



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Tânia Arlete Correia Martins

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Hipercolesterolemia Familiar” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, da Dra. Eduarda Melgueira e do Professor Doutor Diogo Fonseca apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2019



FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

Tânia Arlete Correia Martins

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Hipercolesterolemia Familiar” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, da Doutora Eduarda Melgueira e do Professor Doutor Diogo Fonseca apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2019

Eu, Tânia Arlete Correia Martins, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2014229146, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Hipercolesterolemia Familiar” 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, 01 de julho de 2019

Tânia Arlete Correia Martins

(Tânia Arlete Correia Martins)

Os meus sinceros agradecimentos:

Ao Professor Doutor Diogo Fonseca, pela orientação dada na realização desta monografia e
pela paciência e disponibilidade constantes;

À Doutora Eduarda Melgueira, pelo acompanhamento, ajuda e formação dada;

A toda a equipa da Farmácia Matos, pelo companheirismo. Além de colegas de profissão levo
grandes amigos para a vida;

A toda a minha família e amigos de sempre que não duvidaram que eu conseguiria;

À Bruna, à Sónia e ao Daniel por estarem a meu lado durante este percurso com a garantia
que continuarão sempre na minha vida como as pessoas especiais que são;

Ao meu irmão Nuno pelo companheirismo, entusiasmo e encorajamento que me deu e por
tudo o resto que não consigo pôr em palavras;

À minha Sofia, que foi crucial para me manter focada e acima de tudo feliz;

Aos meus pais, Mateus e Arlete. A esses seres extraordinários que agradecerei eternamente
todo o esforço que fizeram para me proporcionarem esta formação. Agradeço também
todas as vezes que estiveram a meu lado naquilo que pensava que poderia ser um valente de
um fracasso e que eles me fizeram ver que apenas fazia parte do caminho. A eles devo tudo
o que sou e a eles dedico todas as minhas conquistas até hoje e daqui para a frente. Sem eles
nada seria e todo o meu sucesso é deles também.

Índice

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Abreviaturas.....	7
1. Introdução.....	8
2. Análise SWOT.....	9
2.1. Pontos Fortes.....	9
2.1.1. Estrutura e equipa.....	9
2.1.2. Gestão de <i>stocks</i>	11
2.1.3. Diversidade de serviços	14
2.2. Pontos Fracos	15
2.2.1. Produtos naturais e homeopatia.....	15
2.2.2. Tempos de espera	16
2.2.3. Produtos de veterinária.....	16
2.3. Oportunidades.....	17
2.3.1. Página <i>Facebook</i>	17
2.3.2. Rastreios e <i>workshops</i>	17
2.3.3. Fidelização	18
2.3.4. Diferenciação de produtos.....	18
2.3.5. Entregas ao domicílio.....	18
2.4. Ameaças	18
2.4.1. Crise social.....	18
2.4.2. Genéricos	19
2.4.3. Ruturas e falhas de <i>stock</i>	19
2.4.4. Pontos de venda de MNSRM	19
3. Casos Práticos.....	20
Caso A.....	20
Caso B.....	21
Caso C.....	22
Caso D.....	23
Caso E.....	24
4. Conclusão.....	26
5. Bibliografia	28

Monografia: “Hipercolesterolemia Familiar”

ABREVIATURAS.....	31
FIGURAS.....	33
TABELAS.....	33
RESUMO.....	34

ABSTRACT	34
INTRODUÇÃO.....	35
O COLESTEROL	36
1. Funções do colesterol.....	36
1.1. Componente estrutural das membranas celulares.....	36
1.2. Produção de ácidos e sais biliares.....	37
1.3. Produção de hormonas esteróides.....	37
2. Síntese e absorção do colesterol.....	37
3. Metabolismo hepático do colesterol	40
3.1. Principais apolipoproteínas envolvidas no metabolismo das lipoproteínas	40
DISLIPIDÉMIAS	41
RISCO CARDIOVASCULAR.....	43
HIPERCOLESTEROLÉMIA FAMILIAR	44
1. Diagnóstico.....	46
2. Terapêutica atuais.....	47
2.1. Estatinas.....	48
2.2. Ezetimiba.....	49
2.3. Inibidores PCSK9.....	49
2.4. Mipomersen	50
2.5. Aférese LDL.....	50
2.6. Lomitapida	51
2.7. Transplante hepático.....	52
3. Novas terapêuticas emergentes.....	52
3.1. Inclisiran	52
3.2. Angiopietin-like 3 (ANGPTL3).....	53
3.3. Gencabena	53
3.4. Ácido bempedóico.....	53
CONCLUSÃO	55
BIBLIOGRAFIA.....	56

Parte 1

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Abreviaturas

DCI: denominação comum internacional

DS: dermatite seborreica

FC: farmácia comunitária

FM: farmácia matos

IMC: índice de massa corporal

MNSRM: medicamento não sujeito a receita médica

MSRM: medicamento não sujeito a receita médica

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

1. Introdução

Nos últimos anos tem-se verificado uma mudança de mentalidade no que toca ao entendimento do conceito de saúde por parte da população sendo que, atualmente, este é visto como o bem-estar físico e psicológico agregado a um estado de felicidade e não só atribuído à ausência de doença¹.

Paralelamente a isto, tem-se verificado a disponibilização de uma elevada quantidade de informação aos utentes relativamente às questões de saúde o que os leva a tornarem-se mais conscientes nestas matérias e a procurar os melhores serviços e as melhores soluções para os seus problemas.

Assim sendo, a farmácia comunitária (FC) evoluiu no sentido de corresponder a estas necessidades e apresenta-se, nos dias de hoje, como um local onde se prestam serviços de apoio aos utentes tendo deixada de ser vista como um mero posto de venda de medicamentos. Sendo a FC uma entidade privada tem como um dos objetivos a obtenção de rentabilidade, mas sem nunca descorar a sua missão social encontrando um equilíbrio entre estas duas faces e tendo sempre em conta os aspetos éticos desta profissão.

Tendo em conta o contexto socioeconómico acima referido, o farmacêutico assume uma enorme relevância enquanto agente de saúde pública e profissional do medicamento uma vez que, devido a fatores como a localização e distribuição geográfica das farmácias, é ele o primeiro contacto que as pessoas têm com um profissional de saúde. Por este motivo podemos afirmar que o processo de indicação farmacêutica é um dos pilares essenciais à arte do farmacêutico pois através dela podem ser resolvidos problemas *minor* de saúde.

O meu estágio na Farmácia Matos (FM) teve a duração de 827h e permitiu-me contactar com várias realidades existentes neste serviço. Foi um período em que sedimentei muitos conhecimentos e outros tantos adquiri. Aprendi a relacionar conceitos e a arranjar soluções espontâneas e responsáveis para satisfazer as necessidades de quem se dirige a nós bem como determinar métodos de trabalho que me permitem ser mais eficiente na realização das minhas tarefas tendo sido esta etapa deveras importante na minha vida profissional e não só. É neste seguimento que surge este relatório no qual consta a análise SWOT sendo abordados os pontos fortes, os pontos fracos, as oportunidades e as ameaças tanto da FM bem como apresentarei a minha visão em relação ao estágio e ao curso em Ciências Farmacêuticas.

2. Análise SWOT

2.1. Pontos Fortes

2.1.1. Estrutura e equipa

A Farmácia Matos (FM) situa-se na cidade de Vale de Cambra pertencendo à Dra. Maria Clara Matos, diretora técnica, contando com a filha, Dra. Eduarda Melgueira, na parte da gestão sendo assim possível afirmar que este é um negócio de família que já perdura há cerca de 90 anos.

A equipa é constituída por três farmacêuticos: Dra. Maria Clara Matos, Dra. Eduarda Melgueira e Dra. Daniela Soares; por três técnicas superiores de farmácia: Sandra Soares, Joana Lopes e Fátima Silva; por dois técnicos auxiliares: Sr. Adolfo Vinha e Nelson José e ainda por uma assistente de cosmética e puericultura, Helena Ferreira que também auxilia na gestão de stocks. Todos estes profissionais participam ativamente na melhoria continua da farmácia uma vez que existe o estímulo da Dra. Eduarda para que estes participem em formações que permitem acompanhar as novas tendências e novos produtos introduzidos no mercado. De todas as qualidades destaco a disponibilidade da equipa para a inovação bem como a abertura a novas sugestões partindo elas quer de utentes como de qualquer colega de equipa.

A farmácia encontra-se localizada no R/C e primeiro andar num edifício histórico em Vale de Cambra na avenida principal no centro da cidade, contendo elementos únicos que a distinguem de qualquer outro estabelecimento. O estabelecimento está dividido em várias áreas:

- Zona de atendimento, que ocupa a maior parte do R/C da farmácia;
- Um gabinete de atendimento, utilizado para a realização de vários testes e rastreios também no R/C;
- Zona do Flux, que é um aparelho automatizado de gestão e dispensa de medicamentos, onde se encontram armazenados a grande maioria dos medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM)- também no R/C;
- Instalações sanitárias (uma no R/C e outra no 1º andar);
- Dois gabinetes de atendimento no 1º andar que são utilizados para prestação de vários serviços;
- Escritório no 1º andar;
- Zona de receção e preparação de encomendas no 1º andar;
- Armazém de medicamentos no 1º andar;

- Laboratório de manipulados no 1º andar (equipado com bancadas de superfícies lisas, balança digital, equipamento de laboratório, armários com reagentes, formulário galénico e documentação relativa à preparação de manipulados);
- Zona de pessoal no 1º andar (hora de refeição e lanches);
- Elevador de forma a possibilitar a deslocação de pessoas com mobilidade reduzida entre os diferentes andares.

FM possui uma área de atendimento com seis balcões individualizados permitindo maior privacidade do utente.



Fig. 1: Visão geral do espaço reservado ao atendimento ao público

Esta farmácia possui utentes bem fidelizados que optam sempre pelos serviços de excelência aqui prestados. Recentemente sofreu uma remodelação por forma a melhorar a sua imagem e a tornar o espaço mais apelativo. Esta mudança permitiu a obtenção de uma extensa área que visa a exposição de uma grande variedade de produtos que vão de encontro às necessidades dos utentes.

A organização do espaço permite a exposição de uma elevada quantidade de produtos de venda livre sendo que, aqueles que são cosméticos e produtos de saúde e bem-estar se encontram numa zona acessível ao público, ao passo que os medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) se encontram em lineares atrás do balcão de atendimento.

A FM dispõe ainda de um lugar de estacionamento privado mesmo em frente o que garante que os utentes tenham sempre lugar reservado.

O horário de funcionamento está compreendido entre as 9h e as 20h de segunda a sexta-feira e das 9h-13h aos sábados. Em dias de serviço está aberta até às 00h sendo que após esta hora se encontra em regime de disponibilidade. Neste regime o colaborador de serviço é contactado via telefónica e dirige-se à farmácia para atender todos os casos urgentes com prescrição médica. Os contactos do profissional responsável bem como todas as informações relevantes devem estar afixadas na porta da farmácia.

2.1.2. Gestão de *stocks*

A FM possui dois sistemas informáticos de gestão: um que gere os *stocks* do Flux (entradas e saídas de medicamentos/produtos) e o sistema de gestão Winphar (faturação, encomendas, *stocks*) sendo este último um sistema bastante intuitivo e de fácil utilização uma vez que permite, num só ecrã, aceder a várias áreas de trabalho como atendimento, fornecedores, *stocks*, gestão de receituário entre outros. Este sistema permite definir diferentes níveis de acesso dos utilizadores que possuem *passwords* pessoais exigidas em pontos cruciais das operações, de forma a garantir a segurança e certeza das mesmas, além de que, cada alteração feita fica registada (data, hora e utilizador). Praticamente todas as tarefas da farmácia são realizadas no Winphar desde a dispensa de medicamentos/produtos, preparação e receção de encomendas, devoluções, organização e conferência de receituário e ainda a faturação.

A FM dispõe de um serviço de armazenamento de medicamentos: ARMAZÉM AUTOMÁTICO VERTICAL ROTOMAT® - FLUX (Fig. 2). Este armazém utiliza todo o espaço disponível até ao teto (cerca de 3,20m) e cria mais de 60% de capacidade de armazenamento graças ao seu *design* compacto que inclui 36 prateleiras cada uma com 12 gavetas organizadas com diferentes alturas possibilitando a rentabilização do espaço. Cada posto de trabalho tem a aplicação deste sistema que permite criar uma lista de produtos que pretendemos retirar do FLUX. O funcionário após criar a lista de saída tem de passar o cartão correspondente ao posto onde foi feito o pedido dando assim informação ao aparelho para se movimentar de forma a retirar o produto das gavetas².



Fig. 2: Flux



Fig. 3: Saída de um produto do Flux

Dada a necessidade de um variado *stock* numa farmácia, a FM tem uma constante gestão deste de forma a conseguir ter diferentes produtos em quantidades diferentes entre si, ou seja, a quantidade existente de cada produto deve ser ajustada ao número de vendas mensais desse mesmo produto o que leva a que um produto com maior saída tenha um *stock* obrigatoriamente maior para satisfazer a procura. Por outro lado, um produto que tenha pouca saída tem um *stock* menor e, caso nunca se venda, passa a ter um *stock* "zero-zero" (*stock* mínimo zero e *stock* máximo zero).

Operação	jan	fev	mar	abr	mai	jun	jul	ago	set	out	nov	dez
Vendas	105	72	105	101	7	120	127	108	93	145	95	93
Compras	121	187	8	6	3	250	120	0	143	165	0	120
Devoluções	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0
Quebras	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Resoluções	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Fig. 4: Ficha do produto (ex. Aspirina® GR) onde consta o *stock* mínimo e máximo

A variabilidade de *stock* acima referida é dependente das alturas do ano uma vez que nas alturas de tempo frio em que se verifica um aumento significativo da ocorrência de estados gripais e constipações é necessário aumentar a quantidade de antigripais, mucolíticos e antitússicos ao passo que nas alturas de calor é necessário remodelar-se os lineares expondo

produtos destinados a queimaduras solares e picadas de inseto, uma vez que são patologias características destas alturas.

Com isto podemos afirmar que a gestão de lineares é feita com base nos “produtos da época” associados aos que a farmácia quer apostar, sendo estes expostos nos “pontos quentes” da farmácia (locais mais visíveis e de fácil acesso ao consumidor). Esta gestão apresenta-se como uma eficaz estratégia de marketing que permite vender um produto que interessa à farmácia e ao mesmo tempo vai de encontro às expectativas dos utentes que entram na farmácia.

No que toca a medicamentos novos que chegam ao mercado, a gestão tem de ser feita de forma diferente. Se se tratar de um medicamento inovador para uma patologia para a qual não havia grandes apostas terapêuticas até então, ele é comprado em pouca quantidade até que comecem a surgir mais prescrições médicas para o mesmo sendo neste ponto que se aumenta a quantidade a comprar. Se, por outro lado, for um medicamento que tem já várias alternativas no mercado, provavelmente a sua compra não trará qualquer vantagem ao negócio sendo esta compra efetuada apenas se existir alguma prescrição ou pedido específico por parte de um utente.

De três em três meses, aproximadamente, são feitas encomendas aos laboratórios que não são sempre na mesma altura uma vez que dependem do *stock* existente. Estas encomendas em grandes quantidades permitem a obtenção de melhores preços comparativamente com as encomendas diárias aos armazenistas, permitindo obter descontos em alguns medicamentos. As quantidades encomendadas baseiam-se nos gastos mensais, no entanto nem sempre as quantidades são suficientes e não são pedidos todos os medicamentos produzidos pelos laboratórios em questão sendo que, durante o atendimento ao balcão, sempre que for solicitado um produto que a farmácia não disponha no momento, existe a possibilidade de encomendar esse mesmo produto em tempo real. Para isso existem plataformas *online* relativas a cada armazenista de distribuição por grosso, além da opção de encomendar por telefone, nas quais podemos consultar os preços praticados, a disponibilidade do produto e o tempo previsto de entrega que nos permitem dar resposta ao pedido do utente o mais rapidamente possível, garantindo a sua satisfação.

Com isto podemos concluir que a gestão de *stocks* e conseqüentemente a gestão da farmácia, compreende um lado estratégico e atento do responsável nunca esquecendo que o objetivo principal é satisfazer o utente. No entanto o lucro que determinada ação pode originar não pode ser descartado uma vez que a farmácia é um negócio e, assim sendo, tem

de ser rentável. Este é então um processo dinâmico e estratégico que depende fundamentalmente da perceção da direção técnica para o tipo de utentes da farmácia e as necessidades a eles associadas, mas o trabalho de equipa é um fator determinante nesta metodologia uma vez que os colaboradores podem ajudar na construção da perceção acima referida.

A conjugação destes fatores com a toma de decisões conscientes, ponderadas e responsáveis resultam naquilo que é, a meu ver, um dos pontos fortes da FM: a gestão cuidada e atenta que garante que esta farmácia seja a escolha no meio em que se insere.

2.1.3. Diversidade de serviços

A FM executa testes de avaliação de parâmetros bioquímicos (testes rápidos com aconselhamento farmacêutico): medição de Colesterol Total, Triglicéridos, Ácido Úrico, Glicose, Tensão Arterial e ainda testes de gravidez com respetivo aconselhamento. Realizam-se ainda medições do peso corporal, altura e índice de massa corporal (IMC) bem como o serviço de administração de injetáveis.

A FM dispõe de uma nutricionista que visita a farmácia às quartas-feiras quinzenalmente sendo que faz consultas no gabinete de atendimento. Todos os colaboradores, além da nutricionista, têm a liberdade de marcar consultas aos utentes que as requisitarem. Estas consultas permitem o acompanhamento nutricional dos utentes de forma a melhorar hábitos alimentares e incentivar a manutenção de um peso saudável. A nutricionista desenvolve um plano alimentar que é suposto o utente seguir e estabelece etapas a atingir nas consultas de seguimento.

Existe também a visita de um técnico de aparelhos auditivos à farmácia, normalmente, na última sexta-feira de cada mês, realizando rastreios auditivos e prestando assistência aos utilizadores desses mesmos aparelhos.

Recentemente foram inseridos dois novos serviços: Bebê 4D e Serviço de Podologia. Ambos estes serviços funcionam por marcação em datas determinadas pelos profissionais responsáveis pelos mesmos. Esta inovação e disponibilização de serviços garante uma aproximação da farmácia aos utentes garantindo uma maior acessibilidade à saúde.

Além de tudo acima referido, sempre que é solicitada a dispensa de um medicamento que necessita preparação – preparações extemporâneas (sobretudo antibióticos de uso pediátrico e suspensões orais) – a FM também realiza esta tarefa.

A FM é também aderente ao sistema de gestão de resíduos – VALORMED® – que permite a gestão de embalagens vazias e medicamentos fora de uso³.

Existe ainda um espaço reservado à Saúde Animal que dispõe de produtos de higiene e bem-estar, específicos para cuidar de um animal de estimação, para além de outros medicamentos para todo o tipo de animais.

Na farmácia comunitária realiza-se um conjunto importante de intervenções uma vez que os utentes recorrem frequentemente a este serviço para pedirem conselhos de forma a melhorar a sua situação sendo este, muitas vezes, o primeiro contacto com um profissional de saúde. Desta forma, muitas vezes, o atendimento é direcionado para o profissional que seja mais especializado em determinada área (fitoterapia, produtos cosméticos, veterinária) mediante o tipo de serviço mais adequado ao pedido do utente garantindo deste modo um melhor serviço e uma maior satisfação relativa ao mesmo.

Durante a dispensa de qualquer produto, medicamento ou não, devemos sempre manter uma postura ativa, assegurando que o utente fica esclarecido sob a forma correta de utilizar aquilo que estamos a dispensar. Devemos sempre fazer perguntas ao utente na dispensa de medicamentos nomeadamente: é a primeira vez que toma; sabe como tomar; se toma, há quanto tempo; faz outra medicação habitualmente e se sim qual, entre outras. Além destas perguntas, sempre que existir material educativo e/ou informativo na farmácia relativo à patologia do utente que estamos a atender devemos disponibiliza-la por forma a consciencializa-lo da sua patologia e de qual a melhor forma para lidar com ela.

2.2. Pontos Fracos

2.2.1. Produtos naturais e homeopatia

Nos dias que correm verifica-se um aumento da procura de medicamentos à base de plantas, produtos naturais e medicamentos homeopáticos, o que se torna num problema uma vez que, na maioria das vezes, a composição destes produtos é pouco esclarecida e, sobretudo em doentes polimedicados, desconhece-se as possíveis interações medicamentosas. Apesar de todos estes pontos, os produtos homeopáticos são frequentemente requisitados na FM o que origina sempre uma encomenda uma vez que, a FM não aposta neste tipo de produtos, sendo que o utente, nestes casos, tem de esperar sempre um ou dois dias até obter o produto desejado.

2.2.2. Tempos de espera

A FM é muito requisitada e tem por esse motivo muito movimento. Muitas das vezes os seis postos de atendimento não são suficientes para o número de utentes que escolhem a FM resultando em tempos de espera maiores. A população mais recorrente é idosa e, normalmente, chegam ao balcão de atendimento com um elevado número de receitas para aviar medicamentos o que é outro fator para aumentar o tempo de atendimento. A prescrição de receitas é feita por DCI-Princípio ativo, no entanto, para alguns grupos de medicamentos, há uma panóplia de opções devido à existência de muitos genéricos. Na maior parte das vezes os utentes querem o mesmo laboratório que levaram anteriormente. Esta requisição leva a que o profissional tenha de ir verificar o histórico do doente ou a ficha do mesmo, caso este a tenha, para verificar qual o laboratório habitual. Muitas vezes não há qualquer referência o que leva a uma situação de “tentativa-erro” sendo que os utentes reconhecem as embalagens pela forma e cor o que pode levar a uma embalagem diferente, mas muito semelhante e a consequentes erros na medicação. É dever do farmacêutico explicar ao utente a que tipo de patologia se aplica o medicamento assim como a sua posologia. Além de tudo isto, após identificar qual o medicamento, o pedido tem de ser feito na aplicação do FLUX, o que pode ser bastante moroso, principalmente em horas de grande afluência de utentes resultando em muitos pedidos no FLUX. Os fatores acabados de descrever levam à divisão da atenção do profissional sendo que muitas vezes isto o impede de prestar o melhor aconselhamento possível. Dada a grande variedade de produtos existentes na FM e à falta de tempo para arrumar/organizar todas as referências, os colaboradores perdem algum tempo a procurar os produtos, principalmente aqueles que não são medicamentos, levando a maiores tempos de espera para o utente. Existem vários locais onde os produtos podem estar além do FLUX: armazém, laboratório e cave. Por norma estabelece-se a localização efetiva dos produtos, mas essa disposição nem sempre se mantém. Para piorar verificam-se alguns erros de *stock* que resultam maioritariamente de erros humanos associado a colaboradores o que condiciona, inevitavelmente, a procura do produto em questão o que, mais uma vez, contribui para maior tempo de espera do utente.

2.2.3. Produtos de veterinária

Tendo em conta que a FM se situa numa cidade, mas que é frequentemente requisitada por agricultores, aparecem variadas vezes pessoas com dúvidas em relação ao que administrar a animais para diferentes patologias. Como esta é uma área em que poucos colaboradores têm formação acabamos por recorrer à experiência dos mais antigos que sabem como agir e

na maioria das situações conseguimos dar resposta. No entanto a pouca diversidade de produtos indicados para animais de grande porte não ajuda à resolução dos problemas.

2.3. Oportunidades

2.3.1. Página Facebook

Tendo em conta a sociedade atual existe a necessidade de se explorar novos meios de forma a chegarmos ao consumidor de forma mais eficiente. Deste modo a FM dispõe de uma página no *Facebook* que é constantemente atualizada com informações que possam ser do interesse dos utentes: novas promoções, novos produtos, novos serviços, passatempos, sugestões bem como os dias de serviço da FM. Este contacto possibilita que os utentes, mesmo em casa, consigam ter acesso às novidades e se sintam informados. Neste espaço também é possível os utentes darem a sua opinião contribuindo deste modo para uma melhoria contínua.



Fig. 5: Página de Facebook da FM⁴

2.3.2. Rastreios e *workshops*

A frequente realização de rastreios dirigidos a toda a população com vista a diferentes problemas de saúde é uma boa opção para aproximar a farmácia da comunidade. Os rastreios destinam-se a populações saudáveis que podem não ter a perceção da sua vulnerabilidade a algumas doenças e às suas complicações associadas. É oferecida a hipótese de responder a questionários simples e diretos e a realização de testes fiáveis e que permitem a identificação de lesões ou estados iniciais de doença, possibilitando um diagnóstico precoce. A realização de *workshops* nos quais se dá dicas de como lidar com alguns aspetos do dia-a-dia é também uma ferramenta que pode ser explorada para prestar mais um serviço à população. Já foram realizados *workshops* de maquilhagem e ainda um outro relativamente a estratégias para aliviar as cólicas de bebés. Ambas as iniciativas tiveram uma excelente receção por parte dos utentes demonstrando que é uma via possível para cativar os utentes.

2.3.3. Fidelização

Estabelecer acordos com mais instituições e/ou indústria. Atualmente a FM tem protocolo com a RAR Saúde que é uma empresa prestadora de serviços na área da saúde abrangendo diferentes serviços: medicina ocupacional, higiene e segurança, medicina curativa, enfermagem, serviço social. Este serviço está ao dispor dos colaboradores da Colep (indústria) e oferece a estes descontos nos produtos da FM, mediante receita médica ou requisição. Estas condições são atrativas a estes utentes e contribuem para a fidelização dos mesmos na FM⁵.

2.3.4. Diferenciação de produtos

A aposta em produtos diferenciados, ou seja, que não existam noutros locais próximos é uma das características que permite à FM destacar-se na região. Esta farmácia é a única na zona que vende calçado da marca Chicco[®] para bebé e criança. Uma vez que o pé tem uma função fundamental no desenvolvimento motor das crianças deve ser protegido e respeitado através do uso de sapatos que proporcionem conforto, leveza e flexibilidade. Os sapatos da Chicco[®] preenchem todos estes requisitos garantindo assim qualidade e segurança aos pais das crianças⁶.

2.3.5. Entregas ao domicílio

A criação do serviço de entregas ao domicílio, quer sejam produtos de saúde e bem-estar como MNSRM, associado à possibilidade de encomendas *online* ou via telefónica traria mais facilidade de acesso por parte de utentes desprovidos de capacidade motora ou mesmo com falta de tempo para se deslocarem à farmácia. No entanto, esta iniciativa acarreta alguns custos e muita organização podendo demorar bastante tempo a ser implementada.

2.4. Ameaças

2.4.1. Crise social

Tendo em conta o contexto económico-social em que vivemos, com as medidas de austeridade, mudanças regulamentares, ajustes de preços de referência, diminuição das participações estatais verificamos essencialmente a diminuição do poder económico dos utentes. Este facto resulta numa diminuição da adesão à terapêutica uma vez que eles têm de prescindir de alguns medicamentos possivelmente importantes ao tratamento farmacológico, devido a falta de condições de pagamento. Além disto, os ajustes do preço dos medicamentos resultam também numa diminuição a margem de lucro das farmácias, colocando em risco a sua manutenção.

2.4.2. Genéricos

A diversidade de laboratórios genéricos no mercado impossibilita que as farmácias contemplem todas as opções existentes optando deste modo por ter só alguns. Em situações em que o utente apenas queira um laboratório que a farmácia não tenha no momento pode originar a perda do cliente caso este não possa esperar pela encomenda do medicamento devido a, por exemplo, já ter a medicação em falta. Podemos ainda verificar que existem utentes que ainda não confiam nos medicamentos genéricos como opção possível, mais económica e igual qualidade e segurança pondo em risco a continuidade deste setor farmacêutico.

2.4.3. Raturas e falhas de *stock*

A existência de falhas no *stock* interno, a rutura de medicamentos nos armazenistas bem como a descontinuidade do medicamento por parte do laboratório põe em causa a continuidade do tratamento farmacológico dos utentes bem como leva a que, existam quebras nas vendas da farmácia.

2.4.4. Pontos de venda de MNSRM

Uma das grandes ameaças às farmácias comunitárias é a existência de outros pontos de venda de MNSRM e outros produtos de venda livre (produtos de saúde e bem-estar por exemplo) que colocam em risco este setor. Estes produtos são vendidos sem aconselhamento farmacêutico e os utentes não são avisados para os principais riscos associados à sua toma bem como algumas precauções que devem ter tidas em conta aquando da sua toma. Muitas vezes são usadas técnicas pouco éticas com vista à venda do medicamento contribuindo substancialmente para a banalização deste.

3. Casos Práticos

Sabendo que é possível resolver alguns problemas dos utentes, mostrar-se empenhado em ajudar e não os deixar sair da farmácia sem uma solução e/ou uma explicação, é nosso o papel de procurar uma alternativa eficaz a esses mesmos problemas. Em FC depararmo-nos com a necessidade de intervir sempre nas diversas situações que surgem, adequando a nossa atuação e terapêutica proposta ao utente. Os casos expostos são apenas alguns exemplos dos variados aconselhamentos que um farmacêutico se propõe a fazer durante a sua atividade enquanto profissional de saúde. Neles exponho alguns dos meus conhecimentos adquiridos ao longo da minha formação bem como durante o estágio realizado em farmácia comunitária e optei por incluí-los neste relatório pois são acontecimentos comuns em FC e que podem ser determinantes para a fidelização dos utentes à farmácia.

Caso A

Uma mulher de 40 anos queixa-se que lhe surgiram umas manchas vermelhas na cara que lhe dão muita comichão e a incomodam devido à aparência.

Intervenção farmacêutica

Após observar as manchas referidas pude entender que estas estavam inchadas apresentando-se sob a forma de protuberâncias. Perguntei à mulher se ela tinha dado conta de ter sido picada por algum inseto ao que ela respondeu que não. De seguida perguntei se tinha comido alguma coisa fora do normal ao que a mulher responde que a única coisa diferente que ingeriu foi camarão. Tendo em conta o contexto deduzi que este caso se tratasse de uma reação alérgica ao camarão. Desta forma recomendei a toma de Zyrtec[®] (cetirizina), que é um anti-histamínico não sedativo, uma vez por dia por forma a exercer efeito antialérgico e deste modo reduzir a resposta inflamatória e consequentemente a vermelhidão associada a esta^{7,8}. Além disto recomendei a aplicação tópica de Pandermil[®] pomada para que a hidrocortisona atue no processo inflamatório. Esta aplicação pode ser feita entre duas a três vezes por dia, em pequenas quantidades, mas recomendei que a aplicação fosse feita quando não se verificasse exposição solar para não provocar manchas na pele uma vez que o Pandermil[®] é fotossensibilizante^{9,10}.

Caso B

Mamã chega à farmácia com bebê de 11 meses ao colo. Refere que a criança tem a pele muito irritada e seca e que parece sentir comichão porque tenta coçar. Refere ainda que as lesões são sobretudo nas costas, mas que existem no corpo inteiro. Diz já ter experimentado vários cremes, mas que nada parece ajudar a melhorar.

Intervenção farmacêutica

Neste primeiro contacto o diagnóstico sugestivo é que o bebe sofre de pele atópica. A dermatite atópica ou o eczema atópico é a manifestação cutânea de uma doença adquirida geneticamente: a atopia. O principal sintoma desta patologia é a comichão que pode iniciar ainda antes da ocorrência de lesões cutâneas. Enquanto crianças as lesões são avermelhadas e descamativas atingindo normalmente as regiões da face, membros e tronco. Através do ato de coçar, as lesões podem tornar-se escoriadas apresentando-se como uma porta de entrada a agentes patogénicos podendo originar infeções secundárias. No que diz respeito a adolescentes e adultos estas lesões surgem preferencialmente nas regiões das dobras tal como a região posterior da dobra dos joelhos, pescoço e dobras dos braços. Nestas zonas verificamos que a pele fica mais espessa, escurecida e áspera¹¹. Para tratar esta patologia é necessária uma boa hidratação da pele devendo evitar-se banhos quentes e sabonetes agressivos. As lesões são tratadas com pomadas ou cremes à base de corticosteroides, que são MSRM, ou outras substâncias que ajudam a combater a inflamação. Os anti-histamínicos são usados para controlar e/ou diminuir a comichão. Em caso de infeção secundaria associada à escoriação de lesões é muitas vezes necessário recorrer a antibióticos que também são MSRM. O tratamento de dermatite atópica varia de caso para caso e deve ser conduzido por um médico dermatologista.

Neste caso, como se trata de um bebé foram dados alguns conselhos para atenuar os efeitos da patologia nomeadamente: não dar banho com água muito quente, usar roupas de algodão, lavar a roupa com produtos antialérgicos, cortar as unhas do bebé rentes de forma a ele não conseguir coçar a pele. Foi aconselhado um creme emoliente de cuidado diário, Atoderme Intensive Baume. A sensação de prurido é aliviada devido à ação calmante do PEA presente na sua constituição, a presença de Lipigenium[®], complexo lipídico, vai restaurar biologicamente e de forma duradoura a barreira cutânea e a adesão e proliferação de bactérias responsáveis por infeções secundárias são prevenidas pela patente Skin Barrier Therapy[™]. Este bálsamo pode ser aplicado 1 a 2 vezes por dia podendo ser usado diariamente como forma de prevenir recidivas ou em situações de crise¹².

Apesar de todas as recomendações acima referidas foi recomendada a consulta de um médico pediatra ou dermatologista, uma vez que as lesões já se apresentavam com alguma gravidade.

Caso C

Um Homem cerca de 40 anos queixa-se com diarreia que começou no dia anterior. Após algumas perguntas o doente referiu que não tinha vômitos, sangue nas fezes nem febre. Em relação a alimentação o doente referiu não ter feito nada de anormal.

Intervenção farmacêutica

Uma situação de diarreia pode ter várias causas nomeadamente intolerância alimentar, efeito adverso de algum medicamento (por exemplo antibióticos) ou gastroenterite seja de origem vírica ou bacteriana. Desta forma o primeiro passo de uma intervenção farmacêutica passa por entender qual a causa da diarreia através de algumas perguntas: o que comeu? O que bebeu? Tem sangue nas fezes? Tem febre? Tem dores abdominais fortes? Fez alguma viagem recentemente? Está a tomar algum medicamento? Estas questões permitem-nos despistar situações mais graves de diarreia que requeiram o encaminhamento ao médico.

Neste caso verifica-se tratar-se de uma diarreia aguda que, normalmente, é autolimitada, sendo apenas necessário o tratamento de sintomas através da reposição de fluidos e alteração da dieta.

Aconselhei o uso de Tasectan[®], duas saquetas de seis em seis horas de forma a reduzir a frequência de evacuações e a severidade dos sintomas associados¹³. em associação recomendei Bi-Oral Suero[®], sabor morango, que é um suplemento completo para hidratação com água e eletrólitos e ainda contém lactobacilos que ajudam a repor e a equilibrar a flora intestinal. A posologia para um adulto é de duas a três embalagens de 200ml por dia¹⁴.

Devemos alertar, nestas situações, para o utente ter cuidados com a sua alimentação, nomeadamente leite e seus derivados, alimentos de difícil digestão, ricos em fibra ou que provoquem flatulência. Devem ainda ser evitadas bebidas alcoólicas ou com cafeína (como café ou chá verde). Caso a diarreia não passe no prazo de dois dias deve ser consultado um médico^{15,16}.

Caso D

Um senhor de 45 anos queixa-se que ultimamente tem tido muita tosse e que piora significativamente quando se deita. Pede algum medicamento que lhe pare a tosse porque não consegue descansar por estar sempre a tossir.

Intervenção farmacêutica

Neste tipo de situações é essencial fazer algumas questões ao utente por forma a esclarecer a causa da tosse. Perguntei se além da tosse sentia dor de garganta, dor de cabeça, dor de corpo ou dor no peito e ainda se a tosse era seca ou com expetoração.

O senhor respondeu que não sentia mais nada e que a tosse era seca. Perante esta resposta impôs-se perguntar se tomava medicamentos para a tensão uma vez que a tosse seca é um dos principais efeitos secundários dos anti hipertensores inibidores da enzima de conversão da angiotensina. O utente responde que não e volta a referir que a tosse piora quando se deita.

A tosse é um reflexo do organismo funcionando como um mecanismo protetor para eliminar partículas estranhas inaladas e secreções das vias respiratórias superiores como resposta a algum fator irritante¹⁷.

Perguntei se costumava sofrer de azia ao que o utente me responde de imediato que sim. No refluxo gastroesofágico, muitas vezes conhecido como azia, o ácido do estômago quando é produzido em exagero pode voltar ao esófago que não está preparado para suportar esse ácido acabando por provocar uma inflamação resultando em tosse. Este poderá ser então um dos casos em que a tosse tem causa no refluxo gastroesofágico sendo este o ponto de partida para o tratamento.

Aconselhei a toma de Nexium Control[®], em que cada comprimido é constituído por 20mg de esomeprazol que é um inibidor da bomba de prótons indicado no tratamento de curta duração dos sintomas de refluxo. Pode tomar apenas um comprimido por dia em jejum 2 a 3 dias consecutivos para ver a melhoria dos sintomas^{18,19}.

Além desta indicação, foram recomendadas algumas medidas não farmacológicas como não ir para a cama imediatamente após a refeição e elevar a cabeceira da cama como medidas complementares.

Para alívio da tosse foi recomendado Bisoltussin® pastilhas moles, que contém 10,5mg de dextrometorfano, uma pastilha de 4 em 4 horas até se sentir melhor. O dextrometorfano é um antitússico de ação central não estupefaciente indicado para tosse seca e irritativa^{20,21}.

Apesar de todas estas recomendações, aconselhei o utente a ir ao médico para realizar exames complementares de diagnóstico – endoscopia – de forma a saber se existe alguma patologia mais grave.

Caso E

Senhora 43 anos recorre aos serviços da FM e queixa-se com caspa e muita comichão em algumas zonas do couro cabeludo, pedindo um shampoo que ajude a resolver o problema uma vez que volta e meia este problema volta.

Intervenção farmacêutica

Após analisar a caspa existente bem como as lesões associadas, pude concluir tratar-se de dermatite seborreica uma vez que as lesões e a descamação se encontravam em locais característicos.

A dermatite seborreica (DS) é uma inflamação cutânea cujas erupções características da patologia surgem em zonas específicas, predominantemente em zonas ricas em glândulas sebáceas onde há maior produção de oleosidade¹¹. A causa da DS é ainda desconhecida, mas pensa-se que uma predisposição genética e a irritação de um fungo do género *Malassezia* poderão estar envolvidos no processo^{11,22}.

Apesar de a DS ter origem crónica, existem alguns fatores que tendem a agravar a situação, nomeadamente no Inverno e situações de stress e/ou fadiga emocional. As manifestações mais comuns ocorrem no couro cabeludo e são caracterizadas por intensa produção de oleosidade, descamação (vulgarmente conhecida por caspa) e ainda por prurido. A caspa pode variar entre descamação fina até à formação de grandes crostas que aderem ao couro cabeludo. A comichão, que pode ser realmente intensa, é um sintoma muito frequente nos indivíduos portadores desta patologia. Após fazer a devida explicação ao doente acerca do problema que tinha, aconselhei um champô de tratamento em alternância com um ultra suave. Indiquei então o champô Bioderma® Nodé DS+ que atua nas causas biológicas da dermatite seborreica reduzindo a secreção sebácea e dificultando a proliferação do fungo *Malassezia* devido à Patente DSactiv™. Este champô vai também facilitar a remoção de escamas e aliviar o prurido devido à presença de agentes queratorreguladores e agentes

calmantes, respetivamente. Aconselhei a utilização deste produto 2 a 3 vezes por semana²³. Caso exista a necessidade de lavar o cabelo mais vezes, deve ser usado um champô suave que acalme o couro cabeludo como o Uriage® DS Hair – Champô Suave Equilíbrio que tem ação apaziguante devido à patente TLR₂ – regul combinada com a água termal que protegem e acalmam o couro cabeludo e tem também uma ação purificante devido á piroctona olamina contribuindo para uma sensação de frescura²⁴.

4. Conclusão

A FC é um serviço que está acessível a toda a população servindo como porta de entrada no Serviço Nacional de Saúde. Sendo um serviço especializado na prestação de cuidados de saúde de elevada diferenciação, a farmácia tem como principal preocupação servir a sociedade com a maior qualidade possível. Como em qualquer outro espaço de saúde há a necessidade dos objetivos se encontrarem perfeitamente esclarecidos e delineados sendo que, o principal objetivo, é satisfazer as necessidades do utente, independentemente de se tratar da dispensa ativa de medicamentos ou da indicação de medidas não farmacológicas a adotar. O ato farmacêutico é muito mais do que apenas a dispensa de medicamentos; cabe ao farmacêutico verificar a prescrição médica, detetar possíveis interações medicamentosas, esclarecer o utente e todas as suas dúvidas relativas ao tratamento farmacológico, posologia e uso correto de dispositivos médicos, bem como promover a saúde junto aos utentes através de campanhas de sensibilização e prevenção das doenças.

Esta fase final do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas foi crucial para a minha formação enquanto farmacêutica. Ao longo de todo o tempo de estágio pude aplicar conceitos adquiridos durante o curso bem como adquirir muitas mais competências e ferramentas de trabalho que serão fundamentais na minha vida profissional. Durante o estágio pude constatar que a profissão de farmacêutico é extremamente exigente, obrigando a que estejamos sujeitos a formação continua de forma a responder sempre da melhor forma às necessidades dos utentes. Todos os dias surgem novas situações e novos desafios, pondo à prova as nossas capacidades enquanto profissionais.

Em relação ao curso propriamente dito penso que este devia integrar mais oportunidades de estágio em diferentes áreas de forma a conseguirmos entender qual a área profissional com a qual mais nos identificamos uma vez que, a formação que temos é realmente vasta e só conseguimos ter noção se gostamos ou não de determinada área quando temos contacto com ela. Tendo em conta a escassa formação em dermocosmética e a parte comercial a ela relacionada que temos durante o curso, foram-me essenciais algumas formações que me deram a conhecer algumas gamas que estão disponíveis no mercado para que pudesse aconselhar os utentes da forma mais adequada, bem como me ajudaram a entender melhor as especificações dos produtos em causa, contribuindo significativamente para melhorar o aconselhamento.

O balanço que faço deste estágio na FM é muito positivo uma vez que, tal como referi anteriormente, tive grandes oportunidades de complementar a minha formação e, sobretudo,

permitiu-me evoluir enquanto profissional e também enquanto pessoa, sendo que hoje sinto-me mais capaz de desenvolver o trabalho ao qual me proponho sempre com a noção de que este é um trabalho que exige aprendizagem contínua, a qual irei realizar com todo o gosto. Todo este desenvolvimento e esta satisfação só foi possível devido à equipa excelente que me acompanhou diariamente e contribuiu para a minha melhoria e evolução.

5. Bibliografia

- (1) World Health Organization. [Acedido a 16 de março]. Disponível na Internet: <https://www.who.int/about/who-we-are/constitution>
- (2) VRC® - FLUX. [Acedido a 11 de março]. Disponível na Internet: <https://www.vrc.pt/pt/>
- (3) VALORMED®. [Acedido a 20 de março]. Disponível na Internet: <http://www.valormed.pt/>
- (4) Página Facebook Farmácia Matos. [Acedido a 02 de abril]. Disponível na Internet: <https://www.facebook.com/FarmaciaMatosValeDeCambra/>
- (5) RAR Saúde. [Acedido a 15 de março]. Disponível na Internet: <https://saude.rar.pt/>
- (6) Calçado CHICCO®. [Acedido a 16 de março]. Disponível na Internet: <https://www.chicco.pt/moda/guia-sapatos-fisiologicos.html>
- (7) Resumo das Características do Medicamento: Zyrtec®. [Acedido a 15 de abril]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=9531&tipo_doc=rcm
- (8) Prontuário Terapêutico Online – INFARMED – Cetirizina. [Acedido a 15 de abril]. Disponível na Internet: <http://app10.infarmed.pt/prontuario/framepesactivos.php?palavra=cetirizina&x=0&y=0&rb1=0>
- (9) Resumo das Características do Medicamento: Pandermil® pomada. [Acedido a 15 de abril]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=6621&tipo_doc=rcm
- (10) Prontuário Terapêutico Online – INFARMED – corticosteroides de aplicação tópica. [Acedido a 15 de abril]. Disponível na Internet: <http://app10.infarmed.pt/prontuario/frameprimeiracapitulos.html>
- (11) Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia: Doenças da Pele. [Acedido a 14 de abril]. Disponível na Internet: https://www.spdv.pt/_doencas_de_pele_2
- (12) Bioderma® - Atoderme Intensive Baume. [Acedido a 14 de abril]. Disponível na Internet: <https://www.bioderma.pt/produtos/atoderm/intensive-baume>
- (13) Grupo Azevedos – Tasectan® saquetas. [Acedido a 16 de abril]. Disponível na Internet: http://www.grupoazevedos.com/produtos/dispositivos-medicos/tasectan_saquetas
- (14) Jaba Recordati – Bi-Oral Suero® morango. [Acedido a 16 de abril]. Disponível na Internet: <https://www.jaba-recordati.pt/produtos-farmaceuticos/probioticos/bi-oral-suero-morango>

- (15) Sociedade Portuguesa de Gastrenterologia – Diarreia: Avaliação e Tratamento; Normas de Orientação Clínica. [Acedido a 16 de abril]. Disponível na Internet: http://www.spg.pt/wp-content/uploads/2015/11/NOC_diarreia.pdf
- (16) Figueiredo, I.V. – Material de Apoio a Unidade Curricular: Farmacoterapia – Doença Gastrointestinal: Diarreia. 2017
- (17) Simón, A. – Centro de Informação do Medicamento: A Tosse. 2013. [Acedido a 14 de abril]. Disponível na Internet: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/ft106_a_tossepdf_5266326445b042ec1499be.pdf
- (18) Resumo das Características do Medicamento: Nexium Control®. [Acedido a 22 de abril]. Disponível na Internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nexium-control-epar-product-information_pt.pdf
- (19) Prontuário Terapêutico Online – INFARMED – Esomeprazol 20mg. [Acedido a 22 de abril]. Disponível na Internet: <http://app10.infarmed.pt/prontuario/framepesactivos.php?palavra=esomeprazol&x=0&y=0&rb1=0>
- (20) Resumo das Características do Medicamento: Bisoltussin® pastilhas moles. [Acedido a 23 de abril]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=51862&tipo_doc=rcm
- (21) Prontuário Terapêutico Online – INFARMED – Dextrometorfano [Acedido a 23 de abril]. Disponível na Internet: <http://app10.infarmed.pt/prontuario/framepesactivos.php?palavra=dextrometorfano&x=0&y=0&rb1=0>
- (22) Eucerin: Dermatite Seborreica. [Acedido a 24 de abril]. Disponível na Internet: <https://www.eucerin.pt/sobre-a-pele/indicacoes/dermatite-seborreica>
- (23) Bioderma® – Nodé DS+. [Acedido a 24 de abril]. Disponível na Internet: <https://www.bioderma.pt/produtos/node/ds>
- (24) Uriage® Eau Thermale – DS Hair: Champô Suave Equilíbrio. [Acedido a 24 de abril]. Disponível na Internet: <https://www.uriage.com/PT/pt/produtos/ds-hair-champoe-suave-equilibrio>

Parte 2

Monografia: "Hipercolesterolemia Familiar"

Abreviaturas

ACAT2: acetil-CoA acetiltransferase 2

Acetil-CoA: acetil coenzima A

ACL: *ATP citrate lyase*

ANGPTL3: *Angiopoietin-like 3*

Apo: apolipoproteína

AVC: acidente vascular cerebral

c-LDL: colesterol associado a LDL

CV: cardiovascular

DCI: doença cardíaca isquémica

DMM: *Dietary Mixed Micelles*

EL: lipase endotelial

EMA: *European Medicines Agency*

FDA: *food and drug administration*

GOF: *gain of function*

HDL: *high density lipoprotein*

HF: hipercolesterolemia familiar

HMG-CoA: 3-hidroxi-3-metil-glutaril coenzima A

IDL: *intermediate density lipoprotein*

LCAT: lecitina-colesterol-acil-transferase

LDL: *low density lipoprotein*

LDLR: recetores LDL

LOF: *loss of function*

LPL: lipoproteína lipase

LXR: *liver X receptor*

MEDPED: *make early diagnosis prevent early death*

mRNA: *Messenger RNA*

PCSK9: *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*

RISC: *RNA- induced silencing complex*

SCAP: proteína ativadora da clivagem

SCORE: *systematic coronary risk evaluation*

siRNA: *small interfering RNA*

SRE: elemento responsivo a esteróis

SREBP2: proteína de ligação ao elemento regulador de esteróis tipo 2

TG: triglicerídeos

VLDL: *very low density lipoprotein*

Figuras

Figura 1. Estrutura do colesterol

Figura 2. Síntese de Colesterol.

Figura 3. Regulação do conteúdo celular do colesterol

Figura 4. Tabela SCORE que nos permite avaliar o risco cardiovascular para adultos com idade igual ou superior a 40 anos e igual ou inferior a 65 anos tendo em conta o sexo, pressão arterial sistólica, colesterol total e consumo de tabaco.

Figura 5. Representação dos níveis de c-LDL em indivíduos com ou sem HF, mediante a idade em que iniciam uma terapia com estatinas.

Figura 6. Comparação do metabolismo dos recetores LDL na ausência (A) e na presença (B) da PCSK9.

Figura 7. Representação esquemática do mecanismo de ação do inclisiran bem como do modo de ação da PCSK9.

Tabelas

Tabela 1. Valores de referência para colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL e triglicerídeos

Tabela 2. Valores de referência para o c-LDL para indivíduos que tenham HF

RESUMO

As doenças cardiovasculares são uma das maiores causas de morte em adultos no mundo ocidental. Níveis elevados de alguns lípidos no sangue, têm sido descritos como os principais responsáveis pelas doenças cardiovasculares nos países desenvolvidos. A hipercolesterolemia é um fator de risco para aterosclerose, estando associada a doenças cardio e cerebrovasculares, podendo muitas vezes tratar-se de uma patologia hereditária: hipercolesterolemia familiar. Desta forma, torna-se extremamente relevante compreender que indivíduos estão sujeitos a esta patologia, possibilitando um diagnóstico e tratamento precoces de forma a prevenir eventos cardiovasculares e a morbidade e mortalidade associadas. Assim, a presente monografia teve por objetivo efetuar uma revisão bibliográfica relativa à hipercolesterolemia familiar, especificamente no que concerne à sua fisiopatologia, etiologia e terapêutica, com foco em fármacos atualmente disponíveis no mercado e em terapêuticas emergentes.

Palavras-chave: Hipercolesterolemia familiar; Genética; Etiologia; Fisiopatologia; Alvos terapêuticos.

ABSTRACT

Cardiovascular diseases are one of the major causes of deaths in adults in the western world. High levels of certain blood lipids have been reported as the principal cause of cardiovascular disease in developed countries. Hypercholesterolemia is a risk factor for atherosclerosis and is also related to cardio and cerebrovascular disease, and it can often occur as an inherited disease: familial hypercholesterolemia. This way it became extremely relevant to understand which individuals are subject to this pathology making possible an early diagnosis and treatment in order to prevent cardiovascular events and associated morbidity and mortality. Thus, the objective of this monograph was to carry out a literature review on familial hypercholesterolemia, specifically regarding its physiopathology, etiology and therapeutics, focusing on drugs currently available in the market and emerging therapies.

Keywords: Familial hypercholesterolemia; Genetics; Etiology; Physiopathology; Therapeutic targets.

INTRODUÇÃO

As doenças cérebro-cardiovasculares constituem a causa mais comum de morbidade e de mortalidade a nível mundial (WHO, 2017) e também em Portugal, assistindo-se atualmente a uma redução do seu peso para a mortalidade global na população portuguesa (DGS, 2016). Estas devem-se essencialmente à acumulação de lípidos nas paredes dos vasos sanguíneos, a qual pode evoluir para o desenvolvimento de placas ateroscleróticas. As doenças do sistema circulatório abrangem essencialmente a doença cardíaca isquémica (DCI) e o acidente vascular cerebral (AVC) isquémico (Reiner *et al.*, 2011; DGS, 2016).

No que se refere a fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, são vários os fatores que contribuem significativamente, nos quais se incluem hábitos de vida desajustados à saúde como, por exemplo, o tabagismo, a obesidade, dieta alimentar rica em gorduras, sal e açúcar e pobre em frutos e vegetais, sedentarismo, hipertensão arterial e a ocorrência de dislipidémias (hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia).

O colesterol tem duas origens: endógena – quando nos referimos ao colesterol sintetizado no fígado – ou exógena – quando nos referimos ao colesterol proveniente da dieta. Quando existem altos níveis de colesterol e de LDL (lipoproteínas de baixa densidade – derivado do inglês *low density lipoprotein*) e as medidas não farmacológicas já não são suficientes para controlá-los, o recurso a medidas farmacológicas torna-se relevante, nomeadamente a utilização de fármacos como as estatinas (DGS, 2011).

A hipercolesterolemia familiar (HF) é uma doença genética caracterizada por elevados níveis de colesterol LDL (c-LDL) na corrente sanguínea desde o nascimento do indivíduo. A manutenção destes níveis elevados resulta geralmente num desenvolvimento rápido de aterosclerose podendo ter consequências como enfarte agudo do miocárdio e mortalidade precoce, especialmente em indivíduos não medicados ou com terapêutica ineficaz (Raal *et al.*, 2018).

O objetivo desta monografia foi o de compreender a etiologia e a fisiopatologia desta patologia, bem como as terapêuticas utilizadas no seu controlo com foco em fármacos atualmente disponíveis no mercado e em terapêuticas que emergem atualmente com o objetivo de melhorar a qualidade de vida dos doentes.

O COLESTEROL

O colesterol é o esteroide principal nos seres humanos, cuja estrutura consiste em quatro anéis ligados entre si, três deles com seis carbonos e um anel com apenas cinco carbonos (Rosenthal & Glew, 2009).

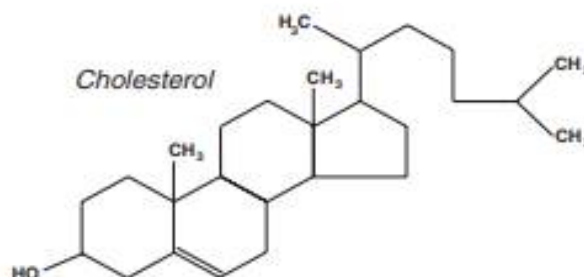


Figura 1. Estrutura do colesterol (Adaptado de Frayn, 2011)

É um constituinte essencial das membranas celulares dos mamíferos e pode ter duas origens: dieta alimentar (colesterol exógeno) ou aquele que é sintetizado pelo próprio organismo (colesterol endógeno) no fígado e em alguns tecidos periféricos, sendo este o mais abundante (Frayn, 2011). O colesterol total encontra-se no organismo sob a forma livre, mas também sob a forma esterificada, correspondendo esta a cerca de dois terços do colesterol total. Esta é uma molécula lipofílica transportada na corrente sanguínea através de lipoproteínas que são constituídas por uma fração proteica – apoproteínas – e por uma fração lipídica – fosfolípidos, triglicerídeos e colesterol. As lipoproteínas diferem entre si na composição proteica e lipídica, bem como nos diferentes tamanhos (Frayn, 2011).

1. Funções do colesterol

O colesterol exerce diversas funções no organismo, nomeadamente, integra estruturalmente as membranas celulares, é um precursor na produção dos ácidos e sais biliares bem como das hormonas esteroides (Rosenthal & Glew, 2009).

1.1. Componente estrutural das membranas celulares

O colesterol é um constituinte essencial nas células dos mamíferos, fazendo parte da membrana celular, onde se encontra predominantemente na forma livre. Está também presente em menores quantidades nas membranas mitocondriais externas. O local onde se verifica a maior quantidade de colesterol é nas estruturas de mielina do sistema nervoso

central sendo que, 25% do colesterol total do organismo está localizado no cérebro (Frayn, 2011; van der Wulpet *et al.*, 2013).

1.2. Produção de ácidos e sais biliares

Os sais e ácidos biliares são produtos derivados do colesterol e são produzidos no fígado. Tratam-se de moléculas anfipáticas, com uma estrutura em anel predominantemente apolar tendo, no entanto, um grupo ácido altamente polar (Porez *et al.*, 2012; Rosenthal & Glew, 2009). Os ácidos biliares participam na digestão dos lípidos juntamente com as enzimas lipases. Para além disto possuem outras funções como por exemplo a eliminação de colesterol do organismo bem como certos catabolitos, ajudar na absorção de vitaminas lipossolúveis, entre outras. Após produção, os sais biliares são libertados do fígado para a vesícula biliar e de seguida para o duodeno, onde exercem a sua função (Rosenthal & Glew, 2009). Os ácidos biliares são então absorvidos pela parte terminal do íleo, através de um processo dependente de energia e depois entram na veia porta e são reutilizados no fígado - circulação enterohepática (van der Wulp *et al.*, 2013). Ao retornarem ao fígado, os ácidos biliares inibem a conversão de mais colesterol em ácidos biliares, através da ação do recetor hepático X (LXR). Se a reabsorção dos ácidos biliares for interrompida, eles são excretados pela via entérica tendo como consequência o aumento da expressão da CYP7A1 levando a que mais colesterol seja convertido, no fígado, em ácidos biliares, diminuindo o *pool* deste no organismo (Rosenthal & Glew, 2009; Porez *et al.*; 2012).

1.3. Produção de hormonas esteróides

A partir do colesterol verifica-se, no córtex das glândulas suprarrenais e nas gónadas, a produção de hormonas esteroides como pregnenolona, progesterona, cortisol, aldosterona, androgénios (desidroepiandrosterona, androstenediona e testosterona), estrogénios (estradiol e estrona) (Rosenthal & Glew, 2009).

2. Síntese e absorção do colesterol

A síntese de colesterol ocorre essencialmente no fígado, intestino e cérebro, podendo ocorrer em todas as células do organismo, exceto nos eritrócitos. Esta síntese ocorre no interior das células, mais propriamente no citoplasma e retículo endoplasmático. O colesterol é sintetizado a partir do precursor Acetil-Coenzima A (acetil-CoA), através de uma via complexa dependente de passos enzimáticos (Figura 2. Síntese de colesterol) (Rosenthal & Glew, 2009).

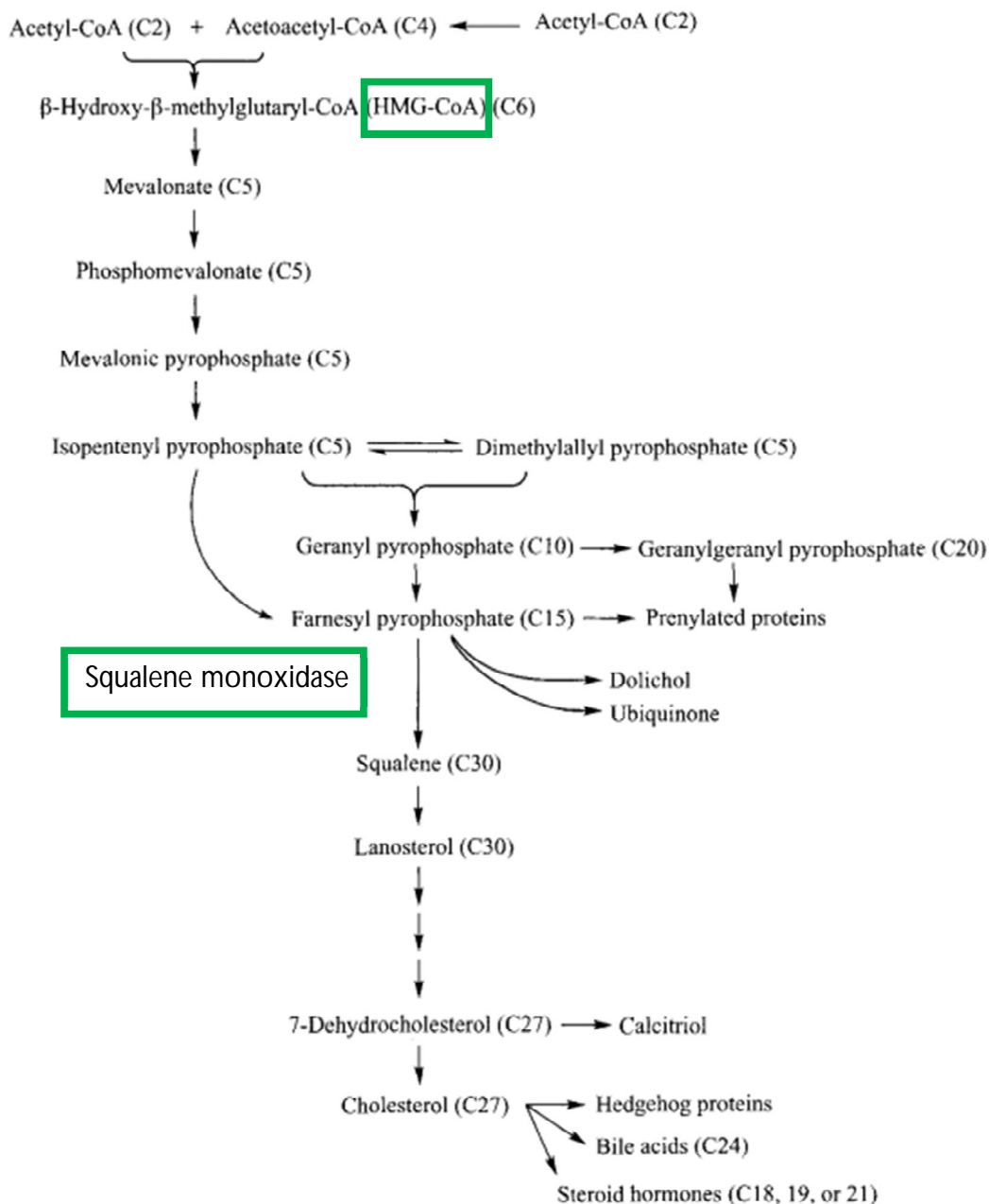


Figura 2. Síntese de Colesterol (Adaptado de Rosenthal & Glew, 2011).

O passo limitante na síntese de colesterol é aquele que envolve a enzima 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoenzimaA (HMG-CoA) redutase (Figura 2), que tem a função de catalisar a reação de conversão do HMG-CoA em mevalonato. Logo, se inibirmos a ação desta enzima, conseguimos uma redução da síntese de colesterol (van der Wulp, *et al.*, 2013). Por outro lado, a enzima esqualeno monoxigenase (Figura 2) tem sido referenciada como sendo, possivelmente, o segundo passo limitante na síntese do colesterol (van der Wulp *et al.*, 2013).

O conteúdo celular em colesterol é controlado pelo sistema SCAP-SREBP2: proteína ativadora da clivagem (SCAP) da proteína de ligação ao elemento regulador de esteróis tipo 2 (SREBP2), que está representado na Figura 3. Este sistema regula a expressão génica, inibindo ou estimulando a síntese de colesterol através da expressão mais ou menos recetores LDL(LDLR) e de enzimas que participam na síntese, respetivamente (Frayn, 2011).

Quando o conteúdo celular em colesterol é elevado, o SREBP2 encontra-se no retículo endoplasmático num complexo SCAP-SREBP2. Quando este conteúdo é baixo, o complexo desloca-se para o aparelho de Golgi onde é clivado, libertando parte da proteína da membrana; de seguida o SREBP2 entra no núcleo e liga-se ao elemento responsivo a esteróis (SRE) localizado na região promotora de vários genes envolvidos na síntese de colesterol, ativando a sua transcrição (van der Wulp *et al.*, 2013).

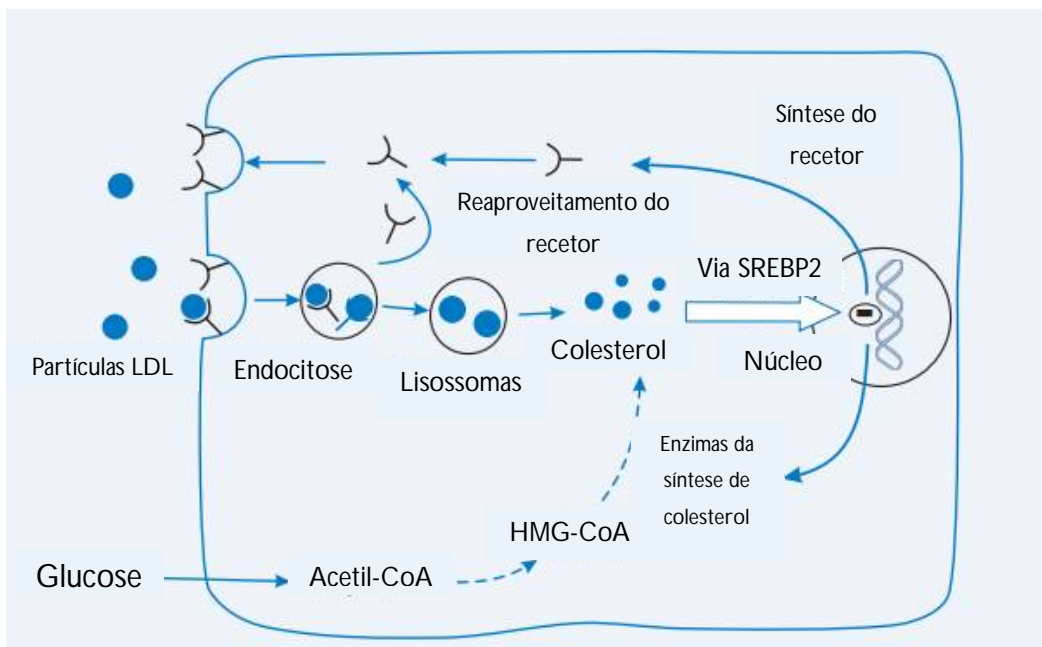


Figura 3. Regulação do conteúdo celular do colesterol (Adaptado de Frayn, 2009).

A absorção do colesterol inicia-se com a digestão e a emulsificação das gorduras da dieta no estômago através de uma ação enzimática resultando num produto que é transportado para o duodeno, onde é misturado com a biliar e o suco pancreático. No intestino o colesterol proveniente da dieta é incorporado em emulsões lipídicas, designadas por micelas mistas (DMM, *Dietary Mixed Micelles*). Nas DMM encontramos também o colesterol sintetizado pelo fígado e lançado na biliar. De seguida estas micelas sofrem uma ação enzimática por parte de lípases, originando a libertação do colesterol para poder ser absorvido pelas células da mucosa intestinal: os enterócitos. Em indivíduos considerados saudáveis, verificamos a absorção de, aproximadamente, 30-60% do colesterol intestinal.

3. Metabolismo hepático do colesterol

Qualquer célula nucleada pode sintetizar colesterol, no entanto a produção é realizada, maioritariamente, a nível hepático. O fígado desempenha um papel de extrema importância na manutenção da homeostase do colesterol através da regulação das lipoproteínas bem como da síntese e secreção do colesterol. As quilomicra e as VLDL (*very low density lipoprotein*) são lipoproteínas relativamente ricas em triglicéridos (TG) e a sua principal função é distribuí-los nos tecidos do organismo. As partículas mais pequenas são as LDL e as HDL (*high density lipoprotein*) estando estas envolvidas no transporte de colesterol de e para as células.

O colesterol presente no fígado pode ter, como referido anteriormente, origem endógena ou exógena. Nos hepatócitos a enzima ACAT2 – Acetil-CoA acetiltransferase 2 – esterifica o colesterol originando ésteres de colesterol que são incorporados em partículas VLDL com outros produtos derivados dos quilomicra remanescentes. O fígado lança as partículas VLDL e as HDL para a circulação, permitindo a distribuição de lípidos para os tecidos periféricos. A clearance das VLDL é feita, em parte, pelos recetores de LDL e o resto é transformado em IDL (*intermediate density lipoprotein*) e LDL. A captação do colesterol (LDL e VLDL) é facilitada pelos LDLR e o seu transporte, como referido anteriormente, ocorre através das lipoproteínas (Frayn, 2011; Rosenthal & Glew, 2009).

Cada lipoproteína tem associada a si uma ou mais proteínas, designadas por apolipoproteínas (Apo) (Miller *et al.*, 2011). Estas possuem domínios hidrofóbicos, que ficam ancorados ao core da partícula, e domínios hidrofílicos que ficam expostos à superfície, permitindo que a partícula permaneça estável no ambiente aquoso característico do plasma (Miller *et al.*, 2011). As Apo têm também um papel essencial na regulação dos lípidos plasmáticos bem como no transporte das lipoproteínas (Miller *et al.*, 2011).

3.1. Principais apolipoproteínas envolvidas no metabolismo das lipoproteínas

As principais apolipoproteínas encontradas são as AI, AII, AIV, B (48 e 100), CI, CII, CIII e E (Frayn, 2011).

3.1.1. Apolipoproteínas AI, AII e AIV

Das Apo A conhecidas destaca-se a ApoAI que é produzida nas células do intestino delgado e no fígado, tendo duas funções principais no metabolismo das lipoproteínas: ativa a enzima lecitina-colesterol-acil-transferase (LCAT), que está presente nas HDL permitindo a esterificação do colesterol; tem um papel importante na interação com as membranas celulares e na recolha de colesterol das células, devido às suas propriedades anfipáticas que

lhes permitem ligar-se a várias classes de lípidos, nomeadamente fosfolípidos e colesterol (Wu *et al.*, 2009; Miller *et al.*, 2011).

3.1.2. Apolipoproteína B

É uma proteína de elevado tamanho que se encontra nas quilomicra, VLDL e LDL (Miller *et al.*; 2011; Sundaram & Yao, 2010). Existem duas isoformas, a B48 e a B100 sendo produzidas pelo mesmo gene (Miller *et al.*, 2011; Wu *et al.*, 2009; Sundaram & Yao, 2010). A Apo B48 é produzida nas células do intestino e incorporada nas quilomicra, enquanto que a Apo B100 é produzida no fígado e incorporada nas VLDL. Uma vez que as LDL são produzidas, na grande maioria, a partir das VLDL e uma vez que as VLDL contêm Apo B100, é de esperar que as LDL tenham também na sua constituição Apo B100 (Miller *et al.*, 2011; Wu *et al.*, 2009).

3.1.3. Apolipoproteína CI, CII e CIII

Estas apolipoproteínas não são intimamente relacionadas entre si no que diz respeito à sua estrutura. A ApoCII é a que melhor se conhece sabendo-se que é composta por 78 aminoácidos e produzida no fígado. É também um ativador crucial da enzima lipoproteína lipase (LPL) que é sintetizada pelas células do parênquima de diversos tecidos, particularmente o tecido adiposo, músculo esquelético e cardíaco. A ApoCIII é um componente importante das lipoproteínas ricas em triglicéridos inibindo a eliminação plasmática das mesmas e também a atividade da LPL. Além disto inibe ainda a ligação das partículas de lipoproteínas aos seus recetores, mascarando a Apo E (Frayn, 2011).

3.1.4. Apolipoproteína E

A ApoE é uma proteína constituída por 299 aminoácidos e tem três variantes genéticas comuns: E2, E3 e E4. Está associada às partículas de lipoproteínas ricas em triglicéridos, quilomicra e VLDL, mas também às partículas HDL. É sintetizada em diversos tecidos, mas o principal fornecedor desta partícula ao plasma é o fígado (Frayn, 2011).

DISLIPIDÉMIAS

O termo “dislipidémia” pode ser utilizado para definir todas as anomalias que envolvem os lípidos no sangue. As dislipidémias podem ser de vários tipos manifestando-se de diferentes formas, nomeadamente, por um aumento dos TG, por um aumento do colesterol, por um aumento de ambos – a designada dislipidémia mista – ou então por uma diminuição dos níveis de HDL. Todas estas alterações levam-nos a afirmar que, de facto, a dislipidémia é um dos

fatores de risco mais determinantes para o desenvolvimento de aterosclerose, a qual poderá levar à obstrução do fluxo sanguíneo, causando dificuldades na irrigação do coração e do cérebro (Burnett, 2010). A aterosclerose pode originar doenças cardiovasculares, destacando-se a hipercolesterolemia familiar que vai ser referida adiante.

Dependendo do vaso sanguíneo obstruído, a consequência será diferente. Se estivermos a falar de uma artéria coronária a consequência pode traduzir-se numa angina de peito estável ou instável, podendo esta evoluir para um enfarte agudo do miocárdio mais facilmente. Se se tratar de um vaso sanguíneo cerebral, poderá ocorrer um acidente vascular cerebral isquémico devido a obstrução e necrose de tecidos subjacentes (Fundação Portuguesa de Cardiologia, 2016).

Deste modo, de forma a prevenir a ocorrência de dislipidémias e garantir a saúde e bem-estar da população são recomendados, segundo a Direção Geral de Saúde, valores de referência para os parâmetros laboratoriais relacionados com o colesterol no plasma (Tabela 1)

Tabela 1. Valores de referência para colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL e triglicéridos (DGS, 2011).

Parâmetro	Valor de referência
Colesterol total	<190 mg/dL
Colesterol HDL	>40 mg/dL homens >45 mg/dL mulheres
Colesterol LDL	<115 mg/dL
Triglicéridos	<150 mg/dL

Existem dois grupos de fatores que contribuem para a ocorrência de dislipidémias: i) fatores genéticos que são responsáveis pelas dislipidémias primárias, familiares ou genéticas, podendo estas últimas ser monogénicas – quando apenas um gene é responsável pelo seu fenótipo – ou poligénicas quando o fenótipo resulta da mutação de vários genes; ii) fatores ambientais levam ao desenvolvimento de dislipidémias secundárias ou adquiridas. Alguns deles estão intimamente relacionados com uma alimentação rica em gorduras e pobre em fibras e vegetais, bem como obesidade, sedentarismo, resistência à insulina uma vez que o excesso desta no sangue ativa a HMG-CoA redutase originando a produção excessiva de colesterol

endógeno, hipotireoidismo (problemas endócrinos) uma vez que as hormonas da tiroide aumentam a atividade dos recetores LDL, consumo de álcool, consumo de tabaco, entre outros (Bell *et al.*, 2012; Burnett, 2010; Nordestgaard *et al.*, 2013).

RISCO CARDIOVASCULAR

Segundo a norma nº 005/2013 atualizada a 2015 da Direção Geral de Saúde, o cálculo do risco CV global tendo em conta a presença concomitante de diversos fatores de risco individuais permite identificar os utentes que apresentam um elevado risco bem como ajustar o modo de atuação de forma a moldar a intervenção terapêutica adequada para controlar estes mesmos fatores, direcionar os utentes para o cumprimento de um conjunto de medidas farmacológicas e não farmacológicas através do realce entre o risco que correm e os potenciais ganhos. Na prática clínica o verdadeiro objetivo é reduzir o risco CV global de forma a prevenir a ocorrência de doenças cardiovasculares, ou seja, mesmo que não se consiga atingir um objetivo correspondente a determinado fator de risco, ainda é possível reduzir o risco CV global através de todos os outros fatores que podem ser ajustados se forem abordados de uma forma mais intensa (DGS,2013).

São vários os fatores de risco CV, nomeadamente, sexo masculino, história familiar, obesidade, sedentarismo, maus hábitos alimentares, tabagismo, hipertensão arterial, diabetes mellitus, dislipidemia (colesterol-HDL baixo, c- elevado), idade e poluição ambiental (Jensen *et al.*, 2014) Por norma estes fatores coexistem num mesmo individuo o que contribui para aumentar o risco global de ocorrência de um evento cardiovascular grave.

A estimativa de risco CV através de modelos é fortemente recomendada como estratégia contra a incidência elevada de doenças cardiovasculares, uma vez que determina os indivíduos com risco elevado (Georgousopoulou *et al.*, 2014). Na Europa, o sistema de estimativa de risco CV utilizado é o SCORE (*Systematic Coronary Risk Evaluation*), que nos fornece o risco absoluto a 10 anos baseando-se nas variáveis sexo, idade, tabagismo, pressão arterial sistólica e colesterol total (mg/dL ou mmol/L) (DGS, 2013). O risco é classificado em sete categorias cada qual com uma cor correspondente (Figura 4: Tabela SCORE). Com base no risco fatal cardiovascular a 10 anos, considera-se risco alto um risco absoluto igual ou superior a 5% (DGS, 2013; Georgousopoulou *et al.*, 2014).

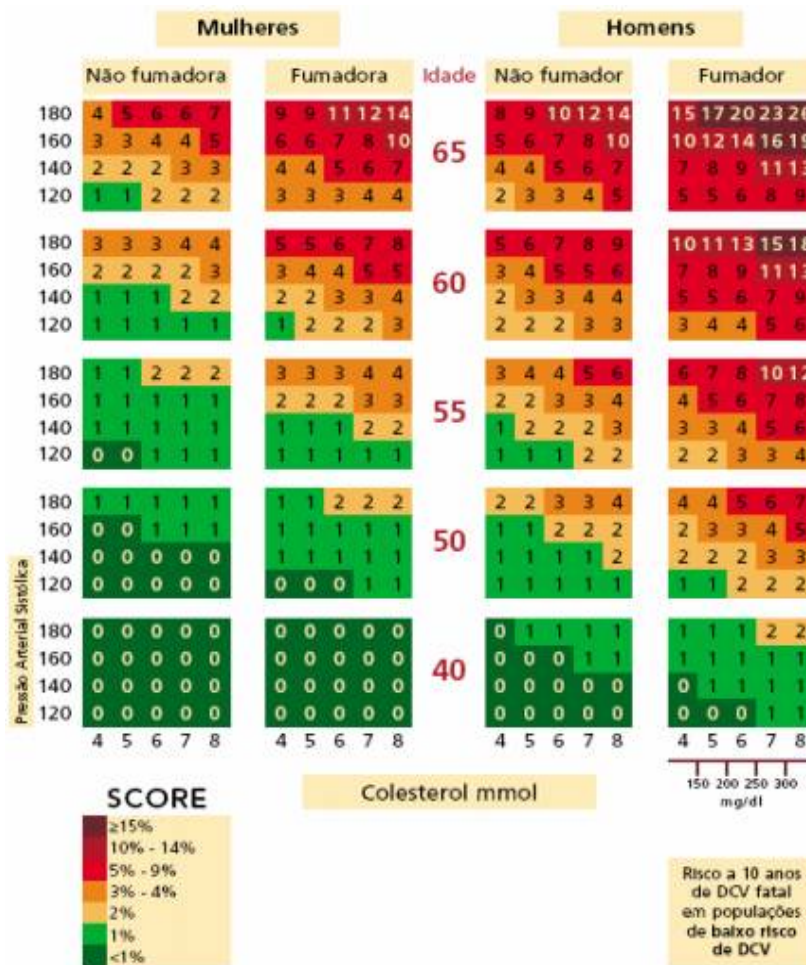


Figura 4. Tabela SCORE que nos permite avaliar o risco cardiovascular para adultos com idade igual ou superior a 40 anos e igual ou inferior a 65 anos tendo em conta o sexo, pressão arterial sistólica, colesterol total e consumo de tabaco. (Adaptado de DGS,2013).

HIPERCOLESTEROLÉMIA FAMILIAR

A hipercolesterolemia familiar (HF) é uma doença hereditária caracterizada pelo aumento dos níveis de c-LDL circulante no sangue desde o nascimento resultando num rápido desenvolvimento de aterosclerose originando consequências como enfarte agudo do miocárdio ou morte, de forma muito precoce (Raal *et al.*, 2018). Esta é uma das patologias monogénicas associadas ao aumento do risco cardiovascular mais comuns e foi a primeira patologia genética do metabolismo lipídico que foi caracterizada molecularmente (Bourbon *et al.*, 2006). Existem duas formas de HF que se diferenciam através da quantidade de alelos que sofrem mutações: forma homozigótica quando ambos os alelos (provenientes dos progenitores masculino e feminino) sofreram mutação; e heterozigótica quando apenas um dos alelos se encontra mutado sendo esta última forma a que é mais comum mas também a menos severa. Sendo a principal causa de HF a existência de mutação no gene codificador dos

LDLR, a gravidade da hipercolesterolemia de um individuo homocigotico relaciona-se com o facto de a mutação estar presente nos dois alelos e consequentemente as suas células serem incapazes de ligar e internalizar as LDL, de uma forma total ou quase total. A forma menos severa é a hipercolesterolemia heterocigotica já que apenas um dos alelos apresenta mutação. Tal fato leva a que apenas parte das partículas de LDL se liguem e sejam internalizadas nas células, permanecendo as restantes na circulação sanguínea. Tendo em conta o que foi anteriormente referido, podemos afirmar que os individuos heterocigoticos apresentam uma concentração de colesterol no plasma apenas 2 a 3 superior aos valores de referência, enquanto que os individuos homocigoticos apresentam uma hipercolesterolemia severa, que pode atingir valores extremamente elevados. A HF heterocigotica tem uma frequência de 1/500 a 1/200 na maioria das populações, estimando-se em Portugal cerca de 20.000 casos. A forma homocigotica da HF apresenta uma prevalência de 1/160000 a 1/300000 (Ahn *et al.*, 2015; Bourbon *et al.*, 2006; Nordestgaard *et al.*, 2013; Raal *et al.*, 2018).

A HF é causada maioritariamente, tal como já foi referido, por mutações nos genes codificadores para os recetores LDL dificultando a remoção do colesterol do plasma, no entanto existem outras mutações que originam formas diferentes de HF nomeadamente mutações que ocorrem no gene da apolipoproteína B (ApoB) (Bourbon *et al.*, 2006). Uma vez que a ApoB é responsável por permitir a ligação das partículas LDL aos seus recetores, a partir do momento que existe uma mutação no gene codificador desta apolipoproteína, vamos ter uma ApoB deficiente que não vai permitir que o recetor das partículas LDL estabeleça a ligação, impedindo deste modo a internalização destas mesmas partículas levando a que elas se acumulem no plasma. Relativamente a estas mutações, apenas quatro tipos foram descritos sendo que normalmente uma delas é tida como a mais comum, tratando-se da mutação ApoB₃₅₀₀.

Além disto, em 2004, foi descoberto um outro gene relacionado com o aparecimento de HF: o gene PCSK9 (*proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*) (Bourbon *et al.*, 2006). A PCSK9 é uma proteína expressa no fígado que desempenha um papel bastante importante na expressão dos recetores LDL uma vez que se liga aos recetores LDL expressos à superfície dos hepatócitos marcando-os como alvos para serem degradados, o que leva à sua destruição e, consequentemente, à diminuição da internalização de partículas LDL, originando hipercolesterolemia (Raal *et al.*, 2018). Existem dois tipos de mutações associadas ao gene codificador da PCSK9: mutações GOF (*gain of function*) e mutações LOF (*loss of function*). Nas primeiras a mutação é responsável, tal como o nome indica, pelo aumento da expressão de PCSK9 que vai originar elevados níveis desta no plasma originando diminuição dos recetores

LDL e um aumento das partículas LDL circulante sendo uma causa para a HF bem como para o aumento do risco cardiovascular.

Por outro lado, as mutações LOF vão levar a uma diminuição da expressão de PCSK9 o que vai levar ao aumento do número de recetores LDL originando uma maior incorporação das partículas LDL nas células provocando a diminuição dos níveis de c-LDL no plasma bem como do risco de ocorrência de doença coronária (Raal *et al.*, 2018).

1. Diagnóstico

Clinicamente esta patologia é caracterizada essencialmente por um aumento dos teores de colesterol no plasma o que pode originar a sua acumulação nos tecidos extravasculares originando xantomas, xantelasmas e arco corneano em indivíduos com idade inferior a 45 anos. Os xantomas tendinosos são uma característica da HF uma vez que, embora possam estar presentes noutras doenças, elas são extremamente raras. Estes xantomas são mais facilmente identificados no tendão de Aquiles e nos tendões extensores dos dedos das mãos, onde causam irregularidades do espessamento sendo estas detetadas através de uma ecografia, uma vez que este exame apresenta boa sensibilidade e especificidade de deteção (Bourbon *et al.*, 2006). Assim, estes indivíduos apresentam uma maior tendência para desenvolver precocemente aterosclerose originando eventos cardiovasculares muito prematuramente. Tendo tudo isto em conta conseguimos entender que um dos pontos cruciais no processo é o diagnóstico pois através dele vamos conseguir determinar se a terapêutica a instituir deve ser mais ou menos intensa. O problema reside na dificuldade em estabelecer o diagnóstico uma vez que a HF causada por defeitos no gene LDLR e no gene ApoB são clinicamente indistinguíveis apesar de as manifestações das últimas serem mais leves do que aquelas provocadas por defeitos no gene LDLR. O diagnóstico clínico desta patologia não tem critérios uniformizados sendo que existem três sistemas distintos de diagnóstico usados em diferentes países: MEDPED, nos Estados Unidos da América, um sistema score que define a HF como “confirmada”, “possível” e “provável” na Holanda e ainda os critérios de Simon Broome que estabelecem o diagnóstico como “confirmada” ou “possível” usados no Reino Unido (Bourbon *et al.*, 2006).

Resumindo apesar de difícil, o diagnóstico clínico centra-se em cinco aspetos principais, nomeadamente a história familiar, história clínica de doença cardiovascular precoce, exame físico com deteção de xantomas e arco senil, medições repetitivas de níveis plasmáticos de c-LDL com valores muito elevados e ainda através de um exame genético onde se encontre uma mutação nos genes associados à HF. O diagnóstico precoce nos doentes com HF é

extremamente importante uma vez que o risco de ocorrer doenças cardiovasculares prematuras em indivíduos não medicados é muito superior em relação ao risco associado a indivíduos medicados (Sanin *et al.*, 2017; Raal *et al.*, 2018). A descoberta precoce da existência de HF permite que seja implementado um plano de aconselhamento e tratamento farmacológico adequado, que permite minimizar o risco de eventos cardiovasculares podendo mesmo levar à regressão da placa aterosclerótica. Apesar da HF ser uma doença multifatorial a existência de dislipidémia, em particular a hipercolesterolemia LDL, é considerada como uma das causas mais relevantes (Bourbon *et al.*, 2006; Nordestgaard *et al.*, 2013)

2. Terapêuticas atuais

Tendo em conta o risco cardiovascular associado à HF são recomendados alguns valores de referência de c-LDL para indivíduos que tenham esta patologia, sendo ela homozigótica ou heterozigótica. Estes valores dependem da idade do indivíduo bem como da presença ou não de outras patologias (Raal *et al.*, 2018)

Tabela 2. Valores de referência para o c-LDL para indivíduos que tenham HF (Adaptado de Raal *et al.*, 2018).

	Valores de referência (mg/dL)
Adultos	<100
Adultos com doença coronária ou diabetes	<70
Crianças	<135

Neste processo de alcançar os valores previstos nas *guidelines* devemos sempre iniciar pelo aconselhamento de mudanças no estilo de vida nomeadamente os hábitos alimentares e a prática de exercício físico. Só depois é que devemos introduzir as medidas farmacológicas que passam primeiramente pela introdução de uma estatina com a dose ajustada ao indivíduo tendo por base o seu perfil de segurança. Caso estes fármacos se revelem insuficientes para o tratamento desta patologia devemos então acrescentar outras terapêuticas de forma a alcançar os resultados pretendidos, são exemplos de possibilidade de adição a ezetimiba, anticorpos monoclonais, lomitapida, mipomersen. Para além destas opções terapêuticas temos ainda técnicas de aférese e o transplante hepático que se apresentam como soluções para a resolução do problema (Raal *et al.*, 2018).

2.1. Estatinas

São a primeira abordagem terapêutica em indivíduos com HF. O seu mecanismo de ação consiste na inibição da enzima HMG-CoA redutase que vai originar uma diminuição da produção de colesterol nos hepatócitos e a um aumento da expressão de recetores LDL nos mesmos o que leva a uma diminuição das partículas LDL circulante (Stancu, C. e Sima, A., 2001). Tendo isto em conta podemos afirmar que os indivíduos portadores de HF homozigótica com mutação nos genes LDLR não vão responder a esta terapia de forma tão eficaz como a pretendida (Raal *et al.*, 2018). Nos adultos a terapêutica deve ser iniciada com um estatina em monoterapia na dose mais alta que o individuo consiga tolerar seno que, na grande maioria dos casos, esta opção vai ser insuficiente havendo a necessidade de adicionar outro fármaco. Relativamente a crianças, estas devem iniciar a estatina por volta dos 8-10 anos com uma dose baixa sendo que, com o evoluir do processo, vai sendo ajustada a dose administrada (Raal *et al.*, 2018), estando confirmado que indivíduos que comecem mais cedo a terapêutica conseguem manter níveis de c-LDL mais baixos do que aqueles que a iniciam mais tarde (Figura 5. Representação dos níveis de c-LDL em indivíduos com ou sem HF). Neste ponto, a principal preocupação são os efeitos secundários das estatinas nas crianças, uma vez que vários estudos indicam que, em adultos, se verifica a ocorrência de efeitos secundários como miopatias, rbdomiólise, danos hepáticos e desenvolvimento de diabetes tipo 2 (Allen, S.C., Mamotte, C.D.S., 2017). No entanto, em 6 estudos realizados, não foram encontradas diferenças significativas relativamente a efeitos adversos entre crianças submetidas a estatinas ou a placebo (Sanin *et al.*, 2017).

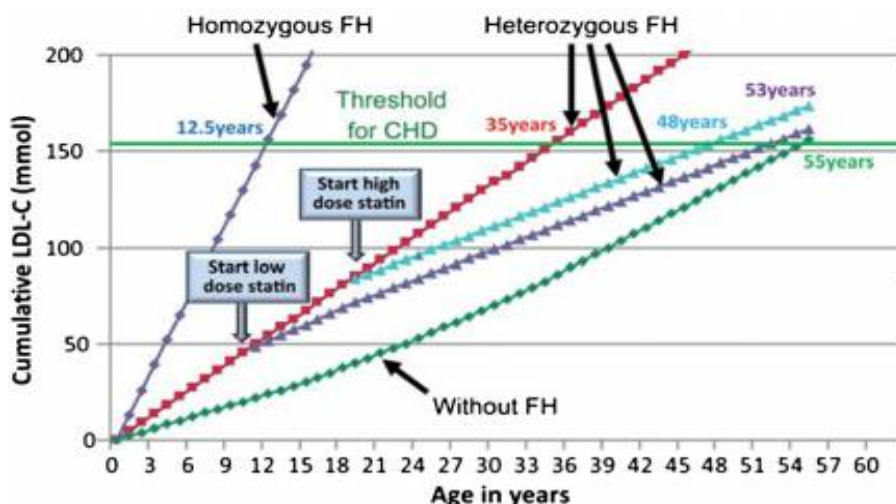


Figura 5. Representação dos níveis de c-LDL em indivíduos com ou sem HF, mediante a idade em que iniciam uma terapia com estatinas. Podemos concluir que os indivíduos que iniciaram a terapia com dose baixa de estatinas com cerca de 10 anos, conseguiram manter níveis de c-LDL mais baixos do que aqueles que apenas iniciaram com cerca de 18 anos de idade, apesar de a dose ser superior (Adaptado de Sanin *et al.*, 2017).

2.2. Ezetimiba

Este fármaco é o primeiro a ser introduzido após as estatinas uma vez que não apresenta problemas de segurança. O seu mecanismo de ação consiste na diminuição da captação do colesterol endógeno e exógeno a nível intestinal através da inibição do transportador *Niemann-Pick C1 like 1* (NPC1L1). Esta inibição resulta num aporte reduzido de colesterol para os hepatócitos, resultando num aumento da expressão de recetores LDL à superfície destes e assim na diminuição dos níveis de c-LDL circulante (Raal *et al.*, 2018).

2.3. Inibidores PCSK9

Como vimos anteriormente a PCSK9 é uma proteína expressa no fígado que tem como função ligar-se aos recetores LDL marcando-os como alvos de forma a serem degradados logo, elevados níveis de PCSK9 levam a reduzido número de recetores LDL e, consequentemente, a um aumento dos níveis de c-LDL circulante originando hipercolesterolemia. Associado a este facto temos ainda a existência de mutações já descritas que interferem com os níveis de PCSK9. Tendo por base estes fatores podemos concluir que esta proteína se apresenta como um alvo farmacológico interessante através da sua inibição (Raal *et al.*, 2018). Neste seguimento foram desenvolvidos anticorpos monoclonais aprovados pela FDA em 2015: alirocumab e evolocumab. Ambos requerem administração subcutânea e o seu efeito é dose-dependente. O seu mecanismo baseia-se na ligação destes anticorpos à PCSK9 impedido a sua ligação aos recetores LDL levando a que estes continuem expressos à superfície dos hepatócitos e a internalizar partículas LDL (White, C.M., 2015). Além disto, foi desenvolvida uma molécula de siRNA, cujo alvo é a síntese PCSK9 (Nishikido, T. e Ray, K.K., 2018), a qual será abordada mais à frente uma vez que é uma terapêutica ainda não aprovada e que se encontra em estudo (Raal *et al.*, 2018).

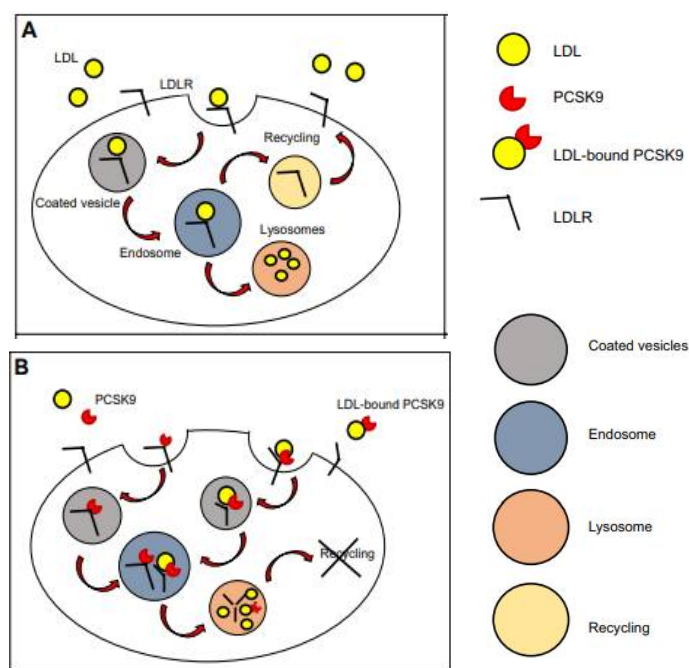


Figura 6. Comparação do metabolismo dos receptores LDL na ausência (A) e na presença (B) da PCSK9. A - Mecanismo de internalização das LDL pelos receptores na ausência de PCSK9, uma vez que no final do ciclo o receptor é reciclado para a superfície da célula. B - Ligação da PCSK9 ao receptor LDL levando à degradação do receptor no lisossoma (Adaptado de Tavori e Giunzioni, 2015).

2.4. Mipomersen

Esta molécula é um oligonucleótido *antisense* de segunda geração que se liga à região codificadora do mRNA da ApoB, mais propriamente da ApoB100, desencadeando a sua degradação resultando na redução das lipoproteínas que contém esta apolipoproteína. Esta molécula, apesar de aprovadas nos Estados Unidos como terapêutica adjuvante às estatinas e à ezetimiba, não obteve a aprovação por parte da EMA devido às incertezas relacionadas à sua segurança (Fogacci, F. *et al.*, 2019) sendo assim necessários mais estudos relativos a esta parte. No entanto alguns estudos já realizados demonstram que esta molécula tem efeitos positivos na HF homozigótica quando associada a uma dieta equilibrada e a uma terapêutica hipocolesteremiante com a maior dose tolerada. Os efeitos adversos mais comuns que foram registados durante o tratamento com este fármaco retratam reações no local da injeção, aumento dos valores das transaminases hepáticas e esteatose simples sendo que, estes últimos foram revertidos aquando da descontinuação do tratamento (Raal *et al.*, 2018).

2.5. Aférese LDL

Esta técnica consiste na remoção de lipoproteínas do sangue, através de um processo extracorporeal utilizado quando a terapêutica farmacológica se revela insuficiente. É indicada

particularmente para o tratamento de indivíduos com HF homozigótica ou heterozigótica severa que não respondem ou que são intolerantes às estatinas. Tendo em conta que é um processo invasivo feito apenas em hospitais surgem alguns problemas relativos ao uso desta técnica principalmente quando aplicada a crianças, como seja dor, necessidade de acesso venoso, iatrofobia (medo de médicos ou atos médicos), tripanofobia (medo de injeções) (Ben-Omran, T. *et al.*, 2019; Raal *et al.*, 2018).

Este procedimento é eficaz e consegue reduções nos níveis de c-LDL na ordem dos 50% com o problema de que estes valores voltam a subir cerca de duas semanas após a intervenção sendo necessário repetir, o que leva a que seja contínuo o elevado risco de ocorrer eventos cardiovasculares prematuros. Para além disto há ainda a questão do tempo dispensado para os tratamentos que pode causar problemas na escola (crianças) ou no trabalho (adultos), o acesso aos centros de tratamento e ainda a falta de disponibilidade desta técnica em alguns países. Os efeitos secundários relacionados com esta intervenção são a hipotensão e as náuseas o que, associado às questões descritas anteriormente, podem ter um impacto negativo na qualidade de vida do individuo (Ben-Omran, T. *et al.*, 2019).

2.6. Lomitapida

Esta molécula foi desenvolvida de modo a ser aplicada como terapêutica adjuvante no tratamento da HF homozigótica uma vez que os anticorpos monoclonais referidos anteriormente, alirocumab e evolocumab apenas apresentaram resultados benéficos em indivíduos com HF heterozigótica ou nos casos de HF homozigótica em que pelo menos um dos alelos garantia funções residuais dos recetores LDL (Berberich, A. J. e Hegele, R.A., 2017). Existiu também a necessidade de adaptarmos o tratamento às condições dos individuos por isso esta também se torna numa opção de tratamento de crianças que são sujeitas a aférese de forma a reduzir o tempo disponibilizado para a realização deste procedimento (Ben-Omran, T. *et al.*, 2019). A lomitapida é um inibidor da proteína microsomal de transferência de triglicéridos (MTP) ligando-se diretamente a esta no lúmen do reticulo endoplasmático dos hepatócitos (Raal *et al.*, 2018). A MTP é fundamental para a produção hepática de lipoproteínas de muito baixa densidade, através da transferência de triglicéridos para lipoproteínas contendo ApoB100 e também na produção de quilomicras, nos enterócitos, pela transferência de triglicéridos para lipoproteínas contendo ApoB48. Desta forma, ao inibir a MTP, a lomitapida vai reduzir significativamente a produção de VLDL e, conseqüentemente, as LDL que iriam ser originadas por estas (Berberich, A. J. e Hegele, R.A., 2017). Contudo, este mecanismo origina uma acumulação hepática de triglicéridos bem como um aumento dos níveis deste nos enterócitos o que pode originar efeitos adversos como esteatose hepática e transtornos

gastrointestinais (diarreia), respetivamente. O uso por longos períodos de tempo pode ainda originar fibrose e cirrose hepática, aumento dos níveis de enzimas hepáticas e ainda aumento da gordura visceral hepática (Raal *et al.*, 2018). Alguns estudos revelam que a eficácia e os efeitos secundários observados são semelhantes entre adultos e crianças que sofrem de HF homozigótica (Ben-Omran, T. *et al.*, 2019).

Como esta molécula é um inibidor do citocromo P450 3A4(CYP3A4), ainda que fraco, é necessário termos em atenção a sua administração concomitante com outros inibidores do CYP3A4, nomeadamente algumas estatinas como a sinvastatina e a atorvastatina, de forma a controlarmos possíveis efeitos secundários (Berberich, A. J. e Hegele, R.A., 2017; Raal *et al.*, 2018).

2.7. Transplante hepático

Tendo em conta que cerca de 90% dos recetores LDL se encontram nos hepatócitos o transplante é o único tratamento que permite normalizar os níveis de c-LDL e fazer uma substituição completa dos recetores disfuncionais. Após o transplante os níveis de c-LDL reduzem drasticamente, mas esta intervenção deve ser realizada antes de ocorrerem complicações cardiovasculares uma vez que caso a aterosclerose esteja já instalada elas podem acontecer e a estenose vascular pode progredir. Tendo em conta tudo o que implica um transplante – encontrar um doador e sujeitar-se a um longo período de imunossupressores – esta é uma opção apenas para os indivíduos que sofram de HF homozigótica e que não respondam a qualquer terapêutica hipocolesterolemizante convencional (Raal *et al.*, 2018).

3. Novas terapêuticas emergentes

Tendo em conta todos os problemas associados às terapêuticas já existentes para tratar a HF, estão a surgir novas opções para proporcionar as melhores condições e os melhores resultados com as menores consequências possíveis.

3.1. Inclisiran

Esta é uma molécula de siRNA que vai ser incorporado no RISC (*RNA - induced silencing complex*). De seguida dá-se a hibridização com as moléculas de mRNA que codificam especificamente para a PCSK9, clivando-o. O mRNA clivado é então degradado evitando desta forma que se dê a síntese da proteína PCSK9 no fígado (Figura 7. Representação esquemática do mecanismo de ação do inclisiran e do modo de ação da PCSK9) (Nishikido, T. e Ray, K.K., 2018; Kosmas, C.E. *et al.*, 2018). Ao evitar a síntese de PCSK9, como vimos anteriormente,

conseguimos a manutenção de recetores LDL à superfície dos hepatócitos e, consequentemente, uma diminuição dos níveis de c-LDL circulantes. Esta molécula encontra-se em fase de estudo de forma a avaliar a sua eficácia, segurança e também qual a tolerabilidade em relação à sua administração através de via subcutânea (Raal *et al.*, 2018).

3.2. Angiopietin-like 3 (ANGPTL3)

A ANGPTL3 é uma proteína expressa no fígado que tem um papel extremamente importante no metabolismo das lipoproteínas através da inibição da lipoproteína lipase (LPL) e da lipase endotelial (EL) sendo que mutações LOF do gene codificador da ANGPTL3 estão associadas a uma redução dos níveis de triglicéridos e de c-LDL (Raal *et al.*, 2018).

A ANGPTL3 é constituída por dois domínios: N-terminal e C-terminal. O domínio N-terminal foi descrito como um potente inibidor da atividade da LPL sendo que foi demonstrado que, em ratos, a sua sobreexpressão foi suficiente para aumentar os níveis de triglicéridos. Sabendo que a LPL tem um importante papel na clearance dos triglicéridos das quilomicra e das VLDL é de esperar que as mutações LOF nos genes da ANGPTL3 levem a que a LPL deixe de estar inibida e execute o seu papel levando à redução dos níveis de triglicéridos (Xu, Y. *et al.*, 2018).

A utilização do anticorpo monoclonal, evinacumab, para a ANGPTL3 demonstrou-se eficaz no tratamento de indivíduos com mutações nulas nos genes tendo-se verificado uma redução significativa dos níveis de PCSK9 o que nos leva a atribuir a este facto a capacidade de redução dos níveis de c-LDL (Raal *et al.*, 2018).

3.3. Gencabena

A gencabena é uma molécula que regula o conteúdo lipídico através do aumento da clearance das VLDL reduzindo o mRNA das ApoCIII hepáticas resultando numa diminuição dos níveis de c-LDL (Stein, E. *et al.*, 2016). Foram realizados estudos de forma a entender a eficácia, segurança e tolerabilidade da gencabena em indivíduos portadores de HF homozigótica chegando-se à conclusão que era bem tolerada e que tinha um perfil de segurança semelhante ao das estatinas usadas em monoterapia. Isto demonstra que esta é uma boa opção de terapêutica concomitante com as estatinas uma vez que também não foram detetados problemas de interações com estas (Raal *et al.*, 2018; Stein, E. *et al.*; 2016).

3.4. Ácido bempedóico

Este é um inibidor da ACL (*ATP citrate lyase*) que é uma enzima essencial à biossíntese do colesterol (Pinkosky, S.L. *et al.*, 2017). Após a ingestão do pro-fármaco inativo, é gerado

um metabolito ativo que tem especificidade hepática. Quando este metabolito alcança o fígado inibe a ACL, que tem a função de catalisar a clivagem do citrato em acetil-CoA e oxaloacetato. Como a enzima é inibida não há produção de acetil-CoA que é o substrato da HMG-CoA para a síntese de colesterol (Hegele, R.A. e Tsimikas, S., 2019). Tendo em conta que o alvo terapêutico do ácido bempedóico é o mesmo das estatinas, seria de esperar que os efeitos adversos mais comuns – mialgias – também se verificassem com este fármaco. No entanto, tal facto não se verifica devido à especificidade que a molécula apresenta para o tecido hepático que leva a que não se verifique a sua ligação ao tecido muscular, evitando deste modo as mialgias relatadas com as estatinas, apresentando-se deste modo como uma terapêutica alternativa tendo também demonstrado resultados favoráveis quando utilizado em monoterapia (Laufs, U. *et al.*, 2019).

CONCLUSÃO

As doenças cardiovasculares são uma das principais causas de morte no mundo ocidental. De entre os fatores de risco, a hipercolesterolemia é aceita como um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento destas patologias. No entanto, existem boas evidências científicas que alterações no estilo de vida podem reduzir o risco de desenvolvimento e progressão destas doenças sendo que parte das causas se prendem com o ambiente que é vivido: um ambiente onde cada vez mais a sobrecarga de horários de trabalho força as pessoas a optarem por refeições menos saudáveis e onde o exercício físico é muitas vezes posto em segundo plano. Dada a etiologia genética da HF, torna-se extremamente importante iniciar os tratamentos o mais precocemente possível uma vez que os indivíduos portadores desta patologia estão sujeitos a elevados valores de colesterol desde o seu nascimento, o que torna a probabilidade de ocorrer eventos cardiovasculares prematuros e até mesmo morte, muito mais alta. Retemos daqui que o diagnóstico desta patologia assume um papel fundamental no tratamento e na prevenção da evolução da patologia sendo que, como vimos anteriormente, é o passo crítico de todo o processo por não existirem, ainda, critérios uniformizados e também a consciencialização da prevalência desta patologia.

Após o diagnóstico ser feito é então necessário iniciar o tratamento o mais rápido possível sendo que este deve ser adaptado às características do indivíduo bem como ao tipo de hipercolesterolemia familiar que apresenta: homo ou heterozigótica. Vimos que existem já muitos tratamentos que podem ser aplicados como as estatinas, ezetimiba, lomitapida, inibidores da PCSK9, mas também verificamos que em todos eles existe um ponto sensível que não permite que sejam aplicados a todas as pessoas portadoras desta patologia. Deste modo têm surgido e vão continuar a surgir novos tratamentos que visam superar aqueles que já existem em relação aos efeitos secundários e também procurar ser a solução para aqueles indivíduos que ainda não conseguiram um tratamento eficaz e adequado que lhes permita baixar os níveis e, conseqüentemente, o risco cardiovascular, garantindo um aumento significativo da sua qualidade de vida.

BIBLIOGRAFIA

AHN, C.; CHOI, S. - New drugs for treating dyslipidemia: Beyond statins. *Diabetes and Metabolism Journal*. 39:2 (2015) 87-94.

ALLEN, STEPHANIE C.; MAMOTTE, CYRIL D.S. - Pleiotropic and Adverse Effects of Statins- Do Epigenetics Play a Role?. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 362:2 (2017) 319-326.

BURNETT, JOHN et al.; - Mipomersen and other therapies for the treatment of severe familial hypercholesterolemia. *Vascular Health and Risk Management*. 8:1 (2012) 651-659.

BEN-OMRAN, TAWFEG et al.; - Real-World Outcomes with Lomitapide Use in Paediatric Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolaemia. *Advances in Therapy*. (2019).

BERBERICH, AMANDA J.; HEGELE, ROBERT A. - Lomitapide for the treatment of hypercholesterolemia. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 18:12 (2017) 1261-1268.

BOURBON, M.; RATO, Q. - Estudo Português de hipercolesterolemia familiar: Apresentação do estudo e resultados preliminares. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 25:11 (2006) 999-1013.

BURNETT, J. - Coronary Artery Disease: Lipid Metabolism. In *Clinical Chemistry: Theory, Analysis, Correlation*. Kaplan, L.A. and Pesce, A.J., Eds (2010), Mosby, Inc., Elsevier, pp. 691-728.

DIREÇÃO GERAL DE SAÚDE - Norma: Abordagem Terapêutica das Dislipidemias no Adulto. [Consultado a 24 de abril]. Disponível na internet: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0192011-de-28092011.aspx>

DIREÇÃO GERAL DE SAÚDE - Norma: Avaliação do Risco Cardiovascular SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation). [Consultado a 20 de abril]. Disponível na internet: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0052013-de-19032013.aspx>

DIREÇÃO GERAL DE SAÚDE - Portugal - Doenças Cérebro-Cardiovasculares em números 2015. [Consultado a 26 de junho]. Disponível na internet: <https://www.dgs.pt/em-destaque/portugal-doencas-cerebro-cardiovasculares-em-numeros-201511.aspx>

REINER, Z. et al. - ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal*. 32:14 (2011) 1769-1818.

FOGACCI, FEDERICA et al.; - Efficacy and Safety of Mipomersen: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Drugs*. 79:7 (2019) 751-766.

FRAYN, KEITH N - Metabolic regulation. Chichester Wiley-Blackwell: John Wiley & Sons, 2011. [Consultado a 02 de março]. Disponível na internet: <http://soh.iums.ac.ir/uploads/4..pdf>

Fundação Portuguesa de Cardiologia: Dislipidémias. [Consultado a 15 de abril]. Disponível na internet: <http://www.fpcardiologia.pt/saude-docoracao/factores-de-risco/dislipidemia>

GOLOMB, BEATRICE A; EVANS, MARCELLA A - Statin Adverse Effects. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 8:6 (2008) 373-418. doi: 10.2165/0129784-200808060-00004.

HEGELE, ROBERT A.; TSIMIKAS, SOTIRIOS - Lipid-Lowering Agents. *Circulation Research*. 124:3 (2019) 386-404.

JENSEN, MAJKEN K. et al. - Novel metabolic biomarkers of cardiovascular disease. *Nature Reviews Endocrinology*. 10:11 (2014) 659-672.

KOSMAS, CONSTANTINE et al. - Inclisiran: A New Promising Agent in the Management of Hypercholesterolemia. *Diseases*. 6:3 (2018) 63.

LAUFS, ULRICH et al.; - Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in Patients With Hypercholesterolemia and Statin Intolerance. *Journal of the American Heart Association*. 8:7 (2019).

MILLER, MICHAEL et al. - Triglycerides and Cardiovascular Disease. *Circulation*. 123:20 (2011) 2292-2333.

NISHIKIDO, TOSHIYUKI; RAY, KAUSIK K. - Inclisiran for the treatment of dyslipidemia. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 27:3 (2018) 287-294.

NORDESTGAARD, B. G. et al.; - Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *European Heart Journal*. 34:45 (2013) 3478-3490.

PINKOSKY, STEPHEN L. et al.; - Targeting ATP-Citrate Lyase in Hyperlipidemia and Metabolic Disorders. *Trends in Molecular Medicine*. 23:11 (2017) 1047-1063.

POREZ, GEOFFREY et al.; - Bile acid receptors as targets for the treatment of dyslipidemia and cardiovascular disease. *Journal of Lipid Research*. 53:9 (2012) 1723-1737.

RAAL, FREDERICK J.; HOVINGH, G. KEES; CATAPANO, ALBERICO L. - Familial hypercholesterolemia treatments: Guidelines and new therapies. *Atherosclerosis*. 277 (2018) 483-492.

ROSENTHAL, MIRIAM D; GLEW, ROBERT H - Medical biochemistry. Hoboken, N.J.: John Wiley & Sons, 2009. [Consultado a 20 de fevereiro]. Disponível na internet: <https://labalbaha.files.wordpress.com/2014/04/medical-biochemistry-human-metabolism-in-health-and-disease.pdf>

SANIN, VERONIKA; PFETSCH, VANESSA; KOENIG, WOLFGANG - Dyslipidemias and Cardiovascular Prevention: Tailoring Treatment According to Lipid Phenotype. *Current Cardiology Reports*. 19:7 (2017).

STANCU, CAMELIA; SIMA, ANCA - Statins: mechanism of action and effects. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 5:4 (2001) 378-387.

STEIN, EVAN et al. - Efficacy and safety of gemcabene as add-on to stable statin therapy in hypercholesterolemic patients. *Journal of Clinical Lipidology*. 10:5 (2016) 1212-1222.

TAVORI, HAGAI; GIUNZIONI, ILARIA - New developments in atherosclerosis: clinical potential of PCSK9 inhibition. *Vascular Health and Risk Management*. (2015) 493.

VAN DER WULP, MARIËTTE Y.M.; VERKADE, HENKJAN J.; GROEN, ALBERT K. - Regulation of cholesterol homeostasis. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 368:1-2 (2013) 1-16.

WHITE, C. MICHAEL - Therapeutic Potential and Critical Analysis of the PCSK9 Monoclonal Antibodies Evolocumab and Alirocumab. *Annals of Pharmacotherapy*. 49:12 (2015) 1327-1335.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – Cardiovascular diseases (CVDs). [Consultado a 25 de junho]. Disponível na internet: [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))

WU, T., FU, J., YANG, Y., ZHANG, L., & HAN, J. -The effects of phytosterols/stanols on blood lipid profiles: a systematic review with meta-analysis. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 18(2), (2009): 179–186.

XU, YU-XIN et al. - Role of angiotensin-like 3 (ANGPTL3) in regulating plasma level of low-density lipoprotein cholesterol. *Atherosclerosis*. 268: (2018) 196-206.