



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Joana Raquel Mendes dos Santos

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Dislipidémias: Classificação, Causas e Abordagens Terapêuticas” referentes à Unidade Curricular “Estágio” sob a orientação da Dra. Ana Maria Tadeu Brandão e da Dra. Ana Cristina Veiga Almiro e Castro e do Professor Doutor José Barata Antunes Custódio apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2020



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Joana Raquel Mendes dos Santos

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Dislipidémias: Classificação, Causas e Abordagens Terapêuticas” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Ana Maria Tadeu Brandão e da Dra. Ana Cristina Veiga Almiro e Castro e do Professor Doutor José Barata Antunes Custódio apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2020

Eu, Joana Raquel Mendes dos Santos, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2015230172, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Dislipidémias: Classificação, Causas e Abordagens Terapêuticas” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 3 de julho de 2020.

Joana Raquel Mendes dos Santos

(Joana Raquel Mendes dos Santos)

AGRADECIMENTOS

No culminar deste ciclo, resta-me deixar um profundo agradecimento a todos os que fizeram parte desta etapa da minha vida e contribuíram para tornar estes anos inesquecíveis.

Ao Professor Doutor José Barata Antunes Custódio pela disponibilidade, orientação e conhecimentos transmitidos na elaboração desta monografia.

A toda a equipa da Farmácia dos Olivais e da Farmácia Taborda pelos ensinamentos, pela confiança e pela forma como me acolheram e acarinharam.

Aos amigos de sempre, por estarem lá em todos os momentos.

Aos amigos de Coimbra e que levo para a vida, por tudo o que partilhámos durante esta caminhada.

À minha família, por me ver crescer e sempre acreditar em mim.

À minha mãe, por todo o amor e compreensão, por todo o esforço, pelo apoio incondicional. Sem ti, nada disto seria possível.

Ao David, pelo amor e carinho, pela paciência, por me acompanhares em todos os momentos e nunca me deixares desistir.

A Coimbra, cidade de sonhos, recordações e saudade, levar-te-ei sempre no meu coração.

PREÂMBULO

No âmbito da unidade curricular “Estágio” do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, o presente documento inclui a monografia intitulada “Dislipidémias: Classificação, Causas e Abordagens Terapêuticas” e o Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária.

A dislipidémia, como principal fator no desenvolvimento de aterosclerose e de doenças cardiovasculares, constitui uma grande preocupação na sociedade atual. A sua classificação segundo análise laboratorial e a identificação de possíveis causas são aspetos essenciais na decisão da abordagem terapêutica. Apesar do papel indispensável da adoção de hábitos de vida mais saudáveis, a terapêutica farmacológica é muitas vezes necessária. As estatinas revelam forte evidência no controlo das dislipidémias e na prevenção primária e secundária de eventos cardiovasculares. Contudo, o seu uso generalizado tem levantado algumas preocupações em relação à incidência de miopatias, principal efeito adverso que leva à descontinuação da terapêutica. Apesar das estatinas serem os fármacos mais prescritos, existem diversos no mercado que atuam em diferentes vias metabólicas e que podem ser considerados no tratamento das dislipidémias. Assim, torna-se necessário considerar vários fatores incluindo a fisiopatologia e etiologia da doença, alterações metabólicas, objetivos terapêuticos, risco cardiovascular e outros fatores pessoais de modo a adequar a terapêutica às necessidades de cada doente. O farmacêutico, como agente de saúde pública, tem um contributo importante na educação e promoção para a saúde e, como especialista do medicamento, deve promover a adesão à terapêutica e ter a capacidade de reconhecer possíveis interações e efeitos adversos de modo a contribuir para a manutenção da saúde e qualidade de vida do doente.

De forma a complementar, consolidar e pôr em prática os conhecimentos adquiridos durante o curso, o plano de estudos prevê a realização de um estágio curricular. Posto isto, o documento apresenta também um relatório de estágio em Farmácia Comunitária, realizado na Farmácia dos Olivais e na Farmácia Taborda, na forma de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*), tendo em conta as atividades efetuadas nesse período, a integração da aprendizagem teórica na prática profissional e a sua adequação às perspetivas profissionais futuras.

Assim, este documento engloba o capítulo I onde é apresentado o Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária e o capítulo II referente à monografia no âmbito da unidade curricular “Estágio”.

ÍNDICE

Capítulo I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

ABREVIATURAS.....	7
INTRODUÇÃO.....	8
FARMÁCIA DOS OLIVAIS	9
FARMÁCIA TABORDA.....	9
ANÁLISE SWOT	10
Pontos Fortes.....	11
Pontos Fracos.....	12
Oportunidades.....	14
Ameaças.....	16
CASOS PRÁTICOS.....	18
QUESTIONÁRIO: RESULTADOS E TRATAMENTO DE DADOS	20
CONSIDERAÇÕES FINAIS	22
BIBLIOGRAFIA	24
ANEXOS	25

Capítulo II – Dislipidémias: Classificação, Causas e Abordagens Terapêuticas

ABREVIATURAS.....	33
RESUMO.....	35
ABSTRACT	36
INTRODUÇÃO.....	37
DISLIPIDÉMIAS E DOENÇAS CARDIOVASCULARES.....	38
METABOLISMO LIPÍDICO E DAS LIPOPROTEÍNAS	40
CLASSIFICAÇÃO DAS DISLIPIDÉMIAS.....	45
CAUSAS DAS DISLIPIDÉMIAS.....	47
Causas genéticas das dislipidémias	47
Causas secundárias das dislipidémias	49
TERAPÊUTICAS	51
Medidas não farmacológicas.....	51
Medidas farmacológicas.....	52
CONSIDERAÇÕES FINAIS	59
BIBLIOGRAFIA	61
ANEXOS	64

Capítulo I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia dos Olivais

Farmácia Taborda

Orientado pela: Dra. Ana Maria Tadeu Brandão;
e Dra. Ana Cristina Veiga Almiro e Castro

ABREVIATURAS

ANF - Associação Nacional das Farmácias

DCI - Denominação Comum Internacional

IMC - Índice de massa corporal

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM - Medicamentos não sujeitos a receita médica

MSRM - Medicamentos sujeitos a receita médica

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

INTRODUÇÃO

Atualmente, a farmácia comunitária representa mais do que um mero local de dispensa de medicamentos. Dada a sua acessibilidade à população, as farmácias apresentam um papel preponderante na prestação de serviços farmacêuticos e na promoção para a saúde e bem-estar dos utentes. Posto isto, o farmacêutico é reconhecido não só como especialista do medicamento, mas também como agente de saúde pública, tendo um papel ativo na promoção do uso racional do medicamento, aconselhamento e ações de intervenção visando o aumento da qualidade de vida da população em geral (Pita and Bell, 2016).

O presente relatório surge no âmbito da unidade curricular “Estágio” do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) que inclui um estágio em Farmácia Comunitária, permitindo aplicar e consolidar os conhecimentos adquiridos durante os anos de curso, proporcionando um primeiro contacto com esta realidade profissional. Assim sendo, realizei o meu estágio curricular em farmácia comunitária na Farmácia dos Olivais, situada na cidade de Coimbra, sob orientação da Dra. Ana Brandão, no período de janeiro a março de 2020 e, posteriormente, desde o início de maio até ao final do mês de junho de 2020, concluí o estágio na Farmácia Taborda, situada na cidade do Fundão, sob orientação da Dra. Cristina Almiro, perfazendo um total de 810 horas. Durante esta temporada foi-me dada a oportunidade de participar em todo o circuito do medicamento e em todas as atividades e funções inerentes ao farmacêutico comunitário e, portanto, neste relatório, exponho uma apreciação crítica do meu estágio em farmácia comunitária sob a forma de uma análise SWOT, acrónimo de *Strengths, Weaknesses, Opportunities, and Threats* (Forças, Fraquezas, Oportunidades e Ameaças), baseada na minha experiência e conhecimentos adquiridos durante este período, na integração da aprendizagem teórica na prática profissional e a sua adequação às perspetivas profissionais futuras. Apresento ainda alguns casos com que me deparei no decorrer dos atendimentos.

De seguida, apresento os resultados obtidos aos inquéritos que tive oportunidade de realizar aos utentes da Farmácia dos Olivais com o intuito de conhecer a prevalência de certas patologias, como a dislipidémia, avaliar os estilos de vida e analisar o consumo de antidislipidémicos naquela população.

Por fim, termino com uma síntese e uma apreciação geral de toda esta experiência e realço a sua importância e contributo para um futuro profissional enquanto farmacêutica.

FARMÁCIA DOS OLIVAIS

A Farmácia dos Olivais, situada na freguesia de Santo António dos Olivais, em Coimbra, foi adquirida há cerca de 4 anos pela sociedade Cristina Almiro e Castro – Farmácia Unipessoal, Lda, estando a direção técnica a cargo da Dra. Ana Filipa Agria. Esta farmácia pertence a um grande grupo de compras, o Grupo Mais Farmácia, e é sócia da Associação Nacional das Farmácias (ANF).

A equipa técnica da Farmácia dos Olivais é constituída por 11 elementos, incluindo oito farmacêuticos, dois técnicos de farmácia e, ainda, uma auxiliar de limpeza (Anexo I).

Quanto ao funcionamento, esta encontra-se aberta todos os dias das 8:30h às 24h, exceto domingos e feriados em que exerce atividade das 10:30h às 24h. Apresenta, portanto, um horário bastante alargado e uma localização próxima de vários hospitais sendo uma farmácia de fácil acesso.

FARMÁCIA TABORDA

Na cidade do Fundão, a Farmácia Taborda tem a direção técnica ao cuidado da Dra. Cristina Almiro, fazendo parte da mesma empresa que a Farmácia dos Olivais. Também esta pertence ao Grupo Mais Farmácia e é sócia da ANF. Engloba uma equipa técnica constituída por 10 elementos, contando com três farmacêuticos, um na direção técnica e dois substitutos, três técnicos e três auxiliares de farmácia e uma auxiliar de limpeza (Anexo I).

A Farmácia Taborda localiza-se no coração da cidade sendo uma das mais antigas aí fundada, encontrando-se nas proximidades de vários serviços e contando com muitos utentes fidelizados. A farmácia encontra-se muito modernizada e apresenta um horário de funcionamento das 8:30h às 21h, de segunda a sexta feira, e das 8:30h-13h/15h-20h aos sábados, encontrando-se encerrada ao domingo, exceto nas semanas de serviço.

Tanto a Farmácia dos Olivais como a Farmácia Taborda estão equipadas com o sistema informático Sifarma 2000® e, apesar de aderentes ao cartão Saúde das Farmácias Portuguesas, apresentam um cartão próprio que pode ser utilizado em todas as farmácias da empresa. Partilham também do Programa de Troca de Seringas, do Serviço Nacional de Saúde, com o objetivo de reduzir comportamentos de risco e prevenir a transmissão de infeções como o HIV e vírus da Hepatite B e C. Colaboram ainda com o programa VALORMED no que diz respeito às embalagens e medicamentos fora de uso.

ANÁLISE SWOT

A análise SWOT é dividida em duas vertentes, a análise interna, onde são referidos os pontos fortes e pontos fracos que observei durante o estágio, e a análise externa, que engloba as oportunidades e ameaças detetadas neste período. De seguida, e antes de expor a minha análise, apresento uma sistematização (Figura I) que reúne os vários pontos que considereei nesta avaliação.



Figura I - Representação esquemática do resumo da análise SWOT.

Pontos Fortes

Equipa

A Farmácia dos Olivais conta com uma equipa jovem e dinâmica, muito dedicada ao aconselhamento e bem-estar dos utentes. Desde o primeiro dia que se mostraram sempre acessíveis e disponíveis para me ensinar e responder a qualquer questão, fomentando a minha aprendizagem e delegando-me tarefas, fazendo-me sentir como um membro da equipa. O mesmo posso dizer em relação à equipa da Farmácia Taborda, que me fez sentir muito bem recebida e que, apesar de eu já me encontrar numa fase mais autónoma em relação ao atendimento e procedimentos da farmácia, esteve sempre pronta para me auxiliar em qualquer dúvida ou questão, incentivando também o meu espírito crítico.

Foi um privilégio poder trabalhar com pessoas que demonstram uma verdadeira paixão pela profissão, e que procuram sempre fazer mais e melhor em prol da comunidade, despertando em mim ainda mais apreço pelos farmacêuticos comunitários.

Horário de funcionamento e localização

Como referido anteriormente, a Farmácia dos Olivais localiza-se na freguesia de Santo António dos Olivais, em Coimbra, servindo parte dessa comunidade. Encontra-se ainda nas proximidades de vários hospitais e clínicas particulares sendo, portanto, um estabelecimento de fácil acesso para utentes desses serviços. Para além disso, a farmácia pratica horários de atendimento alargados, estando aberta todos os dias até às 24h.

No Fundão, a Farmácia Taborda também é aquela que pratica horários mais alargados, e é a única aberta durante todo o dia de sábado, independentemente da semana de serviço. O facto de ser uma farmácia muito antiga e localizada no centro da cidade faz com que tenha bastante movimento e um elevado número de clientes fidelizados, nomeadamente, uma grande parte de população idosa que procura recorrentemente o aconselhamento do farmacêutico.

Estes aspetos foram relevantes durante o período de estágio, permitindo-me modelar o meu próprio horário de formação e dando-me a possibilidade de contactar com um diverso tipo de utentes e de situações clínicas que favoreceram a minha aprendizagem.

Estruturação do estágio

O meu estágio seguiu uma ordem estruturada e organizada que me permitiu ter um contacto detalhado com os diferentes segmentos e uma adaptação gradual ao quotidiano da farmácia. Inicialmente, fui orientada para as operações no “*backoffice*”, nomeadamente a

receção de encomendas e a arrumação dos respetivos produtos, seguindo a regra “*first in, first out*”, tomando especial cuidado com os prazos de validade e preços praticados (Portaria n.º 181/2015 de 19 de junho). Este primeiro contacto foi fundamental para conhecer melhor os medicamentos e outros produtos de saúde, tendo sido um pilar, mais tarde, no atendimento e aconselhamento ao utente. Para além destes procedimentos, realizei também devoluções para os armazenistas e transferências para outras farmácias do grupo. Foi-me ainda explicado e inculcado o processo de conferência e arrumação das receitas manuais, bem como a gestão envolvida nos medicamentos psicotrópicos e nas benzodiazepinas. Numa outra vertente, foram-me também demonstrados princípios de *marketing* e publicidade, contribuindo para a organização das montras, campanhas e dinamização do espaço.

Antes de iniciar o atendimento ao público, fui incentivada a assistir aos atendimentos dos meus colegas, de onde retirei noções acerca do funcionamento do Sifarma 2000®, dos planos de participação, de aconselhamento e de técnicas de comunicação. Também, a resolução de questões práticas propostas pela equipa técnica fomentaram o meu espírito crítico, preparando-me para a próxima etapa.

Numa última fase, estive mais focada no atendimento e aconselhamento ao utente, tendo sido muito importante todos os conhecimentos adquiridos nos passos anteriores, de modo a realizar estes pressupostos de forma autónoma e o mais corretamente possível.

Apesar de o estágio ter sido realizado em duas farmácias distintas, uma vez que pertencem à mesma gerência, o modo de funcionamento e procedimentos são idênticos, portanto, não senti uma grande quebra nesta estruturação, simplesmente dei continuidade aos ensinamentos que já me tinham sido inculcados.

Pontos Fracos

Associação de Denominação Comum Internacional (DCI) com marcas comerciais

Na faculdade e no decorrer do curso, apenas nos são apresentados e ensinados os princípios ativos dos medicamentos, com raras referências a marcas comerciais dos mesmos, portanto, a associação entre eles foi uma das dificuldades com que me deparei principalmente no início do estágio. Atualmente, salvo exceções, a prescrição médica é efetuada por DCI, facilitando a identificação do medicamento pelo farmacêutico. Contudo, muitos utentes fazem referência aos medicamentos de marca, não conseguindo eu, inicialmente, fazer a imediata associação com o princípio ativo, acabando por levar mais tempo à busca de informação e a encontrar o próprio medicamento, resultando num atendimento mais demorado. Considero

que o recurso a ferramentas de apoio como o Sifarma 2000[®], a receção e a arrumação dos próprios produtos foram importantes para ultrapassar este obstáculo, tendo notado uma evolução relativamente a este aspeto ao longo do período de estágio.

Conhecimentos sobre produtos veterinários

No que diz respeito ao plano de estudos do MICEF, este integra uma unidade curricular que fornece algumas bases para o conhecimento dos produtos veterinários, no entanto, não nos prepara para o aconselhamento ao utente. Para além dos cuidados inerentes à criação de animais e/ou produtos de origem animal destinados a consumo, atualmente, verifica-se uma preocupação crescente com o bem-estar dos animais de estimação, tornando-se recorrente o pedido de aconselhamento junto do farmacêutico acerca de produtos para estes, quer medicamentos, quer produtos de higiene. Assim, aquando da dispensa destes produtos, há que ter em atenção as suas especificações, nomeadamente, as indicações, o tipo de animal, o peso, a posologia e o regime de venda, ou seja, se são ou não sujeitos a receita médica veterinária. No decorrer do estágio experienciei alguma dificuldade quando me questionavam acerca deste tipo de produtos. No entanto, tentava procurar informações junto da equipa técnica, na leitura dos folhetos informativos ou recorrendo ao serviço Espaço Animal. Apesar disso, não tive oportunidade de aprofundar muito mais esta matéria durante o estágio, e sinto que necessito de mais conhecimentos para um melhor aconselhamento na área.

Receitas manuais

Hoje em dia, a maior parte das prescrições que chegam à farmácia apresentam formato eletrónico, no entanto, é ainda frequente o uso de receitas manuais, por falência do sistema informático, inadaptação do prescriptor, prescrição ao domicílio, ou outras situações até um máximo de 40 receitas por mês (Portaria n.º 224/2015 de 27 de julho). A validação deste tipo de receituário requer atenção adicional devido a todos os aspetos que é necessário conferir, nomeadamente, o nome e número de utente, a vinheta e assinatura do médico, a validade da prescrição, o plano de comparticipação, o tipo de medicamento, a dosagem, a forma farmacêutica, a dimensão e número de embalagens e ainda a posologia, informações estas que têm de ser inseridas manualmente no sistema informático, e que nem sempre são muito perceptíveis devido à caligrafia do prescriptor (Portaria n.º 224/2015 de 27 de julho). Foi na dispensa de medicamentos destas receitas que encontrei uma maior dificuldade devido à minha inexperiência e insegurança perante estas situações, ficando particularmente nervosa com a probabilidade de ocorrência de erros e, portanto, procurava sempre ajuda dos meus

supervisores. Assim, o atendimento tornava-se mais demorado, acabando por me focar mais em todos os aspetos envolvidos com a prescrição do que no próprio utente, especialmente nos primeiros atendimentos.

Oportunidades

Formações

Ao longo do período de estágio tive oportunidade de participar em várias formações, designadamente, sobre produtos de dermocosmética do Grupo Alès, que inclui as marcas Lierac[®], Phyto[®] e Jowaé[®], acerca de suplementos alimentares da marca Pharma Nord[®] e, ainda, sobre o tema de nutrição clínica da marca Fresenius Kabi[®]. Para além destas, em contexto de farmácia ou em formato *online*, assisti a pequenas exposições orientadas quer por conselheiras de produtos cosméticos, capilares e de higiene oral, de diferentes marcas comercializadas na farmácia, quer por delegados de informação médica. Considero que todas estas formações foram essenciais para construir uma base de conhecimentos mais sólida em relação aos diferentes produtos disponíveis na farmácia, permitindo assim um aconselhamento mais informado e personalizado que visa satisfazer as necessidades de um público cada vez mais exigente, indo de encontro ao Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos que afirma que é dever do farmacêutico “manter atualizadas as suas capacidades técnicas e científicas para melhorar e aperfeiçoar constantemente a sua atividade, por forma que possa desempenhar conscientemente as suas obrigações profissionais perante a sociedade” (Ordem dos Farmacêuticos, [s.d.]).

Desenvolvimento de capacidades de comunicação

Durante o atendimento ao público, é fundamental a adaptação do discurso do farmacêutico a cada utente em particular. De qualquer forma, este deve sempre transparecer disponibilidade, acessibilidade e adotar uma postura que crie empatia com o utente, de modo a que este sinta segurança e confiança no que lhe é transmitido.

O facto de ter experienciado um estágio em duas farmácias e em localizações distintas, permitiu-me contactar com um variadíssimo leque de pessoas, nas mais diversas situações, contribuindo assim para o desenvolvimento de competências e estratégias de comunicação, visando sempre uma melhor interação utente-farmacêutico no que toca à transmissão de informações de forma clara e concisa, esclarecimento de dúvidas e aconselhamento farmacêutico.

Inspeção Infarmed

O INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P., é a autoridade reguladora dos medicamentos e produtos de saúde que garante a qualidade, segurança e eficácia dos mesmos, desta forma, assume a responsabilidade na supervisão do circuito do medicamento e garante o cumprimento das boas práticas (INFARMED, [s.d.]). Durante o período de estágio presenciei uma inspeção à Farmácia dos Olivais realizada por esta entidade regulamentar, podendo acompanhar o processo, os critérios em avaliação e as medidas tomadas em resposta às observações feitas, especificamente, em relação às normas do estabelecimento e identificação da equipa técnica, validação e calibração dos vários instrumentos utilizados na farmácia, controlo das condições ambientais, e normas associadas à preparação individual da medicação de modo a garantir a estabilidade dos medicamentos. Esta foi uma experiência diferente que me mostrou a importância deste tipo de supervisão de modo a verificar a implementação das Boas Práticas de Farmácia que visam garantir a qualidade do ato farmacêutico.

Serviços Farmacêuticos prestados

Para além da cedência de medicamentos e produtos de saúde, as farmácias apostam cada vez mais em “serviços farmacêuticos e outros serviços de saúde e de promoção do bem-estar dos utentes” (Portaria n.º 97/2018 de 9 de abril). Ambas as farmácias disponibilizam aos seus utentes uma grande variedade de serviços, especificamente, Nutrição Clínica, Preparação Individualizada da Medicação, Consulta do Pé Diabético, Serviço de Cessaçãõ Tabágica, Serviço de Aconselhamento ao Viajante, Administração de Vacinas e Injetáveis e Monitorizaçãõ dos Parâmetros Bioquímicos e Fisiológicos.

Na Farmácia dos Olivais tive a oportunidade de realizar a medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, em especial, a determinação do colesterol total e dos triglicéridos aos utentes da farmácia, aos quais pude aplicar um questionário, inserido no tema da minha monografia, de modo a analisar alguns hábitos de vida, a incidência de patologias como a dislipidemia e as medidas farmacológicas utilizadas. O tratamento dos dados relacionados com o questionário será apresentado adiante. Esta abordagem permitiu-me desempenhar um papel mais interventivo no bem-estar e educação para a saúde dos utentes, não só por instigar a adesão à terapêutica, mas também por aconselhar acerca da importância da adoção de um estilo de vida saudável.

Ameaças

Medicamentos esgotados

Durante o estágio, apercebi-me que há dezenas de medicamentos esgotados nas farmácias portuguesas, tanto por falha nos armazenistas como na produção do próprio laboratório, tornando-se difícil responder às necessidades terapêuticas de muitos utentes. A grande parte dos utentes, quando se fideliza em determinada marca ou laboratório, assume uma atitude de desconfiança em relação a outros, não querendo efetuar a mudança acabando, muitas vezes, por interromper a terapêutica, pondo em risco a sua própria saúde. Para além disso, por vezes, torna-se complicado lidar com este tipo de situação pois, essencialmente por não compreenderem o circuito do medicamento, os utentes demonstram-se impacientes e descontentes com a própria farmácia por o medicamento se encontrar esgotado.

Preço dos medicamentos

Na Guia de Tratamento para o Utente é, normalmente, apresentado o valor máximo a pagar por cada medicamento prescrito, que corresponde ao preço do genérico mais barato. Contudo, nem sempre esse valor corresponde à realidade, ou porque o medicamento que lhe corresponde não faz parte do *stock* da farmácia, uma vez que esta apenas é obrigada a ter disponível para venda, no mínimo, três dos cinco com menor preço dentro de cada grupo homogêneo, ou, simplesmente, porque o mesmo não se encontra atualizado (Portaria n.º 224/2015 de 27 de julho). Para além disso, os medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) não apresentam um preço fixo, estando suscetíveis a eventuais alterações e atualizações. Estas diferenças e modificações no preço dos medicamentos, dificultou, por vezes, o entendimento com o utente, que assumia uma atitude de desconfiança, ao qual tentava explicar a situação da melhor forma possível dando a entender que o preço dos MSRM vem marcado na caixa, e não é alterado pela própria farmácia.

Locais de venda de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM)

Os espaços de venda de MNSRM representam uma forte ameaça para as farmácias, pois têm a oportunidade de comprar grande *stock* de medicamentos e outros produtos de saúde, higiene e cosmética a preços reduzidos, dando-lhes a possibilidade de os colocar à venda a um preço mais baixo, tornando estes locais mais chamativos para os clientes. Todavia, estes espaços não são obrigados a ter a presença de um farmacêutico que forneça aconselhamento, que é de extrema importância também na dispensa de MNSRM, no que diz

respeito às indicações terapêuticas, aos efeitos adversos e à gestão da automedicação (Decreto-Lei n.º 134/2005 de 16 de agosto).

No quotidiano da farmácia comunitária, há por vezes utentes que mencionam essa diferença de preços entre os locais de venda de MNSRM e a farmácia, fator este que se tenta colmatar com a implementação de estratégias de *marketing* e com o acompanhamento feito pelo farmacêutico, dando o melhor aconselhamento possível e personalizado a cada utente, visando sempre o seu bem-estar e alertando para o uso racional do medicamento.

Pandemia de Covid-19

Para além de um grave problema de saúde pública, a pandemia de Covid-19 teve um grande impacto no dia a dia das farmácias e, em particular, no decurso do meu estágio curricular em farmácia comunitária. No entanto, tive a oportunidade de estagiar em duas farmácias e em momentos distintos, numa era pré-pandemia e noutra pós-estado de emergência e, portanto, tenho duas perspetivas diferentes a considerar.

Antes da pandemia rebentar em Portugal, encontrava-me a realizar o estágio na Farmácia dos Olivais e pude observar uma corrida desenfreada e o açambarcamento de produtos, quer MSRSM quer MNSRM, desde anti-inflamatórios, analgésicos, multivitamínicos, reforços imunitários, etc., aumentando a tendência para a automedicação do utente podendo constituir um risco para a sua saúde. Para além disso, no início da pandemia no país, não existiam medidas de proteção e segurança adequadas, encontrando-se aumentada a probabilidade de a equipa da farmácia contrair este vírus devido ao grande contacto com os utentes que, por sua vez, poderiam estar contaminados e assintomáticos ou apresentar sintomas semelhantes à gripe ou constipação e procurarem aconselhamento na farmácia.

Entretanto, instalou-se o estado de emergência, e durante esse período o estágio foi interrompido e apenas retomado, na Farmácia Taborda, quando se iniciou a fase de desconfinamento. Aí, o primeiro impacto a nível do dia a dia da farmácia foi a adaptação às alterações das condições de trabalho de modo a proteger a equipa técnica e o utente, nomeadamente, medidas de higiene mais apertadas, com a desinfeção do balcão e outros objetos após cada atendimento, a presença de proteções de acrílico nos balcões, estratégias para manter as distâncias de segurança e o uso obrigatório de equipamentos de proteção individual que, por vezes, dificultava o entendimento com os utentes. Além disso, verifiquei que inicialmente a população se dirigia à farmácia ainda com algum receio, e essencialmente por questões de extrema necessidade, não tanto pelo aconselhamento farmacêutico e pela procura de outros produtos de *Consumer Healthcare*, tendo um impacto negativo na faturação da farmácia. Durante este período, observei também uma redução do número de consultas

médicas levando a que muitos utentes ficassem sem prescrição médica válida, podendo comprometer o seu tratamento. De modo a colmatar esta situação, os serviços de saúde passaram a utilizar quase exclusivamente os meios eletrónicos para fazer chegar as receitas médicas à população, contudo, há que ter em atenção que, muitas vezes, os utentes, especialmente os mais idosos, têm dificuldades com este tipo de tecnologia. Para além disso, o facto de não haver consultas presenciais deu azo a muitos erros de prescrição, requerendo uma especial atenção por parte do farmacêutico aquando da dispensa dos medicamentos. No geral, penso que alguns problemas de saúde não relacionados com o Covid-19 foram descurados, quer pelas entidades de saúde quer pelo próprio doente, podendo pôr em causa a sua saúde e bem estar.

CASOS PRÁTICOS

Caso I - Tosse e dor de garganta

LR, sexo masculino, 68 anos, dirige-se à farmácia para adquirir a sua medicação habitual e pede alguma coisa para o alívio da tosse e dor de garganta que tem sentido. No processo de atendimento e tendo já a ficha do utente aberta, percebo que faz medicação para a diabetes e dislipidemia. Em primeiro lugar, questioneei acerca do tipo de tosse, se era seca ou produtiva, pelo que o utente me revelou que apresentava expetoração. Sendo diabético recomendei a utilização de um xarope adjuvante mucolítico, Ambroxol Tussilene[®], que contém na sua composição sorbitol em vez de sacarose ou frutose e, segundo as indicações do produto, aconselhei a ingestão de 10 mL duas vezes ao dia. Quanto à dor de garganta tentei perceber se estávamos perante uma irritação apenas, na presença de inflamação ou de uma infeção colocando algumas questões ao utente. Em resposta, mencionou que não apresentava pontos brancos na garganta e que sentia dor ao engolir. Posto isto, indiquei a utilização das pastilhas Strepfen[®] Laranja Sem Açúcar que contém um anti-inflamatório local, o flurbiprofeno, para dissolver lentamente na boca até 5 pastilhas por dia, com intervalos de 3 a 6 horas, a utilizar no máximo durante três dias seguidos. Sugeri também a toma diária de um suplemento vitamínico com vitamina C, como o Redoxon[®]+Zn, indicado para diabéticos, que o utente afirma até costumar utilizar naquela época do ano, de forma a reforçar o sistema imunitário e prevenir a ocorrência de gripes e constipações. Para além disso, incentivei a ingestão de líquidos de modo a hidratar o organismo e promover a fluidificação das secreções, e alertei para que se ao fim de cinco a sete dias não verificasse um alívio dos sintomas deveria recorrer à consulta médica.

Caso 2 - Contraceção oral de emergência

MR, sexo feminino, 46 anos, dirige-se à farmácia para comprar a pílula do dia seguinte. Procurei saber mais de modo a poder fazer um correto aconselhamento e, em conversa, mencionou que tinha deixado de tomar a pílula contraceptiva há 2 meses, por indicação médica, pois julgava estar a entrar na menopausa e, nesse mesmo dia, tinha recebido o resultado dos exames médicos indicando que afinal não se encontraria ainda nessa fase. Mostrou-se muito preocupada uma vez que tinha tido relações sexuais desprotegidas na noite anterior e, dada a situação, não fazia a mínima ideia qual a fase do ciclo menstrual em que se encontrava.

Tendo em conta todas estas informações, considerei aconselhar a contraceção oral de emergência, nomeadamente, Norlevo[®] (levonorgestrel) que é capaz de atuar até 72 horas após a relação sexual desprotegida por adiar a ovulação. Alertei para que a administração fosse feita o mais rápido possível e para os possíveis efeitos adversos como cefaleias, náuseas, dores abdominais, hemorragia ou atraso na menstruação e que, se eventualmente vomitasse nas 3 horas seguintes à toma, deveria repetir imediatamente um segundo comprimido. Indiquei ainda a importância da utilização de métodos contraceptivos barreira nos sete dias seguintes. Em relação à contraceção hormonal que realizava, sugeri retomar no primeiro dia que surgisse a menstruação, contudo, e dada a situação em particular, insisti que procurasse primeiro aconselhamento junto do médico para saber se, e como, deveria voltar a introduzir a pílula contraceptiva.

Caso 3 - Rinite e conjuntivite alérgica

AF, sexo feminino, cerca de 35 anos, dirige-se à farmácia com queixas de pingos e comichão no nariz, espirros, e refere ainda muita comichão nos olhos que dificultava a utilização das lentes de contacto. Questionei há quanto tempo apresentava esses sintomas, ao que me respondeu desde há 3/4 dias, que tinham agravado desde que começara a fazer as refeições no terraço e já era habitual este tipo de situação na altura da primavera. Perguntei se a utente tinha outra patologia respiratória e se fazia medicação habitual, ao que me indicou que não, e que tomava apenas a medicação diária para o hipotireoidismo. Assim, como o quadro clínico coincide com um caso típico de alergias da época, recomendei o uso de um anti-histamínico oral, a cetirizina, um comprimido de 10 mg por dia, de preferência à noite pois poderá originar sonolência como efeito secundário. Uma vez que se queixou de prurido ocular, aconselhei o uso de Allergodil[®] colírio 0,5 mg/ml para aplicar uma gota em cada olho de manhã e à noite, devendo este ser colocado pelo menos 15 minutos antes das lentes de contacto e nunca sobre estas. Sugeri ainda algumas medidas não farmacológicas como fechar

as portas e janelas de casa de modo a diminuir a exposição ao pólen, a lavagem da mucosa nasal e ocular com soro fisiológico para uma melhor hidratação, o uso de óculos de sol, retirar as lentes de contacto assim que possível e, se necessário, utilizar compressas de água fria de modo a acalmar o prurido ocular.

QUESTIONÁRIO: RESULTADOS E TRATAMENTO DE DADOS

No decorrer do estágio na Farmácia dos Olivais, tive a oportunidade de realizar a medição de parâmetros bioquímicos, sobretudo dos valores de colesterol total e triglicéridos, aos utentes da farmácia, aos quais pude aplicar um inquérito de modo a tentar perceber a prevalência de certas doenças, os seus estilos de vida e avaliar o consumo de fármacos antilipidémicos, indo de encontro ao tema da minha monografia. A monitorização destes parâmetros e a aplicação do questionário (Anexo II), tiveram o intuito de, não só promover este tipo de serviço prestado pela farmácia, mas também permitir uma maior interação com o utente no que diz respeito à promoção para a saúde e da adesão à terapêutica. A análise e tratamento de dados do questionário é apresentada graficamente em anexo (Anexo III). Este estudo, teve uma amostra de 49 pessoas, das quais 63% são do sexo feminino e 37% do sexo masculino. A maioria dos inquiridos, cerca de 47%, apresentava-se entre os 50-60 anos, seguindo-se as idades dos 60-70 (19%) e dos 40-50 (14%). As restantes faixas etárias constituíram a minoria. Seguindo a classificação da *World Health Organization*, distribuí a amostra consoante o índice de massa corporal (IMC) (WHO, [s.d.]). A maioria (22 utentes), apresentava-se com peso normal, contudo, uma grande parte, quase equivalente, correspondente a 19 utentes, apresentava um IMC entre 25-29,9 kg/m², considerado como pré-obesidade. Apenas 8 utentes possuíam um IMC superior a 30 kg/m², já em fase de obesidade. As patologias com maior incidência nesta amostra populacional são, em grande maioria, a dislipidémia (27 utentes) e a hipertensão arterial (25 utentes), ao contrário da diabetes assinalada apenas por 6 utentes. A presença de mais do que uma patologia é bastante comum, contudo ainda 11 utentes admitiram não apresentar nenhuma das patologias referidas no questionário. Quando interrogados acerca do teor de gorduras na alimentação, no geral, a população mostrou estar sensibilizada para a temática da alimentação saudável e a larga maioria afirmou ter “sempre” ou “às vezes” um cuidado especial na alimentação. Apenas 6% afirmou que “nem por isso” e 4% dos inquiridos não se preocupa de todo com o consumo total de gorduras. De seguida, apresentaram-se uma série de questões de modo a perceber com que frequência os utentes realizam a medição laboratorial do colesterol e dos triglicéridos e como costumam ter esses valores. A resposta “raramente” corresponde a mais de meio ano sem efetuar a medição laboratorial. A maioria dos utentes (26) afirma realizar a medição dos

valores de colesterol frequentemente e, em conversa, várias pessoas referiram que a efetuam até de três em três meses, enquanto 19 utentes raramente o fazem. Já em relação aos níveis de triglicéridos, verifica-se um aumento dos utentes (24) que raramente analisam este parâmetro, ao contrário de 20 que o fazem frequentemente. Dos inquiridos, independentemente de estarem ou não diagnosticados com dislipidémia, 28 (57%) afirmaram apresentar normalmente colesterol elevado, dos quais 75% se encontrava, na altura, medicado por indicação médica. Quanto aos triglicéridos, a maioria dos indivíduos (57%) afirma apresentar valores normais, contudo, observou-se que 25% dos participantes admite não saber. Dos 9 indivíduos (18%) que apresentam os triglicéridos elevados, apenas 33% (3 utentes) estavam a receber medicação. No que respeita os fármacos utilizados no controlo da dislipidémia, os utentes com hipercolesterolémia estavam a ser medicados principalmente com estatinas, sendo as mais utilizadas a sinvastatina (31%) e a atorvastatina (26%), seguindo-se a rosuvastatina (13%) e a pitavastatina (13%). No entanto, 1 utente (4%) utilizava a associação da sinvastatina com a ezetimiba. Apenas 2 utentes (9%) realizavam terapêutica com fenofibrato para a redução dos triglicéridos, e somente 1 (4%) indicou a utilização de pravastatina com fenofibrato, por apresentar tanto o colesterol como os triglicéridos elevados. Ainda, quando questionados acerca dos efeitos adversos da medicação, a maioria não apresentou qualquer queixa, apenas 17% (4 utentes) registaram sintomas, e todos os casos estavam relacionados com o uso de estatinas, nomeadamente, 3 utentes sentiram dores, cansaço ou fraqueza muscular dos membros inferiores e 1 apresentou sangramento e alterações nas gengivas com o início do tratamento com atorvastatina, aspetos que estavam já a ser avaliados e acompanhados pelo médico.

A amostra em estudo foi muito reduzida não me permitindo tirar uma conclusão assertiva em relação aos utentes da Farmácia dos Olivais. No entanto, pude observar que várias pessoas, apesar de alerta para os níveis de colesterol, não dão tanta atenção aos valores de triglicéridos e, de facto, o tratamento farmacológico é menos frequente quando se verificam elevados valores de triglicéridos do que em relação a elevados níveis de colesterol. Para além disso, apesar da maioria das pessoas apresentar peso normal, é notório o grande número com excesso de peso, que pode eventualmente caminhar para a obesidade, contrastando com os hábitos alimentares aparentemente saudáveis da população. Outras conclusões relevantes que retirei advém do diálogo com os vários utentes. A maioria desconhecia que a dislipidémia é um dos grandes fatores que contribui para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e que o seu controlo é essencial. Alguns indivíduos confidenciaram que até já tinham sido indicados pelo médico a fazer medicação, mas que resolveram apenas tentar controlar os valores com a dieta. Ainda, 1 dos utentes revelou que, por iniciativa própria, descontinuou a

terapêutica, uma vez que nas últimas análises os valores se encontravam dentro dos limites. Outro confessou que apenas fazia a medicação às vezes por achar que não necessitava. O facto da dislipidemia ser uma doença silenciosa faz com que muitas vezes as pessoas desvalorizem o seu tratamento, e este tipo de situações requer uma intervenção do farmacêutico, como agente de saúde pública, de modo a alertar para a importância do controlo desta patologia, tanto pela adoção de estilos de vida mais saudáveis como pela terapêutica farmacológica, devendo esta ser seguida segundo a indicação médica.

Esta iniciativa permitiu-me interagir com a população contribuindo não só para o desenvolvimento das minhas capacidades de comunicação, mas também para alertar os utentes da importância do controlo da dislipidemia e aconselhá-los visando promover a saúde, o bem-estar e a adesão à terapêutica.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

No culminar de cinco anos de curso, o estágio curricular constitui uma oportunidade de aplicação dos conhecimentos adquiridos durante esse período, e um primeiro contacto com a profissão farmacêutica.

Devido às circunstâncias da pandemia de Covid-19, o meu estágio em farmácia comunitária foi dividido por duas farmácias. Apesar de se encontrarem em localidades muito diferentes, o facto de ambas pertencerem à mesma empresa e apresentarem procedimentos e modo de funcionamento muito semelhantes, não constituiu um grande obstáculo, e permitiu-me ter uma rápida adaptação no recomeço do estágio sem comprometer a sua estruturação. A Farmácia dos Olivais apresenta uma população diversificada, também mais jovem e informada e, portanto, mais exigente. Já na cidade do Fundão a população é mais idosa, refletindo-se assim na maioria dos utentes da farmácia, que requer um outro tipo de atenção e discurso por parte do farmacêutico. Para além de contactar com um público totalmente diferente, pude experienciar uma época de estágio antes da pandemia e após o estado de emergência, numa época de “retorno à normalidade” e de novas adaptações, o que me permitiu ter duas perspetivas e estabelecer um paralelo do impacto da pandemia de Covid-19 no quotidiano da farmácia comunitária nesses dois períodos. A oportunidade de realizar a minha formação em dois locais e em panoramas completamente distintos, e o contacto com uma grande variedade de situações contribuiu para o desenvolvimento de capacidades de comunicação, de resiliência e adaptação a novas circunstâncias importantes num futuro profissional.

Assim, dado por terminado o meu estágio em farmácia comunitária alego, com toda a certeza, que este foi bastante importante na minha aprendizagem e formação. Durante este

período, tive a oportunidade de contactar com o circuito inerente ao medicamento, de adquirir conhecimentos desde o *marketing* à gestão farmacêutica e, numa vertente mais pessoal e humana, a vantagem de trabalhar em circunstâncias completamente distintas permitiu-me melhorar a capacidade de adaptação a diferentes cenários, e de desenvolver competências de comunicação que me possibilitaram avaliar o tipo de utente, compreender as suas necessidades de modo a fornecer o melhor aconselhamento possível e transparecer confiança, disponibilidade e conhecimentos, para além de me permitir ter um papel interventivo na saúde e bem-estar da população.

Posso afirmar que iniciei este estágio cheia de incertezas de como iria aplicar na prática tudo aquilo que aprendi durante os anos de faculdade, mas que todo o apoio e ensinamentos transmitidos pela equipa da Farmácia dos Olivais e da Farmácia Taborda foram fundamentais neste processo. Por fim, sinto que terminei esta etapa muito mais segura das minhas capacidades e com boas bases para desempenhar um bom papel como futura farmacêutica.

BIBLIOGRAFIA

Decreto-Lei n.º 134/2005 de 16 de agosto. Diário da República, n.º 156/2005, Série I-A. Ministério da Saúde, Lisboa.

INFARMED, I.P. O Infarmed [Acedido a 15 de abril de 2020]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/>

Ordem dos Farmacêuticos. Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos [Acedido a 14 de abril de 2020]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/>

Pita JR, Bell V. A farmácia em Portugal nos últimos 30 anos. Algumas reflexões sobre a farmácia de oficina ou comunitária. *Debater a Europa*. 15, 197-215, 2016.

Portaria n.º 181/2015 de 19 de junho. Diário da República, n.º 118/2015, Série I. Ministério da Saúde, Lisboa.

Portaria n.º 224/2015 de 27 de julho. Diário da República, n.º 144/2015, Série I. Ministério da Saúde, Lisboa.

Portaria n.º 97/2018 de 9 de abril. Diário da República, n.º 69/2018, Série I. Ministério da Saúde, Lisboa.

World Health Organization. Health Topics: Body mass index – BMI [Acedido a 20 de abril de 2020]. Disponível em: <https://www.euro.who.int/en/>

ANEXOS

Anexo I - Equipa da Farmácia dos Olivais e da Farmácia Taborda.

	Farmácia dos Olivais	Farmácia Taborda
Direção Técnica	Dra. Ana Filipa Agria	Dra. Cristina Almiro
Farmacêuticos	Dra. Ana Brandão Dra. Inês Gonçalves Dra. Catarina Silva Dra. Anabela Rocha Dra. Mariana Duarte Dr. Ricardo Parreira Dr. Diogo Dias	Dra. Ana Martins Dra. Rita Leitão
Técnicos de Farmácia	Dra. Sara Martins Dr. Rafael Manuel	Dra. Marisa Cruz Dra. Sara Nunes Dr. João Batista
Auxiliares de Farmácia		Sr. Jorge Pires Sr. Luís Almeida Sr. Márcio Gonçalves
Auxiliar de Limpeza	Sra. Fátima Frias	Sra. Elizabete Gomes

QUESTIONÁRIO

A informação recolhida será utilizada no âmbito de um relatório de estágio do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

1. Idade: 20-30 30-40 40-50 50-60 60-70 70-80 >80

2. Género: Feminino Masculino 3. Altura: _____ cm 4. Peso: _____ Kg

5. Apresenta alguma das seguintes patologias? (Assinalar qual/quais)

Diabetes

Dislipidémia

Hipertensão

Nenhuma

Não sei

6. Toma especial atenção ao teor de gorduras na sua alimentação?

Sim, sempre Às vezes Nem por isso Nunca

7. Com que frequência mede o seu colesterol?

Mensalmente Frequentemente Raramente Nunca

7.1 Costuma ter o colesterol elevado? Sim Não Não sei

8. Com que frequência mede os triglicéridos?

Mensalmente Frequentemente Raramente Nunca

8.1 Costuma ter os triglicéridos elevados? Sim Não Não sei

9. Toma alguma medicação para colesterol/triglicéridos? Sim Não

9.1 Se sim, qual? _____

9.2 Já sentiu algum efeito adverso? Sim Não

9.2.2 Se sim, qual? _____

10. Medição efetuada na farmácia:

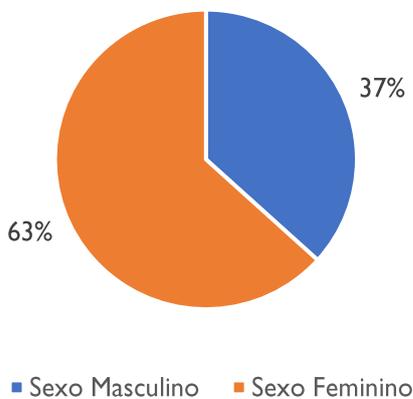
Colesterol _____ mg/dL

Triglicéridos _____ mg/dL

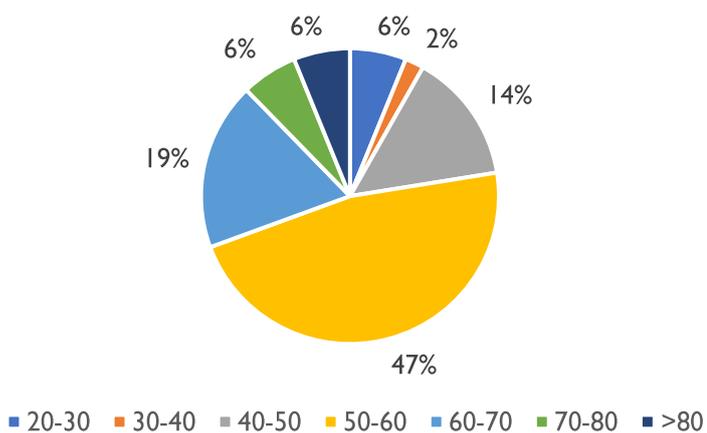
Obrigada pela colaboração!

Anexo III-Representação gráfica dos resultados obtidos referentes ao questionário realizado aos utentes da Farmácia dos Olivais.

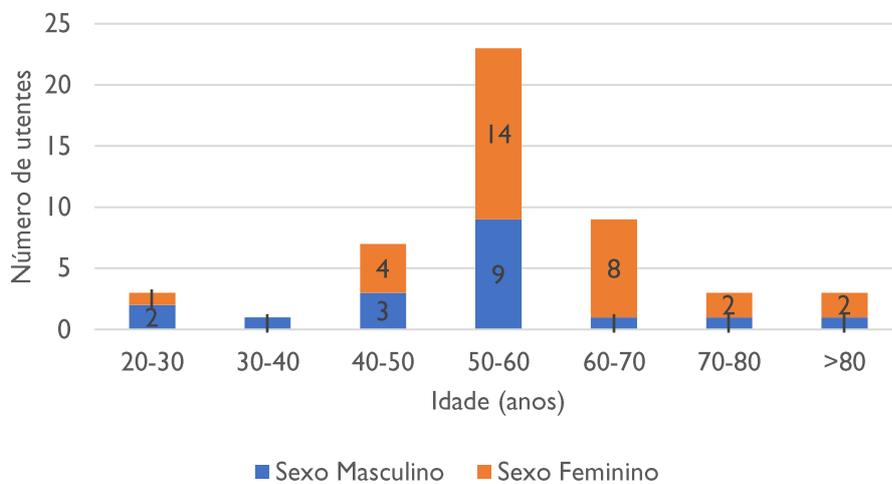
Distribuição por sexo



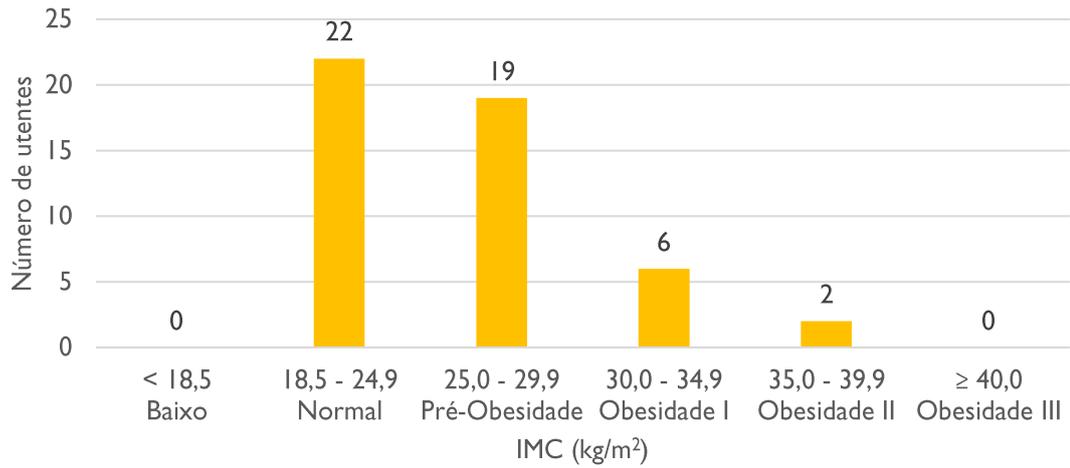
Distribuição por idades



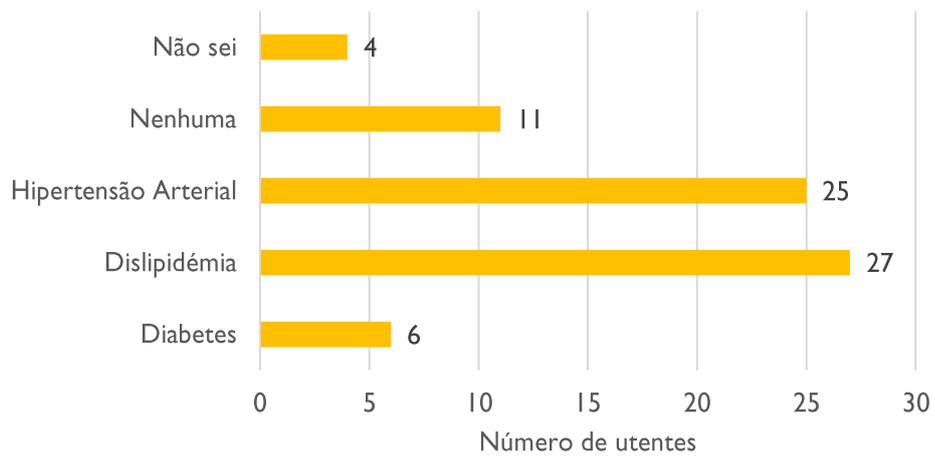
Distribuição dos utentes por idade e sexo



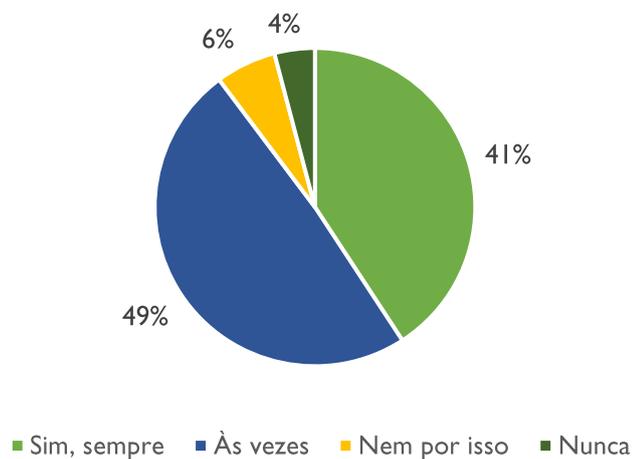
Distribuição consoante o Índice de Massa Corporal (IMC)



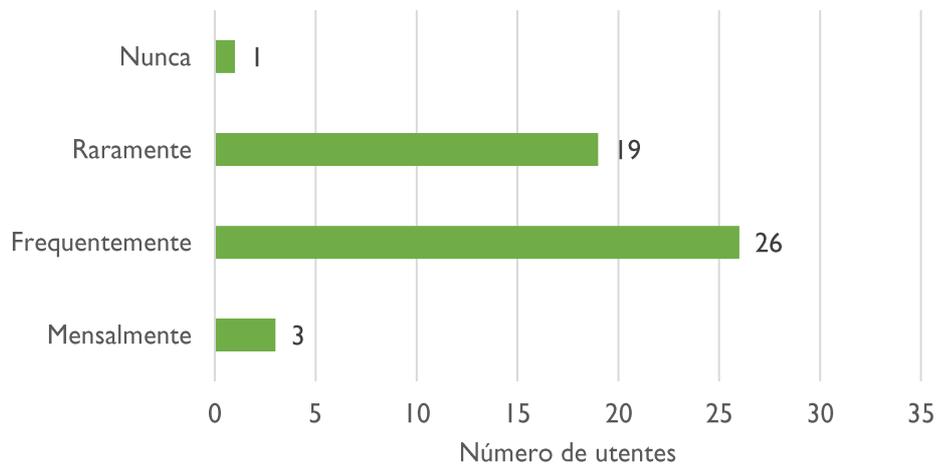
Patologias dos utentes



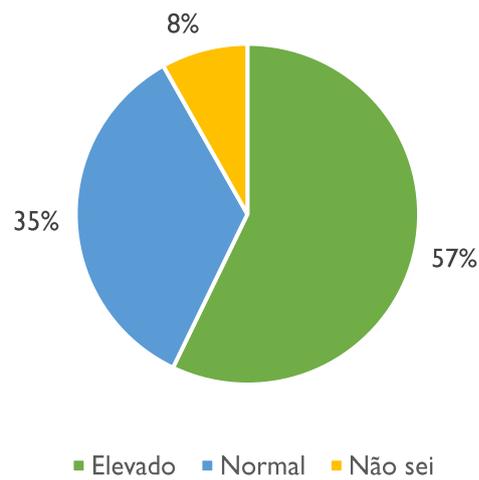
Toma especial atenção ao teor de gorduras na sua alimentação?



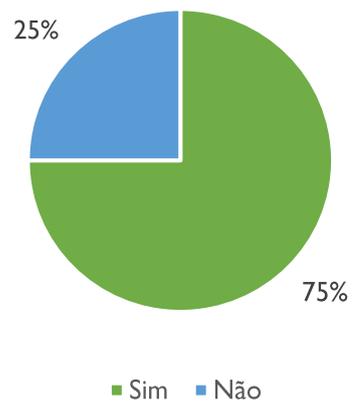
Frequência da medição dos níveis de colesterol



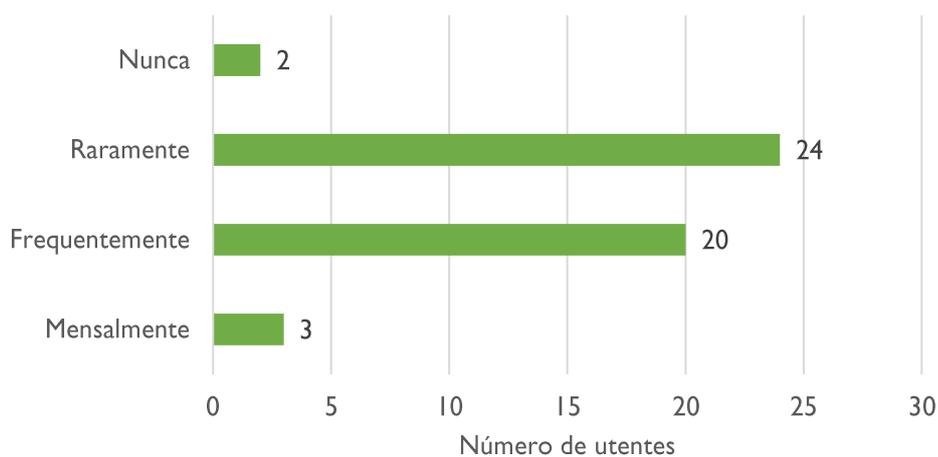
Níveis de colesterol



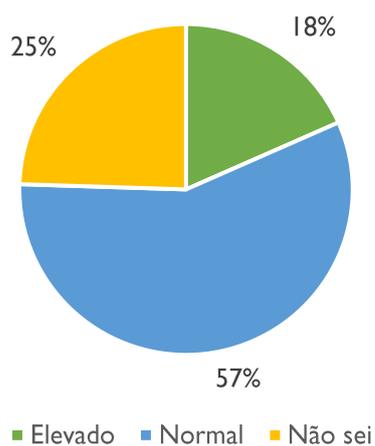
Utilização de tratamento farmacológico em utentes com elevados níveis de colesterol



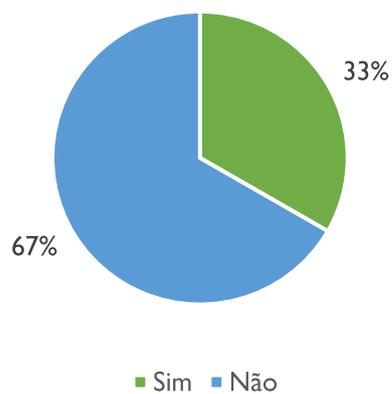
Frequência da medição dos níveis de triglicéridos



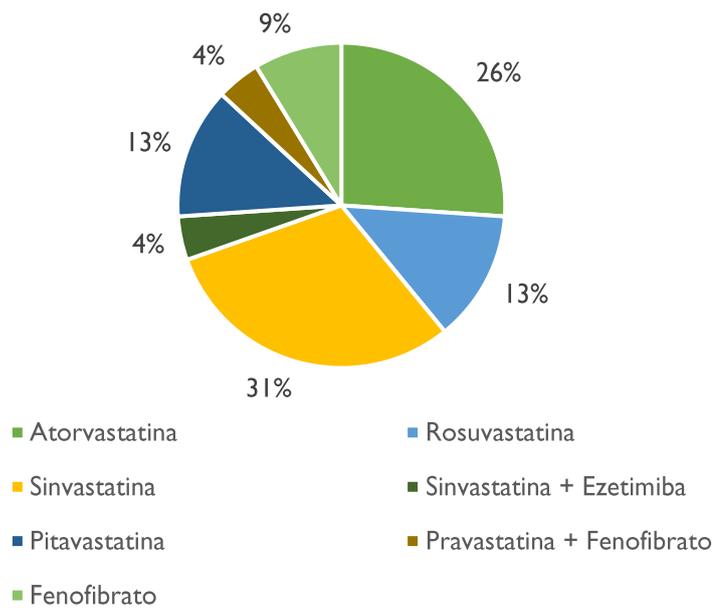
Níveis de triglicéridos



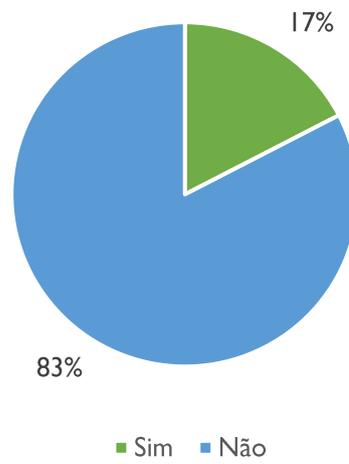
Utilização de tratamento farmacológico em utentes com elevados níveis de triglicéridos



Tratamento com fármacos antidislipidémicos



Efeitos adversos associados à medicação



Capítulo II

Dislipidémias: Classificação, Causas e Abordagens Terapêuticas

Orientado pelo:

Professor Doutor José Barata Antunes Custódio

ABREVIATURAS

ABCA1 - cassete de ligação ao ATP, subfamília A, tipo I

ABCG1 - cassete de ligação ao ATP, subfamília G, tipo I

ACAT - Acil-CoA colesterol aciltransferase

Acetil-CoA - Acetil-Coenzima A

ANGPTL - angiopoetina-like

Apo - apoproteína

ASO - oligonucleótido antisense

ATP - adenosina trifosfato

CETP - proteína de transferência de ésteres do colesterol

CK - creatina quinase

c-HDL - colesterol das HDL

c-LDL - colesterol das LDL

GPIHBP1 - *Glycosylphosphatidylinositol Anchored High Density Lipoprotein Binding Protein 1*

HDL - lipoproteínas de elevada densidade

HL - lipase hepática

HMG-CoA - 3-hidroxi-3-metil-glutaril-Coenzima A

IDL - lipoproteínas de densidade intermédia

LCAT - lecitina colesterol aciltransferase

LDL - lipoproteínas de baixa densidade

Lp (a) - lipoproteína (a)

LPL - lipoproteína lipase

MTP - proteína microsomal de transferência de triglicéridos

NO - óxido nítrico

NPC1L1 - *Niemann-Pick C1-Like 1*

oxLDL - LDL oxidadas

PCSK9 - pro-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9

PI3K - fosfatidilinositol 3-cinase

PPAR- α - recetores α ativados por proliferador de peroxissoma

SCORE - *Systematic Coronary Risk Evaluation*

sdLDL - LDL pequenas e densas

SREBP - proteína de ligação ao elemento regulador de esterol

SR-BI - recetor *scavenger* BI

T3 - triiodotironina

T4 - tiroxina

TFG - taxa de filtração glomerular

VLDL - lipoproteínas de muito baixa densidade

RESUMO

As dislipidémias são um importante fator de risco no desenvolvimento da aterosclerose e das doenças cardiovasculares que constituem a principal causa de mortalidade a nível global. O tratamento das dislipidémias centra-se na prevenção da doença, redução do risco cardiovascular e melhoria da qualidade de vida. A sua classificação laboratorial, a compreensão do metabolismo lipídico e a determinação das possíveis causas são aspetos a ter em consideração aquando da decisão da terapêutica a implementar. A adoção de hábitos de vida saudáveis constitui um pilar determinante e, por vezes, suficiente no controlo da dislipidémia. Contudo, a intervenção farmacológica é frequentemente necessária no controlo da doença. Existem inúmeros fármacos aprovados para o tratamento destas patologias, sendo as estatinas os mais prescritos devido à sua eficácia na redução do colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (c-LDL) e na prevenção de eventos cardiovasculares. No entanto, por vezes, não é suficiente para atingir os objetivos terapêuticos. A incidência de efeitos adversos como miopatias e, em casos mais graves a rabdomiólise, tem vindo a ser uma preocupação crescente do uso generalizado das estatinas que levam à descontinuação da terapêutica por parte do doente. A existência de várias alternativas terapêuticas é de extrema importância de modo a colmatar este tipo de situações e permite instituir um tratamento mais personalizado e adequado às necessidades individuais. Esta revisão pretende apresentar as estratégias terapêuticas que podem ser utilizadas no controlo da dislipidémia, tendo por base a classificação da patologia, alterações no metabolismo lipídico e objetivos terapêuticos a atingir.

Palavras-chave: dislipidémia, aterosclerose, metabolismo lipídico, colesterol, triglicéridos, estatinas, rabdomiólise, agentes antidislipidémicos.

ABSTRACT

Nowadays, dyslipidemia is the main cause of developing atherosclerosis and cardiovascular diseases that represent the major mortality cause at a global level. Dyslipidemia's treatment is focused on the prevention of the disease, cardiovascular risk reduction and improving the quality of life. Its laboratory classification, lipid metabolism comprehension and the measurement of plausible causes are aspects to considerate in order to decide the adequate therapeutic. Adopting healthy lifestyles remains determinant and sometimes even enough to control dyslipidemia. However, pharmacology intervention is frequently necessary. There are endless drugs approved for the treatment of these pathologies, being statins the most prescribed due to its efficacy in decreasing the low-density lipoprotein's cholesterol (c-LDL) and preventing cardiovascular events, even though sometimes they're not enough to reach therapeutic goals. The incidence of adverse effects like myopathy and, in more serious cases, rhabdomyolysis is becoming a growing concern regarding its general use that lead to therapeutic discontinuation on behalf of the patient. The existence of several therapeutic alternatives is extremely important to fulfill this kind of situation and allow the establishment of customized treatments that are suited for individual needs. This revision intends to introduce therapeutic strategies that can be used in the control of dyslipidemia, considering pathological classification, lipid metabolism alterations and therapeutic goals to achieve.

Keywords: dyslipidemia, atherosclerosis, lipoprotein metabolism, cholesterol, triglycerides, statin, rhabdomyolysis, lipid-lowering agents.

INTRODUÇÃO

Os lípidos são moléculas essenciais no funcionamento do organismo com funções estruturais, metabólicas e energéticas. O colesterol, por sua vez, é um lípido que pode ter origem exógena ou endógena, e que atua como componente estrutural das biomembranas e como precursor de hormonas, vitaminas e ácidos biliares (Botham and Mayes, 2015).

A dislipidémia, essencialmente o excesso de colesterol das LDL (c-LDL), está intimamente ligado ao processo de aterogénese, porém, a redução do colesterol das HDL (c-HDL) e a hipertrigliceridémia são também fatores que influenciam a formação do ateroma. A aterosclerose, processo multifatorial e dinâmico que se desenvolve ao longo da vida, consiste na acumulação de colesterol e de lipoproteínas que contêm apoproteína (Apo) B no endotélio vascular associado à exposição prolongada de processos oxidativos, envolvendo várias células e mediadores culminando na formação de uma placa aterosclerótica (Helkin *et al.*, 2016; Sniderman *et al.*, 2018; Wang *et al.*, 2017). O desenvolvimento da aterosclerose apresenta-se como um importante fator no desenvolvimento de doenças cardiovasculares que, por sua vez, constituem a principal causa de morbidade e mortalidade em todo o mundo (Ito, 2016; Wang *et al.*, 2017). O tratamento das dislipidémias surge com o objetivo de reduzir o risco cardiovascular e de pancreatite aguda associada a hipertrigliceridémia grave, de modo a permitir ao paciente uma melhoria da qualidade de vida. Assim, é essencial determinar o perfil lipídico de um indivíduo de forma a classificar as dislipidémias, compreender as alterações metabólicas e identificar as causas da patologia de modo a proceder-se ao correto tratamento (Rader and Kathiresan, 2018). A principal abordagem terapêutica diz respeito a modificações da dieta e alterações do estilo de vida, medidas estas por si só muito eficazes e que não devem ser desvalorizadas (DGS, 2017; Ito, 2016). No entanto, em muitos casos, é necessária a implementação de terapêutica farmacológica. As estatinas são o fármaco de primeira linha devido ao seu potencial na redução do c-LDL e na prevenção primária e secundária de eventos cardiovasculares. Ainda assim, por vezes, a sua utilização não é suficiente ou é mal tolerada, daí a importância da existência de alternativas terapêuticas (Ramkumar *et al.*, 2016; Wang *et al.*, 2017). A escolha do fármaco assenta no tipo de dislipidémia e na alteração metabólica que se pretende tratar. Assim, a monitorização individualizada e personalizada é essencial de modo a evitar efeitos adversos, aumentar a adesão à terapêutica e atingir os objetivos terapêuticos desejados. Dada a elevada prevalência destas situações na comunidade, o farmacêutico deve ter conhecimentos em relação à patologia e terapêuticas de modo a esclarecer os utentes e promover a educação para a saúde.

Esta monografia começa por estabelecer a relação entre as dislipidémias e as doenças cardiovasculares, tendo em consideração o processo de aterosclerose. De seguida, faz uma abordagem ao metabolismo lipídico e descreve a importância da classificação das dislipidémias e a identificação de possíveis causas genéticas ou secundárias de modo a implementar uma correta intervenção. Por fim, refere as terapêuticas mais utilizadas no controlo destas patologias tendo em conta o seu mecanismo de ação, a sua segurança e eficácia.

DISLIPIDÉMIAS E DOENÇAS CARDIOVASCULARES

As dislipidémias são o resultado de alterações dos níveis sanguíneos de lípidos circulantes e caracterizam-se por elevação do colesterol total, do c-LDL e dos triglicéridos, e/ou pela diminuição do c-HDL. São normalmente doenças silenciosas e assintomáticas, mas, por vezes, podem revelar sinais como o aparecimento de xantomas ou xantelasmas resultado da acumulação de lípidos na pele (Bell *et al.*, 2012; Ito, 2016).

As dislipidémias são, sem dúvida, um importante fator de risco para o aumento das doenças cardiovasculares, em particular a aterosclerose, uma doença inflamatória do endotélio vascular, crónica e progressiva, que representa um grande fator para o aumento do risco cardiovascular (Ito, 2016; Malloy and Kane, 2018; Melendez *et al.*, 2017). Tendo em conta vários aspetos como a idade, o género, o tabagismo, a pressão arterial sistólica e o colesterol total conseguimos avaliar o risco cardiovascular recorrendo ao *Systematic Coronary Risk Evaluation* (SCORE) que prevê o risco de desenvolver uma doença cardiovascular fatal em 10 anos, em pessoas com idades compreendidas entre os 40 e os 70 anos (Anexo I) (DGS, 2017). Para além das dislipidémias, são vários os fatores de risco cardiovascular, nomeadamente, sexo, idade, obesidade, diabetes, hipertensão arterial, tabagismo, sedentarismo e histórico anterior ou familiar de doenças cardiovasculares (Melendez *et al.*, 2017). Com base nos parâmetros mencionados, podemos classificar o risco cardiovascular em baixo (SCORE <1%), moderado (SCORE ≥1% e <5%), elevado (SCORE ≥5% e <10%) e muito elevado (SCORE ≥10%) (Anexo I e II) (DGS, 2017). Em função da avaliação obtida e dos valores de c-LDL, existem diferentes estratégias de intervenção que podem ser adotadas tanto na prevenção primária, como secundária das doenças cardiovasculares, passando pelas recomendações e intervenções no estilo de vida ou pela terapêutica farmacológica (Anexo II). Para um indivíduo com baixo risco cardiovascular é objetivo terapêutico que os valores de c-LDL se mantenham abaixo de 116 mg/dL e para um risco cardiovascular moderado, este valor altera-se para níveis inferiores a 100 mg/dL. Um doente com risco elevado, hipercolesterolemia familiar, pressão arterial superior a 180/110 mmHg e taxa de filtração glomerular (TFG) entre 30 e 59 mL/min, deverá manter os níveis de c-LDL inferiores a 70 mg/dL. Ainda, na presença de risco muito

elevado, doença cardiovascular diagnosticada, hipercolesterolemia familiar, doença renal crónica grave (TFG <30 mL/min), diabetes, lesões em órgãos-alvo e outros fatores de risco, a meta terapêutica centra-se num valor de c-LDL inferior a 55 mg/dL ou, se isto não for possível, sugere-se uma redução mínima de 50% em relação ao valor base de c-LDL (Anexo III).

O risco de desenvolver doença aterosclerótica está aumentado não só na presença de c-LDL, mas também de lipoproteínas com Apo B na sua composição, incluindo as remanescentes, que devido ao seu maior tamanho têm capacidade de carregar muito colesterol (Ito, 2016; Sniderman *et al.*, 2018). Quando as concentrações séricas de colesterol e Apo B se encontram aumentadas e há lesão nas células endoteliais vasculares, provocada por fatores como o tabagismo, que leva à produção de espécies reativas de oxigénio, estas lipoproteínas podem atravessar a parede do endotélio vascular, sofrer oxidação e originar LDL oxidadas (oxLDL), constituindo o primeiro passo no processo de lesão aterosclerótica (Figura 1). As oxLDL promovem a disfunção endotelial, inibindo a produção de óxido nítrico (NO), potente vasodilatador, e estimulam a expressão de moléculas de adesão responsáveis por recrutar monócitos para a camada íntima. Estes, por sua vez, diferenciam-se em macrófagos que expressam à sua superfície o recetor scavenger BI (SR-BI) e têm a capacidade de reconhecer e internalizar as oxLDL (Figura 1). A contínua acumulação destas partículas pelos macrófagos leva à formação de células esponjosas que, ao acumularem e agregarem, originam uma placa lipídica que leva a um espessamento da íntima com consequente estreitamento do lúmen do vaso sanguíneo. Por sua vez, as células do músculo liso, induzidas por citocinas e outros mediadores inflamatórios libertados durante todo este processo, migram para a camada íntima onde proliferam e produzem componentes de matriz extracelular (colagénio e proteoglicanos) que cobrem o núcleo lipídico formando uma cápsula fibrosa (Figura 1). Esta placa aterosclerótica pode manter-se estável durante vários anos, contudo, com o passar do tempo, pode ocorrer necrose das células esponjosas e das células do músculo liso com formação de um núcleo necrótico. Por outro lado, os macrófagos produzem metaloproteinases que degradam a matriz de colagénio originando uma cápsula fibrosa instável que pode levar à rutura da placa com consequente formação de um trombo (Helkin *et al.*, 2016; Ito, 2016; Melendez *et al.*, 2017).

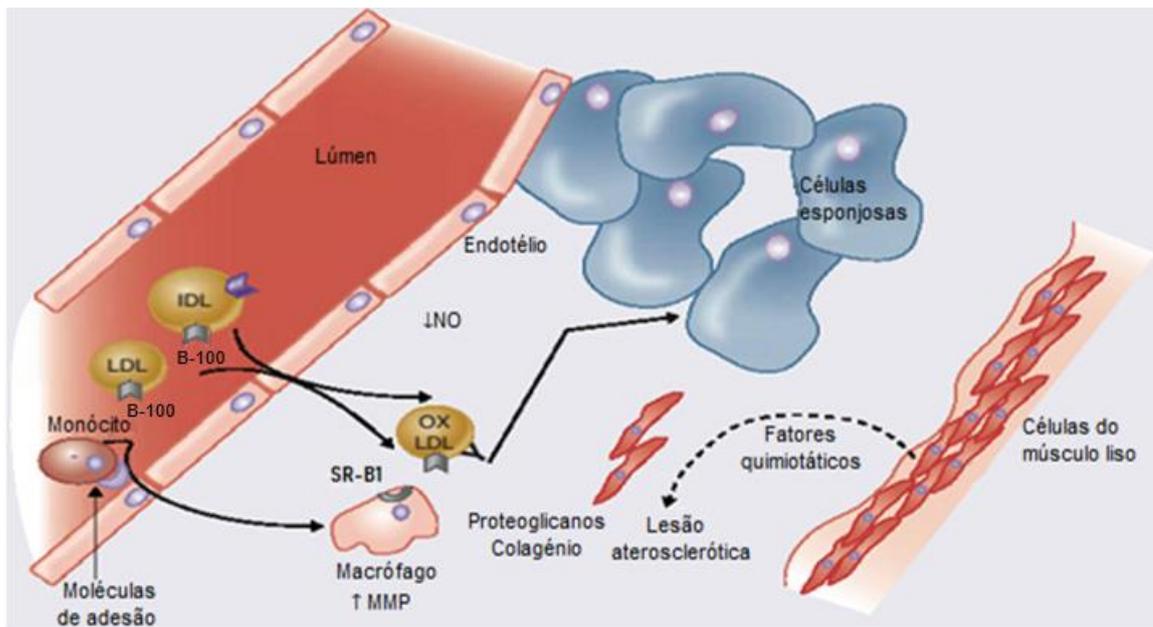


Figura 1 - Processo de aterogênese. O processo inicia-se com a migração das lipoproteínas que contêm Apo B para o espaço subendotelial onde sofrem oxidação. As oxLDL inibem a produção de NO e promovem a atividade dos macrófagos que, ao reconhecerem estas partículas por ligação ao SR-BI, têm a capacidade de as internalizar levando à formação de células esponjosas. Por sua vez, as células do músculo liso migram até à camada íntima onde proliferam e depositam uma matriz rica em colagénio nesse núcleo lipídico formando um ateroma, podendo levar à obstrução do vaso. Posteriormente, as metaloproteínases produzidas pelos macrófagos podem levar à rutura da placa aterosclerótica com consequente formação de um trombo (Apo, apoproteína; IDL, lipoproteínas de densidade intermédia; LDL, lipoproteínas de baixa densidade; MMP, metaloproteínases da matriz; NO, óxido nítrico; oxLDL, LDL oxidadas; SR-BI, recetor *scavenger* B1) (Adaptada de Ito, 2016).

Em contrapartida, valores elevados de c-HDL estão relacionados com um risco diminuído de desenvolver aterosclerose, uma vez que ativam vias anti-inflamatórias e antioxidantes que inibem a oxidação das lipoproteínas aterogénicas. Para além disso, as lipoproteínas de elevada densidade (HDL) são responsáveis pelo transporte reverso do colesterol e pela sua homeostase intracelular (Calabresi *et al.*, 2015; Malloy and Kane, 2018; Wang *et al.*, 2017).

METABOLISMO LIPÍDICO E DAS LIPOPROTEÍNAS

No organismo, os lípidos são transportados nos fluidos corporais pelas lipoproteínas (Figura 2), estruturas lipídicas heterogéneas, dinâmicas, de dimensões macromoleculares, constituídas por um interior completamente hidrofóbico, contendo ésteres do colesterol, triglicéridos e moléculas hidrofóbicas, e na sua superfície apresentam uma monocamada de lípidos anfipáticos – fosfolípidos e colesterol livre – associados a proteínas denominadas apoproteínas que desempenham um papel importante na estrutura e metabolismo das lipoproteínas, atuando como ligandos de recetores celulares e como cofatores enzimáticos (Botham and Mayes, 2015; Ito, 2016).

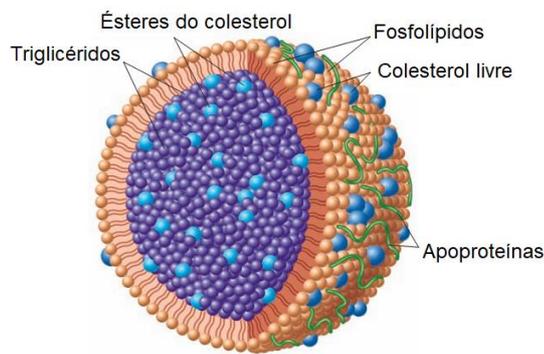


Figura 2 - Estrutura de uma lipoproteína. As lipoproteínas apresentam um core hidrofóbico constituído por triglicéridos e ésteres do colesterol e, no seu exterior, uma monocamada hidrofílica com fosfolípidos, colesterol livre e apoproteínas (Adaptada de Fox, 2011).

De acordo com a sua densidade, as lipoproteínas são classificadas em quilomicron, lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), lipoproteínas de densidade intermédia (IDL), lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e lipoproteínas de elevada densidade (HDL). É referida também a lipoproteína (a) [Lp (a)], partícula idêntica à LDL, presente nas placas ateroscleróticas, que contém apoproteína (a), semelhante ao plasminogénio, ligada por pontes dissulfureto à Apo B-100, e que atua por inibição da trombólise aumentando o risco de doença cardiovascular (Malloy and Kane, 2018; Sniderman *et al.*, 2018). O conteúdo proteico é praticamente constante em todas as lipoproteínas, enquanto que o conteúdo hidrofóbo, conferido essencialmente pelos triglicéridos, é diferente e faz variar a densidade, ou seja, quanto menor a percentagem de triglicéridos, maior é a percentagem relativa de proteínas e consequentemente, maior é a sua densidade e menor o seu tamanho. Os quilomicron e VLDL, essencialmente constituídos por triglicéridos, são moléculas grandes e com baixa densidade. As IDL têm quantidade equilibrada de triglicéridos e colesterol, enquanto que as LDL e HDL integram fundamentalmente colesterol, sendo, por isso, as lipoproteínas de menor dimensão, mas de maior densidade (Botham and Mayes, 2015; Rader and Kathiresan, 2018; Sniderman *et al.*, 2018).

O metabolismo lipoproteico é, essencialmente, composto por três vias: a via exógena, a via endógena e a via que realiza o transporte reverso do colesterol. A via exógena compreende o metabolismo dos lípidos ingeridos na dieta que, após serem absorvidos no intestino, são incorporados nos quilomicron nascentes, constituídos essencialmente por triglicéridos e Apo B-48, por um processo que envolve a proteína microsomal de transferência de triglicéridos (MTP), apresentando ainda na sua estrutura Apo E, Apo C-I, C-II e C-III, cedidas posteriormente pelas HDL (Rader and Kathiresan, 2018). Estas lipoproteínas são secretadas no sistema linfático e chegam posteriormente à corrente sanguínea. Na circulação, os triglicéridos são gradualmente removidos pela ação da lipoproteína lípase (LPL),

ativada pela Apo C-II, e hidrolisados em ácidos gordos livres que, futuramente, são convertidos e armazenados nos tecidos periféricos, principalmente no tecido adiposo, sob a forma de triglicéridos. Os quilomicron remanescentes resultantes deste catabolismo pela LPL apresentam menor percentagem de triglicéridos e maior percentagem de colesterol, para além de Apo E que permite que sejam reconhecidos pelos recetores Apo B/E nos hepatócitos e absorvidos pelo fígado. Entretanto, o excesso de lípidos e as Apo C são recolhidas pelas HDL nascentes. De notar que este é um processo pós-prandial que promove a via glicolítica com aumento da glucose e, conseqüentemente, da insulina, hormona esta responsável pela ativação da LPL. Para além disso, dá-se um aumento da Acetil-Coenzima A (Acetil-CoA) levando à produção de ácidos gordos, triglicéridos e colesterol (Botham and Mayes, 2015; Malloy and Kane, 2018).

No fígado inicia-se a via metabólica endógena (Figura 3), onde são sintetizadas as VLDL a partir de triglicéridos e fosfolípidos, também formadas por Apo B-100, Apo E e Apo C. Por sua vez, as VLDL são catabolizadas no músculo e tecido adiposo pela LPL, perdendo triglicéridos e ganhando colesterol cedido pelas HDL devido à ação da proteína de transferência de ésteres do colesterol (CETP), formando assim as IDL ou VLDL remanescentes que podem seguir diferentes caminhos: parte é depurada pelo fígado e outra parte é modificada ocorrendo a remoção de triglicéridos pela lipase hepática (HL) e convertida em LDL (Figura 3). Finalmente, a remoção das LDL e IDL é feita através da captação pelos recetores de LDL que se encontram nas membranas dos hepatócitos e dos tecidos extra-hepáticos que reconhecem as Apo B-100 e Apo E (Figura 3). Após a ligação ao recetor, o complexo é internalizado com formação de lisossomas que degradam o colesterol esterificado. Por sua vez, os recetores de LDL são reciclados e retornam à superfície das membranas (Malloy and Kane, 2018; Rader and Kathiresan, 2018). No entanto, no pós-prandial as células também produzem colesterol a partir da Acetil-CoA proveniente do excesso de glúcidos e lípidos através da enzima chave da síntese do colesterol, 3-hidroxi-3-metil-glutaril-Coenzima A (HMG-CoA) redutase e, portanto, a captação do colesterol tem de ser altamente regulada permitindo manter as suas concentrações estáveis para as necessidades do organismo, pois o aumento do colesterol livre no hepatócito leva à inibição dos recetores de LDL e ativa a enzima Acil-CoA colesterol aciltransferase (ACAT) que promove o armazenamento do colesterol esterificado. Assim, o mecanismo de recaptação de colesterol pelo fígado permite regular não só a produção e armazenamento de colesterol, mas também a atividade e síntese dos recetores de LDL (Malloy and Kane, 2018).

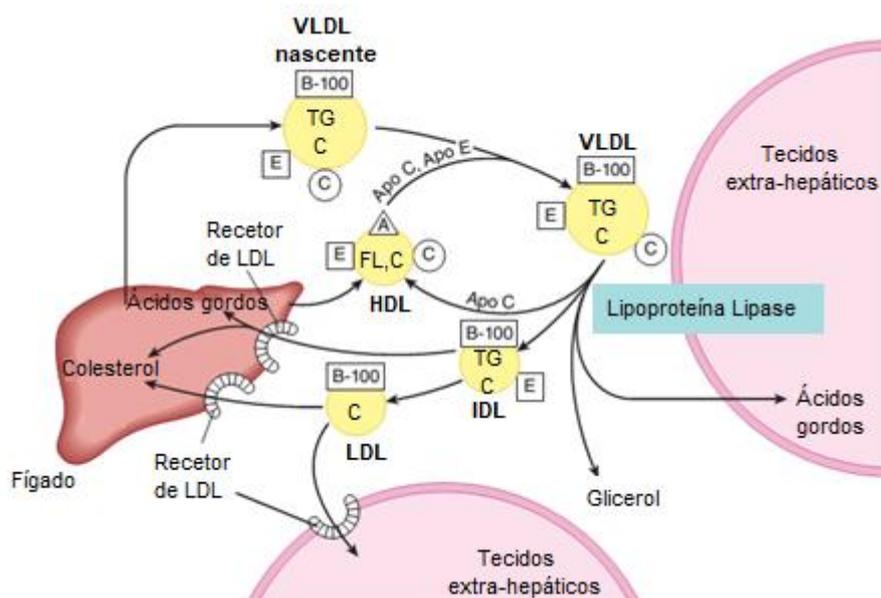


Figura 3 - Via endógena do metabolismo lipoproteico. As VLDL nascentes são produzidas no fígado, posteriormente, adquirem Apo C e Apo E das HDL e sofrem a ação da LPL originando as IDL, com devolução de Apo C às HDL. Por sua vez, as IDL voltam ao fígado por meio dos receptores Apo B/E ou, devido à perda de triglicéridos e de Apo E, transformam-se em LDL, formadas por Apo B-100, responsáveis por fazer o transporte do colesterol para o fígado e para os tecidos extra-hepáticos através do recetor das LDL (Apo, apoproteína; C, colesterol; FL, fosfolípidos; HDL, lipoproteínas de elevada densidade; IDL, lipoproteínas de densidade intermédia; LDL, lipoproteínas de baixa densidade; Δ , Apo A; $\boxed{\text{B-100}}$, Apo B-100; \odot , Apo C; \square , Apo E) (Adaptada de Botham and Mayes, 2015).

Por sua vez, as HDL, produzidas no fígado e no intestino, realizam o transporte reverso do colesterol (Figura 4) dos tecidos periféricos e macrófagos para o fígado e são essencialmente constituídas por Apo A1, a principal apoproteína responsável pelas suas propriedades antiateroscleróticas, mas também por Apo E e Apo C cedidas por outras lipoproteínas (Rader and Kathiresan, 2018; Wang *et al.*, 2017). Através do transportador de cassete de ligação ao ATP, subfamília A, tipo I (ABCA1), presente nas membranas das células, o colesterol não esterificado dos tecidos e macrófagos é incorporado na partícula de HDL após a ligação da Apo A1 a este transportador, formando assim as HDL nascentes. O colesterol livre é então esterificado pela enzima lecitina colesterol aciltransferase (LCAT) e forma o core das HDL maduras. De notar, também, a presença do transportador de cassete de ligação ao ATP, subfamília G, tipo I (ABCG1) nas células, que permite o transporte direto do colesterol livre para as HDL maduras (Figura 4). Estas últimas, transportam o colesterol para o fígado de três formas distintas, ou seja, diretamente por endocitose das HDL no fígado ou, por ligação ao recetor SR-B1, não ocorrendo endocitose, as partículas apenas cedem o seu conteúdo e voltam para a corrente sanguínea para recolher mais colesterol; a outra forma é indireta por meio da CETP, que facilita o intercâmbio de colesterol por triglicéridos com as

outras lipoproteínas que, por meio da cascata lipolítica, distribuem o colesterol para os tecidos e para o fígado através dos recetores das LDL. Uma vez no fígado, o colesterol pode ser convertido em ácidos biliares e excretado na bÍlis (Botham and Mayes, 2015; Calabresi *et al.*, 2015; Ito, 2016; Wang *et al.*, 2017).

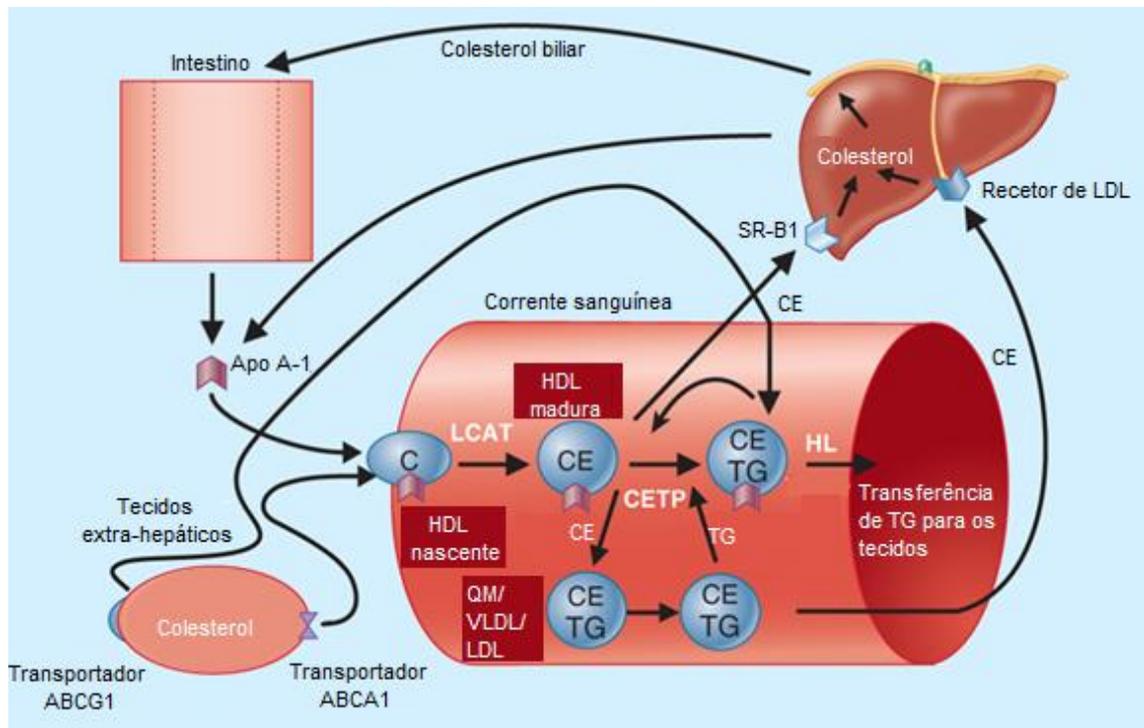


Figura 4 - Transporte reverso do colesterol. As HDL, responsáveis por remover o colesterol dos vasos e dos tecidos extra-hepáticos para o fígado, são formadas pela Apo A1 que, ao ligar-se aos transportadores ABCA1 das células, promove a recolha de colesterol não esterificado originando as HDL nascentes. Por sua vez, o colesterol livre é esterificado pela LCAT, formando as HDL maduras que também recebem colesterol a partir do transportador ABCG1. As HDL maduras retornam ao fígado por ligação ao SR-B1, libertando o colesterol nelas presente que pode ser, posteriormente, excretado na bÍlis. Para além disso, por meio da CETP, há troca de colesterol por triglicéridos entre as HDL e os QM, VLDL e LDL que prosseguem com a cascata lipídica do colesterol. Por ação da HL dá-se também a transferência de triglicéridos para os restantes tecidos (Apo, apoproteína; C, colesterol livre; CE, colesterol esterificado; CETP, proteína de transferência de ésteres do colesterol; HDL, lipoproteínas de elevada densidade; HL, lípase hepática; LCAT, lecitina colesterol aciltransferase; LDL, lipoproteínas de baixa densidade; QM, quilomicron; SR-B1, recetor *scavenger* B1; TG, triglicéridos; VLDL, lipoproteínas de muito baixa densidade) (Adaptada de Ito, 2016).

Esta breve revisão do metabolismo lipoproteico é fundamental para entendermos as alterações metabólicas que estão na base das dislipidémias e compreender qual a terapêutica mais adequada para cada caso de modo a manter o equilíbrio nas concentrações lipídicas.

CLASSIFICAÇÃO DAS DISLIPIDÉMIAS

Conforme classificação laboratorial, as dislipidémias podem dividir-se em:

- Hipertrigliceridémia isolada
- Hipercolesterolémia isolada
- Hiperlipidémia mista
- Hipolipidémia (valores diminuídos de c-HDL)

Estas, por sua vez, podem ser de etiologia primária, decorrentes de alterações genéticas que afetam as apoproteínas ou enzimas intervenientes no metabolismo lipídico, ou de etiologia secundária, isto é, associadas a doenças como diabetes, hipotireoidismo, disfunções renais ou hepáticas, síndrome metabólica, medicamentos ou hábitos de vida inadequados. No entanto, a maioria das dislipidémias é de origem poligénica e multifatorial (Bell *et al.*, 2012; Rader and Kathiresan, 2018).

A dislipidémia é uma doença silenciosa, pelo que se torna importante controlar o perfil lipídico de um indivíduo desde o início da idade adulta, cujos valores de referência se encontram discriminados na Tabela I (Bell *et al.*, 2012; DGS, 2017). Convencionalmente, segundo as normas implementadas na prática clínica, são determinados, em jejum de 12 horas, os valores séricos de colesterol total, c-HDL e triglicéridos, estimando-se os valores de c-LDL a partir da equação:

$$\text{c-LDL} = \text{Colesterol Total} - \text{c-HDL} - (\text{Triglicéridos}/5) \text{ em mg/dL.}$$

Contudo, esta fórmula apenas deve ser aplicada em jejum e não é confiável quando os valores de triglicéridos são superiores a 400 mg/dL, devendo, nestes casos, o valor de c-LDL ser apurado diretamente. Com estes dados, é também possível calcular o colesterol não-HDL:

$$\text{Colesterol não-HDL} = \text{Colesterol Total} - \text{c-HDL};$$

fornecendo uma estimativa das partículas que contêm Apo B em circulação no plasma e com elevado potencial aterogénico. Após análise dos resultados laboratoriais deve-se investigar qual a causa da patologia, levando ao tratamento da causa secundária, se existir, com resolução da dislipidémia (Bell *et al.*, 2012; Ito, 2016; Sniderman *et al.*, 2018).

Tabela I - Valores de referência do perfil lipídico em adultos (DGS, 2017).

Parâmetro	Valor de referência
Colesterol Total	<190 mg/dL
c-LDL	<115 mg/dL
c-HDL	>40 mg/dL (homens) >45 mg/dL (mulheres)
Colesterol não-HDL	<130 mg/dL
Triglicéridos	<150 mg/dL

Existem inúmeros aspetos que influenciam o metabolismo das lipoproteínas de forma a provocar dislipidémia, estando as principais alterações relacionadas com a síntese e secreção de VLDL pelo fígado, a lipólise das lipoproteínas por ação da LPL, a captação das lipoproteínas regulada pelos recetores Apo B100/E no fígado, o metabolismo celular do colesterol no hepatócito e no enterócito, e a transferência lipídica e hidrólise fosfolipídica no plasma (Rader and Kathiresan, 2018). A hipertrigliceridémia resulta essencialmente da diminuição do catabolismo ou excesso de produção de lipoproteínas ricas em triglicéridos e está frequentemente associada a causas secundárias como abuso de álcool, dieta inadequada, sedentarismo, obesidade, diabetes ou síndrome metabólica. A hipercolesterolemia corresponde, normalmente, a alterações ao nível da síntese e catabolismo das LDL regulada pelos recetores das LDL, podendo também ter origem no hipotireoidismo, doença hepática obstrutiva ou síndrome nefrótica. A forma mais comum é a hipercolesterolemia adquirida, relacionada com o consumo de uma dieta rica em gorduras e com outros fatores de risco associada a uma predisposição genética para o desenvolvimento da patologia, podendo levar à supressão e saturação dos recetores de LDL. Os baixos valores de c-HDL são muito comuns e constituem um biomarcador na avaliação do risco cardiovascular. O metabolismo das HDL é fortemente influenciado pelo metabolismo dos triglicéridos, resistência à insulina, obesidade, processos inflamatórios e tabagismo, sendo muito raras as alterações a nível genético. A maioria dos doentes com triglicéridos elevados está acompanhado de reduzidos níveis de c-HDL, devido à troca de ésteres do colesterol das HDL para as lipoproteínas ricas em triglicéridos por meio da CETP e, nestes casos, o controlo da hipertrigliceridémia leva ao aumento do c-HDL (Malloy and Kane, 2018; Rader and Kathiresan, 2018).

CAUSAS DAS DISLIPIDÉMIAS

Causas genéticas das dislipidémias

Redução da lipólise de lipoproteínas ricas em triglicéridos

A LPL é fundamental no catabolismo dos triglicéridos e, portanto, deficiências genéticas nesta enzima ou na sua atividade resultam em hipertrigliceridémia, denominada de síndrome de quilomicronémia familiar, com elevada probabilidade de desenvolver pancreatite aguda. A variação mais comum ocorre a nível do próprio gene da LPL, levando diretamente à perturbação da hidrólise dos triglicéridos. Contudo, alterações podem também ser sentidas ao nível da Apo C-II, cofator necessário para a ativação dessa enzima, da Apo A-V, que promove a lipólise de triglicéridos mediada pela LPL e, ainda, do transportador (*Glycosylphosphatidylinositol Anchored High Density Lipoprotein Binding Protein 1* - GPIHBP1), responsável por transportar e ancorar a LPL na superfície endotelial. Tudo isto irá levar a uma diminuição do catabolismo e conseqüente acumulação de triglicéridos no sangue. Ainda, a hipertrigliceridémia familiar, uma doença genética autossômica dominante poligénica, sem relação clara com causas secundárias e etiologia molecular indefinida, está associada ao aumento dos triglicéridos plasmáticos devido à hiperprodução de VLDL e lipólise reduzida de lipoproteínas ricas em triglicéridos (Brahm and Hegele, 2013; Rader and Kathiresan, 2018).

Redução da captação hepática de lipoproteínas com Apo B

A hipercolesterolemia familiar é uma doença autossômica dominante comum que compreende um elevado risco de desenvolver doença coronária e aterosclerose precocemente. Esta condição está associada a defeitos na recaptação hepática das LDL, maioritariamente devido a mutações no gene do recetor de LDL, contudo, mutações ao nível do gene da Apo B-100 e no gene da pro-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) são também causas deste distúrbio. A forma mais comum diz respeito a alterações no gene dos recetores de LDL, levando a que a função destes se encontre reduzida e, conseqüentemente, provocando uma diminuição da depuração das LDL da circulação sanguínea. Uma vez que a recaptação de IDL está igualmente comprometida, há uma maior transformação em LDL, contribuindo para o aumento dos seus níveis séricos. Já a Apo B-100 atua como ligando aos recetores de LDL e, mutações no gene que as codificam são responsáveis pela diminuição da afinidade da ligação aos respetivos recetores, tornando mais lenta a depuração das partículas de LDL. No que respeita o gene da PCSK9, a mutação caracteriza-se por um ganho de função, ou seja, aumenta a atividade desta enzima responsável

pela degradação dos recetores de LDL. Quando a PCSK9 se liga ao recetor, este complexo é internalizado e o recetor é direcionado para os lisossomas em vez de ser reciclado para a superfície, reduzindo o número de recetores de LDL ativos e, conseqüentemente, a captação de LDL (Melendez *et al.*, 2017; Rader and Kathiresan, 2018). Já a disbetalipoproteinemia familiar está relacionada com variações no gene da Apo E, mas é normalmente desencadeada por fatores ambientais. Esta alteração reduz a capacidade de ligação dos quilomicon remanescentes e IDL aos recetores Apo B/E, com conseqüente diminuição da velocidade de depuração. Em termos laboratoriais apresenta-se como uma hiperlipidemia mista com aumento do colesterol total e triglicéridos, com valores de c-LDL normais devido à deficiente transformação de VLDL em LDL. Isto faz com que as partículas de VLDL se encontrem enriquecidas em colesterol e, portanto, este é um dos casos em que a fórmula anteriormente indicada para estimar o c-LDL não deve ser utilizada. A presença de lipoproteínas remanescentes é um indicador desta patologia que pode ser confirmada pela genotipagem de Apo E (Brahm and Hegele, 2013; Ito, 2016; Rader and Kathiresan, 2018).

Produção hepática excessiva de VLDL

A hiperlipidemia combinada é uma doença poligénica, caracterizada pela produção excessiva de VLDL pelo fígado. Pode apresentar três fenótipos: aumento apenas do c-LDL, aumento apenas dos triglicéridos ou, de ambos. Este não se mantém constante e pode variar ao longo da vida influenciado por fatores ambientais. Normalmente, todos apresentam níveis plasmáticos de Apo B-100 elevados, muito superiores em relação ao valor de c-LDL, insinuando a presença de partículas de LDL mais pequenas e densas (sdLDL) características desta síndrome. Também a história familiar de dislipidemia e de doenças cardiovasculares prematuras podem sugerir o diagnóstico da patologia que deve ser tratada de modo a reduzir o risco de desenvolver eventos cardiovasculares (Brahm and Hegele, 2013; Rader and Kathiresan, 2018).

Alterações no metabolismo das HDL

As deficiências genéticas associadas aos valores diminuídos de c-HDL são raras, mas estão essencialmente relacionadas com mutações em genes de proteínas e enzimas que participam na síntese e catabolismo das HDL, nomeadamente, nos genes que codificam a Apo AI, a LCAT e o transportador ABCA1, que desempenham um importante papel na via de transporte reverso do colesterol. Estas variações causam, essencialmente, diminuição das HDL

circulantes e redução da esterificação do colesterol, resultando na acumulação da sua fração livre nos tecidos, pele e córnea (Calabresi *et al.*, 2015; Rader and Kathiresan, 2018).

Causas secundárias das dislipidémias

Diabetes e obesidade

A diabetes tipo 2 e a obesidade estão frequentemente associadas e acompanhadas de dislipidémia, normalmente caracterizada por elevados níveis de triglicéridos e baixos níveis de c-HDL (Elam *et al.*, 2017; Vergès, 2015). A deficiência ou resistência à insulina, observada nos indivíduos com diabetes tipo 2, conduz a alterações no perfil lipídico, essencialmente a nível da síntese e catabolismo das lipoproteínas ricas em triglicéridos, uma vez que a insulina desempenha um papel importantíssimo na regulação do metabolismo dos lípidos (Vergès, 2015). Quando o tecido adiposo se encontra em excesso, há uma maior concentração de ácidos gordos livres na circulação que diminuem a sensibilidade à insulina, principalmente no fígado, músculo e tecido adiposo. A diminuição da ação da insulina induz a atividade da lipase hormono-sensível que promove a lipólise e o efluxo de ácidos gordos livres para o fígado. Aí, por inibição da fosfatidilinositol 3-cinase (PI3K) e sobre-expressão da MTP, verifica-se um aumento da produção de Apo B-100 e triglicéridos com conseqüente síntese e secreção de VLDL pelo fígado. A nível do intestino dá-se também o aumento da expressão de MTP e Apo B-48 resultando na formação de quilomicron (Sparks *et al.*, 2012; Vergès, 2015). Para além disso, a resistência à insulina leva a um aumento da expressão de Apo C-III, com conseqüente diminuição da ação da LPL, impedindo o catabolismo das lipoproteínas ricas em triglicéridos resultando num prolongamento da sua permanência na circulação (Taskinen *et al.*, 2011; Vergès, 2015). O aumento da produção de VLDL e do seu conteúdo em triglicéridos provoca alterações nas partículas de LDL e HDL. As HDL resultantes são pobres em colesterol, sendo mais rapidamente catabolizadas e menos funcionais, perdendo as suas propriedades anti-aterogénicas. As LDL são também mais ricas em triglicéridos que depois de catabolizadas formam sdLDL, que constituem um enorme risco uma vez que têm uma grande probabilidade de oxidar e aderir à parede endotelial. Os valores de c-LDL podem permanecer dentro dos parâmetros normais, contudo, encontram-se em excesso lipoproteínas ricas em triglicéridos e sdLDL que transportam Apo B na sua constituição com elevado potencial aterogénico, podendo a sua concentração ser revelada pelos níveis de colesterol não-HDL (Elam *et al.*, 2017; Vergès, 2015).

Hipotiroidismo

O hipotiroidismo resulta da diminuição da síntese de hormonas da tiróide, tiroxina (T4) e triiodotironina (T3), importantes na estimulação e regulação de vários aspetos do metabolismo. A diminuição da T3 tem efeito na proteína de ligação ao elemento regulador de esterol (SREBP)-2, responsável pela homeostase do colesterol, resultando na redução da atividade dos recetores das LDL. Ocorre assim uma diminuição da depuração das LDL e IDL, havendo um aumento do número de partículas em circulação, as quais podem sofrer oxidação, aumentando a quantidade de oxLDL e promover a formação de células esponjosas. Ainda, por diminuição da enzima colesterol 7- α -hidroxilase, há uma redução da síntese de ácidos biliares com conseqüente diminuição da excreção de colesterol. O hipotiroidismo pode ainda originar um aumento moderado dos triglicéridos, uma vez que a LPL tem a sua atividade reduzida, resultando na diminuição do catabolismo das lipoproteínas ricas em triglicéridos. As hormonas tiroideias regulam também as enzimas do metabolismo lipídico e, na sua ausência, a diminuição da CETP e da HL podem contribuir para a diminuição do catabolismo das HDL, ocorrendo um ligeiro aumento do c-HDL. Como resultado destas alterações metabólicas, o perfil lipídico dos indivíduos com hipotiroidismo, para além de um aumento do colesterol total e c-LDL, é caracterizado por um aumento significativo de Apo B, sdLDL, Lp (a) e oxLDL, partículas altamente aterogénicas (Bansal and Yadav, 2016; Duntas and Brenta, 2018).

Doenças Renais

As alterações no metabolismo lipídico são também evidentes na síndrome nefrótica caracterizada por proteinúria, hipoalbuminémia, edema e hiperlipidémia. A magnitude da dislipidémia está diretamente relacionada com a severidade da proteinúria, e é caracterizada por níveis elevados de colesterol, triglicéridos, Apo B e Lp (a) e valores normais ou diminuídos de c-HDL. A diminuição do catabolismo das lipoproteínas mediada pela LPL é o principal mecanismo da hiperlipidémia associada à síndrome nefrótica, devido à regulação negativa de GPIHBPI, necessária para o transporte e fixação da LPL à superfície endotelial, e regulação positiva da proteína angiopoetina-like (ANGPTL) 4, inibidora da LPL e da HL. O impacto das alterações na LPL é agravado pela escassez de HDL maduras devido à deficiência na LCAT, excretada na urina, e da HL e ao aumento da CETP, resultando em HDL ricas em triglicéridos. Estas alterações contribuem para o comprometimento do transporte reverso do colesterol. Além disso, esta patologia leva a um aumento significativo da atividade da ACAT no fígado resultando em esterificação do colesterol e conseqüente diminuição do colesterol livre intracelular que, associado à deficiência em recetores de LDL e ao aumento da expressão de

PCSK9, promove a ativação da SREBP-2 e SREBP-1 estimulando, respetivamente, a síntese de colesterol e a produção de ácidos gordos. Ainda, a acumulação de Lp (a) e sdLDL contribui para a oxidação das lipoproteínas e aterosclerose. A progressão para doença renal crónica, caracterizada por perda de função renal, associada a hipertrigliceridémia e aumento da Lp (a) e de oxLDL, constitui um importante fator de risco cardiovascular e é agravada pela síndrome nefrótica e outros fatores como a diabetes e hipertensão arterial (Agrawal *et al.*, 2018).

TERAPÊUTICAS

Após o diagnóstico da dislipidémia, a terapêutica incide no controlo da doença e no tratamento das possíveis causas secundárias, através de intervenções não farmacológicas e, se necessário, o uso de terapêutica farmacológica.

Para além de prevenir a incidência de pancreatite aguda associada a hipertrigliceridémia grave, o tratamento das dislipidémias tem como principal objetivo a redução do risco de desenvolver doença cardiovascular e da morbilidade e mortalidade associadas, visando a melhoria da qualidade de vida da população. Na abordagem terapêutica, as intervenções no estilo de vida deverão ser sempre incentivadas e a decisão de utilizar medidas farmacológicas é baseada nos valores laboratoriais e no risco cardiovascular estimado (Anexo II) (DGS, 2017). Assim, os objetivos terapêuticos a atingir dependem do risco cardiovascular (Anexo III) que, por sua vez, condicionam a terapêutica a adotar de modo a controlar os fatores de risco (DGS, 2017; Ito, 2016).

Medidas não farmacológicas

Independentemente do tipo de dislipidémia, existe um conjunto de medidas gerais que devem ser adotadas de modo a promover e manter a saúde. As modificações no estilo de vida têm um grande impacto no controlo do perfil lipídico e devem ser sempre incentivadas mesmo quando há necessidade de instituição de terapêutica farmacológica. Deste modo, deve ser promovida uma dieta saudável, rica em verduras e legumes com diminuição do consumo de gorduras totais, saturadas e colesterol. Aconselha-se a prática de atividade física, 30 a 60 minutos, quatro a sete dias por semana, e o controlo e manutenção do peso mantendo o índice de massa corporal entre 18,5 e 25 kg/m². Deve evitar-se o consumo excessivo de álcool, reduzir o consumo de sal, e promover a cessação tabágica. Estas, são intervenções gerais que influenciam a saúde e têm um papel na redução do risco cardiovascular (DGS, 2017). Em casos de hipertrigliceridémia, a redução ponderal e a manutenção do peso ideal, o aumento regular da atividade física, a restrição calórica total e da excessiva ingestão de álcool e a redução do

consumo de hidratos de carbono, dando preferência ao consumo de hidratos de carbono complexos e fibras, são medidas que têm especial impacto na diminuição dos triglicéridos, sendo estas intervenções consideradas como a principal estratégia terapêutica não-farmacológica (DGS, 2017; Malloy and Kane, 2018). Alguns alimentos e nutrientes dizem-se benéficos no controlo da dislipidemia como o caso dos ácidos gordos ómega-3, potenciais agentes antitrombóticos e cardioprotetores, predominantes nos peixes gordos e nos seus óleos, também disponíveis como suplementos alimentares ou sob prescrição médica. Estes, quando ingeridos em doses de 2-4 g/dia funcionam como adjuvantes na redução dos triglicéridos e, num estudo recente, observou-se que a associação do ácido eileicosapentaenóico (4 g/dia) às estatinas resultou na redução da incidência de eventos isquémicos (Bhatt *et al.*, 2019; Malloy and Kane, 2018). Por outro lado, a ingestão de fibras solúveis e alimentos ricos em estanois e esteróis vegetais que, ao competirem com o colesterol levam à diminuição da sua absorção intestinal, têm a capacidade de modular os níveis de colesterol total e c-LDL na circulação (DGS, 2017; Ito, 2016). No geral, a prática regular de exercício físico, a perda de peso e a cessação do consumo de tabaco são também intervenções que contribuem para o aumento do c-HDL, para além da regulação do perfil lipídico e diminuição do risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares, por melhoria e promoção do estado de saúde geral (DGS, 2017; Malloy and Kane, 2018).

Medidas farmacológicas

Inibidores da HMG-CoA redutase

Como o nome indica, estes fármacos inibem a HMG-CoA redutase (Figura 5), enzima chave na síntese do colesterol, levando assim a uma diminuição da sua produção. O baixo colesterol intracelular estimula a expressão dos recetores das LDL na superfície do fígado, promovendo uma maior depuração de LDL e IDL do sangue. As estatinas são o tratamento de eleição para a redução do c-LDL (em 25-60%) com diminuição substancial da mortalidade cardiovascular, podendo ainda ter um papel modesto na redução de triglicéridos e aumento de c-HDL. Uma vez que a síntese de colesterol ocorre predominantemente durante a noite, os inibidores da redutase deverão ser administrados ao anoitecer, exceto as estatinas de maior potência, atorvastatina, pitavastatina e rosuvastatina, que podem ser administradas a qualquer hora do dia por terem uma vida média mais longa. Apresentam ainda, benefícios independentes do colesterol, como os efeitos pleiotrópicos, por interação com mecanismos inflamatórios e oxidativos levando à redução da oxidação das lipoproteínas, aumento da síntese endotelial de NO e inibição da trombose, tendo uma importante ação na prevenção das doenças

cardiovasculares. Normalmente, podem ser associadas à ezetimiba, resinas ou outros fármacos hipolipemiantes (Ito, 2016; Malloy and Kane, 2018; Ramkumar *et al.*, 2016; Wang *et al.*, 2017).

O uso generalizado de estatinas leva a uma preocupação crescente com os possíveis efeitos secundários que estas podem causar. São relativamente bem toleradas, contudo, podem originar disfunção hepatocelular com elevação das transaminases hepáticas, que devem ser controladas, e distúrbios a nível muscular, como miopatias, que têm sido observados em 1-10% dos pacientes, dependendo do tipo e dosagem da estatina, idade, debilidade, variações genéticas e o uso concomitante com outros medicamentos. Os sintomas musculares são a principal causa de descontinuação e não adesão à terapêutica, falhando assim na prevenção das doenças cardiovasculares ateroscleróticas. A rabdomiólise é a forma mais severa de lesão muscular induzida pelas estatinas, caracterizada por destruição das fibras musculares, resultando em dores musculares e ocorrência de urina castanha (mioglobinúria), podendo originar lesão renal aguda (Barbano *et al.*, 2015; Ito, 2016; Ramkumar *et al.*, 2016). É ainda desconhecido o mecanismo exato pelo qual as estatinas induzem rabdomiólise. Contudo, diversos fatores contribuem para o aumento da exposição a estes fármacos e predisposição para os efeitos musculares, levando a um aumento do risco de disfunção mitocondrial e depleção de adenosina trifosfato (ATP) com consequente disfunção das bombas e canais que realizam a manutenção dos eletrólitos intracelulares. Consequentemente, o aumento sarcoplasmático de sódio promove a entrada de água e lesão membranar, e o aumento de cálcio, origina uma contração persistente com maior depleção de energia e ativação de proteases dependentes de cálcio que lisam as membranas, levam à degradação dos miócitos com libertação dos seus constituintes para a circulação: eletrólitos, mioglobina, creatina quinase (CK) e outras enzimas e proteínas (Barbano *et al.*, 2015). Os níveis séricos de CK constituem então um marcador da degradação muscular e, na presença de dores ou fraqueza muscular devem ser avaliados e verificada existência de outras possíveis causas. Quando os sintomas persistem, a terapêutica com as estatinas deve ser interrompida até extinção dos mesmos e até normalização dos valores de CK antes de reintroduzir nova terapêutica ou dose. Contudo, se os valores de CK ultrapassarem dez vezes o limite superior normal, a função renal deve ser imediatamente avaliada devido ao risco de lesão renal associada à rabdomiólise (Anexo IV) (Ito, 2016; Ramkumar *et al.*, 2016). Isto porque a libertação de mioglobina na circulação e consequente excreção na urina pode originar lesão renal aguda por toxicidade direta induzida pela formação de espécies reativas de oxigénio, por precipitação e obstrução dos túbulos renais, e vasoconstrição tubular levando a uma diminuição da TFG. Depois da lesão muscular, há que ter ainda em atenção a libertação em excesso de potássio

na corrente sanguínea, que pode levar a alterações na condução cardíaca e originar disfunções no miocárdio (Barbano *et al.*, 2015).

Como alternativa terapêutica, surgiu a levedura de arroz vermelho que apresenta monocolina K, uma molécula quimicamente idêntica à lovastatina que, tal como esta, atua por inibição da HMG-CoA redutase (Burke, 2015). A intolerância às estatinas e o aumento do consumo de nutracêuticos, faz com que seja cada vez mais procurada. Contudo, apenas existe em forma de suplementos alimentares que podem estar alterados ou contaminados devido à falta de regulamentação e controlo de qualidade destes produtos (Burke, 2015; Malloy and Kane, 2018).

Inibidores da absorção do colesterol

A ezetimiba inibe a absorção do colesterol no intestino (Figura 5), proveniente quer da dieta quer da bÍlis, por interação seletiva com o transportador *Niemann-Pick C1-Like 1* (NPC1L1), diminuindo, assim, o transporte do colesterol das micelas para os enterócitos. A diminuição do colesterol incorporado nos quilomicron faz com que se verifique uma redução no colesterol que chega ao fÍgado, levando ao aumento da expressão dos recetores de LDL com consequente diminuição do c-LDL na circulação. Em compensação, pode levar à síntese de colesterol no fÍgado pela HMG-CoA redutase para satisfazer as necessidades em colesterol. A sua utilização reduz em cerca de 50% a absorção intestinal de colesterol sem interferir com a absorção de vitaminas lipossolúveis, associada a uma diminuição de 15%-20% do c-LDL com alterações pouco significativas nos triglicéridos e c-HDL. Este fármaco é normalmente usado em associação com estatinas, dado que esta combinação tem um efeito sinérgico, intervindo no colesterol endógeno e exógeno, culminando numa maior eficácia do controlo lipídico e na diminuição da placa aterosclerótica, ou isoladamente, quando o uso das estatinas não é viável (Cannon *et al.*, 2015; Ito, 2016). Um estudo conduzido durante sete anos comparou os efeitos da associação da sinvastatina (40 mg) e ezetimiba (10 mg) com a sinvastatina (40 mg) em monoterapia em indivíduos com síndrome coronária aguda, e os resultados obtidos indicaram que a terapêutica combinada de ezetimiba e sinvastatina proporciona uma redução significativa dos níveis séricos de c-LDL e do risco de eventos cardiovasculares (Cannon *et al.*, 2015).

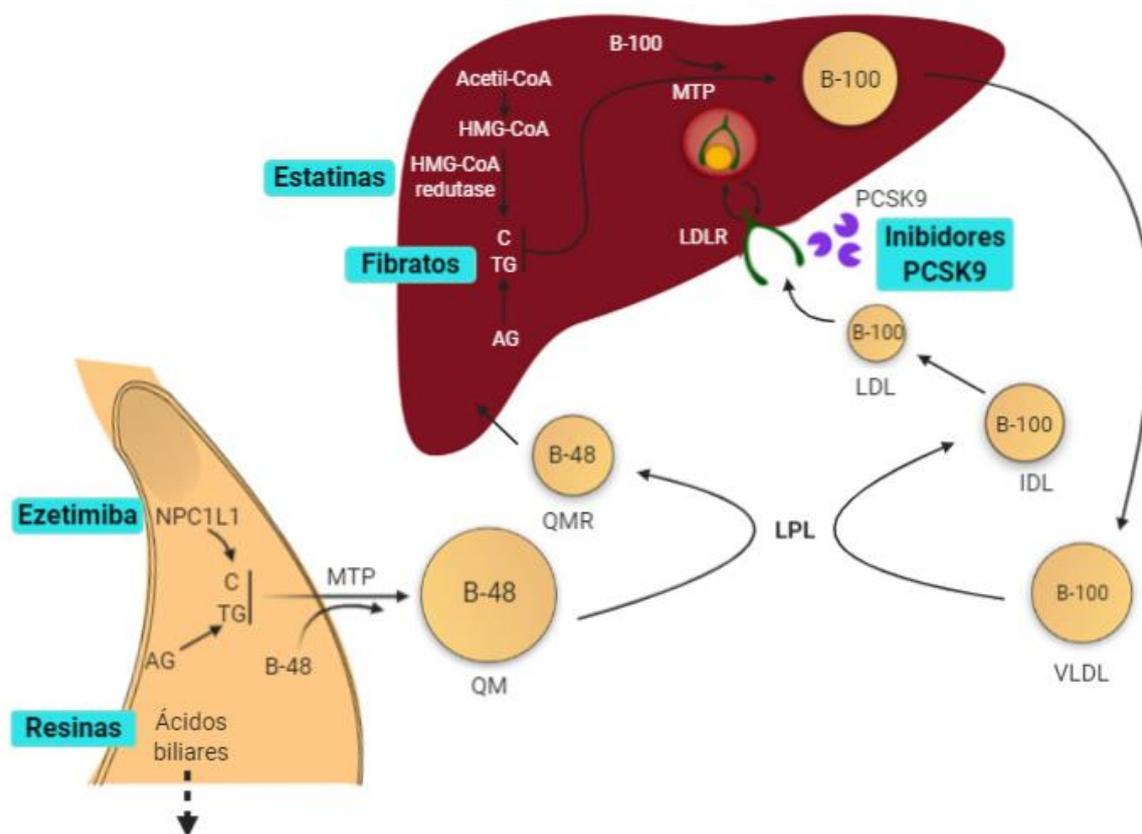


Figura 5 - Alvos terapêuticos das medidas farmacológicas mais utilizadas no controlo das dislipidémias. As estatinas atuam na redução da síntese do colesterol enquanto os fibratos diminuem a secreção de triglicéridos. A ezetimiba e as resinas atuam no intestino por diminuição da absorção do colesterol e aumento da excreção dos ácidos biliares, respetivamente. Os inibidores da PCSK9 aumentam a reciclagem dos recetores de LDL e a captação de colesterol, assim como as estatinas e as resinas (Acetil-CoA, Acetil-Coenzima A; AG, ácidos gordos; C, colesterol; HMG-CoA, 3-hidroxi-3-metil-glutaril-Coenzima A; IDL, lipoproteínas de densidade intermédia; LDL, lipoproteínas de baixa densidade; LDLR, recetores das LDL; LPL, lipoproteína lípase; MTP, proteína microsomal de transferência de triglicéridos; NPC1L1, *Niemann-Pick C1-Like 1*; PCSK9, pro-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9; QM, quilomícrons; QMR, quilomícrons remanescentes; TG, triglicéridos; VLDL, lipoproteínas de muito baixa densidade).

Sequestradores dos ácidos biliares

Antes do aparecimento das estatinas, os sequestradores dos ácidos biliares ou resinas constituíam a primeira linha terapêutica na diminuição do c-LDL. A colestiramina, o colestipol e o colessevelam, utilizados no tratamento da hipercolesterolemia, ligam-se aos ácidos biliares no intestino (Figura 5) formando um complexo insolúvel, resina-ácido biliar, que impede a sua absorção e recirculação entero-hepática, acabando por ser eliminado nas fezes. Para manter as reservas de ácidos biliares, no fígado ocorre a conversão de colesterol em sais biliares, reduzindo assim o seu armazenamento hepatocelular, resultando num aumento dos recetores e depuração das LDL. Contudo, isto pode levar a um aumento compensatório da atividade da HMG-CoA redutase podendo resultar num aumento da secreção de VLDL e, portanto, não devem ser utilizados em hipertrigliceridemia. Normalmente, as resinas são utilizadas em

associação com as estatinas ou em combinação com outras terapêuticas quando se requer diminuição adicional de colesterol ou quando estas não são bem toleradas. Estes fármacos são muito seguros, uma vez que não são absorvidos sistemicamente, apresentando obstipação, flatulência e inchaço como maiores efeitos adversos que podem ser facilmente resolvidos com a ingestão de líquidos e de fibras. Porém, há que ter em consideração que as resinas quando administradas em elevadas doses e por longos períodos têm o potencial de interagir na absorção de vitaminas e de certos fármacos lipossolúveis, requerendo especial atenção nos horários da sua ingestão. No entanto, a segunda geração de resinas, nomeadamente o colessevelam, apresenta baixo potencial de interação com outros fármacos sendo a sua utilização mais segura (Ito, 2016; Jones and Nwose, 2013).

Inibidores da PCSK9

Recentemente, foram concluídos dois grandes ensaios clínicos, FOURIER e ODYSSEY, que avaliaram o evolocumab e alirocumab, respetivamente, ambos anticorpos monoclonais com capacidade de inibir a PCSK9 (Gallego-Colon *et al.*, 2020). Estes fármacos são administrados por via subcutânea, de 2 a 4 semanas, e são geralmente bem tolerados, podendo ocorrer reações no local de injeção. Os inibidores da PCSK9 atuam por ligação a esta proteína na circulação inibindo a sua ligação aos recetores de LDL com consequente diminuição da sua degradação (Figura 5), aumentando assim o número de recetores de LDL e levando a uma redução das LDL na circulação (Gallego-Colon *et al.*, 2020; Malloy and Kane, 2018; Melendez *et al.*, 2017). Quando utilizados concomitantemente com as estatinas, estes fármacos têm uma capacidade adicional de reduzir em 50 a 60% os valores de c-LDL. A sua adição é considerada quando o tratamento com estatinas, na dose máxima tolerada ou em associação com a ezetimiba, não produz os efeitos desejados, embora a sua utilização esteja limitada à prevenção secundária de doenças cardiovasculares em indivíduos com risco cardiovascular muito elevado e à prevenção primária em pacientes com hipercolesterolemia familiar na presença de outro fator de risco (Anexo III) (Gallego-Colon *et al.*, 2020).

Fibratos

Os fibratos atuam por ativação dos recetores α ativados por proliferador de peroxissoma (PPAR- α), recetores nucleares envolvidos em processos de transcrição com importância na regulação do metabolismo. Estimulam a atividade da LPL, da Apo A1 e Apo A2 (presentes nas HDL), e reduzem a síntese de Apo C-III, inibidora da lipólise. Para além disso, promovem a β -oxidação de ácidos gordos com consequente diminuição da síntese e secreção

de triglicéridos (Figura 5). Portanto, os efeitos predominantes dos fibratos representam uma diminuição nos níveis de triglicéridos e aumento do c-HDL constituindo, assim, a primeira linha terapêutica para indivíduos com triglicéridos elevados, reduzidos valores de c-HDL e c-LDL, uma vez que os níveis de c-LDL podem aumentar ligeiramente devido ao aumento do catabolismo das IDL e VLDL com a administração destes fármacos. No entanto, a terapêutica com estatinas deve ser primeiramente considerada se o colesterol não-HDL e LDL estiver elevado e na presença de elevado risco cardiovascular (DGS, 2017; Ito, 2016). Os efeitos adversos mais comuns são ao nível gastrointestinal, contudo, podem aumentar a incidência de cálculos biliares refletindo um aumento de colesterol na bÍlis (Ito, 2016). Quando associado às estatinas, o fenofibrato demonstrou-se especialmente benéfico na redução de eventos cardiovasculares em subgrupos com triglicéridos e lipoproteínas remanescentes aumentados e c-HDL diminuído, perfil coincidente com a dislipidemia diabética (Elam *et al.*, 2017). Esta associação não apresenta um aumento do risco de miopatias ao contrário do gemfibrozil, que interage com a via de glucuronidação das estatinas levando a um aumento da sua concentração plasmática e do risco de ocorrer efeitos adversos. Como tal, quando é necessária terapêutica concomitante com estatina, o fenofibrato deve constituir a primeira escolha (Elam *et al.*, 2017; Ramkumar *et al.*, 2016; Sniderman *et al.*, 2018).

Niacina

A niacina é também denominada de ácido nicotínico ou vitamina B3 e apenas produz efeitos no perfil lipídico em doses superiores às utilizadas em suplementos alimentares. Está associada a uma diminuição dos níveis de triglicéridos, c-LDL e Lp (a), tendo um papel especialmente importante no aumento do c-HDL devido à estimulação da produção hepática de Apo A1. Além do mais, atua a nível do fígado e do tecido adiposo, diminuindo a mobilização de ácidos gordos dos tecidos para o fígado e respetiva conversão em triglicéridos, levando a uma diminuição da síntese de VLDL que se reflete também na redução de IDL e LDL (Guyton *et al.*, 2013; Ito, 2016). Estudo realizado com niacina e estatinas (coadministrada ou não com ezetimiba) demonstrou ocorrer uma diminuição da incidência de eventos cardíacos em indivíduos com doença coronária, dislipidemia e baixos níveis de c-HDL. O estudo decorreu durante três anos e verificou-se um aumento significativo do c-HDL até 15% em relação ao placebo, e uma grande redução dos níveis de triglicéridos. Contudo, apenas um subgrupo com triglicéridos elevados e baixos níveis de c-HDL apresentou uma redução de eventos cardiovasculares (Guyton *et al.*, 2013). A niacina tem-se demonstrado um dos fármacos mais eficazes no aumento de c-HDL, mas de momento não existe nenhum medicamento com niacina aprovado na Europa.

Lomitapida

A lomitapida está especificamente aprovada para o tratamento da hipercolesterolemia familiar homozigótica. Atua como inibidor da MTP e, deste modo, interfere na normal transferência de lípidos para as lipoproteínas, resultando numa diminuição da formação de quilomicron e VLDL. Em associação com medidas dietéticas e outras terapêuticas hipolipemiantes, tem a capacidade de reduzir o c-LDL em cerca de 50%. Contudo, a acumulação de triglicéridos nos enterócitos pode originar esteatorreia e, a incapacidade de excretar VLDL leva à acumulação de lípidos nos hepatócitos podendo resultar em esteatose hepática, daí a necessidade de estar associada a uma dieta muito restrita em gorduras. Para além disso, o seu uso prolongado pode levar ao aumento das enzimas hepáticas e, portanto, devido ao risco de hepatotoxicidade, a sua utilização requer controlo clínico do paciente. Como esta molécula é metabolizada pela CYP3A4 é necessário ter em atenção possíveis interações dos metabolitos com outros fármacos, nomeadamente com algumas estatinas, de modo a reduzir a incidência de possíveis efeitos secundários (Blom *et al.*, 2019; Hegele and Tsimikas, 2019; Ito, 2016).

Mipomersen

À semelhança da lomitapida, também o mipomersen está indicado no tratamento da hipercolesterolemia familiar homozigótica. Ambos os fármacos atuam por diminuição das lipoproteínas que contêm Apo B e do c-LDL independentemente da atividade dos recetores das LDL. O mipomersen é um oligonucleótido antisense (ASO) que se liga diretamente ao mRNA que codifica a Apo B-100 no fígado levando à sua degradação, resultando assim numa diminuição das lipoproteínas que contêm Apo B-100. O seu uso concomitante com doses máximas toleradas de outras terapêuticas pode reduzir em 25% os valores de c-LDL. É administrado semanalmente por via subcutânea tendo como principais efeitos adversos reações no local da injeção e sintomas tipo gripe, associado também ao aumento das enzimas hepáticas e esteatose. Este fármaco está aprovado pela Agência Americana do Medicamento, mas não pela Agência Europeia do Medicamento devido a incertezas em relação à sua segurança e hepatotoxicidade (Blom *et al.*, 2019; Hegele and Tsimikas, 2019; Ito, 2016).

Ambas as terapêuticas, lomitapida e mipomersen, constituem atualmente um tratamento órfão adjuvante para pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica, apenas quando a utilização de outros fármacos não é suficiente no controlo da doença (Blom *et al.*, 2019; Hegele and Tsimikas, 2019).

Novas terapêuticas

O desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas para as dislipidémias constitui uma área de investigação atual no sentido de se conseguirem fármacos mais eficazes do que os já utilizados.

No controlo da hipercolesterolemia, têm vindo a ser desenvolvidos adenovírus associados que codificam os recetores de LDL, RNAs de interferência que inibem a tradução de PCSK9 e, ainda, uma molécula, o ácido bempedóico, que atua por inibição da ATP citrato liase na formação de Acetil-CoA. Adicionalmente têm sido estudadas moléculas direcionadas para a Lp (a) devido ao seu elevado potencial aterogénico (Hegele and Tsimikas, 2019).

Tendo como alvo os triglicéridos, desenvolvem-se terapêuticas essencialmente ligadas às lípases lipoproteicas, nomeadamente, terapia génica que codifica a LPL, anticorpos monoclonais e ASOs tendo como alvo a ANGPTL3, e ASOs direcionados para o mRNA das Apo C-III, ambos inibidores da LPL e, ainda, moléculas que inibem a diacilglicerol aciltransferase no intestino, necessária para a absorção lipídica e síntese de triglicéridos (Hegele and Tsimikas, 2019; Sniderman *et al.*, 2018). No sentido de aumentar as HDL, foram e continuam a ser realizados vários estudos com inibidores da CETP, mas até agora sem grande sucesso em relação à diminuição do risco cardiovascular (Hegele and Tsimikas, 2019; Malloy and Kane, 2018). Estão ainda em desenvolvimento terapêuticas que consistem na infusão de Apo AI e de um gene recombinante que codifica a LCAT (Hegele and Tsimikas, 2019).

Em resumo, podemos observar a existência de inúmeras investigações a decorrer com foco no tratamento da dislipidémia, da aterosclerose e na diminuição do risco cardiovascular.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As dislipidémias constituem um grave problema de saúde pública, com elevada contribuição no espessamento e rigidez das artérias promovendo o desenvolvimento de aterosclerose e doenças cardiovasculares, principal causa de mortalidade em todo o mundo. A associação da dislipidémia com outros fatores de risco como diabetes, obesidade, hipertensão e tabagismo contribuem para a progressão da doença aterosclerótica.

A classificação laboratorial das dislipidémias, a compreensão dos processos fisiopatológicos e a identificação das causas na génese desta patologia constituem a base da decisão de abordagem terapêutica. Esta deve centrar-se no controlo da fisiologia da doença, nas alterações do estilo de vida e, se necessário, recorrer à terapêutica farmacológica, sempre com o objetivo de prevenir a incidência de pancreatite aguda em situações de hipertrigliceridémia grave e essencialmente na prevenção de eventos cardiovasculares. As

intervenções no estilo de vida são fundamentais na prevenção das doenças cardiovasculares, como a prática de exercício físico, a cessação tabágica e a redução do consumo de sal, bebidas alcoólicas, gorduras e calorias totais, medidas importantes na manutenção de um estilo de vida mais saudável. Quando é necessária a terapêutica farmacológica, a escolha dos medicamentos a ser utilizados depende da classificação da dislipidemia, dos objetivos terapêuticos a atingir, das comorbidades, do risco cardiovascular, da segurança e eficácia do fármaco e outros fatores inerentes a cada doente em particular.

Sendo a dislipidemia uma doença progressiva e silenciosa, requer uma monitorização precoce e contínua como medida preventiva. Assim, o farmacêutico desempenha um papel importante na promoção e educação para a saúde e consciencialização dos doentes para este tipo de patologias. Para além disso, no sentido de complementar a orientação médica e, na maioria das vezes, como contacto mais próximo com o doente, tem obrigação de fomentar a adesão à terapêutica e incentivar o reporte de possíveis efeitos adversos. A sua intervenção é fundamental quer no aconselhamento farmacêutico, promovendo o uso racional do medicamento, quer no encaminhamento para o médico quando necessário.

As estatinas são a classe farmacológica de primeira linha no tratamento da dislipidemia, com evidência na prevenção primária e secundária de doenças cardiovasculares e na redução da mortalidade. Porém, nem sempre o seu uso é suficiente no controlo do perfil lipídico e prevenção cardiovascular. As miopatias constituem um efeito adverso destes fármacos que, muitas vezes, conduzem à falta de adesão e descontinuação da terapêutica e, em casos mais graves pode até originar rabdomiólise potencialmente fatal. No controlo da hipercolesterolemia, para além das estatinas, é também utilizada a ezetimiba e os sequestradores dos ácidos biliares. Em casos mais graves, como hipercolesterolemia familiar ou risco cardiovascular muito elevado, os inibidores da PCSK9 poderão ser considerados. No caso das hipertrigliceridémias, as alterações na dieta, o controlo do peso, o exercício físico e a ingestão de ácidos gordos ómega-3 são muito eficazes na redução dos triglicéridos e, quando necessária terapêutica farmacológica, os fibratos são preferencialmente utilizados, exceto na presença de elevado risco cardiovascular que se dá preferência às estatinas. Já o ácido nicotínico, para além de redução dos triglicéridos, apresenta elevada capacidade no aumento do c-HDL. Para além destes, existem inúmeros fármacos em desenvolvimento para o tratamento dos distúrbios lipídicos e prevenção das doenças cardiovasculares. A compreensão do metabolismo lipídico, na deteção de possíveis alvos terapêuticos, aliada aos conhecimentos de genética humana e aos avanços da biotecnologia contribuem para a emergência de novas terapêuticas que poderão revolucionar a abordagem terapêutica atualmente utilizada.

BIBLIOGRAFIA

Agrawal S, Zaritsky JJ, Fornoni A, Smoyer WE. Dyslipidaemia in nephrotic syndrome: mechanisms and treatment. *Nature Reviews Nephrology*. 14, 57-70, 2018.

Bansal SK, Yadav R. A Study of the Extended Lipid Profile including Oxidized LDL, Small Dense LDL, Lipoprotein (a) and Apolipoproteins in the Assessment of Cardiovascular Risk in Hypothyroid Patients. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 10, BC04-BC08, 2016.

Barbano B, Sardo L, Gasperini ML, Gigante A, Liberatori M, Di Lazzaro GG, Di Mario F, Dorelli B, Amoroso A, Cianci R. Drugs and Rhabdomyolysis: From Liver to Kidney. *Current Vascular Pharmacology*. 13, 725-737, 2015.

Bell DA, Hooper AJ, Bender R, Edwards G, van Bockxmeer FM, Watts GF, Burnett JR. Screening for lipid disorders. *Pathology*. 44, 115-121, 2012.

Blom DJ, Raal FJ, Santos RD, Marais AD. Lomitapide and Mipomersen—Inhibiting Microsomal Triglyceride Transfer Protein (MTP) and apoB100 Synthesis. *Current Atherosclerosis Reports*. 21, 48, 2019. doi:10.1007/s11883-019-0809-3

Botham KM, Mayes PA. Lipid Transport & Storage. In: Harper's Illustrated Biochemistry, Rodwell VW, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Weil PA (Eds.), 30th ed., p. 253-265, 2015, New York: McGraw-Hill Education.

Brahm A, Hegele RA. Hypertriglyceridemia. *Nutrients*. 5, 981-1001, 2013.

Burke FM. Red Yeast Rice for the Treatment of Dyslipidemia. *Current Atherosclerosis Reports*. 17, 22, 2015. doi:10.1007/s11883-015-0495-8

Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, Doyle RT Jr, Juliano RA, Jiao L, Granowitz C, Tardif JC, Ballantyne CM, REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *The New England Journal of Medicine*. 380, 11-22, 2019.

Calabresi L, Gomaschi M, Simonelli S, Bernini F, Franceschini G. HDL and atherosclerosis: Insights from inherited HDL disorders. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1851, 13-18, 2015.

Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C,

Wiviott SD, Tershakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM, IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *The New England Journal of Medicine*. 372, 2387-2397, 2015.

Direcção-Geral da Saúde. Norma DGS n.º 019/2011 de 28/09/2011 atualizada a 11/05/2017 - Abordagem Terapêutica das Dislipidémias no Adulto. Ministério da Saúde, Lisboa: DGS, 2017.

Duntas LH, Brenta G. A Renewed Focus on the Association Between Thyroid Hormones and Lipid Metabolism. *Frontiers in Endocrinology*. 9, 511, 2018. doi:10.3389/fendo.2018.00511

Elam MB, Ginsberg HN, Lovato LC, Corson M, Largay J, Leiter LA, Lopez C, O'Connor PJ, Sweeney ME, Weiss D, Friedewald WT, Buse JB, Gerstein HC, Probstfield J, Grimm R, Ismail-Beigi F, Goff DC Jr, Fleg JL, Rosenberg Y, Byington RP, ACCORDION Study Investigators. Association of Fenofibrate Therapy With Long-term Cardiovascular Risk in Statin-Treated Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA Cardiology*. 2, 370-380, 2017.

Fox SI. Blood, Heart and Circulation. In: Human Physiology, Fox SI (Edt), 14th ed., p. 455-460, 2011, New York: McGraw-Hill.

Gallego-Colon E, Daum A, Yosefy C. Statins and PCSK9 inhibitors: A new lipid-lowering therapy. *European Journal of Pharmacology*. 878, 173114, 2020. doi:10.1016/j.ejphar.2020.173114

Guyton JR, MD, Slee AE, Anderson T, Fleg JL, Goldberg RB, Kashyap ML, Marcovina SM, Nash SD, O'Brien KD, Weintraub WS, Xu P, Zhao XQ, Boden WE. Relationship of Lipoproteins to Cardiovascular Events: The AIM-HIGH Trial (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome With Low HDL/High Triglycerides and Impact on Global Health Outcomes). *Journal of the American College of Cardiology*. 62, 1580-1584, 2013.

Hegele RA, Tsimikas S. Lipid-Lowering Agents: Targets Beyond PCSK9. *Circulation Research*. 124, 386-404, 2019.

Helkin A, Stein JJ, Lin S, Siddiqui S, Maier KG, Gahtan V. Dyslipidemia Part I – Review of Lipid Metabolism and Vascular Cell Physiology. *Vascular and Endovascular Surgery*. 50, 107-118, 2016.

Ito MK. Dyslipidemias. In: Pharmacotherapy Principles & Practice, Chisholm-Burns MA, Schwinghammer TL, Wells BG, Malone PM, Kolesar JM, DiPiro JT (Eds.), 4th ed., p. 207-228, 2016, New York: McGraw-Hill Education.

Jones MR, Nwose OM. Role of Colesevelam in Combination Lipid-Lowering Therapy. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 13, 315-323, 2013.

Malloy MJ, Kane JP. Agents Used in Dyslipidemia. In: Basic & Clinical Pharmacology, Katzung, BG (Edt), 14th ed., p. 626-641, 2018, New York: McGraw-Hill Education.

Melendez QM, Krishnaji ST, Wooten CJ, Lopez D. Hypercholesterolemia: The role of PCSK9. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 625, 39-53, 2017.

Rader DJ, Kathiresan S. Disorders of Lipoprotein Metabolism. In: Harrison's Principles of Internal Medicine, Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J (Eds.), 20th ed., p. 2889-2902, 2018, New York: McGraw-Hill Education.

Ramkumar S, Raghunath A, Raghunath S. Statin Therapy: Review of Safety and Potential Side Effects. *Acta Cardiologica Sinica*. 32, 631-639, 2016.

Sniderman AD, Couture P, Martin SS, DeGraaf J, Lawler PR, Cromwell WC, Wilkins JT, Thanassoulis G. Hypertriglyceridemia and cardiovascular risk: a cautionary note about metabolic confounding. *Journal of Lipid Research*. 59, 1266-1275, 2018.

Sparks JD, Sparks CE, Adeli K. Selective Hepatic Insulin Resistance, VLDL Overproduction, and Hypertriglyceridemia. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 32, 2104-2112, 2012.

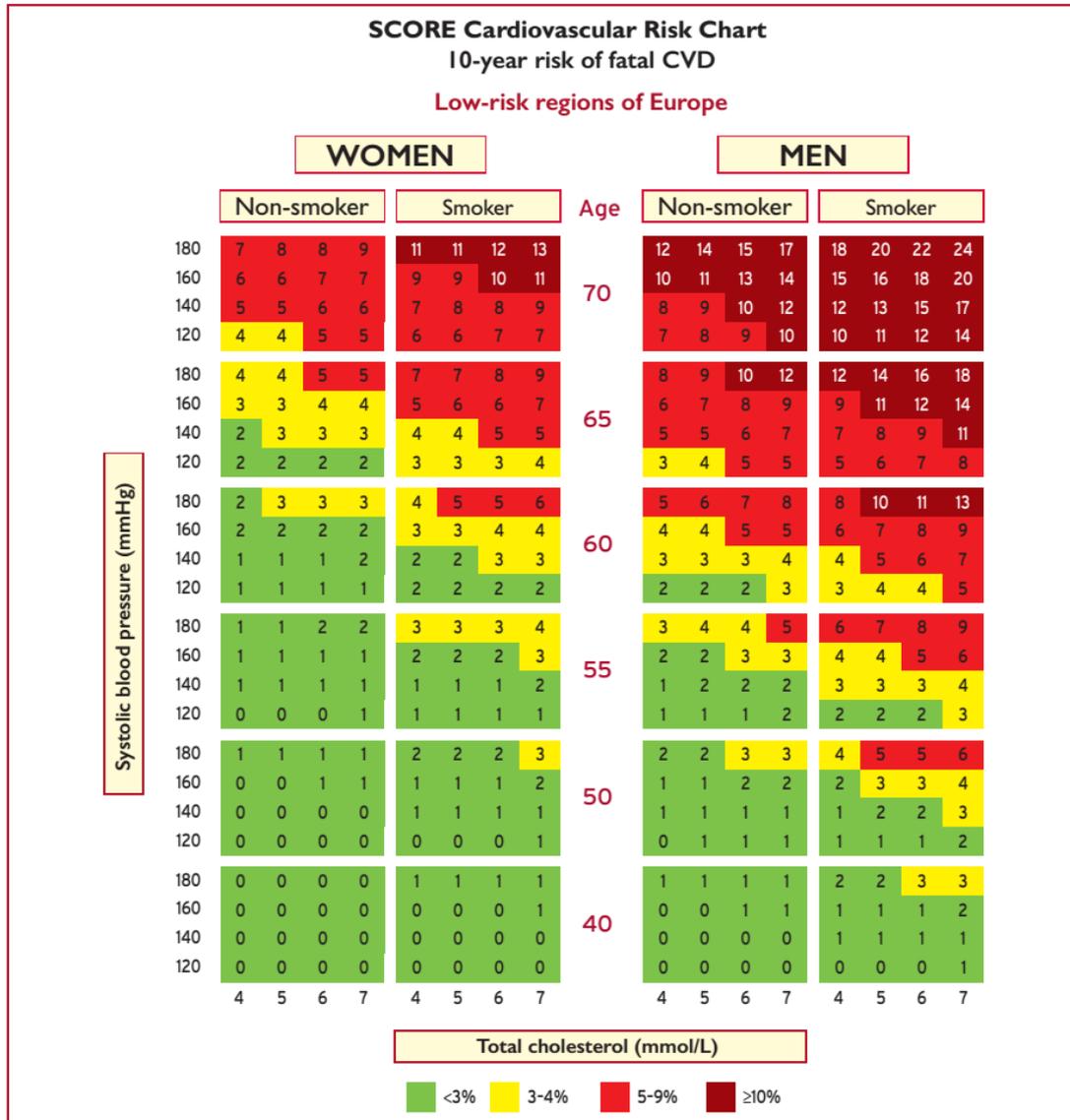
Taskinen MR, Adiels M, Westerbacka J, Soderlund S, Kahri J, Lundbom N, Lundbom J, Hakkarainen A, Olofsson SO, Orho-Melander M, Borén J. Dual Metabolic Defects Are Required to Produce Hypertriglyceridemia in Obese Subjects. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 31, 2144-2150, 2011.

Vergès B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we?. *Diabetologia*. 58, 886-899, 2015.

Wang HH, Garruti G, Liu M, Portincasa P, Wang DQ. Cholesterol and Lipoprotein Metabolism and Atherosclerosis: Recent Advances in Reverse Cholesterol Transport. *Annals of Hepatology*. 16, 27-42, 2017.

ANEXOS

Anexo I - Tabela de risco cardiovascular (SCORE) para regiões europeias de baixo risco, incluindo Portugal, para pessoas com idades compreendidas entre os 40 e os 70 anos (2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal*. 41, 111-188, 2020).



Anexo II - Tabela que indica as diferentes estratégias terapêuticas a adotar em função do risco cardiovascular estimado (SCORE) e dos valores de c-LDL (2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal*. 41, 111-188, 2020).

	Total CV risk (SCORE) %	Untreated LDL-C levels					
		<1.4 mmol/L (55 mg/dL)	1.4 to <1.8 mmol/L (55 to <70 mg/dL)	1.8 to <2.6 mmol/L (70 to <100 mg/dL)	2.6 to <3.0 mmol/L (100 to <116 mg/dL)	3.0 to <4.9 mmol/L (116 to <190 mg/dL)	≥4.9 mmol/L (≥190 mg/dL)
Primary prevention	<1, low-risk	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
	Class ^a /Level ^b	I/C	I/C	I/C	I/C	I/a/A	I/a/A
	≥1 to <5, or moderate risk (see Table 4)	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
	Class ^a /Level ^b	I/C	I/C	I/a/A	I/a/A	I/a/A	I/a/A
	≥5 to <10, or high-risk (see Table 4)	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
	Class ^a /Level ^b	I/a/A	I/a/A	I/a/A	I/A	I/A	I/A
	≥10, or at very-high risk due to a risk condition (see Table 4)	Lifestyle advice	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
	Class ^a /Level ^b	I/a/B	I/a/A	I/A	I/A	I/A	I/A
Secondary prevention	Very-high-risk	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention			
	Class ^a /Level ^b	I/a/A	I/A	I/A	I/A	I/A	I/A

CV = cardiovascular; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; SCORE = Systematic Coronary Risk Estimation.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

© ESC 2019

Anexo III - Algoritmo de implementação de terapêutica farmacológica para reduzir o c-LDL e os objetivos terapêuticos a atingir consoante o risco cardiovascular estimado (2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal*. 41, 111-188, 2020).

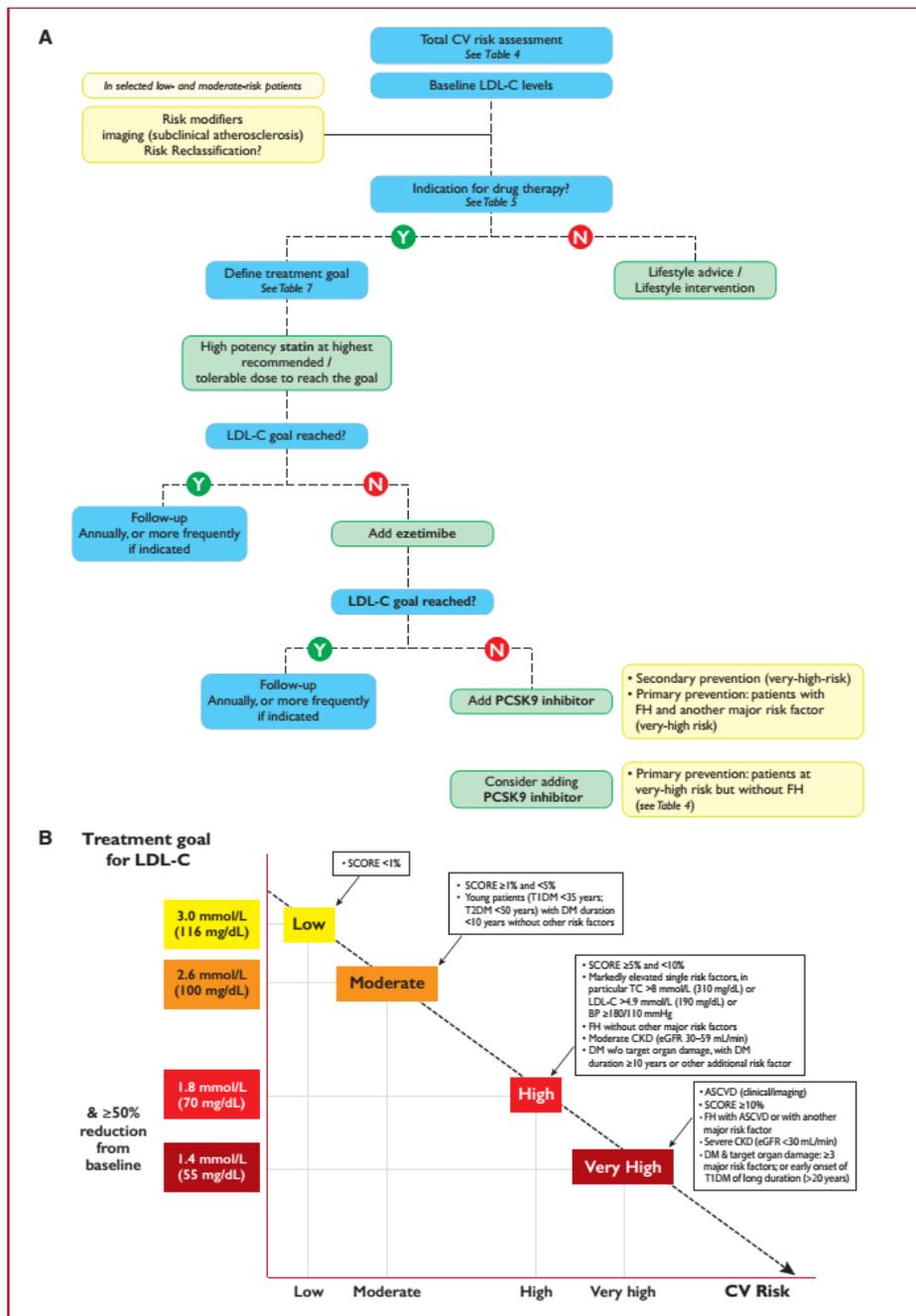


Figure 4 (A) Treatment algorithm for pharmacological low-density lipoprotein cholesterol lowering. (B) Treatment goals for low-density lipoprotein cholesterol across categories of total cardiovascular disease risk. ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease; BP = blood pressure; CKD = chronic kidney disease; CV = cardiovascular; DM = diabetes mellitus; eGFR = estimated glomerular filtration rate; FH = familial hypercholesterolaemia; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; SCORE = Systematic Coronary Risk Estimation; T1DM = type 1 DM; T2DM = type 2 DM; TC = total cholesterol.

Anexo IV - Recomendações para a monitorização da CK e tratamento de sintomas musculares em pacientes com terapêutica hipolipemiante (2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal*. 41, 111-188, 2020).

Be alert regarding myopathy and CK elevation in patients at risk, such as: elderly patients, those on concomitant interfering therapy, multiple medications, liver or renal disease, or athletes.

What if CK becomes elevated in a person taking lipid-lowering drugs?

Re-evaluate indication for statin treatment.

If $\geq 4 \times$ ULN:

- If CK $>10 \times$ ULN: stop treatment, check renal function, and monitor CK every 2 weeks.
- If CK $<10 \times$ ULN: if no symptoms, continue lipid-lowering therapy while monitoring CK between 2 and 6 weeks.
- If CK $<10 \times$ ULN: if symptoms present, stop statin and monitor normalization of CK, before rechallenge with a lower statin dose.
- Consider the possibility of transient CK elevation for other reasons such as exertion.
- Consider myopathy if CK remains elevated.
- Consider combination therapy or an alternative drug.

If $<4 \times$ ULN:

- If no muscle symptoms, continue statin (patient should be alerted to report symptoms; check CK).
- If muscle symptoms, monitor symptoms and CK regularly.
- If symptoms persist, stop statin and re-evaluate symptoms after 6 weeks; re-evaluate indication for statin treatment.
- Consider rechallenge with the same or another statin.
- Consider low-dose statin, alternate day or once/twice weekly dosing regimen, or combination therapy.

For details on CK elevation and treatment of muscular symptoms during statin treatment see algorithm in [Supplementary Figure 4](#).