais são os flavonóides incluídos neste extrato. Adicionalmente possui na sua constituição fitoesteróis, para os quais já foi comprovada eficácia e segurança. De facto, a *European Atherosclerosis Society* recomenda a sua utilização numa dose até 2 g/dia em indivíduos com hipercolesterolemia com risco cardiovascular baixo, como adjuvante da terapia farmacológica em indivíduos com elevado risco cardiovascular intolerantes às estatinas, e em adultos e crianças (> 6 anos) como adjuvante de um estilo de vida saudável. No entanto, e de acordo com as informações do produto, o efeito benéfico na redução do colesterol é obtido com uma dose diária de 1,5 a 3g de esteróis vegetais; para manutenção de colesterol a dose mínima de esteróis vegetais recomendada é de 0,8g. De acordo com as indicações do produto, deve ser aconselhada a toma de 1 a 2 comprimidos por dia, o que equivale a 240 mg de fitoesteróis máximos diários, valor bastante inferior aos valores recomendados. Adicionalmente, possui também na sua constituição extrato de alcachofra, que segundo a OMS pode ser benéfico no tratamento adjuvante da hipercolesterolemia leve a moderada⁷⁵, e vitamina C que contribui para a formação de colagénio e normal funcionamento dos vasos sanguíneos.

Dado que possui na sua constituição 200 mg de extrato de flavonóides de bergamota, esta poderia ser uma opção válida, em termos de eficácia, a ser aconselhada, dependendo do indivíduo em causa. Uma vez que não existem evidência de segurança da sua utilização, por exemplo em grávidas, esta não seria uma situação em que seria benéfico aconselhar um suplemento com bergamota.

9. Conclusões

A doença cardiovascular é a principal causa de morte em Portugal, sendo a hipercolesterolemia o principal fator de risco para esta patologia. Apesar da relevância do colesterol para o normal funcionamento do organismo, a sua elevada concentração traz consigo graves consequências para a saúde. Existem disponíveis no mercado diversas opções para o tratamento da hipercolesterolemia. No entanto, devido aos inúmeros efeitos secundários que as terapêuticas farmacológicas apresentam, com especial foco nas estatinas dado ser a classe mais utilizada, a adesão à terapêutica torna-se um fator problemático para o adequado controlo dos níveis de colesterol. Devem ser consideradas terapêuticas alternativas/complementares às terapêuticas farmacológicas com o objetivo de alcançar os objetivos terapêuticos. O interesse pelas plantas medicinais e os seus potenciais benefícios tem aumentado, principalmente por serem bem aceites pela população, que os considera eficazes, sem efeitos adversos, sem interações e sem contraindicações. A realidade é que muitas das vezes existe pouca informação sobre eficácia, segurança, interações e contraindicações. O potencial terapêutico de inúmeras substâncias tem sido analisado e apresenta-se promissor para algumas delas.

No que concerne à bergamota (*Citrus bergamia* Risso & Poiteau), ainda são necessários mais estudos que confirmem a dose necessária para que se atinja o benefício máximo no metabolismo lipídico, assim como estudos, envolvendo uma população de estudo maior, que confirme a potencial ação sinérgica com a terapêutica com estatinas. Não se verificam efeitos adversos nos estudos clínicos referidos nesta monografia, no entanto, serão necessários mais estudos para confirmar a segurança.

Bibliografia

1. PROENÇA DA CUNHA, A. - **Aspetos históricos sobre plantas medicinais, constituintes ativos e fitoterapia** [Consult. 29 mai. 2023]. Disponível em: https://www.ppmac.org/sites/default/files/aspectos_historicos.pdf.
2. PIRILLO, Angela *et al.* - Global epidemiology of dyslipidaemias. **Nature Reviews Cardiology**. ISSN 1759-5002. 18:10 (2021) 689–700. doi: 10.1038/s41569-021-00541-4.
3. ABREU, Marta - **Avaliação do Impacto do Acompanhamento Farmacoterapêutico no Risco Cardiovascular** - Dissertação de Mestrado (2012) Disponível em: <https://estudogeral.uc.pt/bitstream/10316/26204/1/Marta%20Abreu.rosto.pdf>.
4. SOCIEDADE PORTUGUESA DE ATEROSCLEROSE - **Manual de Lípidos**. 1ª edição ed. Cultura Editora, 2021. ISBN 9789899039940.
5. MACH, François *et al.* - **2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk**. European Heart Journal. ISSN 0195-668X. 41:1 (2020) 111–188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
6. CREA, Filippo - **Targeting hypercholesterolaemia: challenges and opportunities**. European heart journal. ISSN 1522-9645. 44:25 (2023) 2263–2266. doi: 10.1093/eurheartj/ehad415.
7. CORTES, Victor - **Physiological and pathological implications of cholesterol**. Frontiers in Bioscience. ISSN 1093-9946. 19:3 (2014) 416. doi: 10.2741/4216.
8. KHOSRAVI, Mohsen; HOSSEINI-FARD, Reza; NAJAFI, Mohammad - **Circulating low density lipoprotein (LDL)**. Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation. ISSN 1868-1891. 35:2 (2018). doi: 10.1515/hmbci-2018-0024.
9. BHARGAVA, Shruti *et al.* - **Lipids and lipoproteins in cardiovascular diseases: a classification**. Trends in Endocrinology & Metabolism. ISSN 10432760. 33:6 (2022) 409–423. doi: 10.1016/j.tem.2022.02.001.
10. FEINGOLD, Kenneth R. - **Lipid and Lipoprotein Metabolism**. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. ISSN 08898529. 51:3 (2022) 437–458. doi: 10.1016/j.ecl.2022.02.008.
11. KERSTEN, Sander - **Physiological regulation of lipoprotein lipase**. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids. ISSN 13881981. 1841:7 (2014) 919–933. doi: 10.1016/j.bbalip.2014.03.013.

12. IQBAL, Jahangir; HUSSAIN, M. Mahmood - **Intestinal lipid absorption**. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism. ISSN 0193-1849. 296:6 (2009) E1183–E1194. doi: 10.1152/ajpendo.90899.2008.
13. BROWN, J. Mark; YU, Liqing - **Protein Mediators of Sterol Transport Across Intestinal Brush Border Membrane**. Em Sub-Cellular Biochemistry. Springer New York, 2010 Disponível em: http://link.springer.com/10.1007/978-90-481-8622-8_12>.v. 51. p.337380
14. LO, Chun-Min *et al.* - **Why does the gut choose apolipoprotein B48 but not B100 for chylomicron formation?** American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology. ISSN 0193-1857. 294:1 (2008) G344–G352. doi: 10.1152/ajpgi.00123.2007.
15. LIANG, Jun-Shan; GINSBERG, Henry N. - **Microsomal Triglyceride Transfer Protein Binding and Lipid Transfer Activities Are Independent of Each Other, but Both Are Required for Secretion of Apolipoprotein B Lipoproteins from Liver Cells**. Journal of Biological Chemistry. ISSN 00219258. 276:30 (2001) 28606–28612. doi: 10.1074/jbc.M100294200.
16. KO, Chih-Wei *et al.* - **Regulation of intestinal lipid metabolism: current concepts and relevance to disease**. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. ISSN 1759-5045. 17:3 (2020) 169–183. doi: 10.1038/s41575-019-0250-7.
17. TIWARI, Samata; SIDDIQI, Shadab A. - **Intracellular Trafficking and Secretion of VLDL**. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. ISSN 1079-5642. 32:5 (2012) 1079–1086. doi: 10.1161/ATVBAHA.111.241471.
18. HUANG, Jih-Kai; LEE, Hsiang-Chun - **Emerging Evidence of Pathological Roles of Very-Low-Density Lipoprotein (VLDL)**. International Journal of Molecular Sciences. ISSN 1422-0067. 23:8 (2022) 4300. doi: 10.3390/ijms23084300.
19. GAUDET, Daniel; DROUIN-CHARTIER, Jean-Philippe; COUTURE, Patrick - **Lipid Metabolism and Emerging Targets for Lipid-Lowering Therapy**. The Canadian journal of cardiology. ISSN 1916-7075. 33:7 (2017) 872–882. doi: 10.1016/j.cjca.2016.12.019.
20. TIPPING, Robert W. *et al.* - **Lipoprotein(a) Concentration and the Risk of Coronary Heart Disease, Stroke, and Nonvascular Mortality**. JAMA. ISSN 0098-7484. 302:4 (2009) 412. doi: 10.1001/jama.2009.1063.
21. KAMSTRUP, Pia R. - **Lipoprotein(a) and Cardiovascular Disease**. Clinical Chemistry. ISSN 0009-9147. 67:1 (2021) 154–166. doi: 10.1093/clinchem/hvaa247.

22. CAIN, William J. *et al.* - **Lipoprotein [a] is cleared from the plasma primarily by the liver in a process mediated by apolipoprotein [a].** *Journal of lipid research*. ISSN 0022-2275. 46:12 (2005) 2681–91. doi: 10.1194/jlr.M500249-JLR200.
23. ZHANG, Jian *et al.* - **Lipoprotein (a) and myocardial infarction: impact on long-term mortality.** *Lipids in health and disease*. ISSN 1476-511X. 22:1 (2023) 70. doi: 10.1186/s12944-023-01841-z.
24. KJELDSEN, Emilie W.; NORDESTGAARD, Liv T.; FRIKKE-SCHMIDT, Ruth - **HDL Cholesterol and Non-Cardiovascular Disease: A Narrative Review.** *International journal of molecular sciences*. ISSN 1422-0067. 22:9 (2021). doi: 10.3390/ijms22094547.
25. KUIVENHOVEN, J. A.; GROEN, A. K. - **Beyond the genetics of HDL: why is HDL cholesterol inversely related to cardiovascular disease?** *Handbook of experimental pharmacology*. ISSN 0171-2004. 224:2015) 285–300. doi: 10.1007/978-3-319-09665-0_8.
26. LINK, Jeffrey J.; ROHATGI, Anand; LEMOS, James A. DE - **HDL cholesterol: physiology, pathophysiology, and management.** *Current problems in cardiology*. ISSN 0146-2806. 32:5 (2007) 268–314. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2007.01.004.
27. TOSHESKA TRAJKOVSKA, Katerina; TOPUZOVSKA, Sonja - **High-density lipoprotein metabolism and reverse cholesterol transport: strategies for raising HDL cholesterol.** *Anatolian journal of cardiology*. ISSN 2149-2271. 18:2 (2017) 149–154. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2017.7608.
28. TALL, A. R. - **Plasma high density lipoproteins. Metabolism and relationship to atherogenesis.** *The Journal of clinical investigation*. ISSN 0021-9738. 86:2 (1990) 379–84. doi: 10.1172/JCI114722.
29. RAO, Goutham *et al.* - **Identification of Obesity and Cardiovascular Risk in Ethnically and Racially Diverse Populations: A Scientific Statement From the American Heart Association.** *Circulation*. ISSN 1524-4539. 132:5 (2015) 457–72. doi: 10.1161/CIR.0000000000000223.
30. MEHTA, Laxmi S. *et al.* - **Cardiovascular Disease Risk Factors in Women: The Impact of Race and Ethnicity: A Scientific Statement From the American Heart Association.** *Circulation*. ISSN 1524-4539. 147:19 (2023) 1471–1487. doi: 10.1161/CIR.0000000000001139.
31. CHO, Leslie *et al.* - **Summary of Updated Recommendations for Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Women: JACC State-of-the-Art Review.**

Journal of the American College of Cardiology. ISSN 1558-3597. 75:20 (2020) 2602–2618. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.060.

32. CONROY, R. M. *et al.* - **Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project.** European heart journal. ISSN 0195-668X. 24:11 (2003) 987–1003. doi: 10.1016/s0195-668x(03)00114-3.

33. INFARMED - **Prontuário Terapêutico Online - Antidislipídicos** [Consult. 18 jul. 2023]. Disponível em: <http://app10.infarmed.pt/prontuario/framepesactivos.php?palavra=atorvastatina&x=0&y=0&rb1=0>.

34. WANG, Nelson *et al.* - **Intensive LDL cholesterol-lowering treatment beyond current recommendations for the prevention of major vascular events: a systematic review and meta-analysis of randomised trials including 327 037 participants.** The lancet. Diabetes & endocrinology. ISSN 2213-8595. 8:1 (2020) 36–49. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30388-2.

35. DGS - **Abordagem Terapêutica das Dislipidemias no Adulto. Norma 019/2011.** 2017. [Consult. 18 jul. 2023]. Disponível em: <https://normas.dgs.min-saude.pt/wp-content/uploads/2019/09/abordagem-terapeutica-das-dislipidemias-no-adulto.pdf>.

36. BELLOSTA, S. *et al.* - **Non-lipid-related effects of statins.** Annals of medicine. ISSN 0785-3890. 32:3 (2000) 164–76. doi: 10.3109/07853890008998823.

37. ZHOU, Qian; LIAO, James K. - **Pleiotropic effects of statins. - Basic research and clinical perspectives.** Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society. ISSN 1347-4820. 74:5 (2010) 818–26. doi: 10.1253/circj.cj-10-0110.

38. TOTH, Peter P. *et al.* - **Management of Statin Intolerance in 2018: Still More Questions Than Answers.** American journal of cardiovascular drugs: drugs, devices, and other interventions. ISSN 1179-187X. 18:3 (2018) 157–173. doi: 10.1007/s40256-017-0259-7.

39. ZAFRIR, Barak; JAIN, Mohit - **Lipid-lowering therapies, glucose control and incident diabetes: evidence, mechanisms and clinical implications.** Cardiovascular drugs and therapy. ISSN 1573-7241. 28:4 (2014) 361–77. doi: 10.1007/s10557-014-6534-9.

40. ZHAN, Shipeng *et al.* - **Ezetimibe for the prevention of cardiovascular disease and all-cause mortality events.** The Cochrane database of systematic reviews. ISSN 1469-493X. 11:11 (2018) CD012502. doi: 10.1002/14651858.CD012502.pub2.

41. ZAFRIR, Barak; JAIN, Mohit - **Lipid-lowering therapies, glucose control and incident diabetes: evidence, mechanisms and clinical implications.** Cardiovascular drugs and therapy. ISSN 1573-7241. 28:4 (2014) 361–77. doi: 10.1007/s10557-014-6534-9.
42. SWEENEY, Mary Ellen; JOHNSON, Rebecca R. - **Ezetimibe: an update on the mechanism of action, pharmacokinetics and recent clinical trials.** Expert opinion on drug metabolism & toxicology. ISSN 1742-5255. 3:3 (2007) 441–50. doi: 10.1517/17425255.3.3.441.
43. KOSOGLOU, Teddy *et al.* - **Ezetimibe: a review of its metabolism, pharmacokinetics and drug interactions.** Clinical pharmacokinetics. ISSN 0312-5963. 44:5 (2005) 467–94. doi: 10.2165/00003088-200544050-00002.
44. ZHAN, Shipeng *et al.* - **Ezetimibe for the prevention of cardiovascular disease and all-cause mortality events.** The Cochrane database of systematic reviews. ISSN 1469-493X. 11:11 (2018) CD012502. doi: 10.1002/14651858.CD012502.pub2.
45. VAVLUKIS, Marija; VAVLUKIS, Ana - **Adding ezetimibe to statin therapy: latest evidence and clinical implications.** Drugs in context. ISSN 1745-1981. 7:2018) 212534. doi: 10.7573/dic.212534.
46. D'ANDREA, Elvira *et al.* - **Assessment of the Role of Niacin in Managing Cardiovascular Disease Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis.** JAMA network open. ISSN 2574-3805. 2:4 (2019) e192224. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.222
47. RAZAVI, Alexander C. *et al.* - **Does Elevated High-Density Lipoprotein Cholesterol Protect Against Cardiovascular Disease?** The Journal of clinical endocrinology and metabolism. ISSN 1945-7197. 2023). doi: 10.1210/clinem/dgad406.
48. LAMPSAS, Stamatios *et al.* - **Lipoprotein(a) in Atherosclerotic Diseases: From Pathophysiology to Diagnosis and Treatment.** Molecules (Basel, Switzerland). ISSN 1420-3049. 28:3 (2023). doi: 10.3390/molecules28030969.
49. GRUNDY, Scott M. *et al.* - **Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia (the SAFARI trial).** The American journal of cardiology. ISSN 0002-9149. 95:4 (2005) 462–8. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.10.012.
50. SABATINE, Marc S. - **PCSK9 inhibitors: clinical evidence and implementation.** Nature reviews. Cardiology. ISSN 1759-5010. 16:3 (2019) 155–165. doi: 10.1038/s41569-018-0107-8.

51. PASTA, Andrea *et al.* - **PCSK9 inhibitors for treating hypercholesterolemia.** Expert opinion on pharmacotherapy. ISSN 1744-7666. 21:3 (2020) 353–363. doi: 10.1080/14656566.2019.1702970.
52. GRZEŚK, Grzegorz *et al.* - **Safety of PCSK9 inhibitors.** Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie. ISSN 1950-6007. 156:2022) 113957. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113957.
53. CICERO, Arrigo F. G.; TARTAGNI, Elisa; ERTEK, Sibel - **Safety and tolerability of injectable lipid-lowering drugs: a review of available clinical data.** Expert opinion on drug safety. ISSN 1744-764X. 13:8 (2014) 1023–30. doi: 10.1517/14740338.2014.932348.
54. RIDKER, Paul M. *et al.* - **Lipid-Reduction Variability and Antidrug-Antibody Formation with Bococizumab.** The New England journal of medicine. ISSN 1533-4406. 376:16 (2017) 1517–1526. doi: 10.1056/NEJMoa1614062.
55. PÉREZ-MARTÍNEZ, Pablo *et al.* - **Functional foods and nutraceuticals in the treatment of hypercholesterolemia: Statement of the Spanish Society of Arteriosclerosis 2023.** Clinica e investigacion en arteriosclerosis : publicacion oficial de la Sociedad Espanola de Arteriosclerosis. ISSN 1578-1879. 2023). doi: 10.1016/j.arteri.2023.02.002.
56. AMANTE, Chiara *et al.* - **Recapsoma®: A Novel Mixture Based on Bergamot, Ipomoea Batatas, Policosanol Extracts and Liposomal Berberine for the Treatment of Hypercholesterolemia.** Life (Basel, Switzerland). ISSN 2075-1729. 12:8 (2022). doi: 10.3390/life12081162.
57. **Decreto-Lei n.º 118/2015, de 23 de junho - Diário da república n.º 120/2015, Série I de 20** - [Consult. 3 set. 2023]. Disponível em: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/decreto-lei/118-2015-67541745>.
58. MANNARINO, Massimo R.; MINISTRINI, Stefano; PIRRO, Matteo - **Nutraceuticals for the treatment of hypercholesterolemia.** European journal of internal medicine. ISSN 1879-0828. 25:7 (2014) 592–9. doi: 10.1016/j.ejim.2014.06.008.
59. SANTINI, Antonello; NOVELLINO, Ettore - **Nutraceuticals in hypercholesterolaemia: an overview.** British journal of pharmacology. ISSN 1476-5381. 174:11 (2017) 1450–1463. doi: 10.1111/bph.13636.

60. STOCLET, Jean-Claude *et al.* - Vascular protection by dietary polyphenols. **European journal of pharmacology**. ISSN 0014-2999. 500:1–3 (2004) 299–313. doi: 10.1016/j.ejphar.2004.07.034.
61. HUANG, Yunying *et al.* - **Defining the Cholesterol Lowering Mechanism of Bergamot (Citrus bergamia) Extract in HepG2 and Caco-2 Cells**. *Nutrients*. ISSN 2072-6643. 13:9 (2021). doi: 10.3390/nu13093156.
62. EMA - **Assessment report on Citrus bergamia Risso et Poiteau, aetheroleum** - EMA/hmpc/56155/2011 - Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). (2011).
63. NAVARRA, Michele *et al.* - **Citrus bergamia essential oil: from basic research to clinical application**. *Frontiers in pharmacology*. ISSN 1663-9812. 6:2015) 36. doi: 10.3389/fphar.2015.00036.
64. MANNUCCI, Carmen *et al.* - **Clinical Pharmacology of Citrus bergamia: A Systematic Review**. *Phytotherapy research: PTR*. ISSN 1099-1573. 31:1 (2017) 27–39. doi: 10.1002/ptr.5734.
65. CAPPELLO, A. R. *et al.* - **Bergamot (Citrus bergamia Risso) Flavonoids and Their Potential Benefits in Human Hyperlipidemia and Atherosclerosis: an Overview**. *Mini reviews in medicinal chemistry*. ISSN 1875-5607. 16:8 (2016) 619–29. doi: 10.2174/1389557515666150709110222.
66. DONNA, Leonardo DI *et al.* - **Statin-like principles of bergamot fruit (Citrus bergamia): isolation of 3-hydroxymethylglutaryl flavonoid glycosides**. *Journal of natural products*. ISSN 1520-6025. 72:7 (2009) 1352–4. doi: 10.1021/np900096w.
67. DONNA, Leonardo DI *et al.* - **Hypocholesterolaemic activity of 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl flavanones enriched fraction from bergamot fruit (Citrus bergamia): “In vivo” studies**. *Journal of Functional Foods*. ISSN 17564646. 7:2014) 558–568. doi: 10.1016/j.jff.2013.12.029.
68. OSADNIK, Tadeusz *et al.* - **A network meta-analysis on the comparative effect of nutraceuticals on lipid profile in adults**. *Pharmacological research*. ISSN 1096-1186. 183:2022) 106402. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106402.
69. TOTH, Peter P. *et al.* - **Bergamot Reduces Plasma Lipids, Atherogenic Small Dense LDL, and Subclinical Atherosclerosis in Subjects with Moderate Hypercholesterolemia: A 6 Months Prospective Study**. *Frontiers in pharmacology*. ISSN 1663-9812. 6:2015) 299. doi: 10.3389/fphar.2015.00299.

70. MOLLACE, Vincenzo *et al.* - **Hypolipemic and hypoglycaemic activity of bergamot polyphenols: from animal models to human studies.** *Fitoterapia*. ISSN 1873-6971. 82:3 (2011) 309–16. doi: 10.1016/j.fitote.2010.10.014.
71. GLIOZZI, Micaela *et al.* - **The Effect of Bergamot-Derived Polyphenolic Fraction on LDL Small Dense Particles and Non Alcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Metabolic Syndrome.** *Advances in Biological Chemistry*. ISSN 2162-2183. 04:02 (2014) 129–137. doi: 10.4236/abc.2014.42017.
72. BABISH, John G. *et al.* - **Synergistic in vitro antioxidant activity and observational clinical trial of F105, a phytochemical formulation including *Citrus bergamia*, in subjects with moderate cardiometabolic risk factors.** *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. ISSN 0008-4212. 94:12 (2016) 1257–1266. doi: 10.1139/cjpp-2016-0062.
73. CAMPOLONGO, Giuseppe *et al.* - **The combination of nutraceutical and simvastatin enhances the effect of simvastatin alone in normalising lipid profile without side effects in patients with ischemic heart disease.** *IJC Metabolic & Endocrine*. ISSN 22147624. 11:2016) 3–6. doi: 10.1016/j.ijcme.2016.03.001.
74. BRUNO, Antonio *et al.* - **Low-Dose of Bergamot-Derived Polyphenolic Fraction (BPF) Did Not Improve Metabolic Parameters in Second Generation Antipsychotics-Treated Patients: Results from a 60-days Open-Label Study.** *Frontiers in pharmacology*. ISSN 1663-9812. 8:2017) 197. doi: 10.3389/fphar.2017.00197.
75. WHO - **World Health Organization - WHO monographs on selected medicinal plants Volume IV.** (2009).