



UNIVERSIDADE D
COIMBRA



Catarina Alexandra Gomes Rodrigues

RELATÓRIO DE ESTÁGIO E MONOGRAFIA INTITULADA
"ALTERNATIVAS ÀS ESTATINAS: NOVOS FÁRMACOS EM ASCENSÃO
NO CONTROLO DA ATHEROSCLEROSE"

REFERENTES À UNIDADE CURRICULAR "ESTÁGIO",
SOB A ORIENTAÇÃO DA DR.^a ANABELA FONSECA E DA DR.^a DINA LOPES
E MONOGRAFIA ORIENTADA PELA PROFESSORA DOUTORA LEONOR ALMEIDA,
APRESENTADOS À FACULDADE DE FARMÁCIA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Setembro de 2018

Catarina Alexandra Gomes Rodrigues

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Alternativas às estatinas: novos fármacos em ascensão no controlo da aterosclerose” referentes à unidade curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, da Dr.^a Anabela Fonseca, Dr.^a Dina Lopes e da Professora Doutora Leonor Almeida e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2018



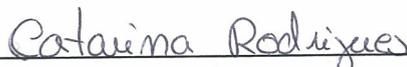
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

DECLARAÇÃO DE PLÁGIO

Eu, Catarina Alexandra Gomes Rodrigues, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2013154380, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Alternativas às estatinas: novos fármacos em ascensão no controlo da aterosclerose”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular 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 2018.



(Catarina Alexandra Gomes Rodrigues)

Agradecimentos

Os meus mais sinceros agradecimentos:

À Doutora Anabela Fonseca e à equipa da Farmácia Gama por todo o tempo dispensado na minha aprendizagem, por todos os conhecimentos transmitidos, pela disponibilidade, amizade e confiança em mim depositada.

À Doutora Dina Lopes e a toda a equipa da Direção de Avaliação de Medicamentos do INFARMED, I.P, em particular à equipa do Estado Membro de Referência, pela oportunidade única de aprendizagem que me facultaram.

À Professora Doutora Leonor Almeida, que me acompanhou e orientou ao longo da minha monografia, sempre com a maior disponibilidade e simpatia.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra pelos conhecimentos que me concedeu ao longo dos últimos 5 anos.

Aos meus amigos, que ao meu lado percorreram este caminho inesquecível.

Ao João por todo o apoio, força e motivação que me transmitiu ao longo deste período.

À minha mãe, ao meu pai, à minha irmã, ao meu irmão e a toda a restante família pela presença incondicional. Sem eles, nada disto teria sido possível!

A todos, o meu mais alegre e sincero obrigada!

Índice

Resumo	7
Abstract.....	8
Parte I - Relatório de Estágio Curricular em Farmácia Comunitária.....	9
Lista de abreviaturas	10
1. Introdução.....	11
2. Análise SWOT	11
2.1. Pontos fortes	11
2.1.1. Localização da farmácia	11
2.1.2. Equipa multidisciplinar	12
2.1.3. Robot.....	12
2.1.4. Preparação de medicamentos manipulados.....	12
2.1.5. Protocolos de aconselhamento farmacêutico	13
2.1.6. Verificação dos CNP dos produtos no atendimento	14
2.1.7. Avaliação de parâmetros fisiológicos.....	14
2.1.8. Dermocosmética.....	14
2.2. Pontos fracos	15
2.2.1. Dificuldade na interpretação de receitas manuais	15
2.2.2. Acompanhamento informático	15
2.3. Oportunidades.....	16
2.3.1. Formações constantes	16
2.3.2. Interação inter-farmácias	16
2.4. Ameaças	17
2.4.1. Desconhecimento dos utentes relativamente a medicamentos genéricos	17
2.4.2. Venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica fora das farmácias	17

2.4.3. Medicamentos esgotados nos laboratórios	18
3. Caso Clínico.....	18
4. Conclusão	19
5. Bibliografia	20
6. Anexos.....	21
6.1. Anexo 1 – Protocolos de Aconselhamento Farmacêutico	21
6.2. Anexo 2 – COBAS® e Reflotron Plus®.....	23
Parte II - Relatório de Estágio Curricular em Assuntos Regulamentares do Medicamento	24
Lista de abreviaturas	25
1. Introdução.....	26
2. Análise SWOT	26
2.1. Pontos fortes	26
2.1.1. Formação inicial.....	26
2.1.2. Cooperação entre todos os membros da equipa	27
2.1.3. Planeamento do estágio por parte da equipa que me acompanhou.....	27
2.1.4. Adquirir conhecimentos práticos acerca de todo o processo de entrada de medicamentos no mercado.....	28
2.2. Pontos Fracos	29
2.2.1. Passos de formatação desnecessários	29
2.2.2. Duração do estágio.....	29
2.3. Oportunidades.....	29
2.3.1. Oportunidade de conhecimento desta área do medicamento	29
2.3.2. Visita ao laboratório do INFARMED, I.P.	30
2.3.3. Assistir a uma reunião da Comissão de Avaliação de Medicamentos....	31
2.4. Ameaças.....	31
2.4.1. Formação do Farmacêutico	31

3. Conclusão.....	32
4. Bibliografia	33
5. Anexos.....	34
5.1. Anexo 1 – Organograma do INFARMED, I.P.	34
5.2. Anexo 2 – Calendário Europeu para os Procedimentos Descentralizados....	35
5.3. Anexo 3 – Diagrama representativo da organização do CTD	36
5.4. Anexo 4 – Ficheiro de RTF antes e depois do processamento no <i>word</i>	37
Parte III - Monografia intitulada “Alternativas às estatinas: novos fármacos em ascensão no controlo da aterosclerose”.....	38
Lista de abreviaturas	39
1. INTRODUÇÃO.....	40
2. FORMAÇÃO DO ATEROMA	40
3. VISÃO GERAL DO METABOLISMO LIPÍDICO	42
4. HIPERCOLESTEROLÉMIA-LDL: MECANISMOS E FÁRMACOS HIPOCOLESTEROLÉMICOS	45
4.1. Inibidores da Proteína Convertase Subtilisina/Quexina Tipo 9	46
4.1.1. Anticorpos monoclonais recombinantes	47
4.1.2. Inibidores da ribonuclease H	50
4.2. Inibidores da Proteína de Transferência do Colesterol Esterificado.....	51
4.3. Inibidores da síntese da Apo(a)	54
4.4. Inibidores da síntese da ApoC-III	55
4.5. Inibidores da ANGPTL3	55
4.6. Inibidores da Proteína Microssomal de Transferência de Triglicéridos	56
4.7. Inibidores da síntese da ApoB-100	57
4.8. Inibidor da acetil coenzima A carboxilase	59
5. CONCLUSÃO	60
6. Bibliografia	62

Resumo

No âmbito da unidade curricular de Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, o presente documento engloba dois relatórios de estágio, sob a forma de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*). O primeiro é referente ao estágio realizado em Farmácia Comunitária, durante o período de 8 de Janeiro a 13 de Abril, na Farmácia Gama, em Viseu. O segundo, realizado no INFARMED, Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P., durante o período de Maio a Julho de 2018, é referente ao estágio curricular realizado em Assuntos Regulamentares do Medicamento.

Ainda neste documento é incluída a monografia intitulada “Alternativas às estatinas: novos fármacos em ascensão no controlo da aterosclerose”. A aterosclerose é o principal fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Embora seja uma doença multifatorial, a dislipidémia e, em particular, a hipercolesterolemia-LDL é um fator de risco crucial reconhecido. Sendo um problema crítico na sociedade atual e, uma vez que a terapêutica de primeira linha dirigida à dislipidémia falha numa grande parte da população, existe cada vez mais uma aposta clara na procura de novos alvos terapêuticos. Neste sentido, está em curso o desenvolvimento de novas moléculas que têm apresentado resultados promissores como linha de tratamento alternativa ou complementar às estatinas, fármacos estes considerados uma das pedras angulares da prevenção das doenças cardiovasculares. Atuando em diferentes locais e apresentando diferentes mecanismos de ação, têm como objetivo comum a diminuição da concentração plasmática das lipoproteínas aterogénicas, com a consequente diminuição do risco cardiovascular.

Palavras-chave: aterosclerose, hipercolesterolemia, dislipidémia, lipoproteína de baixa densidade (LDL), doenças cardiovasculares, alternativas às estatinas.

Abstract

Within the curricular unit of the Integrated Master's degree in Pharmaceutical Sciences of the Faculty of Pharmacy of the University of Coimbra, the present document includes two internship reports, in the form of a swot analysis (strengths, weakness, opportunities and threats). The first one refers to internship in community pharmacy from January 8 to April 13 2018 at the Farmácia Gama, in Viseu. The second one was done in the INFARMED, National Authority of Medicines and Health Products, IP, from May to July 2018, and was concerned with regulatory affairs of medicines.

Also included in this document, there is a monograph entitled "Statin Alternatives: New Rising Drugs in the Control of Atherosclerosis." Atherosclerosis is the major risk factor for the development of cardiovascular disease. Although atherosclerosis is a multifactorial disease, dyslipidemia, in particular, hypercholesterolemia associated with LDL, is a crucial well recognized risk factor. Considering the relevance of this problem in today's society, and that statins, the first-line therapy for pharmacological lipid modification fail in a large part of the population, there is an increasingly interest on the search for new therapeutic targets. In this sense, the development of new promising molecules as alternative or complementary therapeutics to statins is in course. Acting on different targets and presenting different action mechanisms, they have as their common goal the reduction of the plasmatic concentration of atherogenic lipoproteins and consequently the reduction of cardiovascular risk.

Keywords: atherosclerosis, hypercholesterolemia, dyslipidemias, lipoproteins low-density lipoprotein (LDL), cardiovascular diseases, statin alternative drugs.

Parte I

Relatório de Estágio Curricular em Farmácia Comunitária

Farmácia Gama, Viseu

Relatório de estágio no âmbito da unidade de Estágio Curricular do Mestrado
Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da
Universidade de Coimbra, orientado pela Dr.^a Anabela Fonseca.

Lista de abreviaturas

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM - Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MSRM - Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

SWOT - Pontos fortes (*Strengths*), Pontos fracos (*Weaknesses*), Oportunidades (*Opportunities*), Ameaças (*Threats*)

1. Introdução

A análise SWOT que se segue (*Strenghts, Weaknesses, Opportunities and Threats*) faz referência às atividades desenvolvidas no âmbito do Estágio Curricular na área de farmácia comunitária.

Sendo a farmácia comunitária um dos mais procurados espaços de saúde, o Farmacêutico torna-se, assim, determinante para um aconselhamento e acompanhamento adequados e correspondente às necessidades individuais de cada utente. Neste sentido, este estágio representa uma das unidades curriculares obrigatórias para a conclusão do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), tendo como objetivo proporcionar ao estudante um contacto com a realidade objetiva do mercado de trabalho.

Este estágio foi realizado na Farmácia Gama, em Viseu, durante um período de 4 meses (de 8 de janeiro a 13 de abril) sob a orientação da D^a Anabela Fonseca que, em conjunto com a restante equipa, me inseriram num ambiente profissional e acolhedor.

Ao longo deste percurso, foi-me possível compreender o circuito do medicamento, fazer a receção e gestão de encomendas, proceder ao correto armazenamento dos medicamentos, realizar um aconselhamento farmacológico e não farmacológico, proceder à dispensa quer de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) quer de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM), fazer a preparação de medicamentos manipulados de acordo com as Boas Práticas de Preparação de Manipulados e avaliar parâmetros bioquímicos.

2. Análise SWOT

2.1. Pontos fortes

2.1.1. Localização da farmácia

A Farmácia Gama localiza-se no centro da cidade de Viseu. A sua proximidade a locais de interesse para a comunidade (escolas, bancos, centro comercial, pontos de interesse turísticos), assim como ao local onde é realizada a feira semanal (à terça feira), conferem-lhe uma grande afluência populacional. Assim, a farmácia recebe não só clientes habituais e fidelizados como também utentes que apenas se encontram de passagem sendo, deste modo, frequentada por uma população diversificada (tanto a nível etário como a nível socioeconómico), o que me possibilitou contactar com um coletivo muito vasto.

2.1.2. Equipa multidisciplinar

A Farmácia Gama conta com uma equipa constituída por 12 profissionais (dos quais 4 são farmacêuticos) que, num espírito de equipa, trabalham para o cumprimento eficaz e eficiente dos objetivos estabelecidos, tendo como finalidade uma gestão produtiva e um atendimento de qualidade. Neste sentido, e dada a elevada diversidade de tarefas, cada colaborador tem uma função principal não existindo assim espaço para a sua não execução. Assim, existem membros da equipa mais direcionados para a gestão, para o marketing, para o atendimento ao balcão, receção de encomendas, conferência do receituário e aconselhamento dermocosmético, não implicando, no entanto, que outros membros possam/devam realizar essas tarefas quando necessário/solicitado. Está assim formada uma equipa dinâmica e multidisciplinar que, com eficiência no seu desempenho, se dedica aos seus utentes e às suas necessidades.

Nesta linha de estratégia, integrando esta equipa como estagiária, foi-me facultado um acompanhamento constante durante a realização das diferentes tarefas que executei na farmácia, tendo o auxílio dos diferentes colaboradores.

2.1.3. Robot

O Robot foi adquirido pela Farmácia Gama em 2015. Veio trazer diversas vantagens à farmácia, entre as quais destaco a maior rentabilização do espaço, um controlo mais facilitado de *stocks* e prazos de validade, uma arrumação e cedência automática e uma minimização de erro humano na dispensa de medicamentos. Considero que esta ferramenta veio auxiliar, em muito, a realização de algumas tarefas e diminuir o tempo despendido nestas, permitindo aos colaboradores oferecer um atendimento cuidado e personalizado, abrindo espaço para o aconselhamento quer farmacológico, quer não farmacológico, que deve prevalecer. Na minha opinião, a presença desta ferramenta é uma mais valia para qualquer farmácia e para os seus colaboradores devendo, no entanto, ser salvaguardado o papel do farmacêutico enquanto membro ativo na dispensa dos medicamentos.

2.1.4. Preparação de medicamentos manipulados

As indústrias farmacêuticas estão cada vez mais empenhadas na investigação das mais inovadoras formas farmacêuticas e dosagens, de modo a chegarem a um maior número da população com toda a eficácia e segurança desejáveis. No entanto, lacunas existentes, como por exemplo no ajuste de doses em pediatria ou formulações

inexistentes no mercado, levam à necessidade da preparação de medicamentos manipulados. Durante este estágio tive a oportunidade de fazer a preparação, segundo as Boas Práticas de Preparação de Manipulados, de duas formas farmacêuticas: um pó para uso oral e uma pomada para aplicação tópica.

Desta forma, apliquei conhecimentos adquiridos nas cadeiras que abordam a formulação farmacêutica, frequentadas durante o percurso académico, obtendo o primeiro contacto com a preparação de medicamentos no contexto profissional.

2.1.5. Protocolos de aconselhamento farmacêutico

É prática comum na Farmácia Gama a realização de protocolos de aconselhamento farmacêutico que têm como objetivo primário satisfazer as necessidades dos utentes, promovendo o uso seguro e efetivo dos medicamentos. Estes são consultados e atualizados periodicamente pelos diversos colaboradores de forma a relembrar alternativas, não sujeitas a receita médica, para complementar tratamentos ou procurar responder às necessidades de determinadas alterações fisiológicas. Existem, assim, protocolos internos para a tosse, afeções da garganta, diarreia, obstipação, entre outras. (Anexo 1 – Protocolos de Aconselhamento Farmacêutico)

Durante este período tive a oportunidade de, supervisionada por outros elementos da equipa, proceder à realização do protocolo de aconselhamento farmacêutico para a dislipidémia. Numa primeira fase, elegi o constituinte principal indicado para a patologia (arroz vermelho fermentado). De seguida, ordenei as diferentes marcas comerciais por margem de rentabilidade para a farmácia. Por fim, selecionei outros constituintes benéficos para outras alterações fisiológicas que poderão estar associadas de modo a proceder, nestes casos, à realização de vendas complementares que visam melhorar o bem-estar geral do utente.

A leitura atenta destes protocolos faz também parte do processo de integração dos estagiários da Farmácia Gama, que devem realizar esta ação imediatamente antes da introdução ao atendimento no balcão.

Quer numa fase inicial quer posteriormente, a existência destes protocolos possibilitou-me em situações de aconselhamento farmacêutico proceder ao acompanhamento adequado dos diferentes casos clínicos que me foram apresentados.

2.1.6. Verificação dos CNP dos produtos no atendimento

O sistema informático instalado na Farmácia Gama é o Sifarma2000. Este *software* facilita processos como a realização, consulta e anulação de vendas, emissão e receção de encomendas, controlo dos prazos de validade, impressão de etiquetas, possibilita um controlo rigoroso na dispensa de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos, permite realizar vendas com e sem receita médica, assim como vendas suspensas, com e sem crédito, fazendo a atualização automática do *stock*. A acrescentar a isto, tem um sistema de verificação dos CNP dos produtos no final da venda que minimiza, de forma acentuada, os possíveis erros na dispensa, não havendo assim lugar a trocas, falhas ou excessos nos medicamentos dispensados, o que na minha opinião é uma mais-valia do referido sistema.

2.1.7. Avaliação de parâmetros fisiológicos

Estando, cada vez mais, a farmácia comunitária a assumir-se como agente responsável pela saúde pública, não sendo apenas uma entidade para a dispensa de medicamentos e de outros produtos de saúde, torna-se imprescindível a prestação de outros cuidados de saúde. Neste sentido, a Farmácia Gama tem ao dispor dos utentes uma série de testes rápidos que permitem monitorizar situações já identificadas ou detetar precocemente alterações em alguns parâmetros. Neste estágio tive a oportunidade de fazer medições em cada um dos diferentes aparelhos, sendo-me assim possível determinar valores glicémicos, do perfil lipídico completo (através do aparelho COBAS®), da hemoglobina glicada, do colesterol total e dos triglicéridos (com recurso ao aparelho Reflotron Plus®) e da tensão arterial. Além da importante aproximação ao utente na realização destes testes, de modo a que este se sinta calmo e confortável, é também imprescindível uma análise dos resultados com o mesmo e um aconselhamento quer farmacológico quer não farmacológico, quando a situação assim o exige. (Anexo 2 – COBAS® e Reflotron Plus®)

A realização destas avaliações proporcionou-me um ambiente de proximidade tendo, deste modo, desenvolvido as minhas competências práticas e sociais no apoio ao utente.

2.1.8. Dermocosmética

A farmácia Gama apresenta uma enorme variedade de produtos cosméticos e de higiene corporal, que estão agrupados por diferentes marcas e gamas (Avène®, Vichy®, La Roche Posay®, Galénic®, Eucerin®, ISDIN®, entre outras), permitindo,

por um lado, um mais rápido e eficiente aconselhamento por parte do profissional e, por outro, uma procura mais direcionada por parte do utente. Em adição, existe também à disposição deste um balcão de atendimento especializado, pelo que a aposta desta farmácia neste tipo de produtos é notória.

Devido à enorme diversidade dermocosmética existente no mercado, não nos é possível conhecer toda a grande variedade de produtos que são comercializados nesta área por parte das várias marcas. Neste âmbito, o estágio nesta farmácia permitiu-me alargar os meus conhecimentos no tipo de cosméticos dinamizados, através do contacto direto com os mesmos e com profissionais de saúde especializados na área.

2.2. Pontos fracos

2.2.1. Dificuldade na interpretação de receitas manuais

A informatização das receitas médicas além de reduzir drasticamente os erros de dispensa permitiu também a realização da mesma de uma forma mais célere. No entanto, exceções como “prescrição no domicílio”, “falência informática”, “inadaptação fundamentada do prescriptor, previamente confirmada e validada anualmente pela respetiva Ordem Profissional” ou “até 40 receitas/mês” levam a que ainda apareçam na farmácia receitas manuais.¹

No ato da dispensa destas, senti alguma dificuldade na sua interpretação devido à falta de legibilidade, pelo que solicitava, na maior parte dos casos, uma dupla verificação das mesmas por um colega da equipa com vista a proceder à dispensa do medicamento correto na dose correta e na forma farmacêutica correta.

2.2.2. Acompanhamento informático

A gestão de uma farmácia comunitária, tanto a nível das exigências do utente como a nível do próprio trabalho e tarefas a realizar, tem sido cada vez mais rigorosa, pelo que, para uma melhor prestação de cuidados e serviços de saúde é importante que não só as farmácias como também os farmacêuticos acompanhem e se adaptem ao avanço tecnológico, implementando-o de forma gradual e eficaz.

O sistema informático instalado na Farmácia Gama é o Sifarma2000®. Este já sofreu diversas atualizações desde a sua criação e, numa tentativa de melhoria, vão aparecendo no mesmo, durante o ato do atendimento, cada vez mais “janelas” que retardam o processo de dispensa dos medicamentos. A acrescentar, sempre que existe um cartão Saúde associado à venda a rapidez do sistema cai drasticamente,

levando muitas vezes os próprios utentes a ficarem descontentes com a espera. Na minha opinião, apesar da implementação do sistema ser uma mais-valia para a farmácia o mesmo ainda não sofreu alterações adequadas às atuais necessidades do mercado, não tendo sido capaz de acompanhar o avanço da tecnologia atual.

2.3. Oportunidades

2.3.1. Formações constantes

Não só o alargado leque de produtos, nomeadamente cosméticos, dispositivos médicos e MNSRM, como também as constantes renovações de gamas criam a necessidade de uma atualização de conhecimentos regular. Sempre com o objetivo de obter a total satisfação dos seus utentes, a Farmácia Gama aposta em formações frequentes para os seus colaboradores. Estas são normalmente fornecidas pelas próprias marcas/gamas que têm como objetivo publicitar os seus produtos.

Durante o meu estágio foi-me facultada, por toda a equipa, a possibilidade de participar em diversas formações. Compreender a organização das diferentes gamas destas marcas (que vai desde a cor das embalagens até à própria disposição das mesmas) permitiu-me adquirir uma maior e mais rápida capacidade de aconselhamento destes produtos, no ato do atendimento.

2.3.2. Interação inter-farmácias

Sendo a diversidade de produtos enorme, quer de cosméticos quer de medicamentos, torna-se impossível para cada farmácia ter *stock* mínimo de cada um deles. A estreita relação com as diferentes farmácias mais próximas permite colmatar eventuais falhas inesperadas, através de uma troca de produtos entre as mesmas.

A farmácia Gama tem no sistema Sifarma2000 uma conta de crédito para cada farmácia com que trabalha frequentemente. Os pedidos dos produtos são realizados por telefone e os mesmos são trazidos, na hora, por uma colaboradora da farmácia, permitindo, desta forma, que o utente saia satisfeito. Os acordos entre as farmácias são realizados normalmente no fim de cada mês, não existindo prejuízo para nenhuma delas. Esta cooperação entre os colaboradores das diferentes entidades visa a satisfação dos utentes que as procuram.

2.4. Ameaças

2.4.1. Desconhecimento dos utentes relativamente a medicamentos genéricos

Aquando da dispensa da receita médica, ao perguntar ao utente se pretende levar o medicamento de referência ou um genérico, deparei-me várias vezes com situações em que há um claro desconhecimento por parte dos mesmos relativamente aos segundos. Ora, permitindo, na generalidade dos casos, os medicamentos genéricos uma maior margem de lucro para a farmácia, considero que esta falta de informação e esclarecimento aos utentes, relativamente aos medicamentos genéricos, pode ser prejudicial quer para os mesmos (porque não realizam a sua escolha com base no conhecimento e toda a informação necessária) quer para a própria farmácia (que se vê impedida de explorar medicamentos com maior rentabilidade).

O farmacêutico tem, assim, um papel essencial no sentido de mudar esta ideia pré-concebida de que os medicamentos genéricos não são eficazes, devendo adotar, para isso, uma linguagem simples e clara no sentido de responder e esclarecer todas as dúvidas apresentadas pelos utentes, tranquilizando-o relativamente à segurança e eficácia dos medicamentos genéricos.

2.4.2. Venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica fora das farmácias

A permissão da venda de medicamentos não sujeitos a receita médica fora das farmácias surgiu no cumprimento do Decreto-Lei nº 134/2005, de 16 de agosto, que refere que a população beneficiaria desta medida quer a nível da proximidade com estes postos quer a nível do preço dos medicamentos neles estabelecidos, existindo assim uma concorrência direta com as farmácias comunitárias. O mesmo Decreto estabelece ainda que a venda deve ser efetuada por farmacêuticos ou técnicos de farmácia ou sob a sua responsabilidade, não sendo desta forma garantida a presença constante de um farmacêutico pelo que muitas vezes não existe um aconselhamento ao utente ou este é incompleto.²

Com vista a minimizar esta concorrência é primordial o farmacêutico fazer a diferença no aconselhamento ao utente durante o contacto com o mesmo na farmácia, prestando todas as informações necessárias ao uso racional do medicamento.

2.4.3. Medicamentos esgotados nos laboratórios

Durante o período em que estagiei na farmácia apercebi-me de que foram existindo medicamentos esgotados, ora nos armazenistas ora nos próprios laboratórios, sendo exemplos disso o Lovenox®, Trajenta®, Freestyle Libre Sensor®, entre outros. Apesar de não estar ao alcance da farmácia ou dos seus colaboradores a dissolução deste problema notei muitas vezes um descontentamento por parte dos utentes que, ao procurar a sua medicação habitual, se depararam com esta situação. Por este motivo, a satisfação do utente aquando a ocorrência destes casos fica comprometida existindo, conseqüentemente, uma perda de confiança no farmacêutico.

3. Caso Clínico

Uma jovem, com cerca de 20 anos, dirigiu-se à Farmácia Gama afirmando ter congestão nasal e dor de garganta ao deglutir. Com o objetivo de obter mais informação, questionei a utente acerca de outros sintomas, tais como febre, dificuldade em respirar, presença de algum problema de saúde ou toma de algum tipo de medicação. Uma vez que obtive resposta negativa a todas as questões, perante os sintomas apresentados, aconselhei a toma de pastilhas Strepfen® (flurbiprofeno), indicadas para o alívio sintomático, a curto prazo, da dor de garganta. Aconselhei a toma de uma pastilha a cada 3 a 6 horas, não ultrapassando um máximo de 5 pastilhas diárias, durante um período máximo de 3 dias.³ Em adição, recomendei a toma de Lyomer®C Plus (solução hipertónica de água do mar) para lavar e descongestionar as fossas nasais, através da pulverização desta solução em cada narina, 2 a 3 vezes ao dia.⁴ Como medidas não farmacológicas, aconselhei evitar alimentos ásperos, bebidas muito quentes ou muito frias e recomendei a ingestão frequente de líquidos, reforçando que a jovem devia estar atenta à evolução da sintomatologia e caso a situação não melhorasse deveria dirigir-se ao médico, a fim de averiguar a causa dos sintomas.

4. Conclusão

A farmácia comunitária insere-se na sociedade como uma entidade prestadora de cuidados de saúde que analisa todas as necessidades do utente de modo a satisfazê-las, da forma mais segura e eficaz, tendo sempre em vista as características individuais de cada um. É neste contexto que se integra o farmacêutico que, ao fazer parte de uma equipa multidisciplinar, contribui e marca a diferença no aconselhamento ao uso racional do medicamento.

Concluído este relatório relativo ao estágio curricular em farmácia comunitária, realizado na Farmácia Gama, faço um balanço extremamente positivo tanto a nível profissional como pessoal. Ao longo deste período foram várias as atividades que fui desenvolvendo em torno de todo o circuito do medicamento como a receção e armazenamento, passando posteriormente para a dispensa de medicamentos sujeitos e não sujeitos a receita médica, aconselhamento ao utente, preparação de manipulados, avaliação de parâmetros fisiológicos e bioquímicos, bem como a participação noutras atividades desenvolvidas. No seguimento deste, foi-me possível consolidar alguns dos conhecimentos adquiridos durante os anteriores quatro anos de formação, bem como adquirir novas competências importantes no exercício das funções enquanto futura farmacêutica.

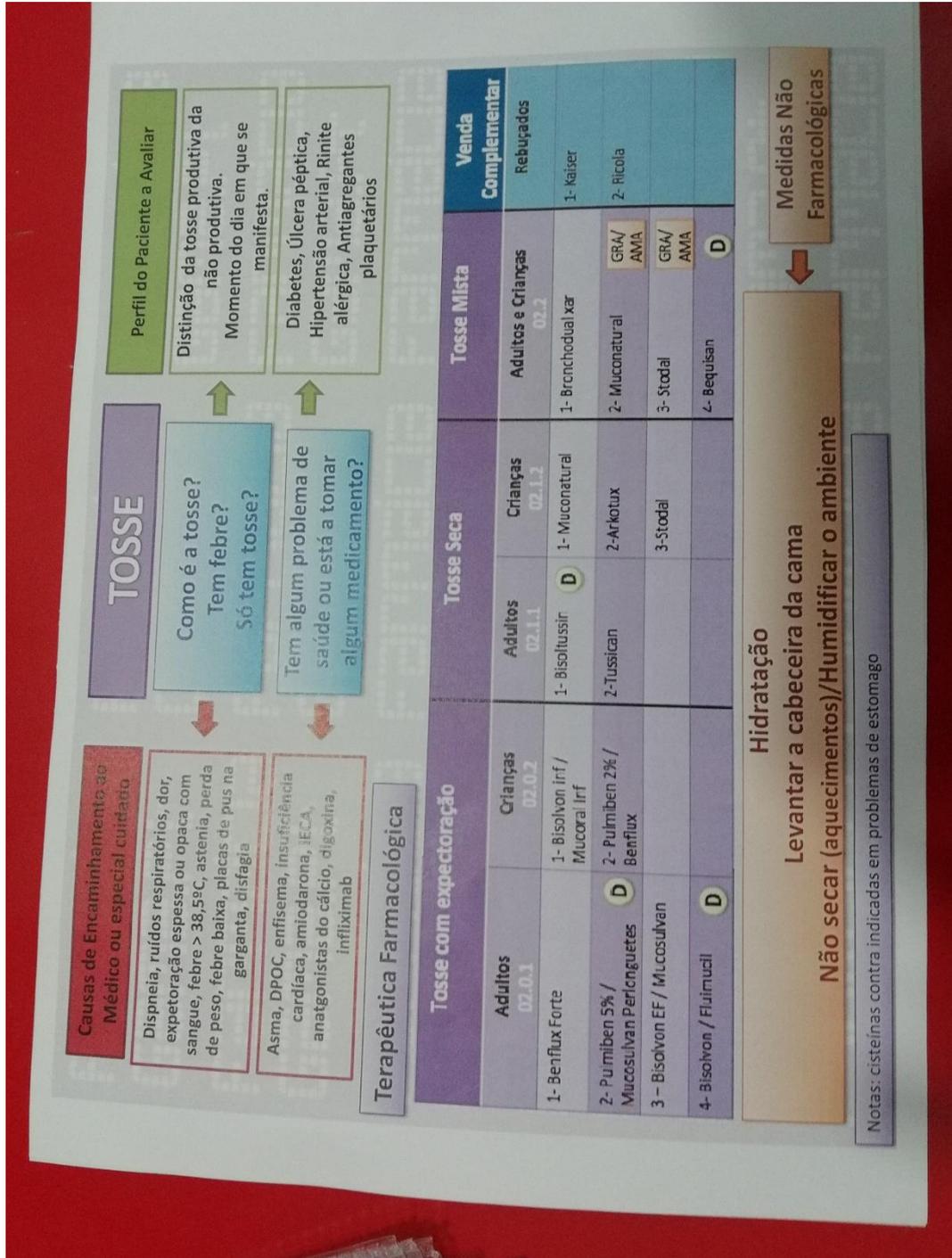
Em jeito de conclusão, agradeço a toda a equipa, em especial à Dr. Anabela Fonseca, por todo o acompanhamento que me foi prestado ao longo deste período. Para além de todos os conhecimentos que me facultaram, integraram-me de uma forma acolhedora neste projeto contribuindo, assim, para o meu enriquecimento pessoal e profissional.

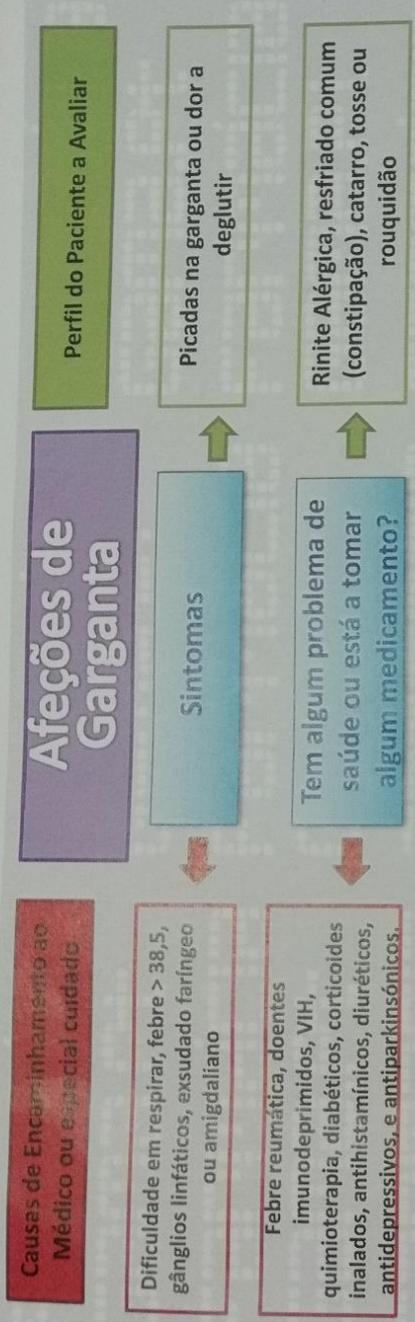
5. Bibliografia

1. INFARMED, I.P. – **Normas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde.** [Acedido a 16 de Abril de 2018].
http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Prescri%C3%A7%C3%A3o/bcd0b378-3b00-4ee0-9104-28d0db0b7872.
2. MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Decreto Lei nº 134/2005, de 16 de Agosto.** Diário da República. [Acedido a 24 de Abril de 2018].
<https://dre.pt/web/guest/pesquisa//search/243692/details/normal?q=decreto+lei+134%2F2005>.
3. INFARMED, I.P. – **Resumo das Características do Medicamento STREPFEN 8,75 mg pastilhas.** [Acedido a 31 de Agosto de 2018].
http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=31887&tipo_doc=fi.
4. JABA RECORDATI – **Folheto Informativo - Lyomer® C Plus.** [Acedido a 31 de Agosto de 2018].
https://www.jabarecordati.pt/uploads/ficheiros_produtos/Lyomer_C_Plus_Spray_descongestao_nasal_FI.pdf.

6. Anexos

6.1. Anexo 1 – Protocolos de Aconselhamento Farmacêutico





Causas de Encaminhamento ao Médico ou especial cuidado

Dificuldade em respirar, febre > 38,5, gânglios linfáticos, exsudado faríngeo ou amigdaliano

Febre reumática, doentes imunodeprimidos, VIH, quimioterapia, diabéticos, corticoides inalados, antihistamínicos, diuréticos, antidepressivos, e antiparkinsonianos.

Terapêutica Farmacológica

Dor		Irritação	Rouquidão	Venda Complementar
Pastilhas (03.0.1)	Spray (03.0.2)	Pastilhas (03.2)	(03.3)	
1- Mebocaína Anti-Inflam, 30 comp	1- Strepfen Spray	1- Mebocaína Forte 24 pst	1- Arkovox Spray	1- Anti-Inflamatórios Dor Ligeira • Nurofen Xpress • Trifene 200
2- Strepfen, 24pst/ Mebocaína Anti-Inflam, 20 comp	2- Collu- Hextril	2- Strepsils 24 e 36 pst	2- Arkovox pastilhas	2- Xarope da Tosse (2)
3- Lidofon			3- Euphon	3- Antigripal (4)
4-Strepfen Mel e Limão/ Laranja, 16 pst			4- Rebuçados Kaiser	

Evitar tabaco, bebidas muito quentes ou frias, alimentos ásperos. Ingerir líquidos abundantemente. Lavar as mãos com frequência para evitar o contágio e tapar a boca a tossir.

Medidas Não Farmacológicas

6.2. Anexo 2 – COBAS® e Reflotron Plus®



Parte II

Relatório de Estágio Curricular em Assuntos Regulamentares do Medicamento

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

Relatório de estágio no âmbito da unidade de Estágio Curricular do Mestrado
Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da
Universidade de Coimbra, orientado pela Dr.^a Dina Lopes.

Lista de abreviaturas

AIMs - Autorizações de Introdução no Mercado

CAM - Comissão de Avaliação de Medicamentos

CTD - *Common Technical Document*

DAM - Direção de Avaliação de Medicamentos

EMA - Agência Europeia do Medicamento

EMR - Estado Membro de Referência

FFUC - Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

FI - Folhetos Informativos

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

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MRP - Procedimentos de Reconhecimento Mútuo

OMCL – *Official Medicines Control Laboratories*

OMS - Organização Mundial de Saúde

PARs - Relatórios Públicos de Avaliação

RCM - Resumo das Características do Medicamento

RTF - *Rich Text Format*

RUP - Procedimentos de Uso Repetido

SWOT - Pontos fortes (Strengths), Pontos fracos (Weaknesses), Oportunidades (Opportunities), Ameaças (Threats)

TAIM - Titular da Autorização de Introdução no Mercado

UIM - Unidade de Introdução no Mercado

UMM - Unidade de Manutenção do Mercado

1. Introdução

O INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. é um instituto público que, apesar de estar sob administração indireta do Estado Português, tem autonomia administrativa, financeira e património próprio. Centra-se essencialmente no medicamento e produtos de saúde, tendo como missão “*regular e supervisionar os sectores dos medicamentos, dispositivos médicos e produtos cosméticos, segundo os mais elevados padrões de proteção da saúde pública, e garantir o acesso dos profissionais da saúde e dos cidadãos a medicamentos, dispositivos médicos, produtos cosméticos, de qualidade, eficazes e seguros*”¹, sendo, deste modo, umas das possíveis saídas profissionais para as quais o Farmacêutico, recém-formado, tem capacidades e competências.²

Com o intuito de alargar o leque de opções e ter uma experiência prática relacionada com esta área do medicamento, e apesar deste estágio curricular não ser componente obrigatória para a conclusão do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), foi-me dada a possibilidade de colaborar como estagiária, durante o período de Maio a Julho de 2018, na Unidade de Introdução no Mercado (UIM) da Direção de Avaliação de Medicamentos (DAM), cuja Diretora é a Dr.^a Marta Marcelino. Esta direção divide-se posteriormente em diferentes unidades orgânicas, pelas quais os estagiários da Universidade de Coimbra foram distribuídos, nomeadamente na Unidade de Manutenção do Mercado (UMM) e na UIM. Fazendo parte da última, fui inserida no grupo do Estado Membro de Referência (EMR), onde chegam procedimentos descentralizados de Autorizações de Introdução no Mercado (AIMs), bem como os Procedimentos de Reconhecimento Mútuo (MRP) e os Procedimentos de Uso Repetido (RUP), em que Portugal atua como EMR. (Anexo 1 – Organograma do INFARMED, I.P.)

No seguimento deste estágio realizei a presente análise SWOT, na qual farei referência aos pontos fortes e fracos e às oportunidades e ameaças que, a meu ver, condicionaram o mesmo.

2. Análise SWOT

2.1. Pontos fortes

2.1.1. Formação inicial

Sendo a componente de Assuntos Regulamentares apenas abordada numa única unidade curricular durante a formação académica realizada na Universidade de Coimbra é, no meu entender, uma enorme mais valia todo o enquadramento/formação

inicial fornecida pelos diversos colaboradores das diferentes unidades orgânicas do INFARMED, I.P.. O meu estágio curricular neste estabelecimento começou, assim, com um relembrar de conhecimentos já adquiridos e com a aquisição de nova informação que, em muito, veio facilitar as funções que posteriormente me foram atribuídas.

2.1.2. Cooperação entre todos os membros da equipa

Dentro da unidade orgânica em que estagiei senti uma enorme cooperação e espírito de entreatajuda entre todos os colaboradores, o que culminava numa organização bem definida. Não descuidando o trabalho, o espírito alegre reinava, ambiente que me possibilitou uma rápida adaptação. Esta foi também facilitada pela preocupação e orientação constante por parte da equipa, com a qual contactei e com a qual muito aprendi.

2.1.3. Planeamento do estágio por parte da equipa que me acompanhou

Desde o início do meu trabalho nesta instituição senti que existia um plano definido das tarefas que me iam ser atribuídas, dando o meu contributo na fase nacional dos procedimentos descentralizados em que Portugal atua como EMR. Esta fase tem a duração regulamentada de 30 dias, período de tempo em que devem ser aprovados os Folhetos Informativos (FI), os Resumos das Características do Medicamento (RCM) e rotulagem, respetivamente traduzidos (a menos que seja submetida pelo Titular da Autorização de Introdução no Mercado (TAIM) uma Declaração de não comercialização do Medicamento), e a emissão do certificado de AIM.

Inicialmente participei na emissão de certificados de AIM. Estes apresentam a composição das formas farmacêuticas, os locais de fabrico, os tipos e tamanhos das embalagens, os prazos de validade e as condições de conservação, a classificação quanto à dispensa, entre outros.

Quando já dominava esta área, passei para a elaboração dos Relatórios Públicos de Avaliação (PARs). Estes são realizados com base nos FI e nos RCM sendo, posteriormente, os três documentos adicionados à base de dados de medicamentos (presente no *site* do INFARMED, I.P.): Infomed.

Desta forma, senti que houve um planeamento cuidado, por parte da equipa que me orientou, do trabalho que me foi distribuído.

Esta organização e atribuição de tarefas facilitou em muito a minha aprendizagem nos diferentes tempos dos processos em que estive envolvida, compreendendo e acompanhando o calendário europeu, referente aos processos descentralizados para a obtenção de AIM. (Anexo 2 – Calendário Europeu para os Procedimentos Descentralizados)

2.1.4. Adquirir conhecimentos práticos acerca de todo o processo de entrada de medicamentos no mercado

Embora já tivesse alguns conhecimentos acerca de como decorria o processo de entrada de medicamentos no mercado (adquiridos na unidade curricular de Assuntos Regulamentares da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC)) poder assistir e participar nestes, mais precisamente nas AIM tendo Portugal como EMR, veio em muito clarificar as ideias acerca de todo este procedimento. Durante este estágio adquiri conhecimentos mais aprofundados acerca da organização do *Common Technical Document* (CTD). (Anexo 3 – Diagrama representativo da organização do CTD). Foi-me, assim, facultada a possibilidade de compreender toda a organização do *dossier* o que leva a que, de uma forma mais rápida e competente, consiga localizar a informação necessária para posteriores trabalhos nesta área.

Adicionalmente, contactei também com o Estatuto do Medicamento³, adquirindo conhecimentos sobre as diferentes bases legais. Do referido Decreto Lei contactei principalmente com o:

- a)** Artigo 113.º (referente à classificação dos medicamentos quanto à dispensa ao público)
- b)** Artigo 118.º (referente aos medicamentos sujeitos a receita médica restrita, sendo-me possível compreender as diversas alíneas e, conseqüentemente, classificações destes)
- c)** Artigo 107.º (referente à redação e legibilidade da informação constante na rotulagem e folheto informativo)

Para além destes documentos, contactei também com diversas *guidelines*, nomeadamente com a *guideline* referente aos testes de bioequivalência dos medicamentos genéricos, a *guideline* de preenchimento do RCM, entre outras, presentes na página online da Agência Europeia do Medicamento (EMA).

Todo o trabalho realizado pelos colaboradores do INFARMED, I.P. tem como base, essencialmente, as normas europeias que regem as autorizações de introdução

no mercado, das quais destaco o *Notice to Applicants – Procedures for marketing authorisation – Volume 2A/2B*, documentos que também me foram facultados e que em muito contribuíram para o meu trabalho desenvolvido nesta instituição.

Considero, assim, toda esta procura, localização e análise de dados relativos às normas que estão por detrás de todo o processo de AIM, uma grande mais-valia adquirida ao longo deste estágio, uma vez que adquiri conhecimentos que futuramente poderei aplicar, nesta ou noutras áreas do medicamento.

2.2. Pontos Fracos

2.2.1. Passos de formatação desnecessários

Numa época marcada pela constante evolução da tecnologia alguns procedimentos de formatação de texto têm de ser realizados manualmente. Por exemplo, no ficheiro/arquivo de processamento de texto *Rich Text Format* (RTF), muito utilizado para a emissão dos certificados de AIM, a realização da abertura manual de caixas de texto (que em alguns casos não permitem visualizar toda a informação) ou a justificação dos textos (proporcionando ao documento margens limpas e nítidas) são ações que requerem algum tempo. (Anexo 4 – Ficheiro de RTF antes e depois do processamento no *word*)

Considero, assim, que o presente sistema informático presente no INFARMED, I.P. se encontra desajustado à atual realidade tecnológica o que, na minha opinião, constitui uma desvantagem para o trabalho nesta instituição tendo sido, conseqüentemente, um fator que considero negativo na realização deste estágio.

2.2.2. Duração do estágio

O estágio curricular no INFARMED, I.P. tem a duração de 3 meses, período de tempo que no meu entender é curto, uma vez que se trata de sistemas de aprendizagem complexos, que devem ser realizados sequencialmente, com diversos pormenores que não podem ser esquecidos. Considero, portanto, que o estágio curricular nesta vertente regulamentar tem um período de tempo reduzido em detrimento do estágio curricular realizado em farmácia comunitária.

2.3. Oportunidades

2.3.1. Oportunidade de conhecimento desta área do medicamento

Embora a realização do estágio nesta área do medicamento não faça parte da Formação do Farmacêutico, que segundo a Diretiva 2005/36/CE exige “*quatro anos*

*de ensino teórico e prático a tempo inteiro, ministrado numa universidade, num instituto superior de nível reconhecido como equivalente ou sob a orientação de uma universidade*² e *“seis meses de estágio em farmácia aberta ao público ou num hospital, sob a orientação do serviço farmacêutico desse hospital”*² considero benéfica a oportunidade que a FFUC, em parceria com o INFARMED, I.P. facultam aos alunos de, de um modo prático, conhecer a realidade de todo o procedimento envolvido até à chegada dos medicamentos ao mercado nacional, proporcionando a aprendizagem com profissionais experientes na área regulamentar.²

2.3.2. Visita ao laboratório do INFARMED, I.P.

Na sequência deste estágio, tive a oportunidade de visitar o laboratório do INFARMED, I.P. aquele que é o laboratório de referência, a nível nacional, para a comprovação da qualidade dos medicamentos comercializados em Portugal.⁴

Após o acolhimento, com uma breve contextualização do laboratório no *ranking* mundial pela Dr.^a Maria João Portela (diretora da Direção de comprovação de qualidade), a visita a este espaço foi realizada, pela Dr.^a Natércia Simões (responsável pelo laboratório de Química e Tecnologia Farmacêuticas) e pela Dr.^a Ana Luísa Ribeiro (responsável substituta pelo laboratório de Biologia e Microbiologia).⁴

Fazendo parte da rede de Laboratórios Oficiais de Controlo do Conselho da Europa (OMCL) assim como da lista de laboratórios de referência da Organização Mundial de Saúde (OMS), o laboratório do INFARMED, I.P. apresenta elevado prestígio e competitividade a nível mundial, fazendo a análise de milhares de medicamentos. A percentagem de análises realizadas neste laboratório, face a todos os medicamentos analisados nos diferentes Estados-Membros, colocou Portugal em 4º lugar na escolha para os medicamentos centralizados e no 5º lugar para os medicamentos descentralizados. Além disto, é também o 6º classificado, a nível mundial, com o estatuto de laboratório pré-qualificado.⁵

Em adição, também no combate à falsificação de medicamentos, o trabalho realizado pelos colaboradores desta instituição é notório. Em 2017, foram analisados neste laboratório 140 produtos suspeitos (que chegavam essencialmente pelas alfândegas ou eram comprados na *Internet*), que eram utilizados essencialmente para a melhoria do desempenho sexual e para o emagrecimento. Desta forma, o INFARMED, I.P. encontra-se inserido no sistema europeu de combate à falsificação de medicamentos.⁵

Considerarei esta visita ao laboratório uma oportunidade no meu estágio curricular, no sentido em que não tinha noção desta realidade na falsificação de medicamentos, facto que me sensibilizou bastante. No mesmo, tive a oportunidade de ver alguns medicamentos falsificados que em muito se assemelhavam aos comercializados em território nacional.

Em adição, mas neste caso de uma forma positiva, também fiquei impressionada com a posição que o laboratório do INFARMED, I.P. ocupa no *ranking* mundial, sendo para mim uma mais-valia poder ter tido a oportunidade de visitar este espaço.

2.3.3. Assistir a uma reunião da Comissão de Avaliação de Medicamentos

A Comissão de Avaliação de Medicamentos (CAM) tem como função, quando solicitada, emitir pareceres no domínio da avaliação da qualidade, da segurança e da eficácia quer de novos pedidos de AIMS, quer de renovações de AIMS de medicamentos.⁶

Já a terminar o estágio, foi dada a oportunidade aos estagiários da DAM de assistir a uma destas reuniões. Presidida pelo Prof. Doutor Domingos Ferreira, esta reunião contou com vários membros da CAM e nela foi discutida a aprovação dos diferentes pareceres para os diferentes processos que lhes foram submetidos pelo Conselho Diretivo do INFARMED, I.P.. Assistir a esta reunião foi uma experiência enriquecedora, no sentido em que foi possível perceber o envolvimento de vários membros de diferentes áreas profissionais nos processos de avaliação dos requisitos que devem ser inerentes a qualquer medicamento colocado no mercado.

2.4. Ameaças

2.4.1. Formação do Farmacêutico

Como já foi referido anteriormente a formação do farmacêutico, com reconhecimento nos diferentes Estados Membros que atuam a nível europeu, apenas compreende, a nível de estágios curriculares, a realização dos mesmos em farmácia comunitária e hospitalar.² Ora, como as possíveis saídas profissionais vão muito para além destas duas realidades, considero inadequada a falta de creditação para os alunos que optam por esta área ou pela área da indústria farmacêutica, por as mesmas não estarem na regulamentação europeia referente à formação do farmacêutico, o que é prejudicial quer para os alunos que muitas vezes não têm a

oportunidade de ter uma noção prática desta vertente quer para as próprias instituições que pretendem recrutar recursos humanos.

3. Conclusão

Chegado ao fim o estágio curricular nesta instituição, considero o mesmo como uma das mais promissoras experiências ao longo do meu percurso académico. O contacto, no contexto prático, com a vertente regulamentar estimulou em mim o interesse por esta área do medicamento para uma possível carreira profissional.

As diferentes tarefas que fui realizando ao longo destes três meses, naquela que é a autoridade máxima nacional ao nível da regulamentação do medicamento, proporcionaram-me uma perspetiva mais aproximada da realidade quer nacional quer europeia nesta vertente.

Na última década, o INFARMED, I.P. destacou-se, tendo fortalecido o seu posicionamento no Sistema Europeu de Avaliação de Medicamentos ocupando, como EMR, o 4º lugar na concessão de AIMs por procedimento de reconhecimento mútuo e descentralizado e fazendo parte do *top 10* das AIMs concedidas por processos centralizados.⁶ Desta forma, foi com uma enorme honra que tive a oportunidade de colaborar com esta equipa.

Neste período apliquei diversos conhecimentos adquiridos ao longo da unidade curricular de assuntos regulamentares presente no plano de estudos do MICE da FFUC. Adicionalmente, obtive muitos outros que considero vantajosos para o meu futuro profissional quer ingresse nesta área quer opte por outra alternativa.

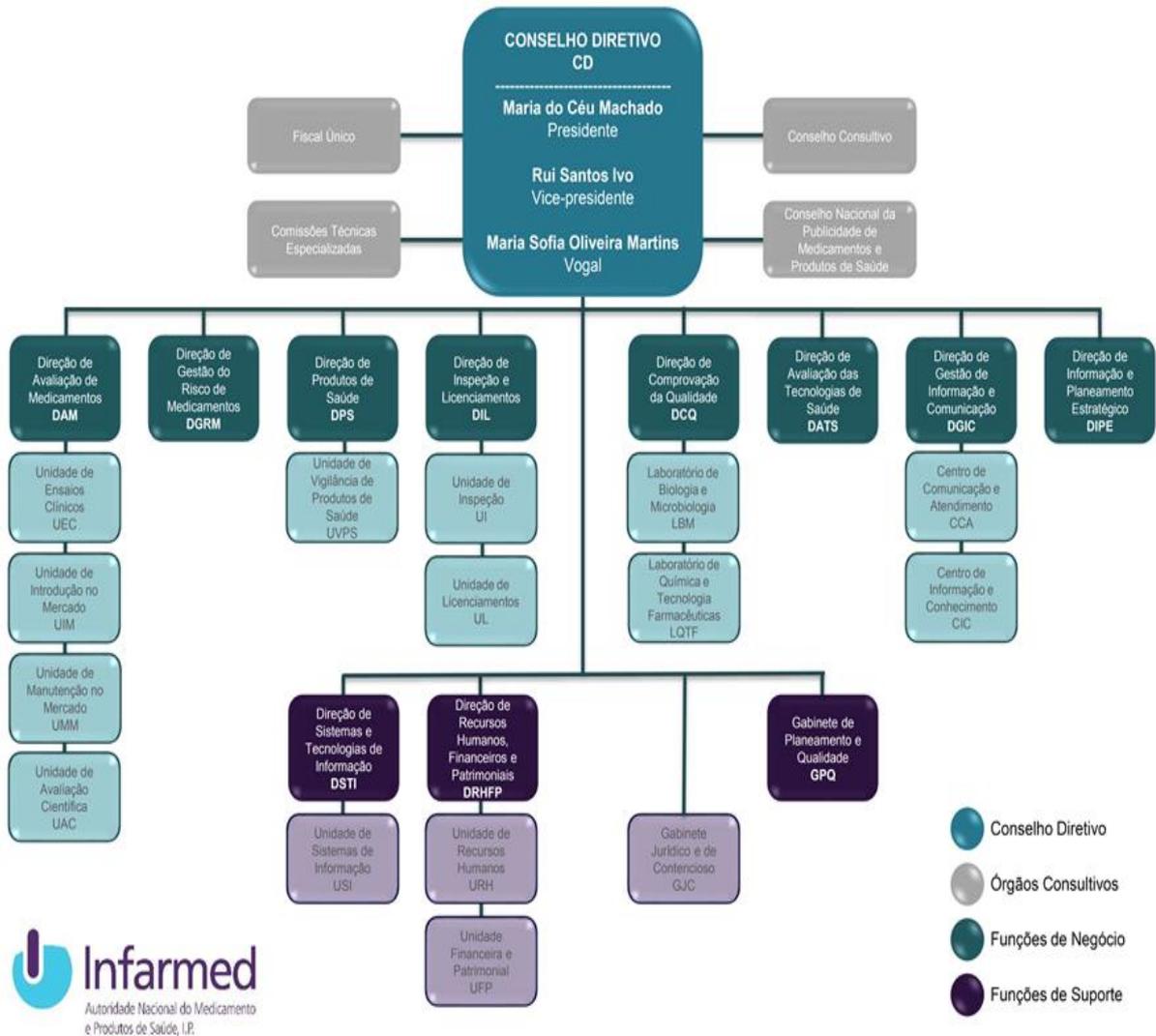
Assim, pelas diferentes competências quer pessoais quer profissionais adquiridas, deixo uma palavra de apreço aos colaboradores do INFARMED, I.P. em particular à equipa do EMR e à Dr. Dina Lopes, orientadora do estágio nesta instituição, pela preocupação e acompanhamento disponibilizados que em muito contribuíram para a minha fácil adaptação a este estágio.

4. Bibliografia

1. INFARMED, I.P. – **O Infarmed**. [Acedido a 15 de Maio de 2018].
<http://www.infarmed.pt/web/infarmed/apresentacao>.
2. PARLAMENTO EUROPEU - **Directiva 2005/36/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 7 de Setembro de 2005, relativa ao reconhecimento das qualificações profissionais**. [Acedido a 15 de Maio de 2018].
<https://eurlex.europa.eu/legalcontent/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32005L0036&qid=1533048124257&from=PT>.
3. MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Decreto Lei nº 128/2013, de 5 de Setembro**. Diário da República. [Acedido a 19 de Junho de 2018].
<https://dre.pt/web/guest/pesquisa//search/499269/details/normal?q=Decreto+Lei+n%C2%BA%20128%2F2013%2C%20de+5+de+Setembro>.
4. INFARMED, I.P. – **Direção de Comprovação da Qualidade**. [Acedido a 30 de Julho de 2018].
<http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/controlo-laboratorial-de-medicamentos>.
5. INFARMED, I.P. – **O Infarmed em 2017**. [Acedido a 30 de Julho de 2018].
<http://www.infarmed.pt/documents/15786/1269448/O+Infarmed+em+2017/a8a08166-90b7-49d3-ae56-bf08ad3f8675>.
6. INFARMED, I.P. – **Comissão de Avaliação de Medicamentos**. [Acedido a 31 de Julho de 2018].
<http://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao/comissoes-tecnicas-especializadas/comissao-de-avaliacao-de-medicamentos>.

5. Anexos

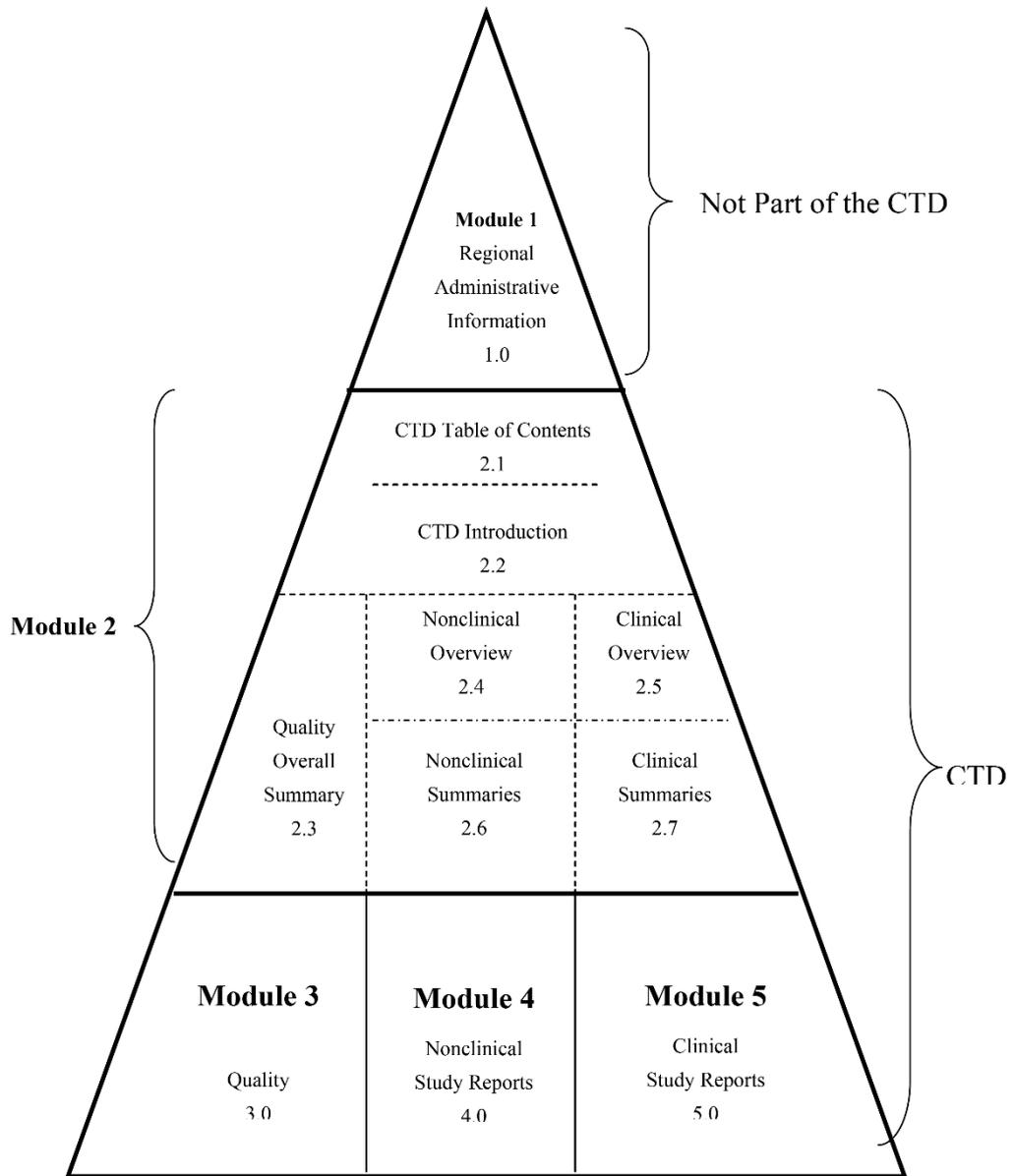
5.1. Anexo 1 – Organograma do INFARMED, I.P.



5.2. Anexo 2 – Calendário Europeu para os Procedimentos Descentralizados

<u>Pre-procedural Step</u>	
Before Day -14	Applicant discussions with RMS RMS allocates procedure number. Creation in CTS.
Day -14	Submission of the dossier to the RMS and CMSs Validation of the application –.
Assessment step I	
Day 0	RMS starts the procedure
Day 70	RMS forwards the Preliminary Assessment Report (PrAR), SPC, PL and labelling to the CMSs
Until Day 100	CMSs send their comments to the RMS
Until Day 105	Consultation between RMS and CMSs and applicant. If consensus not reached RMS stops the clock to allow applicant to supplement the dossier and respond to the questions.
Clock-off period	Applicant may send draft responses to the RMS and agrees the date with the RMS for submission of the final response. Applicant sends the final response document to the RMS and CMSs within a recommended period of 3 months, which could be extended if justified
Day 106	Valid submission of the response of the applicant received. RMS restarts the procedure.
Day 106 - 120	RMS updates PrAR to prepare Draft Assessment Report (DAR) draft SPC, draft labelling and draft PIL to CMSs.
Day 120	RMS may close procedure if consensus reached. Proceed to national 30 days step for granting MA.
Assessment step II	
Day 120 (Day 0)	If consensus not reached RMS sends the DAR, draft SPC, draft labelling and draft PIL to CMSs
Day 145 (Day 25)	CMSs sends final comments to RMS
Day 150 (Day 30)	RMS may close procedure if consensus reached. Proceed to national 30 days step for granting MA
Until 180 (Day 60)	If consensus is not reached by day 150, RMS to communicate outstanding issues with applicant, receive any additional clarification and prepare a short report for discussion at Coordination Group
Until Day 205 (Day85)	Breakout Group of involved Member States reaches consensus on the matter
Day 210 (Day 90)	Closure of the procedure including CMSs approval of assessment report, SPC, labelling and PIL, or referral to Co-ordination group. Proceed to national 30 days step for granting MA.
Day 210 (at the latest)	If consensus was not reached at day 210, points of disagreement will be referred to the Co-ordination group for resolution
Day 270 (at the latest)	Final position adopted by Co-ordination Group with referral to CHMP/CVMP for arbitration in case of unsolved disagreement
National step	
Day 110/125/155/215/275	Applicant sends high quality national translations of SPC, labelling and PIL to CMS and RMS
Day 135/150/180/240	Granting of national marketing authorisation in RMS and CMSs if no referral to the Co-ordination group. (National Agencies will adopt the decision and will issue the marketing authorisation subject to submission of acceptable translations).
Day 300	Granting of national marketing authorisation in RMS and CMSs if positive conclusion by the Co-ordination group and no referral to the CHMP/CVMP. (National Agencies will adopt the decision and will issue the marketing authorisation subject to submission of acceptable translations).

5.3. Anexo 3 – Diagrama representativo da organização do CTD



5.4. Anexo 4 – Ficheiro de RTF antes e depois do processamento no word

The image displays two screenshots of a Microsoft Word document, illustrating the changes made during the RTF processing. The top screenshot shows the original RTF content, and the bottom screenshot shows the processed version.

Top Screenshot (Original RTF):

Agosto, respetiva legislação complementar e demais normas aplicáveis.

A autorização a que se refere o presente certificado é válida por cinco anos, a contar da data abaixo referida, nos termos do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto.

DIREÇÃO DE AVALIAÇÃO DE MEDICAMENTOS

Data de Autorização:
Número do Processo: PT/H/2016/001/DC
Nome do Medicamento: *Telmisartan Bluefish*

Medicamento Genérico:
(Decreto-Lei n.º 176/2006, artigo 19.º) SIM NÃO

Medicamento Imunológico:
(Decreto-Lei n.º 176/2006, artigo 124.º) SIM NÃO

Medicamento Radiofarmacéutico:
(Decreto-Lei n.º 176/2006, artigo 128.º) SIM NÃO

Medicamento Derivado do Sangue ou do Plasma Humano:
(Decreto-Lei n.º 176/2006, artigo 132.º) SIM NÃO

Medicamento Homeopático:
(Decreto-Lei n.º 176/2006, artigo 136.º) SIM NÃO

Substância(s) Activa(s) e Dosagem
Telmisartan - 40 mg

Forma Farmacéutica e Via(s) de Administração
Comprimido - Via

Titular da Autorização de Introdução no Mercado
Bluefish Pharmaceuticals AB
P.O. Box 49013
100 28 - Stockholm
Suécia

Processo: *Telmisartan* Pág 1 de 3

Bottom Screenshot (Processed RTF):

Agosto, respetiva legislação complementar e demais normas aplicáveis.

A autorização a que se refere o presente certificado é válida por cinco anos, a contar da data abaixo referida, nos termos do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto.

DIREÇÃO DE AVALIAÇÃO DE MEDICAMENTOS

Data de Autorização:
Número do Processo: PT/H/2016/001/DC
Nome do Medicamento: *Telmisartan Bluefish*

Medicamento Genérico:
(Decreto-Lei n.º 176/2006, artigo 19.º) SIM NÃO

Medicamento Imunológico:
(Decreto-Lei n.º 176/2006, artigo 124.º) SIM NÃO

Medicamento Radiofarmacéutico:
(Decreto-Lei n.º 176/2006, artigo 128.º) SIM NÃO

Medicamento Derivado do Sangue ou do Plasma Humano:
(Decreto-Lei n.º 176/2006, artigo 132.º) SIM NÃO

Medicamento Homeopático:
(Decreto-Lei n.º 176/2006, artigo 136.º) SIM NÃO

Substância(s) Activa(s) e Dosagem
Telmisartan - 40 mg

Forma Farmacéutica e Via(s) de Administração
Comprimido - Via oral

Titular da Autorização de Introdução no Mercado
Bluefish Pharmaceuticals AB
P.O. Box 49013
100 28 - Stockholm
Suécia

Processo: PT/H/2016/001/DC
Telmisartan Bluefish Pág 1 de 3

Parte III

Monografia intitulada “Alternativas às estatinas: novos fármacos em ascensão no controlo da aterosclerose”

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Dr.^a Leonor Almeida e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Lista de abreviaturas

Acetil-CoA – Acetil Coenzima A

ANGPTL3 – *Angiopoietin-like 3*

Apo – Apoproteína

ASO – *Anti-sense oligonucleotide*

ATP - Adenosina trifosfato

CETP – Proteína de Transferência do Colesterol Esterificado

Col – Colesterol

Col-HDL – Colesterol das lipoproteínas de elevada densidade

Col-LDL – Colesterol das lipoproteínas de baixa densidade

DNA – Ácido desoxirribonucleico

EMA – Agência Europeia do Medicamento

FDA – *Food and Drug Administration*

HDL – Lipoproteínas de elevada densidade

HFH – Hipercolesterolemia familiar heterozigótica

HFHo – Hipercolesterolemia familiar homozigótica

HNF – Hipercolesterolemia não familiar

IDL – Lipoproteínas de densidade intermédia

LCAT – Lecitina-Colesterol-Acil-Transferase

LDL – Lipoproteínas de baixa densidade

LDL-R – Recetores das lipoproteínas de baixa densidade

Lp(a) – Lipoproteínas (a)

LPL – Lipoproteína lipase

mRNA – Ácido ribonucleico mensageiro

MTTP – Proteína Microssomal de Transferência de Triglicéridos

PCSK9 - Proteína *Convertase Subtilisina/Quexina Tipo 9*

RNA – Ácido ribonucleico

TG – Triglicéridos

VLDL – Lipoproteínas de muito baixa densidade

1. INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares, causadas por múltiplos fatores, são uma das prevalentes causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo, sendo as dislipidémias e, em particular, a aterosclerose o principal fator de risco para o desenvolvimento desta patologia.¹

A aterosclerose, embora seja uma patologia multifatorial, surge frequentemente como resultado de hipercolesterolemia associada às lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e oxidação das mesmas na íntima das médias e grandes artérias, sendo caracterizada por um espessamento da parede arterial com acumulação de gordura nessa camada. Embora a causa exata ainda seja desconhecida, vários estudos demonstram que determinadas condições fisiológicas e hábitos de vida aumentam o risco para o desenvolvimento desta doença.²

Uma vez que se trata de um problema emergente na sociedade atual, em particular nos países desenvolvidos (estima-se que só nos Estados Unidos 71 milhões de pessoas apresentem hiperlipidémias e 12 milhões na Europa apresentem dislipidémias)³, torna-se preponderante a procura e obtenção de novas terapias que minimizem ou revertam os danos fisiológicos.

Neste sentido, e uma vez que a terapêutica de primeira linha utilizada para este fim (as estatinas e ezetimiba) falha numa grande parte da população com risco cardiovascular (aproximadamente 1.4 milhões de doentes são intolerantes às estatinas)³ muitos esforços têm vindo a ser desenvolvidos para a obtenção de novos fármacos capazes de revolucionar a abordagem anti-aterosclerótica.⁴

Assim, com vista a um melhor e mais amplo conhecimento acerca desta temática, na presente monografia serão apresentadas as mais recentes e diversas terapias, umas já aprovadas outras ainda em fase de ensaios clínicos, em desenvolvimento na indústria farmacêutica.

2. FORMAÇÃO DO ATEROMA

A aterosclerose é uma doença crónica progressiva, caracterizada por acumulação lipídica, fibrose e inflamação das paredes dos vasos sanguíneos, conducente à doença cardiovascular.⁵ Aparecendo como um resultado de alterações no metabolismo lipídico, designadamente hiperlipidémias, é importante fazer uma breve descrição ao processo de aparecimento do ateroma.

O processo aterosclerótico inicia-se, normalmente, com o aumento local de lipoproteínas na camada íntima das artérias. As LDL são as lipoproteínas que mais

frequentemente aparecem envolvidas no processo aterogénico, devido à sua elevada capacidade de acumulação na íntima da parede das artérias, quer pela sua infiltração através do endotélio quer pela sua faculdade de aderência aos componentes da matriz extracelular da íntima.²

Em condições fisiológicas, existe um equilíbrio entre a concentração plasmática e a concentração de LDL na parede arterial. Se a concentração de lipoproteínas que entra na íntima arterial for superior à capacidade de remoção destas, existe acumulação das mesmas nessa camada, local onde ocorre a lesão.²

Aqui, as LDL estão sujeitas a peroxidação o que leva à libertação de aldeídos e lípidos oxidados altamente reativos, fatores que conduzem à disfunção das células endoteliais, à expressão de moléculas de adesão vascular, à migração para o local de células do sistema imunitário, nomeadamente monócitos e linfócitos T e à diferenciação de monócitos em macrófagos. As LDL oxidadas desempenham, assim, um papel crucial na estimulação da ativação inflamatória dos macrófagos e das células musculares lisas.⁶

No espaço sub-endotelial os macrófagos englobam as LDL oxidadas ricas em colesterol, de modo não regulado, formando-se, desta forma, as células esponjosas. A formação do ateroma ocorre quando as células musculares lisas proliferam e migram da camada média da parede dos vasos sanguíneos para o local da lesão que, juntamente com a produção de componentes da matriz extracelular, formam a cápsula fibrosa constituída por tecido fibroso rico em colagénio, células musculares lisas, macrófagos e linfócitos T.² Na Figura 1 encontra-se esquematizada a formação do ateroma.

O aumento do risco de desenvolvimento de aterosclerose, embora não tenha causa conhecida, é condicionado por determinadas patologias e práticas decorrentes no dia-a-dia dos doentes, entre as quais destaco o consumo de tabaco, um estilo de vida sedentário, a obesidade e a hipertensão.² Além disso, sendo as LDL as principais lipoproteínas envolvidas na aterogénese, o aumento plasmático do colesterol associado às LDL é um dos fatores responsáveis pelo aumento do risco cardiovascular.

Assim, apresenta-se uma breve descrição do metabolismo lipídico, para uma melhor compreensão e localização de potenciais alvos terapêuticos para novos fármacos.

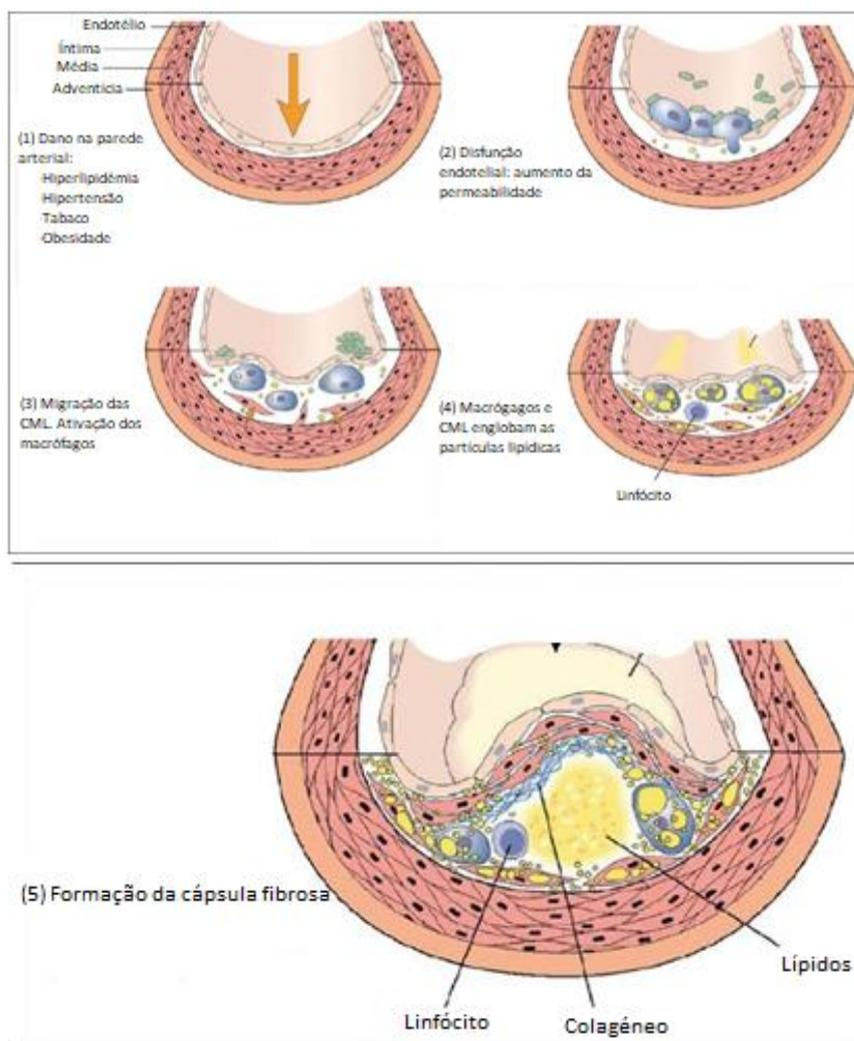


Figura 1 – Representação esquemática da formação do ateroma.² (1) Dano na parede arterial potenciado por diversos fatores; (2) aumento da permeabilidade com incorporação das LDL na íntima das artérias e migração, para o local, de células do sistema imunitário; (3) migração de células musculares lisas da média para a íntima e diferenciação dos monócitos em macrófagos; (4) incorporação das LDL oxidadas pelos macrófagos e pelas células musculares lisas; (5) formação da cápsula fibrosa, constituída por tecido fibroso rico em colágeno, células musculares lisas, macrófagos e linfócitos T.

3. VISÃO GERAL DO METABOLISMO LIPÍDICO

Muitos têm sido os estudos que mostram que elevados níveis plasmáticos de LDL conduzem a futuros incidentes cardiovasculares, ao mesmo tempo que outros têm evidenciado que a diminuição destes valores leva à diminuição do eventual risco desta patologia.⁴ Em associação às LDL, também outras lipoproteínas como as lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) e as lipoproteínas de densidade intermédia (IDL) são consideradas como potenciais fatores aterogênicos.²

Neste sentido, e para melhor compreender onde poderão atuar os novos fármacos, far-se-á uma breve referência aos diferentes mecanismos que mantêm em equilíbrio as concentrações lipídicas intra e extracelulares.

As lipoproteínas têm como função principal fazer o transporte de lípidos (entre os quais o colesterol, os triglicéridos (TG) e os fosfolípidos) quer para os tecidos periféricos quer para o fígado para a sua reciclagem ou eliminação sendo este, desta forma, o circuito que mantém o equilíbrio dos diferentes compostos lipídicos no organismo.¹ A formação das lipoproteínas ocorre nos hepatócitos e nos enterócitos através da conjugação dos lípidos com as apoproteínas, sendo relevante a ação da Proteína Microssomal de Transferência de Triglicéridos (MTTP).¹ Os diferentes tipos de apoproteínas encontram-se presentes em diferentes percentagens consoante o tipo de lipoproteína.²

A apoproteína (Apo) B é a principal proteína presente na estrutura/organização dos quilomicrons e das VLDL.¹ Os quilomicrons, partículas com densidade muito reduzida, são formados no intestino delgado, sendo os responsáveis pelo transporte dos lípidos da dieta. Também aqui é sintetizada a ApoB-48 (uma subcategoria da ApoB característica deste tipo de partículas) sendo, desta forma, a junção desta proteína com os lípidos um dos passos cruciais para a formação destas partículas.⁷ A ApoB-100, outra subcategoria da ApoB, é sintetizada no fígado e é a principal responsável pela estrutura das LDL e dos seus precursores, VLDL e IDL. Além disso, é a responsável pela endocitose das LDL, mediada pelos recetores da LDL (LDL-R).⁷

A remoção das LDL da corrente sanguínea para as células é feita fundamentalmente através dos LDL-R, presentes maioritariamente nos hepatócitos e nos enterócitos.⁷ Após a ligação das LDL aos seus recetores na membrana plasmática, o complexo sofre endocitose e a LDL é degradada, ocorrendo assim a libertação de colesterol e consequente reciclagem do LDL-R para a superfície das células.¹

No fígado também é sintetizada a Apo(a), uma apoproteína presente exclusivamente nas lipoproteínas(a) [Lp(a)]. Estas têm composição, concentração e densidade semelhante às LDL.^{1,7} Vários estudos demonstraram a capacidade da Lp(a) competir com o plasminogénio para os seus locais de ligação. Desta forma este não é ativado e, conseqüentemente, há uma diminuição da síntese de plasmina e inibição da fibrólise, conduzindo à formação de coágulos. Assim, a Lp(a) possui propriedades aterogénicas devidas não só a essa capacidade, mas também ao facto de provocar a deposição de colesterol na parede arterial, induzir a ativação dos monócitos, a formação de células esponjosas e promover a proliferação das células musculares lisas.⁷

As LDL são o principal transportador de colesterol no plasma, constituindo este cerca de 50% dos lípidos totais. Formam-se a partir das IDL que, por sua vez, advêm das VLDL, que no processo catabólico vão perdendo TG e ganhando colesterol.⁷ A “perda” dos TG, ocorre por hidrólise por ação da lipoproteína lipase (LPL), nos tecidos extra-hepáticos, em particular no tecido adiposo, daqui resultando a libertação de ácidos gordos livres e monoacilgliceróis e a formação das partículas remanescentes ricas em colesterol.⁷ A formação das LDL encontra-se esquematizada na Figura 2.

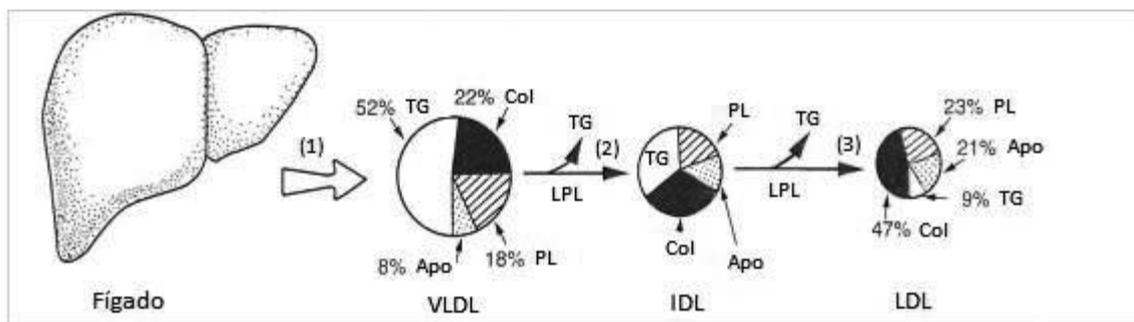


Figura 2 – VLDL como precursoras das LDL.⁷ (1) Formação hepática das VLDL, partículas altamente ricas em triglicéridos (TG); (2) ação da lipoproteína lipase (LPL) sobre as VLDL, com conseqüente perda de TG. Formação das IDL. (3) Formação das LDL, partículas ricas em colesterol, a partir das IDL, com nova perda de TG, por ação da LPL.

Diversos estudos têm revelado que elevadas concentrações séricas de lipoproteínas contendo ApoB aumentam o risco de desenvolvimento do ateroma.² Estas, uma vez na corrente sanguínea, adquirem outras apoproteínas, nomeadamente a ApoC-II, a ApoC-III e a ApoE, em diferentes concentrações. A razão entre a quantidade de ApoC-II:ApoC-III determina a capacidade de ativação da LPL, uma vez que quanto maior for a concentração da primeira, maior é a atividade da enzima e, conseqüentemente, maior é a capacidade de hidrólise dos TG.¹

Quanto à ApoA-I, a principal apoproteína presente nas lipoproteínas de elevada densidade (HDL), é sintetizada quer nas células hepáticas quer nas células intestinais.¹ Uma vez na circulação, ao adquirir colesterol livre por efluxo celular, formam-se as HDL nascentes. Estas sofrem posteriormente a ação da Lecitina-Colesterol-Acil-Transferase (LCAT), que tem como função catalisar a esterificação do colesterol que migra para o interior da partícula, formando-se assim, de modo gradual, HDL mais ricas em colesterol e, finalmente as HDL maduras. Estas podem sofrer ação da Proteína de Transferência do Colesterol Esterificado (CETP) que promove a transferência de colesterol e TG entre as HDL maduras e as restantes lipoproteínas contendo ApoB.⁷ É esta interação que determina a composição das HDL que são, por fim, seletivamente eliminadas da circulação pelo fígado e órgãos esteroideogénicos.¹

Na Tabela I encontram-se indicadas as principais apoproteínas alvo das novas terapêuticas, a sua presença nas diferentes lipoproteínas, assim como as suas principais funções:

Tabela I – Função das principais apoproteínas e as diferentes lipoproteínas às quais se encontram associadas⁷.

Apoproteína	Lipoproteína	Função
ApoA-I	Quilomicrons, HDL	Estrutural (HDL), Ativador da LCAT
ApoB-100	VLDL, IDL, LDL	Estrutural, Liga ao recetor das LDL
ApoC-II	Quilomicrons, VLDL, IDL, LDL	Ativa a lipoproteína lipase
ApoC-III	Quilomicrons, VLDL, IDL, LDL	Inibe a lipoproteína lipase

4. HIPERCOLESTEROLÉMIA-LDL: MECANISMOS E FÁRMACOS HIPOCOLESTEROLÉMICOS

Como foi referido anteriormente, as LDL são o maior transportador do colesterol plasmático sendo, ao mesmo tempo, as principais lipoproteínas envolvidas na aterogénese. Neste sentido, o aumento plasmático do colesterol associado às LDL é um fator crucial no aumento do risco cardiovascular.⁷

Embora o uso das estatinas seja a terapêutica de primeira linha utilizada para o tratamento da hipercolesterolemia-LDL, a hiperlipidémia mais frequente, e estes fármacos sejam bem tolerados na maioria dos casos, existe ainda um número significativo de doentes que não tira proveito destes fármacos ou porque não conseguem alcançar os objetivos com a dose máxima tolerada ou porque os efeitos adversos observados (como mialgia, rabdomiólise, diabetes *mellitus*) são superiores aos benefícios adquiridos.^{3,4}

No sentido de colmatar as falhas apresentadas por estes fármacos, está em curso o desenvolvimento de novas terapêuticas cujos principais alvos de atuação são diferentes dos das estatinas, interferindo quer na síntese, quer na eliminação das lipoproteínas. Assim, destacam-se os seguintes inibidores que serão a seguir abordados:

- Inibidores da Proteína *Convertase Subtilisina/Quexina* Tipo 9
- Inibidores da Proteína de Transferência do Colesterol Esterificado
- Inibidores da síntese da Apo(a)
- Inibidores da síntese da ApoC-III
- Inibidores da *Angiopietin-like 3*
- Inibidor da Proteína Microsossomal de Transferência de Triglicéridos

- Inibidores da síntese da ApoB-100
- Inibidor da Acetil Coenzima-A Carboxilase

4.1. Inibidores da Proteína Convertase Subtilisina/Quexina Tipo 9

Como foi referido anteriormente, as LDL ligam-se, através da ApoB-100, aos seus recetores e, após a endocitose, as partículas de LDL são degradadas e os LDL-R podem retornar à superfície das células, para uma nova captação de lipoproteínas. Além das LDL, também outras lipoproteínas contendo ApoB-100, como as VLDL, as IDL e as Lp(a) ligam-se aos LDL-R.¹ A proteína Convertase Subtilisina/Quexina Tipo 9 (PCSK9) é uma pró-proteína, sintetizada nos hepatócitos, que impede o retorno destes recetores à superfície e, conseqüentemente, impede a sua reutilização. Sintetizada na forma inativa, sofre auto-clivagem e ativação dentro do hepatócito sendo, então, secretada para a corrente sanguínea. Posteriormente, liga-se ao domínio extracelular dos LDL-R, onde juntamente com estes e a partícula de LDL, é endocitada.⁸ Uma vez dentro da célula, a partícula de LDL dissocia-se do seu recetor marcado com a PCSK9 sendo este, então, dirigido para os lisossomas onde ocorre a sua degradação. Desta forma, diminui o número destes recetores à superfície das células, o que leva a um aumento de LDL na corrente sanguínea.³ Na Figura 3 encontra-se representada a ação da PCSK9 no metabolismo das LDL.

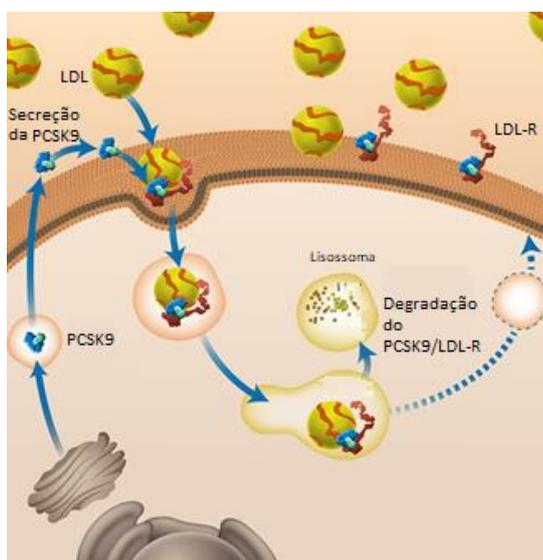


Figura 3 – Metabolismo das LDL na presença da PCSK9. Uma vez ocorrida a ligação da PCSK9 aos recetores LDL (LDL-R), dá-se a endocitose deste complexo, juntamente com a partícula de LDL. No interior da célula, a partícula lipídica dissocia-se do seu recetor, marcado com a PCSK9, que o dirige para os lisossomas, onde ocorre a sua degradação. Desta forma, ocorre uma diminuição do número de LDL-R à superfície das células.⁹

Inibindo a ação da PCSK9, ocorre um aumento de LDL-R à superfície das células o que leva a que, desta forma, exista uma maior remoção de partículas de LDL

da corrente sanguínea.¹⁰ Pelo mesmo motivo, também as VLDL, IDL e LP(a) são retiradas do plasma.³

Existem atualmente dois tipos de inibidores da PCSK9 com mecanismos de ação distintos: anticorpos monoclonais recombinantes e inibidores da ribonuclease H (RNase H).³

4.1.1. Anticorpos monoclonais recombinantes

Produzidos através da tecnologia do ácido desoxirribonucleico (DNA) recombinante, estes anticorpos monoclonais humanos, têm elevada especificidade para a PCSK9, tendo demonstrado eficácia nos diversos estudos realizados.³ O mecanismo de ação destes fármacos consiste na ligação do anticorpo à região da PCSK9 que interage com o LDL-R o que impede, desta forma, a formação do complexo LDL-R/PCSK9.¹⁰ Na Figura 4 encontra-se esquematizado o mecanismo de ação dos anticorpos monoclonais recombinantes com especificidade para a PCSK9.

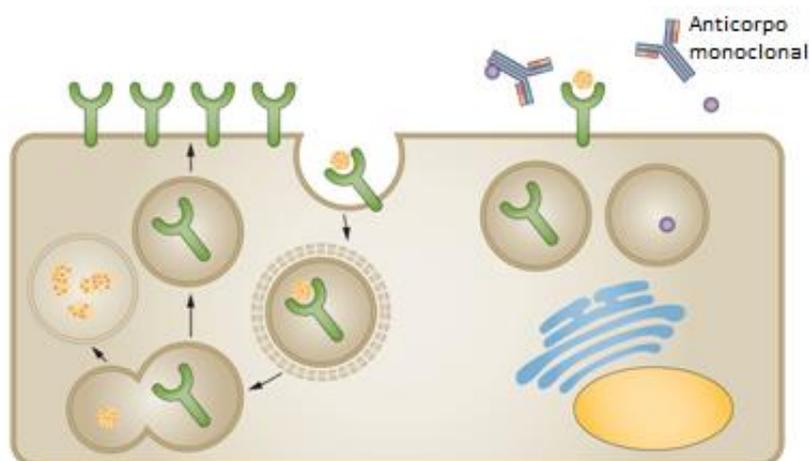


Figura 4 - Metabolismo das LDL na presença da PCSK9 e de anticorpos monoclonais recombinantes com especificidade para esta pró-proteína. Os anticorpos monoclonais ligam-se à PCSK9 na mesma região de ligação desta aos receptores de LDL (LDL-R). Desta forma, a PCSK9 fica impedida de se ligar aos LDL-R, pelo que os mesmos sofrem endocitose apenas ligados às LDL. Uma vez no interior da célula, a partícula de LDL dissocia-se do seu recetor e o mesmo é reciclado, retornando à superfície das células para uma nova captação de partículas lipoproteicas.

Incluídos neste grupo terapêutico, o Alirocumab e o Evolocumab, fármacos já aprovados pela Agência Europeia do Medicamento (EMA), têm vindo a mostrar ser uma alternativa potencial ou terapêutica adicional eficaz no combate à aterosclerose, em particular, nos doentes com hipercolesterolemia-LDL grave.¹¹ Um outro, o Bococizumab, encontra-se atualmente em ensaios clínicos de fase III, sendo previsto que, com base nos resultados obtidos, também ele será aprovado futuramente.⁴ Segue-se uma breve descrição destes inibidores da PCSK9.

Alirocumab

Aprovado pela EMA, em 2015, encontra-se atualmente no mercado sob o nome comercial Praluent®. Apresenta como indicações terapêuticas o uso em adultos com hipercolesterolemia primária [(familiar heterozigótica (HFH) e não familiar (HNF)] ou dislipidemia mista, em combinação com uma estatina em monoterapia ou associada a outro fármaco, quando a ação hipocolesterolémica destas terapêuticas não é atingida com a dose máxima tolerada da estatina ou em casos de o doente ser intolerante à estatina ou para o qual esta é contraindicada. Devido à sua estabilidade apresenta-se sob a forma farmacêutica de solução injetável.¹¹

O efeito da ação do Alirocumab tem vindo a ser comparado em vários estudos clínicos de fase III, através de um programa que avalia o efeito do Alirocumab na ocorrência de eventos cardiovasculares em pacientes com síndrome coronária aguda recente, designado ODYSSEY (*Effect of Alirocumab on the Occurrence of Cardiovascular Events in Patients Who Have Recently Experienced an Acute Coronary Syndrome*)¹. Na Tabela II referem-se os resultados obtidos em dois estudos: i) ODYSSEY MONO que visa demonstrar, em doentes com risco cardiovascular moderado, o efeito do Alirocumab na redução dos níveis plasmáticos, essencialmente das LDL, em termos de Col-LDL, pelo tratamento com Alirocumab, em comparação com o tratamento com ezetimiba, após 24 semanas de tratamento; ii) ODYSSEY COMBO, que visa demonstrar a redução dos níveis plasmáticos, essencialmente do Col-LDL, no tratamento com Alirocumab em comparação com a ezetimiba, em doentes com hipercolesterolemia não controlada com a dose máxima de estatina tolerada, com risco cardiovascular elevado, após 52 semanas de tratamento. Em ambos os estudos o Alirocumab foi administrado inicialmente na dosagem de 75mg a cada duas semanas, sendo que para doentes que à 8 semana apresentavam valores de Col-LDL > 70mg/dl esta dose foi aumentada para 150mg.¹²

Os resultados são bastante promissores, como evidenciado na Tabela II.

De facto, após a terapêutica com Alirocumab, nos dois grupos de doentes verifica-se não só um decréscimo nos vários parâmetros lipoproteicos aterogénicos, nomeadamente, Col-LDL, ApoB, TG e Lp(a), em particular e de modo significativo no Col-LDL, mas também um aumento significativo de Col-HDL, um parâmetro anti-aterogénico ($p < 0,0001$ para todas as comparações).¹² De referir que os efeitos mais marcados se verificam no estudo ODYSSEY COMBO, nos valores de Col-LDL ao fim de 52 semanas de tratamento.

Tabela II – Comparação de estudos clínicos de fase III do efeito do Alirocumab, em diferentes grupos de doentes com diferentes graus de hipercolesterolemia e de risco cardiovascular, na alteração dos níveis plasmáticos de diferentes parâmetros lipídicos, em comparação com a terapêutica com ezetimiba, após diferentes tempos de tratamento.

Ensaio / População ¹²	Duração do tratamento com Alirocumab ¹²	Alteração dos níveis plasmáticos de vários parâmetros lipídicos (em percentagem) vs grupo ezetimiba ¹²				
		Col-LDL	ApoB	TG	Col-HDL	Lp(a)
ODYSSEY MONO / Hipercolesterolemia primária e risco cardiovascular moderado (com e sem terapia com estatinas ou outra terapia hipolipidémica)	24 semanas	- 31,6	- 25,8	- 1,2	4,4	- 4,4
ODYSSEY COMBO / Risco cardiovascular elevado e hipercolesterolemia não controlada com a dose máxima de estatina tolerada	52 semanas	- 45,9	- 35,8	- 0,6	7,3	- 14,6

p<0,0001, para todas as comparações

Evolocumab

Apresentando quer a mesma indicação terapêutica, quer a mesma forma farmacêutica que o anterior, também o Evolocumab foi aprovado pela EMA, em 2017, sob o nome comercial Repatha®.¹³

À semelhança do anterior, também este está a ser testado em estudos clínicos de fase III, através do programa PROFICIO (*Program to Reduce LDL-C and Cardiovascular Out-comes Following Inhibition of PCSK9 in Different Populations*).¹ Na Tabela III referem-se os resultados obtidos em dois estudos: i) LAPLACE, que visa avaliar a segurança e eficácia do Evolocumab, através da demonstração na redução dos níveis plasmáticos das lipoproteínas aterogénicas em comparação com o grupo placebo, em doentes com hipercolesterolemia primária ou dislipidemia mista, com associação a uma estatina¹²; ii) RUTHERFORD que visa avaliar a segurança e eficácia do Evolocumab, em doentes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica, em comparação com um grupo placebo, através da avaliação das alterações nos diferentes parâmetros lipídicos aterogénicos e anti-aterogénicos.¹⁰ O Evolocumab foi administrado na dosagem de 140mg a cada duas semanas de tratamento ou na dosagem de 420mg por mês, em ambos os estudos.¹²

Os valores obtidos em ambos os estudos revelam uma redução efetiva na concentração plasmática dos diferentes parâmetros aterogénicos avaliados, em particular na concentração de Col-LDL, apresentando simultaneamente um aumento dos níveis plasmáticos de Col-HDL (p<0,0001 para todas as comparações).¹²

Tabela III - Comparação de estudos clínicos de fase III do efeito do Evolocumab na alteração dos níveis plasmáticos de diferentes parâmetros lipídicos aterogénicos [(Col-LDL, ApoB, TG e Lp(a)] e anti-aterogénicos (Col-HDL), em comparação com o grupo placebo.

Ensaio / População ¹²	Duração do tratamento com Evolocumab ¹²	Alteração dos níveis plasmáticos de vários parâmetros lipídicos (em percentagem) vs grupo placebo ¹²				
		Col-LDL	ApoB	TG	Col-HDL	Lp(a)
<i>LAPLACE /</i> Hipercolesterolemia primária ou dislipidemia mista, com associação a uma estatina, com ou sem terapia associada à ezetimiba	12 semanas	- 59,2 a - 70,6	- 47,0	- 9,3 a - 31,4	3,2 a 9,8	- 19,8 a - 36,5
<i>RUTHERFORD /</i> Hipercolesterolemia familiar heterozigótica e hipercolesterolemia-LDL não controlada com a dose máxima de estatina tolerada	12 semanas	- 43,8 a - 55,2	- 34,8 a - 46,2	-15 a -19,9	6,8 a 7,8	- 23,1 a - 31,5

p<0,0001, para todas as comparações¹²

Bococizumab

É um terceiro inibidor da PCSK9 com bons resultados relativos à diminuição dos níveis das LDL na corrente sanguínea. Em estudos clínicos de fase III, a sua segurança e eficácia está a ser demonstrada pelo programa *SPIRE (The Evaluation of Bococizumab in Reducing the Occurrence of Major Cardiovascular Events in High Risk Subjects)*.⁴

Às 14 semanas, em comparação com o grupo placebo, a população tratada com Bococizumab apresentou reduções de 37% no colesterol total, de 55,3% na ApoB, de 30,9% na Lp(a) e de 19,4% nos TG, presentes na corrente sanguínea.¹⁴

4.1.2. Inibidores da ribonuclease H

A ribonuclease H (RNase) é uma enzima que degrada o RNA do híbrido RNA/DNA formado durante a replicação e reparação, podendo levar à instabilidade do DNA. Assim, os inibidores da RNase H usados neste contexto, atuam por um mecanismo de ação diferente dos inibidores atrás referidos, mas têm, também, como objetivo diminuir a síntese da PCSK9. Tais inibidores consistem numa sequência de nucleótidos que são complementares à sequência de RNA mensageiro (mRNA) obtido a partir do gene que codifica a PCSK9. Quando presentes nas células, estas moléculas ligam-se ao mRNA e impedem, assim, a síntese desta pró-proteína.³

Atualmente, em estudos clínicos de fase II, o Inclisiran (sequência de RNA) mostra resultados promissores na atuação por este mecanismo, mostrando-se

também ele uma futura possível terapia anti-aterosclerótica.¹ Os ensaios com esta molécula revelaram uma diminuição dos níveis da PCSK9, em relação aos níveis basais, em cerca de 59,6 a 68,7%, 14 dias após a administração de uma dose por via injetável. Neste período, houve também uma diminuição dos níveis de Col-LDL no plasma numa percentagem de 44,5 a 50,5%.¹⁵

Em conclusão, os inibidores da PCSK9, quer os anticorpos monoclonais, quer os inibidores da RNase H, mostram um balanço benéfico entre a sua eficácia e os efeitos adversos, reportando-se estes apenas, na maioria dos casos, a reações locais devido à sua administração por via injetável. Assim, estamos perante novas abordagens que podem vir a revolucionar a terapêutica de combate à aterosclerose.⁴

4.2. Inibidores da Proteína de Transferência do Colesterol Esterificado

A proteína de transferência do colesterol esterificado (CETP) é uma glicoproteína plasmática que se encontra ativamente envolvida no processo de transporte reverso do colesterol, através da sua principal função de mediar a transferência deste lípido entre as diferentes lipoproteínas.³

Para que ocorra a remoção do colesterol em excesso das células extra-hepáticas, este é transferido sob a forma de colesterol livre, em particular, para as partículas de HDL nascentes, sendo posteriormente esterificado por ação da LCAT, acumulando-se no interior da partícula lipoproteica. O colesterol esterificado pode, posteriormente, ser utilizado por duas vias: transferência direta ao fígado por captação das HDL, mediada pelo seu recetor, ou transferência, por ação da CETP, para as lipoproteínas contendo ApoB (como as LDL, as VLDL e as IDL).¹⁶ Por sua vez, as LDL e as IDL resultantes do catabolismo das VLDL, podem ser captadas pelo fígado, através dos LDL-R e serem catabolizadas ou, eventualmente, podem acumular-se no plasma e posteriormente na parede arterial.³ Assim, a presença da CETP no plasma leva ao aumento da concentração das lipoproteínas aterogénicas, o que conduz à sua possível acumulação na parede das artérias e, conseqüentemente, leva ao aumento do risco de desenvolvimento de aterosclerose.

Neste sentido, a inibição da CETP provoca o aumento dos níveis de HDL na corrente sanguínea e reduz, por outro lado, os níveis das lipoproteínas aterogénicas.¹⁶ Por este motivo, a procura de novas terapêuticas anti-aterogénicas dirigidas à inibição da CETP encontra-se ativa.

O desenvolvimento do primeiro inibidor da CETP, o Torcetrapib, não foi concluído devido aos seus efeitos adversos (aumento da pressão arterial, o aumento da síntese e secreção de aldosterona e o aumento da concentração plasmática de sódio).³ Embora tenha mostrado benefícios na redução dos níveis de LDL e no aumento dos valores de HDL, o seu desenvolvimento foi interrompido na fase III dos ensaios clínicos por estar associado a um aumento do risco cardiovascular e da mortalidade.¹

Além do Torcetrapib, também outros dois inibidores da CETP, o Dalcetrapib e o Evacetrapib, não mostraram vantagens em termos de eficácia. Assim, o desenvolvimento destes falhou por não terem sido verificados benefícios claros na redução do risco cardiovascular em comparação com o grupo placebo.¹

Anacetrapib

Ao contrário dos anteriores, este inibidor reversível da CETP, apresenta um bom perfil de segurança, uma vez que a terapia não causou efeitos adversos significativos nos grupos avaliados.⁴

Um programa de ensaios clínicos desenhado para determinar a eficácia e a segurança do Anacetrapib em doentes com elevado risco cardiovascular, tratados com estatinas¹, designado *DEFINE (Determining the Efficacy and Tolerability of CETP Inhibition With Anacetrapib)*, mostrou resultados positivos quer no aumento da concentração plasmática de Col-HDL, quer na diminuição das lipoproteínas aterogénicas no plasma.¹⁶ O mesmo visa demonstrar as alterações nos níveis plasmáticos, em particular das Col-LDL e das Col-HDL, no tratamento com Anacetrapib, em doentes com doença coronária conhecida ou com elevado risco cardiovascular, em comparação com o grupo placebo, após 76 semanas de tratamento, tendo sido administrados diariamente 100mg de Anacetrapib.¹⁶ Os resultados estão esquematizados na Tabela IV. Estes evidenciam que enquanto os valores dos parâmetros aterogénicos, nomeadamente, Col-LDL e Lp(a), diminuem de forma muito significativa durante o período da terapêutica com o Anacetrapib, os valores obtidos para o Col-HDL e ApoA, parâmetros anti-aterogénicos, mostram um aumento muito acentuado relativamente ao grupo placebo.

Tabela IV - Alteração dos níveis plasmáticos de diferentes parâmetros lipídicos numa população de elevado risco cardiovascular sujeita a terapêutica com Anacetrapib, ao fim de 76 semanas, observados em ensaios clínicos de fase III (estudo *DEFINE*).¹⁶

Ensaio / População ¹⁶	Duração do tratamento com Anacetrapib ¹⁶	Alteração dos níveis plasmáticos de parâmetros lipoproteicos (em percentagem) vs grupo placebo ¹⁶				
		Col-LDL	ApoA	TG	Col-HDL	Lp(a)
<i>DEFINE</i> / Doença coronária conhecida ou elevado risco cardiovascular, em associação com uma estatina ¹⁶	76 semanas	- 36,2	42,3	- 5,3	138,8	- 38,8

p<0,001, para todas as comparações¹²

Assim, o tratamento com o Anacetrapib, em comparação com o grupo placebo, aumentou significativamente os valores plasmáticos de Col-HDL (138,8%). Por outro lado, também apresentou eficácia na redução do Col-LDL (36,2%), em comparação com o mesmo grupo.

TA8995

O TA8995 é um outro inibidor promissor da CETP que se encontra atualmente em desenvolvimento e a sua segurança e eficácia está a ser avaliada através de ensaios clínicos em pacientes com dislipidemia menor, em monoterapia ou em associação com uma estatina. Às 12 semanas de tratamento, o ensaio TULIP (*Cholesterol Ester Transfer Protein Inhibition by TA-8995 in Patients With Mild dyslipidaemia*) apresentou os seguintes resultados: redução em 45% do nível plasmático de Col-LDL na dose mais elevada, em monoterapia e redução em 63% desse nível quando combinado com uma estatina; aumento em 157,5% na concentração plasmática de Col-HDL, evidenciando a sua eficácia não só na diminuição das LDL no plasma, mas também, e de forma particular, no aumento da concentração plasmática de HDL.⁴

Assim, ambos os inibidores da CETP, o Anacetrapib e o TA8995, mostraram-se promissores com sinais de segurança não tendo sido descritos, até ao momento, quaisquer efeitos adversos.¹

4.3. Inibidores da síntese da Apo(a)

A apoproteína(a) [Apo(a)] é específica da Lp(a), estando ligada covalentemente à ApoB desta partícula lipoproteica. Tratando-se de uma lipoproteína semelhante à LDL, vários estudos têm demonstrado que elevados níveis de Lp(a) na corrente sanguínea podem, também, ser conducentes a futuros incidentes cardiovasculares.⁷ Uma vez que a concentração plasmática destas lipoproteínas é pouco afetada pelos fármacos atualmente existentes, o desenvolvimento de novos medicamentos que conduzam à redução da concentração desta lipoproteína é visto como um novo objetivo terapêutico no combate à aterosclerose.¹

Os níveis de Lp(a) na corrente sanguínea estão fortemente condicionados pelas variações no gene que codifica para a Apo(a), uma glicoproteína hidrofílica que liga de forma covalente à ApoB-100 através de ligações dissulfeto. Encontra-se, assim, em desenvolvimento uma nova terapêutica, através de terapias *Anti-sense oligonucleotide* (ASO), que visa interferir na codificação desta apoproteína.¹ As terapias ASO baseiam-se numa técnica recentemente desenvolvida que consiste no silenciamento de genes. Uma vez conhecido o gene que se pretende silenciar, é sintetizada uma sequência de oligonucleotídeos, com uma estrutura definida que, por complementaridade, se vai ligar ao DNA ou RNA obtido a partir desse gene impedindo, desta forma, a continuidade da síntese proteica.¹⁷ Dos ASO dirigidos à Apo(a) destacam-se:

ISIS 144367

Este composto, sendo um ASO específico para a Apo(a) tem vindo a mostrar, em estudos em animais, levar a uma redução significativa na expressão do mRNA do gene que codifica para esta apoproteína diminuindo também, conseqüentemente, a concentração de Lp(a).¹

ISIS-APO(a)Rx

Atuando pelo mesmo mecanismo de ação que o anterior, este novo ASO, também específico para a Apo(a), encontra-se numa fase de desenvolvimento mais avançada e é considerado bastante promissor. Estudos clínicos de fase II, recentemente apresentados, mostram reduções de aproximadamente 72% da concentração da Lp(a) no plasma, um decréscimo muito significativo em comparação com a redução de aproximadamente 3% no grupo placebo.⁴ Por este motivo, tudo aponta para que este novo ASO possa vir a ser um fármaco promissor com vista a reduzir o risco cardiovascular.¹

4.4. Inibidores da síntese da ApoC-III

A ApoC-III é uma glicoproteína presente na estrutura das lipoproteínas de maiores dimensões, nomeadamente quilomicrons e VLDL. Sintetizada quer no fígado, quer no intestino delgado, liga-se às partículas lipídicas contendo ApoA e ApoB, principalmente às partículas ricas em TG. O seu papel como regulador chave da eliminação destas lipoproteínas sanguíneas deve-se à sua capacidade de inibição da LPL.⁷ Sendo esta a principal enzima responsável pela hidrólise dos TG nas diferentes lipoproteínas, a ação da LPL é importante pois leva à redução da concentração destes na corrente sanguínea e, conseqüentemente, à diminuição do risco cardiovascular associado às lipoproteínas ricas em TG (nomeadamente VLDL e IDL). Pelo contrário, a inibição da ação desta enzima (proporcionada pela presença da ApoC-III) leva ao aumento dos níveis destes na corrente sanguínea.⁴

Utilizando a mesma terapia genética anteriormente mencionada, o silenciamento de genes, está em curso o desenvolvimento do Volanesorsen que, apesar de apresentar pequenos efeitos gastrointestinais indesejáveis e reações de sensibilização no local da injeção, apresenta resultados positivos na redução da concentração sanguínea dos TG, em particular na dislipidemia familiar grave e hiperquilomicronémia.⁴

Estudos clínicos de fase II realizados em doentes com elevados níveis de TG na corrente sanguínea revelaram uma diminuição de 31,3% dos valores de TG quando administrado o Volanesorsen em monoterapia e uma diminuição de 70,9% quando administrado em associação com fibratos, em relação ao grupo placebo.¹⁸ Devido a estes resultados, também a ApoC-III é um alvo potencial no combate ao risco cardiovascular.

4.5. Inibidores da ANGPTL3

Angiopoietin-like 3 (ANGPTL3) é uma proteína hepática que apresenta uma forte ação reguladora negativa do metabolismo lipídico através do seu mecanismo de inibição da LPL inibindo, assim, a hidrólise dos TG presentes nos quilomicrons e VLDL. O seu mecanismo de ação, embora não totalmente esclarecido, parece estar relacionado com a clivagem da LPL.¹⁹ Estudos revelaram que uma mutação com perda de função para o gene que codifica esta proteína origina uma diminuição dos níveis de TG e de colesterol na corrente sanguínea.¹ Por esta razão, a ANGPTL3 é um dos novos alvos para o desenvolvimento de terapias dirigidas à diminuição da concentração sanguínea de lipoproteínas aterogénicas.

O ANGPTL3-LR(x) e o Evinacumab são dois inibidores específicos da ANGPTL3 que se encontram atualmente em desenvolvimento clínico.¹ O primeiro, tratando-se de uma molécula com sequência complementar ao mRNA do gene que codifica para a ANGPTL3, atua nos hepatócitos.²⁰ O segundo, uma vez que se trata de um anticorpo, atua na corrente sanguínea. Ambos apresentam, no entanto, o mesmo objetivo comum: a inibição da ação da ANGPTL3 e, conseqüentemente, o aumento do catabolismo das VLDL e, assim, a redução dos níveis de VLDL e de LDL na corrente sanguínea.¹

4.6. Inibidores da Proteína Microsossomal de Transferência de Triglicéridos

A proteína microsossomal de transferência de triglicéridos (MTTP) é uma proteína multifuncional responsável pela transferência de lípidos, especialmente de TG, para as partículas contendo ApoB recém-sintetizadas, quer nos hepatócitos, quer nos enterócitos. Assim, tem um papel fulcral na formação das partículas de VLDL e de quilomicrons e na sua secreção para o plasma.²¹

A inibição da ação desta proteína leva a uma diminuição da concentração dos quilomicrons e das VLDL no plasma. Conseqüentemente, uma vez que as VLDL são as precursoras das LDL, também a formação destas é diminuída.²¹ Por este motivo, a utilização de moléculas que atuem através da inibição da MTTP conduz a um decréscimo dos níveis de colesterol e de TG em circulação.⁴

O primeiro inibidor da MTTP a ser desenvolvido foi o Implitapide. No entanto, devido aos múltiplos efeitos adversos que causou, sobretudo o aumento dos níveis de transaminases e esteatose hepática, foi interrompido.⁴

Lomitapide

Este outro inibidor seletivo da MTTP, encontra-se atualmente aprovado pela EMA, como um medicamento órfão, para o tratamento da hipercolesterolemia familiar homozigótica (HFHo).²² O seu mecanismo de ação consiste na inibição da MTTP, através da sua ligação direta a esta proteína.²¹ Aparecendo com o nome comercial Lojuxta® apresenta-se sob a forma de cápsulas, sendo administrado por via oral.²³ A aprovação desta substância foi baseada num estudo clínico de fase III que envolveu 29 pacientes com HFHo. Estes foram administrados com doses escaladas de 5 a 60mg de Lomitapide, em associação com a sua terapia lipídica habitual. Após 78 semanas de tratamento, os doentes apresentaram diminuições de aproximadamente 38% na concentração de Col-LDL, 49% na ApoB e 45% nos TG.⁴

Apresentando como principal efeito adverso problemas gastrointestinais, poucas foram as alterações a nível hepático provocadas por este composto. O aumento das transaminases apenas ocorreu em quatro doentes e nestes os valores foram regularizados após a redução da dose ou interrupção da administração. Os valores percentuais de esteatose aumentaram entre 1 a 8,6%, sendo que após as 24 semanas os valores estabilizaram.⁴

4.7. Inibidores da síntese da ApoB-100

Tratando-se a ApoB-100 da principal apoproteína responsável pela estrutura e integridade das principais lipoproteínas aterogénicas, nomeadamente a LDL, uma diminuição na síntese desta molécula leva a uma diminuição dos níveis destas lipoproteínas na corrente sanguínea, tornando-se esta apoproteína num alvo terapêutico apelativo para o combate à aterosclerose.¹

Mipomersen

Este inibidor da síntese da ApoB-100 é uma molécula ASO que liga, por complementaridade, à sequência de mRNA produzido através do gene que codifica para a ApoB, provocando posteriormente a sua degradação.²⁴ Assim, ao interferir no processo de transcrição do gene desta apoproteína, inibe a sua síntese o que provoca, consequentemente uma diminuição das lipoproteínas contendo ApoB na corrente sanguínea, em particular das LDL.¹

Administrado por via subcutânea, a molécula é rapidamente absorvida e distribuída por todos os tecidos, encontrando-se maioritariamente nos enterócitos e nos hepatócitos, locais de síntese da ApoB.²¹ Apesar dos efeitos adversos secundários, encontra-se atualmente aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para a hipercolesterolemia familiar grave homozigótica, uma vez que vários estudos revelaram resultados benéficos na diminuição dos níveis plasmáticos de Col-LDL (25%), nestes doentes, como evidenciado na Tabela V.⁴ Na mesma, referem-se os resultados obtidos da ação do Mipomersen com dosagens entre 50 - 400mg por semana, em comparação com o grupo placebo, em quatro estudos, em diferentes populações tratadas com a dose máxima de outra terapia hipolipidémica: i) Doentes com hipercolesterolemia familiar homozigótica; ii) doentes com hipercolesterolemia grave; iii) doentes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica com doença coronária conhecida; iv) doentes com hipercolesterolemia com elevado risco cardiovascular. Esta tabela evidencia, para todas as populações estudadas,

decréscimos muito significativos, em relação aos valores basais, das concentrações plasmáticas dos parâmetros aterogénicos e um aumento da concentração das HDL, embora apenas significativo no grupo com HFHo.

Tabela V – Resultados de estudos clínicos de fase III do efeito do Mipomersen na alteração dos níveis plasmáticos dos diferentes parâmetros lipídicos, em diferentes populações, tratadas com a dose máxima de outra terapia lipídica.²⁴

População ²⁴	Alteração dos níveis plasmáticos de parâmetros lipoproteicos (em percentagem do valor basal) ²⁴				
	CoI-LDL*	ApoB*	TG**	CoI-HDL***	Lp(a)*
Hipercolesterolemia familiar homocigótica	- 25	- 27	---	15	- 32
Hipercolesterolemia grave	- 36	---	---	6	- 39
Hipercolesterolemia familiar heterocigótica com doença coronária conhecida	- 28	- 26	- 14	3	- 21
Hipercolesterolemia com elevado risco cardiovascular	- 37	- 38	- 26	2	- 24

*p≤0.001 para todas as populações; **p<0.05 para todas as populações; ***p<0.05 para a população com Hipercolesterolemia familiar homocigótica

Os estudos mostram que o tratamento com o Mipomersen apresenta reduções significativas dos níveis plasmáticos das lipoproteínas aterogénicas contendo ApoB, sendo as reduções mais significativas (em termos percentuais) apresentadas pelos doentes com hipercolesterolemia grave e com hipercolesterolemia com elevado risco cardiovascular. No entanto, apesar de ter evidenciado estes bons resultados a nível lipídico, também mostrou apresentar frequentemente efeitos adversos, nomeadamente reações de hipersensibilidade no local da injeção, esteatose hepática, sintomas gripais, proteinúria, transaminases e reações inflamatórias hepáticas, o que condiciona de modo crítico o uso clínico desta molécula.³ Por este motivo, apesar do requerente ter submetido à EMA a Autorização de Introdução no Mercado para o Mipomersen, esta foi recusada, em 2013. O Comité dos Medicamentos para Uso Humano considerou que existiam consequências potenciais adversas a longo prazo, uma vez que os testes hepáticos mostravam uma acumulação significativa de lípidos no fígado, que poderia levar a esteatose hepática e a um aumento da atividade das transaminases. Assim, foi considerado que os benefícios desta molécula não eram superiores aos seus riscos.²⁵

4.8. Inibidor da acetil coenzima A carboxilase

A acetil coenzima A carboxilase (acetil-CoA carboxilase) é uma enzima que cataliza a carboxilação da acetil-CoA, numa reação dependente de adenosina trifosfato (ATP), levando à formação do malonil-CoA, a etapa reguladora da síntese de ácidos gordos. Assim, através da inibição desta etapa, é possível diminuir a síntese hepática do colesterol esterificado e de TG e, desta forma, contribuir para a diminuição dos níveis de lipoproteínas que os incorporam.¹

Gemcabene

Dos inibidores da acetil-CoA carboxilase em estudo, destaca-se o Gemcabene, que para além de diminuir a síntese hepática de TG e de colesterol é também um inibidor da síntese do mRNA para a ApoC-III, levando ao aumento do catabolismo das VLDL, como atrás referido.^{1,26} O Gemcabene encontra-se atualmente em fase de ensaios clínicos, apresentando evidências clínicas na diminuição dos níveis de Col-LDL, TG e no aumento dos níveis de Col-HDL.¹ Estes ensaios avaliaram a ação do Gemcabene administrado diariamente em dosagens de 150, 300, 600 ou 900mg. Na Tabela VI apresenta-se um resumo de alguns resultados obtidos, às 12 semanas de tratamento com Gemcabene, em doentes com diferentes valores plasmáticos de TG (TG<200 mg/ml ou TG≥200 mg/ml).²⁶ Verifica-se que em ambos os grupos a terapêutica provoca um decréscimo das concentrações plasmáticas de TG a ApoC-III e um aumento da concentração de Col-HDL, este em particular no grupo com hipertrigliceridémia.

Tabela VI – Alterações dos níveis plasmáticos dos diferentes parâmetros lipídicos, em duas populações distintas (que apresentam valores de TG<200 mg/ml ou de TG≥200 mg/ml), tratadas com a dose de 150mg de Gemcabene.²⁶

População	Variação das concentrações plasmáticas de parâmetros lipídicos (em percentagem do valor basal)		
	ApoC-III	Col-HDL	TG
TG<200 mg/ml	- 7*	6.2*	- 0,4**
TG≥200 mg/ml	- 23,6*	17,6*	- 26,6**

*p<0,05 ; **p<0,01

O estudo não mostrou a existência de efeitos adversos significativos, pelo que o Gemcabene parece ser bem tolerado e promissor, em particular como adjuvante na terapia hipolipidémica em doentes de elevado risco, com diversas alterações lipídicas.⁴

Em resumo, a diminuição da concentração plasmática das lipoproteínas aterogénicas, com a consequente diminuição do risco cardiovascular, é o objetivo comum do mecanismo de ação das diversas moléculas anteriormente aqui mencionadas. No entanto, os locais e alvos de atuação das mesmas são muito diversificados. Na Figura 5 apresenta-se, de forma resumida, as moléculas referidas no decorrer deste trabalho em associação com os seus alvos de ação.

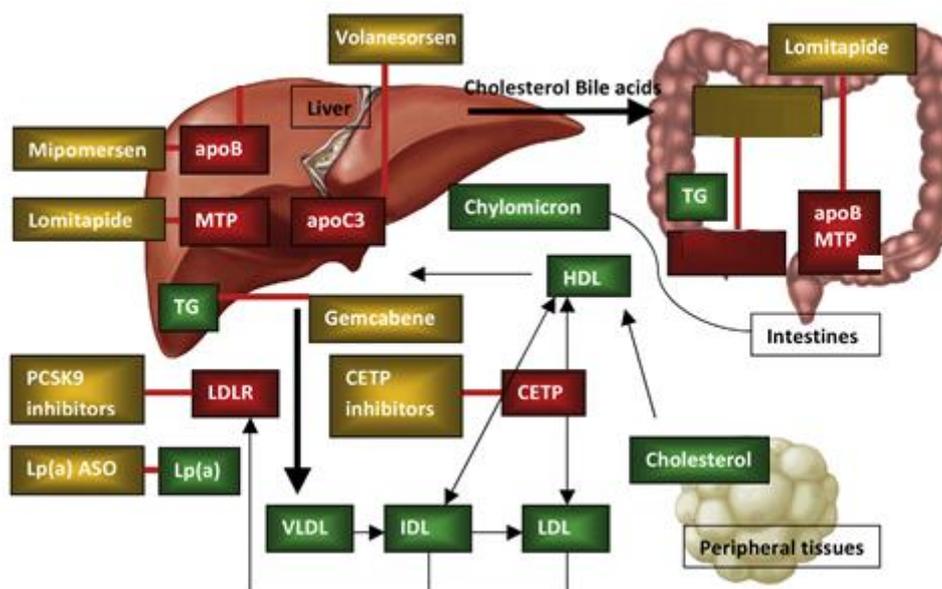


Figura 5 – Esquematização das moléculas referidas no decorrer deste trabalho em associação com os seus alvos de ação. Amarelo: moléculas com propriedades anti-aterogénicas; Verde: partículas lipoproteicas e moléculas lipídicas; Vermelho: alvos de atuação das diferentes moléculas.⁴ Apo, apoproteína; ASO, *Anti-sense oligonucleotide*; CETP, Proteína de Transferência do Colesterol Esterificado; HDL, lipoproteínas de elevada densidade; IDL, lipoproteínas de densidade intermédia; LDL, lipoproteínas de baixa densidade; Lp(a), lipoproteína (a); MTP, Proteína Microsomal de Transferência de Triglicéridos; PCSK9, Proteína *Convertase Subtilisina/Quexina* Tipo 9 ; TG, triglicéridos; VLDL, lipoproteínas de muito baixa densidade.

5. CONCLUSÃO

As estatinas foram um pilar extremamente importante, durante décadas, no tratamento da aterosclerose e no combate à diminuição do risco cardiovascular.² No entanto, embora continuem a ser escolha no tratamento de primeira linha para esta patologia, são cada vez mais os doentes que não respondem da forma desejada a esta terapêutica, na sua dose segura.⁴

A descoberta de novos alvos terapêuticos e o consequente aparecimento de novas moléculas está em constante ascensão. Algumas, como o Alirocumab, o Evolocumab e o Lomitapide, encontram-se atualmente aprovadas para a sua devida indicação terapêutica.^{11,13,23}

Outras encontram-se ainda em fase de desenvolvimento, estando já reportados resultados bastante promissores para a diminuição das lipoproteínas aterogénicas

presentes na corrente sanguínea. Tais resultados são evidenciados pelos diferentes estudos clínicos em que estão envolvidas. Neste grupo, podemos englobar os restantes inibidores da PCSK9 aqui mencionados (Bococizumab e Inclisiran), assim como os inibidores da CETP dos quais, embora alguns tenham falhado nos ensaios (como é o caso do Torcetrapib, Dalcetrapib e Evacetrapib), outros ainda se encontram em desenvolvimento, como é o caso do Anacetrapib e do TA8995 que, até ao momento, não mostraram efeitos adversos significativos.^{3,4}

À semelhança das anteriores, também as moléculas que interferem com a síntese das diferentes apoproteínas, nomeadamente, os inibidores da síntese da Apo(a), em particular o ISIS 144367 e o ISIS-APO(a)Rx e os inibidores da síntese da ApoC-III, em particular o Volanerson, parecem ser bem toleradas.³ Da mesma forma, também os inibidores da ANGPTL3 (ANGPTL3-LR(x) e Evinacumab) e o Gemcabene, um inibidor da acetil-coA carboxilase, têm mostrado potenciais benefícios para a população intolerante às estatinas.⁴ Por outro lado, o inibidor da ApoB-100 (Mipomersen) não parece ter continuidade clínica, devido aos efeitos adversos e toxicidade hepática apresentados.³

A emergência destas novas moléculas pode vir a revolucionar a atual abordagem para a diminuição do risco cardiovascular podendo vir a ser utilizadas quer como terapia complementar às estatinas e ezetimiba, quer em monoterapia em doentes de elevado risco cardiovascular, com hipercolesterolemia-LDL muito grave e que são intolerantes às estatinas ou são resistentes à sua ação.³

6. Bibliografia

1. GAUDET, D., DROUIN-CHARTIER, J.-P. e COUTURE, P. **Lipid Metabolism and Emerging Targets for Lipid-Lowering Therapy.** *Can. J. Cardiol.* 33, (2017) 872–882.
2. RAFIEIAN-KOPAEI, M., SETORKI, M., DOUDI, M., BARADARAN, A. e NASRI, H. **Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes.** *Int. J. Prev. Med.* 5, (2014) 927–46.
3. KOHLI, P. e GIUGLIANO, R. P. **Low-Density Lipoprotein Lowering in 2013 by Nonstatin Agents.** *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 18, (2013) 199–210.
4. BRUIKMAN, C. S., STOEKENBROEK, R. M., HOVINGH, G. K. e KASTELEIN, J. P. **New Drugs for Atherosclerosis.** *Can. J. Cardiol.* 33, (2017) 350–357.
5. BADIMON, L., SUADES, R., ARDERIU, G., PEÑA, E., CHIVA-BLANCH, G. e PADRÓ, T. **Microvesicles in Atherosclerosis and Angiogenesis: From Bench to Bedside and Reverse.** *Front. Cardiovasc. Med.* 4, (2017).
6. BADIMON, L. e VILAHUR, G. **Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture.** *J. Intern. Med.* 276, (2014) 618–632.
7. BURNETT, J.R., **Coronary Artery Disease: Lipid Metabolism.** *In Clinical Chemistry, Theory, Analysis, Correlation*, 5th edition, KAPLAN, L.A. and PESCE, A.J., Editors. Mosby Elsevier. 2010.
8. LAMBERT, G., CHARLTON, F., RYE, K.-A. e PIPER, D. E. **Molecular basis of PCSK9 function.** *Atherosclerosis* 203, (2009) 1–7.
9. GENCER, B., LAMBERT, G. e MACH, F. **PCSK9 inhibitors.** *Swiss Med. Wkly.* (2015) doi:10.4414/smw.2015.14094.
10. DADU, R. T. e BALLANTYNE, C. M. **Lipid lowering with PCSK9 inhibitors.** *Nat. Rev. Cardiol.* 11, (2014) 563–575.
11. EMA – **Resumo das Características do Medicamento PRALUENT.** [Acedido a 18 de Julho de 2018]. http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_Product_Information/human/003882/WC500194521.pdf.
12. LATIMER, J., BATTY, J. A., NEELY, R. D. G. e KUNADIAN, V. **PCSK9 inhibitors in the prevention of cardiovascular disease.** *J. Thromb. Thrombolysis* 42, (2016) 405–419.
13. EMA – **Resumo do EPAR destinado ao público REPATHA.** [Acedido a 19 de Julho de 2018]. http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/003766/WC500191401.pdf.
14. RIDKER, P. M., REVKIN, J., AMARENCO, P., BRUNELL, R., CURTO, M., CIVEIRA, F., FLATHER, M., GLYNN, R. J., GREGOIRE, J., JUKEMA, J. W., KARPOV, Y., KASTELEIN, J. J. P., KOENIG, W., LORENZATTI, A., MANGA, P., MASIUKIEWICZ, U., MILLER, M., MOSTERD, A., MURIN, J., NICOLAU, J. C., NISSEN, S., PONIKOWSKI, P., SANTOS, R. D., SCHWARTZ, P. F., SORAN, H., WHITE, H., WRIGHT, R. S., VRABLIK, M., YUNIS, C., SHEAR, C. L., TARDIF, J., **Cardiovascular Efficacy and Safety of Bococizumab in High-Risk Patients.** *N. Engl. J. Med.* 376, (2017) 1527–1539.
15. RAY, K. K., LANDMESSER, U., LEITER, L. A., KALLEND, D., DUFOUR, R., KARAKAS, M., HALL, T., TROQUAY, R. P. T., TURNER, T., VISSEREN, F. L. J., WIJNGAARD, P., WRIGHT, R. S. e KASTELEIN, J. J. P. **Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol.** *N. Engl. J. Med.* 376, (2017) 1430–1440.
16. CANNON, C. P., SHAH, S., DANSKY, H. M., DAVIDSON, M., BRINTON, E. A., GOTTO, A. M., STEPANAVAGE, M., LIU, S. X., GIBBONS, P., ASHRAF, T. B., ZAFARINO, J., MITCHEL, Y.

- e BARTER, P. **Safety of Anacetrapib in Patients with or at High Risk for Coronary Heart Disease.** N. Engl. J. Med. 363, (2010) 2406–2415.
17. WIERZBICKI, A. S. e VILJOEN, A. **Anti-sense oligonucleotide therapies for the treatment of hyperlipidaemia.** Expert Opin. Biol. Ther. 16, (2016) 1125–1134.
 18. GAUDET, D., ALEXANDER, V. J., BAKER, B. F., BRISSON, D., TREMBLAY, K., SINGLETON, W., GEARY, R. S., HUGHES, S. G., VINEY, N. J., GRAHAM, M. J., CROOKE, R. M., WITZTUM, J. L., BRUNZELL, J. D. e KASTELEIN, J. J. P. **Antisense Inhibition of Apolipoprotein C-III in Patients with Hypertriglyceridemia.** N. Engl. J. Med. 373, (2015) 438–447.
 19. KERSTEN, S. **Angiopoietin-like 3 in lipoprotein metabolism.** Nat. Rev. Endocrinol. 13, (2017) 731–739.
 20. GRAHAM, M. J., LEE, R. G., BRANDT, T. A., TAI, L.-J., FU, W., PERALTA, R., YU, R., HURH, E., PAZ, E., MCEVOY, B. W., BAKER, B. F., PHAM, N. C., DIGENIO, A., HUGHES, S. G., GEARY, R. S., WITZTUM, J. L., CROOKE, R. M. e TSIMIKAS, S. **Cardiovascular and Metabolic Effects of ANGPTL3 Antisense Oligonucleotides.** N. Engl. J. Med. 377, (2017) 222–232.
 21. RADER, D. J. e KASTELEIN, J. J. P. **Lomitapide and Mipomersen: Two First-in-Class Drugs for Reducing Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia.** Circulation 129, (2014) 1022–1032.
 22. GOULOOZE, S. C., COHEN, A. F. e RISSMANN, R. **Lomitapide.** Br. J. Clin. Pharmacol. 80, (2015) 179–181.
 23. EMA – **Resumo das Características do Medicamento LOJUXTA.** [Acedido a 22 de Julho de 2018].
http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_Product_Information/human/002578/WC500148549.pdf.
 24. CROOKE, S. T. e GEARY, R. S. **Clinical pharmacological properties of mipomersen (Kynamro), a second generation antisense inhibitor of apolipoprotein B.** Br. J. Clin. Pharmacol. 76, (2013) 269–276.
 25. EMA – **Recusa da Autorização de Introdução no Mercado para o Kynamro.** [Acedido a 22 de Julho de 2018].
http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/Summary_of_opinion_Initial_authorisation/human/002429/WC500140678.pdf.
 26. BAYS, H. E., MCKENNEY, J. M., DUJOVNE, C. A., SCHROTT, H. G., ZEMA, M. J., NYBERG, J. e MACDOUGALL, D. E. **Effectiveness and tolerability of a new lipid-altering agent, gemcabene, in patients with low levels of high-density lipoprotein cholesterol.** Am. J. Cardiol. 92, (2003) 538–543.