

ARTIGO DE REVISÃO

Síndrome de quilomiconemia familiar: uma atualização sobre tratamento farmacológico

Familial chylomicronemia syndrome: an update on pharmacological treatment

RUBENS RAPOSO SANTANA JÚNIOR^{1*} | BRUNO SILVA ANDRADE²

¹Graduando em Medicina, Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Jequié, Bahia, Brasil.

²Departamento de Ciências Biológicas, Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Jequié, Bahia, Brasil.

Histórico:

Recebido em 05/05/2023

Revisado em 02/06/2023

Aceito em: 28/07/2023

Publicado em 29/07/2023

Palavras-chave

Quilomiconemia
Hipertrigliceridemia
Pancreatite aguda
Tratamento

Keywords

Chylomicronemia
Hypertriglyceridemia
Acute pancreatitis
Treatment

Resumo. A síndrome de quilomiconemia familiar (SQF) é uma dislipidemia rara que decorre da mutação do gene decodificador da lipoproteína lipase - LPL (8p22) ou dos seus reguladores. Isso faz com que quilomícrons se aglutinem na circulação, causando hipertrigliceridemia (HTG) grave e episódios recorrentes de pancreatite aguda, além de outros sintomas. O manejo da doença envolve muitos desafios, pois no momento não existe um protocolo de tratamento disponível que seja eficiente no seu manejo clínico, restando aos seus portadores uma dieta restritiva na ingestão de gordura e controle severo dos hábitos de vida, o que, geralmente, se mostra ineficiente, comprometendo a qualidade de vida desses indivíduos. Nesse sentido, esse estudo teve como objetivos verificar na literatura a eficiência terapêutica dos tratamentos farmacológicos disponíveis para a SQF, além de analisar os potenciais fármacos que estão sendo desenvolvidos e testados para essa finalidade. Para isso, essa revisão integrativa da literatura utilizou a base de dados Scopus para buscar artigos por meio de uma estratégia de busca contendo palavras-chave previamente estabelecidas. Os artigos encontrados foram submetidos aos critérios de inclusão e exclusão e os estudos selecionados foram analisados de acordo com variáveis epidemiológica, biológicas e clínicas. Neste estudo foi observado que os fibratos são os medicamentos mais utilizados para SQF, porém foi verificado que esses fármacos apresentam uma resposta terapêutica ineficiente nos portadores dessa síndrome. Além disso, três fármacos em fases de testes foram apontados como potenciais medicamentos para a SQF: volanesorsen, lomitapida e o pemafrato, sendo que dentre eles, o volanesorsen apresentou os resultados mais promissores. Entretanto, apesar dos bons resultados, alguns desses fármacos carecem de mais testes e dados para atestar sua eficiência e segurança e se tornarem uma realidade. Nesse sentido, existe uma lacuna que precisa ser preenchida visando garantir uma melhora na qualidade de vida desses indivíduos.

Abstract. Familial chylomicronemia syndrome (FCS) is a rare dyslipidemia that results from mutation of the lipoprotein lipase - LPL (8p22) decoding gene or its regulators. This causes chylomicrons to clump together in the circulation, causing severe hypertriglyceridemia (HTG) and recurrent episodes of acute pancreatitis, in addition to other symptoms. The management of the disease involves many challenges, because at the moment there is no treatment protocol available that is efficient in its clinical management, leaving its carriers with a restrictive diet in the intake of fat and strict control of lifestyle habits, which, generally, proves to be inefficient, compromising the quality of life of these individuals. In this sense, this study aimed to verify in the literature the therapeutic efficiency of pharmacological treatments available for FCS, in addition to analyzing potential drugs that are being developed and tested for this purpose. For this, this integrative literature review used the Scopus database to search for articles through a search strategy containing previously established keywords. The articles found were submitted to inclusion and exclusion criteria and the selected studies were analyzed according to epidemiological, biological and clinical variables. In this study, it was observed that fibrates are the most used drugs for FCS, but it was verified that these drugs have an inefficient therapeutic response in patients with this syndrome. In addition, three drugs in the testing phase were identified as potential drugs for FCS: volanesorsen, lomitapide and pemafibrate. Among them, volanesorsen presented the most promising results. However, despite the good results, some of these drugs need more tests and data to attest their efficiency and safety and become a reality. In this sense, there is a gap that needs to be filled in order to guarantee an improvement in the quality of life of these individuals.

Introdução

A síndrome de quilomiconemia (SQ) se caracteriza pela aglutinação de quilomícrons no plasma sanguíneo, mesmo após períodos prolongados de jejum, ocasionando hipertrigliceridemia (HTG) moderada a grave. A maioria dos casos da síndrome se manifestam na forma poligênica, denominada síndrome de quilomiconemia multifatorial (SQM), onde há uma tendência genética que é agravada por vários fatores, dentre eles alimentação, medicamentos, obesidade e consumo de bebida alcoólica¹.

Quilomícrons são grandes partículas compostas por lipoproteínas ricas em triglicerídeos (TG) que são formadas na parede intestinal após as refeições. Elas são eliminadas da circulação pela ação da lipoproteína lipase (LPL), responsável por quebrar os TG por meio de hidrólise. Quando há falha nesse mecanismo pelo comprometimento da função da LPL, ocorre o acúmulo de quilomícrons ricos em TG na circulação².

Diferente da SQM, a síndrome de quilomiconemia familiar (SQF) é uma forma monogênica, de herança autossômica recessiva e mais rara da doença, tendo prevalência de 1:1.000.000. A maioria dos casos ocorrem devido a mutação no gene da LPL (8p22), mas mutações em outros genes reguladores da LPL podem estar relacionadas, incluindo os da Apolipoproteína C2 (apoC2), Apolipoproteína A5 (apoA5), Fator de maturação da lipase I (LMF-1) e proteína 1 de ligação à lipoproteína de alta densidade ancorada ao glicosilfosfatidilinositol (GPIHBP1)³.

Clinicamente a SQF pode se manifestar cedo na vida, com o aparecimento de alguns sintomas na infância. A síndrome se caracteriza pela presença de HTG grave, com valores acima de 1.000mg/dL, episódios recorrentes de pancreatite aguda que, em muitos casos, requerem internação e tem risco de mortalidade associado. Além disso, a pancreatite aguda pode evoluir para a cronificação com o tempo e deteriorar as funções exócrinas e endócrina do pâncreas. Outros sintomas que podem estar presentes são dores abdominais, xantomas eruptivos, lipemia retiniana, náusea, confusão mental e hepatoesplenomegalia⁴.

O manejo da SQF é um desafio tanto para os profissionais, quanto para os portadores da síndrome. Isso se inicia na dificuldade do diagnóstico, pois apesar da sintomatologia geralmente se iniciar na infância, o diagnóstico costuma ser dado tardiamente. Devido ao desconhecimento da doença, variabilidade de manifestações genéticas, e sintomas inespecíficos, a SQF pode ser confundida com outras dislipidemias e outras condições metabólicas, o que leva seus portadores a passarem anos sem o direcionamento adequado⁵.

Além disso, outra grande dificuldade enfrentada por esses indivíduos é o controle da HTG, uma vez que os fármacos redutores de TG tradicionalmente usados, como fibratos e niacina, diferente do que ocorre na SQM, não tem uma resposta eficiente nesses indivíduos.

Dessa forma, a única maneira de controle dos níveis de TG é uma dieta extremamente restritiva na ingestão de gorduras, sendo recomendado cerca de 8% a 10% da ingestão total de calorias diárias desse nutriente, em conjunto com abstinência de bebidas alcoólicas. Esse controle no estilo de vida a longo prazo acaba tendo baixa aderência, e em muitos casos, não é suficiente para um manejo clínico satisfatório, o que faz essa estratégia não ser muito eficiente⁶.

Visto que, até o momento, não existe um fármaco redutor de TG amplamente aprovado que gere uma resposta terapêutica segura nos portadores da SQF, e considerando os riscos aos quais esses indivíduos estão expostos de episódios recorrentes de pancreatite aguda e todas as complicações associadas, além de limitações no estilo de vida, como uma dieta severamente restritiva, se faz necessário a busca de um tratamento que melhore a qualidade de vida desses indivíduos. Nesse sentido, existem alguns fármacos em desenvolvimento para suprir essa demanda, mas a maioria está em fase de testes⁷.

Nessa perspectiva, esse estudo teve como objetivos verificar na literatura a eficiência terapêutica dos tratamentos farmacológicos disponíveis para a SQF, além de analisar os potenciais fármacos que estão sendo desenvolvidos e testados para essa finalidade.

Materiais e Métodos

Esta revisão integrativa teve como base metodológica o protocolo pesquisa (PRISMA-P) 2015 que consiste em quatro etapas: planejamento, execução, seleção e sumarização dos dados. E a seguinte questão norteadora foi elaborada para desenvolvimento desta revisão: Qual é o tratamento farmacológico mais eficiente para a síndrome de quilomiconemia familiar?

Na etapa de planejamento foram descritos no protocolo de pesquisa os objetivos, pergunta norteadora, palavras-chave de busca, fontes de dados da pesquisa, procedimentos para a seleção inicial e final dos dados empíricos (presentes nos estudos primários), critérios de inclusão e exclusão, estratégias de extração dos dados e definições das análises e formas de demonstrações dos resultados.

O processo de execução da metodologia foi conduzido através de buscas por publicações na base de dados Scopus. As buscas foram realizadas utilizando as seguintes palavras-chave: "Chylomicronemia syndrome", "dyslipidemia", "hypertriglyceridemia", "treatment", "therapies", "drugs", "adverse effects", "colaterall effects". As palavras-chave foram combinadas com buscadores específicos para a formulação de strings (expressões de busca) de acordo com a base de dados Scopus. As buscas foram automatizadas para, inicialmente, recrutar artigos em inglês, português e espanhol revisados por pares, e que apresentaram nos seus resumos, títulos e palavras-chaves os termos previamente estabelecidos nas strings de busca, compreendidos no período entre 2017 e 2022.

As variáveis do estudo foram epidemiológicas e incluem incidência e prevalência de doenças e comorbidades. Além dessas, algumas variáveis clínicas, como fatores genéticos, sinais e sintomas clínicos, gravidade de sintomas, tratamento utilizado, tempo de tratamento, resposta ao tratamento foram inclusas.

Após a pesquisa na base de dados, as referências adquiridas foram importadas em formato Bibtex para o software StArt (Estado da Arte através da Revisão Sistemática) v. 3.3 Beta 03, desenvolvido pela Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), (http://lapes.dc.ufscar.br/tools/start_tool).

A partir da organização das referências no software, foram removidas as duplicações e realizada a etapa de seleção inicial dos artigos com base na análise dos títulos, abstracts e keywords. Nesta etapa, foram aplicados os critérios de inclusão (responder à questão norteadora da pesquisa, ter sido publicado entre 2017 e 2022) e exclusão (monografias, capítulos de livros, revisões de literatura e dissertações).

Na fase de sumarização e interpretação, os dados obtidos em todos os artigos selecionados nas etapas anteriores foram processados e analisados. Esses dados foram coletados nas seções Materiais e Métodos, Resultados e Discussão dos artigos, e corresponderam às diversas informações pertinentes aos objetivos.

Devido a essa pesquisa utilizar apenas informações presentes em bases de dados, não foi necessária a submissão do trabalho ao comitê de ética e pesquisa.

Resultados e Discussão

Os resultados desta revisão decorreram da identificação de 260 trabalhos, dos quais 155 foram excluídos antes da seleção, 50 por estarem duplicados e 105 por outros motivos, como não atenderem os critérios de inclusão de data de publicação e idioma.

Dos 105 restantes, 67 foram excluídos pela leitura dos títulos e resumos, restando 38 artigos para elegibilidade. Destes, 30 foram eliminados por não responderem à questão norteadora da pesquisa, restando apenas oito artigos para compor a amostra. Na Figura 1 e Tabela 1, há, respectivamente, a representação do processo de seleção dos estudos por meio de um fluxograma e uma amostra da pesquisa.

Com a análise dos dados foi possível determinar o panorama atual dos tratamentos farmacológicos atualmente disponíveis e os novos fármacos que estão em fase de testes para tratar os portadores da SQF. Dessa forma, verificou-se um cenário bastante desafiador, onde os problemas desses indivíduos estão muito além da eficiência, disponibilidade e desenvolvimento de fármacos, mas envolve desde o diagnóstico até mudanças drásticas no estilo de vida.

Uma dificuldade constantemente relatada para uma conduta de tratamento mais adequada consiste na complexidade do diagnóstico da SQF. A síndrome pode decorrer da mutação de vários genes, o que requer estudos genéticos complexos, geralmente encontrados apenas em centros especializados. Então, muitas vezes, o diagnóstico é dado erroneamente ou é inconclusivo e os pacientes podem passar anos sem um diagnóstico definitivo e a devida conduta para a doença⁸.

Nos oito artigos selecionados, foi possível identificar os tratamentos atuais para a SQF e a resposta terapêutica dessa farmacoterapia em alguns cenários. Foi identificado que os fibratos são a classe de medicamentos mais utilizadas, visto que foi a classe mais presentes nos estudos avaliados nesta revisão. Três novos fármacos que estão em fases de testes foram apontados como potenciais drogas redutoras de TG. A lomitapida, abordada em um estudo⁹. O pemafibrato, reportado em um estudo¹⁰. E o volanesorsen, abordado em quatro estudos^{7,11,12,13}.

Figura 1. Fluxograma da revisão integrativa

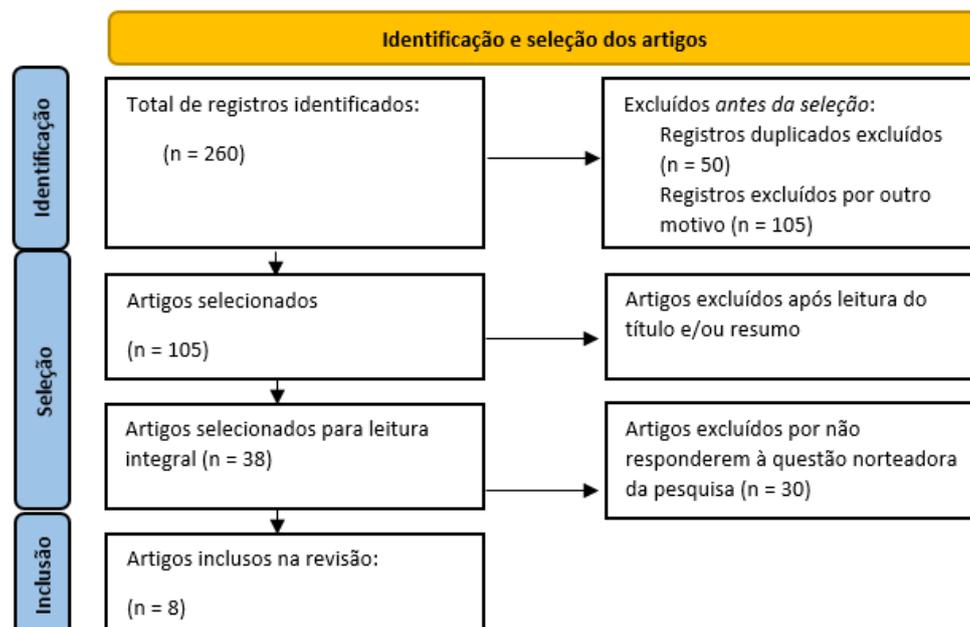


Tabela 2. Artigos selecionados para a revisão integrativa.

| TÍTULO | AUTOR/ANO | MÉTODO | CONCLUSÕES |
|---|-------------------------|----------------------------------|---|
| Characterizing familial chylomicronemia syndrome: Baseline data of the APPROACH study | Blom, et al./2018 | Estudo transversal retrospectivo | Nossos dados enfatizam a persistência de HTG grave dos pacientes com FCS, apesar das dietas restritivas com baixo teor de gordura e do uso frequente de terapias hipolipêmicas existentes. |
| Dissection of Clinical and Gene Expression Signatures of Familial versus Multifactorial Chylomicronemia | Tremblay, et al./2020 | Estudo de caso controle | O perfil clínico e de expressão gênica pode levar à identificação de alvos potenciais para o desenvolvimento de novos tratamentos, pois os atuais são ineficientes para portadores de SQF. |
| Effectiveness and safety of lomitapide in a patient with familial chylomicronemia syndrome | Cefalu, et al. /2021 | Relato de caso | A lomitapida foi efetiva no tratamento da hipertrigliceridemia, mas sua repercussão hepática deve ser melhor elucidada. |
| Familial chylomicronemia syndrome due to a heterozygous deletion of the chromosome 8 treated with the apoCIII inhibitor volanesorsen | Tunnemann, et al./ 2021 | Relato de caso | O volanesorsen reduz potentemente os TG em pacientes com deleção monogenética heterozigótica do gene da LPL. O acompanhamento mostrará o efeito nos episódios recorrentes de pancreatite. |
| Marked effects of novel selective peroxisome proliferator-activated receptor α modulator, pemafibrate in severe hypertriglyceridemia: preliminary report | Iitake et al. 2020 | Série de casos | O pemafibrato demonstrou potencial eficácia e segurança para HTG grave, o que pode contribuir para a prevenção da pancreatite aguda. |
| Significant Quality of Life Improvement Observed in a Patient With FCS Associated With a Marked Reduction in Triglycerides | Gouni-Berthold. 2019 | Relato de caso | A redução substancial nos TG com o tratamento com volanesorsen parece estar associada a melhorias notáveis nos sintomas clínicos, bem como na qualidade de vida observada, em um paciente com SQF. |
| The effect of volanesorsen treatment on the burden associated with familial chylomicronemia syndrome: the results of the ReFOCUS study | Arca et al. 2019 | Estudo transversal retrospectivo | O tratamento com volanesorsen tem o potencial de reduzir os sintomas da doença em pacientes com FCS por meio da modulação de vários domínios de sintomas relatados. |
| Volanesorsen: A New Era in the Treatment of Severe Hypertriglyceridemia | Kolovou et al. 2022 | Relato de caso | Volanesorsen pode ser considerado no tratamento de pacientes com SQF para diminuir seus níveis elevados de TG e apoC3, prevenir a recorrência de pancreatite aguda e melhorar seus sintomas, facilitando assim sua vida profissional, social e pessoal. |

FIBRATOS

Os fibratos são moduladores do receptor ativador do proliferador de peroxissoma (PPAR α) e agem inibindo a expressão de apoC3 e a síntese hepática das partículas de VLDL ricas em triglicerídeos, no entanto, eles não têm impacto no nível dos quilomícrons sintetizados no intestino. Os fibratos também aumentam a lipólise mediada por LPL reduzindo os níveis de apoC3, que é um inibidor da atividade de LPL³.

Com a análise dos dados obtidos ficou evidente que os fármacos mais utilizados para tratar HTG são os fibratos. Porém, no que diz respeito a SQ, esses fármacos se mostraram mais eficientes para a SQM, não atingindo uma redução de TG satisfatória em portadores da SQF. Nesses indivíduos, mesmo que os fibratos promovam alguma redução nos níveis de TG, a HTG nunca chega a um nível que possa ser considerado clinicamente seguro, ficando com valores de TG > 1.000mg/dL. Dessa forma, mesmo com o tratamento os sintomas persistem, principalmente a pancreatite aguda, o mais preocupante deles por suas complicações e mortalidade associadas. Portanto, os fibratos promovem um tratamento ineficiente e clinicamente não seguro aos portadores de SQF^{5,14}.

Blom et al.⁵ relataram que dos 66 pacientes selecionados para seu estudo, 48,5% dos indivíduos utilizavam fibratos e a taxa média de TG em jejum do grupo todo foi 1985 mg/dL, sendo que o valor mínimo foi 1179 mg/dL. Em outro estudo, Tremblay et al.¹⁴ reportaram que nos grupos de pessoas diagnosticadas com SQF os valores de TG médios foram 1986 mg/dL, sendo o valor mínimo 1374 mg/dL e o tratamento com fibratos apresentou uma redução nos valores de TG menor que 20%. Além disso, os fibratos estão associados a eventos de decréscimo da função renal e aumento das enzimas hepáticas. O fenofibrato mostrou, em estudos, aumentar os níveis de creatinina e diminuir o ritmo de filtração glomerular (RFG) em 25% dos pacientes com uso contínuo e sem doenças renais prévias, além de aumentar os níveis de alanina aminotransferase (ALT) e gama-glutamil transferase (GGT). Entretanto, essas alterações foram reversíveis com a descontinuação do tratamento^{10,15}.

Uma vez que os fármacos disponíveis, como os fibratos, não são efetivos no controle da HTG na SQF, restando para esses pacientes como única indicação terapêutica uma dieta extremamente restritiva no consumo de gorduras e abstinência de álcool, o que acaba tendo baixa aderência a longo prazo. Nesse cenário, onde não existe um protocolo de tratamento ou um fármaco eficiente e seguro, os portadores de SQF seguem vivendo com o impacto na qualidade de vida e expostos a todos os riscos trazidos por essa condição. Nesse sentido, existe uma lacuna que a indústria farmacêutica precisa preencher visando garantir uma melhora na qualidade de vida desses indivíduos^{16,17}.

PEMAFIBRATO

O pema fibrato é um modulador seletivo do receptor ativado por proliferador de peroxissoma (PPAR α) que é aprovado e comercializado apenas no Japão desde 2018. É especulado que o mecanismo de redução dos TG do pema fibrato seja por aumento na síntese e atividade da LPL mediado pelo PPAR α , além de propiciar uma redução na apo C3, promovendo, dessa forma, o catabolismo de quilomícrons, VLDL e seus remanescentes ricos em TG. Além disso, o fármaco que apresenta mecanismos de ações diferentes dos fibratos antigos. Enquanto ambos os fármacos inibem a ação da apoC3 e a formação hepática de partículas de VLDL ricas em triglicerídeos, o pema fibrato ainda age na síntese e secreção de quilomícrons no intestino delgado, o que os fibratos tradicionais não fazem^{3,10}.

Itake et al.¹⁰ relataram três casos de pacientes com histórico de HTG, sendo que um teve diagnósticos de SQF confirmado. Neste estudo, os três pacientes receberam doses diárias de pema fibrato, que variaram de 0,1mg a 0,4mg e após o término do tratamento que durou 300 dias para um paciente e 400 dias para dois pacientes, os três apresentaram uma redução nos níveis de TG de aproximadamente 90%, sendo que a maior redução foi 91,3%. Também foi observado uma redução dos quilomícrons da circulação e aumento do colesterol HDL. A única possível reação adversa associada ao uso do produto foi um episódio isolado de enxaqueca de uma paciente no período menstrual.

Entretanto, apesar dessa droga ter apresentado um bom resultado, chegando a reduzir os níveis de TG em até 91%, essas evidências foram obtidas em apenas um estudo com uma amostra pequena de três pacientes com deficiência parcial da LPL. Dessa forma, mais estudos são necessários para avaliar a eficácia do fármaco e testá-lo em outros cenários, como em pacientes com deficiência total da atividade da LPL. Adicionalmente, o pema fibrato se apresentou seguro nos testes, sem reações adversas notáveis, não apresentando reações adversas comuns aos fibratos tradicionais, como decréscimo da função renal e aumento de enzimas hepáticas¹⁰.

LOMITAPIDA

A lomitapida é um fármaco que atualmente é aprovado para o tratamento de hipercolesterolemia familiar, entretanto, durante seu uso foi observado um efeito redutor de TG, devido ao seu mecanismo de ação dificultar a formação dos quilomícrons. Dessa forma, esse efeito justificou testes desse fármaco em portadores de SQF. O fármaco atua como inibidor microsomal da proteína de transporte dos triglicerídeos e esse mecanismo de inibição prejudica a montagem e secreção de VLDL e quilomícrons⁹.

Além disso, Cefalù et al.⁹ relataram um caso com um homem de 46 anos de idade, portador de SQF tratado com lomitapida durante 26 meses uma redução

média de 67% nos níveis de TG, sendo que o valor mínimo no período foi 420 mg/dL, representando uma redução de 86% e atingido após 4 semanas de tratamento. A reação adversa mais significativa durante o tratamento foi a esteatose hepática que ao final dos 26 meses comprometiam 96% do parênquima hepático, além de fibrose de grau leve. Foi observado também um leve aumento de ALT e AST e sintomas gastrointestinais como diarreia, náuseas e vômitos que foram mais significativos na dose máxima de 40mg/dia e se resolveram com a redução da dose para 30mg/dia.

A redução no nível de TG apresentada pela lomitapida foi considerável. Porém, foi observado no paciente uma esteatose hepática persistente e progressiva durante o tratamento, além de fibrose hepática e sintomas gastrointestinais. Portanto, se faz necessário mais estudos para avaliar melhor a eficiência e a segurança terapêutica da lomitapida no tratamento da SQF, visto que há poucos relatos na literatura do seu uso nesses pacientes¹⁸.

VOLANESORSEN

Volanesorsen é um inibidor antisense de segunda geração da síntese de apoC-III, uma proteína que aumenta os TG do plasma pela inibição da atividade da LPL e por meio de um mecanismo independente da LPL. O volanesorsen se liga ao mRNA do APOC3 hepático e provoca a degradação do mRNA pela ribonuclease endógena RNase H1 inibindo a síntese da apoC-III⁷.

Tünnemann-Tarr et al.¹³ relataram um caso de uma mulher de 52 anos com histórico de HTG grave e pancreatite aguda, diagnosticada com SQF. No estudo ela recebeu doses semanais de volanesorsen e após 3 meses de tratamento os TG foram reduzidos em 90%. Em outro estudo semelhante, Gouni-Berthold¹¹ relatou um caso de uma mulher de 46 anos diagnosticada com SQF que, após receber doses semanais de volanesorsen durante 4 meses, apresentou uma redução nos valores de TG de 94,8%. Kolovou; Kolovou; Katsiki¹² relataram um caso de uma mulher de 21 anos portadora de SQF que após tratamento com volanesorsen, recebendo doses semanais por um ano, apresentou uma redução média dos TG de 80%.

Arca et al.⁷ relataram num estudo transversal retrospectivo com 22 participantes que fizeram, pelo menos, 3 meses de tratamento com volanesorsen que, o grupo que recebeu o fármaco apresentou uma redução dos TG média de 77%, enquanto o grupo que recebeu placebo teve um aumento de 18% nos TG. Dessa forma, o fármaco apresentou uma redução no nível de TG entre 77% e 94,8% nos estudos analisados e durante o tratamento os pacientes apresentaram uma atenuação ou desaparecimento dos sintomas, principalmente os episódios de pancreatite aguda, demonstrando assim uma efetividade do medicamento no manejo clínico da doença. Além disso, o volanesorsen não apresentou nos estudos nenhuma reação adversa que inviabilizasse seu uso.

Na fase de testes apresentou apenas reações de irritação local na pele na primeira aplicação e casos de plaquetopenia leve e transitória, não sendo necessária, na maioria dos casos, a suspensão do tratamento. Entretanto, um dos estudos reportou a necessidade de interromper o tratamento durante duas semanas, devido a paciente ter apresentado plaquetopenia abaixo do limite mínimo (<100.000/ μ L). Após esse período a contagem de plaquetas voltou ao normal e o tratamento seguiu sem mais intercorrências¹².

Por seus resultados consistentes, tolerabilidade e eficiência no manejo clínico da doença, o volanesorsen foi aprovado pela European Medicines Agency (EMA) em 2019 para tratar pacientes com SQF¹⁹. Dessa forma, o fármaco deu um passo importante para suprir a demanda desses indivíduos. Porém, como destacaram Benes, Brandt e Davidson²⁰ é necessário que outros passos sejam dados para que ele possa ser aprovado por outras grandes agências reguladoras e se tornar, assim, disponível globalmente e ser um tratamento viável para os portadores de SQF.

A principal limitação desse estudo foi a quantidade de artigos publicados, principalmente de alguns fármacos novos. Isso se deve a raridade dessa doença, o que dificulta a realização de pesquisas e realização de testes. Dessa maneira, alguns fármacos têm poucos relatos na literatura, o que dificulta a determinação das suas eficiências, efeitos colaterais e segurança clínica.

Conclusão

A SQF acarreta comprometimento na qualidade de vida dos seus portadores em vários níveis, desde o físico ao emocional. Sintomas muito frequentes como dor abdominal, cansaço, confusão mental, episódios recorrentes de pancreatite aguda, e a falta de um tratamento eficiente são alguns dos problemas enfrentados por esses indivíduos. Nesse sentido, foi possível verificar que, atualmente, os fibratos são os fármacos mais utilizados para tratar SQF. Porém, apesar de apresentarem um efeito redutor de TG, essa resposta terapêutica ainda é ineficiente no manejo clínico da doença. Os fármacos volanesorsen, pema-fibrato, lomitapida que se encontram em fases de testes, foram identificados com grande potencial para se tornarem os medicamentos que os portadores de SQF necessitam. Entretanto, apesar de terem sido eficientes na redução dos TG e manejo dos sintomas, eles ainda carecem de mais estudos e testes, além da aprovação nas grandes agências reguladoras do mundo. Portanto, a SQF segue sem um tratamento resolutivo, uma vez que esses fármacos ainda não são uma realidade, mas uma promessa que ainda pode demorar a se cumprir.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Contribuições dos autores: Os autores contribuíram de maneira igualitária na elaboração do manuscrito.

Agradecimentos: À Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia por todo suporte na pesquisa.

Referências

1. Goldberg RB, Chait A. A Comprehensive Update on the Chylomicronemia Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 23 de outubro de 2020;11:593931.
2. Salazar DIM de, Villar-Moya R, Villar-Henríquez M, Murillo-Aranguren MC, Salazar DIM de, Villar-Moya R, et al. Hipertrigliceridemia grave y síndrome de quilomicronemia familiar: una revisión de la literatura reciente. *Revista Colombiana de Cardiología*. junho de 2021;28(3):274–83.
3. Paragh G, Németh Á, Harangi M, Banach M, Fülöp P. Causes, clinical findings and therapeutic options in chylomicronemia syndrome, a special form of hypertriglyceridemia. *Lipids in Health and Disease* [Internet]. 2022 [citado 7 de dezembro de 2022];21. Disponível em : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8832680/>
4. Baass A, Paquette M, Bernard S, Hegele R a. Familial chylomicronemia syndrome: an under-recognized cause of severe hypertriglyceridaemia. *Journal of Internal Medicine*. 2020;287(4):340–8.
5. Blom DJ, O'Dea L, Digenio A, Alexander VJ, Karwatowska-Prokopczuk E, Williams KR, et al. Characterizing familial chylomicronemia syndrome: Baseline data of the APPROACH study. *Journal of Clinical Lipidology*. 1o de setembro de 2018;12(5):1234-1243.e5.
6. D'Erasmus L, Di Costanzo A, Cassandra F, Minicocci I, Polito L, Montali A, et al. Spectrum of Mutations and Long-Term Clinical Outcomes in Genetic Chylomicronemia Syndromes. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. dezembro de 2019;39(12):2531–41.
7. Arca M, Hsieh A, Soran H, Rosenblit P, O'Dea L, Stevenson M. The effect of volanesorsen treatment on the burden associated with familial chylomicronemia syndrome: the results of the ReFOCUS study. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 3 de julho de 2018;16(7):537–46.
8. Falko JM. Familial Chylomicronemia Syndrome: A Clinical Guide for Endocrinologists. *Endocrine Practice*. agosto de 2018;24(8):756–63.
9. Cefalù AB, Giammanco A, Noto D, Spina R, Cabibi D, Barbagallo CM, et al. Effectiveness and safety of lomitapide in a patient with familial chylomicronemia syndrome. *Endocrine*. fevereiro de 2021;71(2):344–50.
10. Iitake C, Masuda D, Koseki M, Yamashita S. Marked effects of novel selective peroxisome proliferator-activated receptor α modulator, pemafibrate in severe hypertriglyceridemia: preliminary report. *Cardiovasc Diabetol*. 27 de novembro de 2020;19:201.
11. Gouni-Berthold I. Significant Quality of Life Improvement Observed in a Patient With FCS Associated With a Marked Reduction in Triglycerides. *J Endocr Soc*. 23 de dezembro de 2019;4(2):bvz035.
12. Kolovou G, Kolovou V, Katsiki N. Volanesorsen: A New Era in the Treatment of Severe Hypertriglyceridemia. *J Clin Med*. 13 de fevereiro de 2022;11(4):982.
13. Tünnemann-Tarr A, Scharnagl H, Katzmann JL, Stürzebecher P, Laufs U. Familial chylomicronemia syndrome due to a heterozygous deletion of the chromosome 8 treated with the apoCIII inhibitor volanesorsen. *Medicine (Baltimore)*. 22 de outubro de 2021;100(42):e27573.
14. Tremblay K, Gaudet D, Khoury E, Brisson D. Dissection of Clinical and Gene Expression Signatures of Familial versus Multifactorial Chylomicronemia. *J Endocr Soc*. 15 de maio de 2020;4(6):bvaa056.
15. Emami F, Hariri A, Matinfar M, Nematbakhsh M. Fenofibrate-induced renal dysfunction, yes or no? *J Res Med Sci*. 13 de abril de 2020;25:39.
16. Esan O, Wierzbicki AS. Volanesorsen in the Treatment of Familial Chylomicronemia Syndrome or Hypertriglyceridaemia: Design, Development and Place in Therapy. *Drug Des Devel Ther*. 6 de julho de 2020;14:2623–36.
17. Chaudhry R, Viljoen A, Wierzbicki AS. Pharmacological treatment options for severe hypertriglyceridemia and familial chylomicronemia syndrome. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 3 de junho de 2018;11(6):589–98.
18. D'Erasmus L, Bini S, Arca M. Rare Treatments for Rare Dyslipidemias: New Perspectives in the Treatment of Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH) and Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS). *Curr Atheroscler Rep*. 2021;23(11):65.
19. Paik J, Duggan S. Volanesorsen: First Global Approval. *Drugs*. agosto de 2019;79(12):1349–54.
20. Benes LB, Brandt EJ, Davidson MH. Advances in diagnosis and potential therapeutic options for familial chylomicronemia syndrome. *Expert Opinion on Orphan Drugs*. fevereiro de 2018;6(2):141–9.