



Sérgio Miguel da Silva Vaz

Fitoterapia no Controlo das Dislipidémias

Monografia realizada no âmbito da unidade de Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Maria José Gonçalves e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Sérgio Miguel da Silva Vaz

Fitoterapia no Controlo das Dislipidémias

Monografia realizada no âmbito da unidade de Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas,
orientada pela Professora Doutora Maria José Gonçalves e apresentada à Faculdade de
Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Sérgio Miguel da Silva Vaz, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2009027637, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 15 de julho de 2016.

(Sérgio Vaz)

A tutora:

(Prof. Dr^a. Maria José Gonçalves)

O aluno:

(Sérgio Miguel da Silva Vaz)

Agradecimentos

No momento em que chega ao fim todo o percurso académico, torna-se importante agradecer às pessoas que tornaram todo este tempo, uma viagem fantástica e acima de tudo a tornaram possível.

Assim, em primeiro lugar, agradecer àqueles que muitas vezes foram postos em segundo plano, mas que acima de tudo, foram os principais motores para que tudo isto fosse possível. Aos meus pais e irmão, mesmo sendo pouco, por todos os sacrifícios, quero deixar um grande obrigado.

À minha orientadora, Prof. Dra. Maria José Gonçalves por toda a ajuda e orientação na realização deste trabalho.

À Phartuna – Tuna de Farmácia de Coimbra, muitas vezes responsável por muitas noites mal dormidas, agradecer pela família que encontrei nestes anos e que muitas vezes foi o meu suporte em momentos mais difíceis.

Quero agradecer também a pessoas singulares pela marca que deixaram na minha vida estes anos. À Cuca, Bompastor e Rafa, pelos grandes momentos que passamos juntos. À Meda e Filipe e Rita Teixeira, pelo grande suporte que foram este ano. Ao Nuno, um grande amigo de longa data e que sempre me acompanhou, neste que foi o meu percurso por Coimbra.

A todos os outros, que de alguma forma marcaram a minha vida, também agradeço todos os ensinamentos.

Agradecer por fim a Coimbra, à Universidade e a tudo o que ela me ensinou nestes maravilhosos anos que aqui passei.

“Amo-te com a força de quem não te quer ver partir!”

QF'16

Índice

Introdução	1
1- Dislipidémias	2
1.1- Classificação das Dislipidémias.....	2
1.2- Causas das Dislipidémias	3
1.2.1- Excessiva produção hepática de VLDL.....	3
1.2.2- Lipólise de Triglicéridos ricos em lipoproteínas pela Lipoproteína-lipase	3
1.2.3- Deficiente <i>uptake</i> de Apo-B contendo lipoproteínas mediado por recetor	3
2- Colesterol.....	3
2.1- Síntese Endógena do Colesterol.....	4
3- Abordagens Terapêuticas no Controlo das Dislipidémias	4
3.1- Tratamento Farmacológico.....	5
3.1.1- Inibidores da HMG-CoA redutase: Estatinas.....	5
3.1.2- Fibratos.....	5
3.1.3- Inibidores seletivos da absorção do colesterol: Ezetimiba	6
3.1.4- Resinas permutadoras de iões.....	6
3.1.5- Niacina.....	6
4- Fitoterapia	7
4.1- Levedura de Arroz Vermelho	7
4.1.1- Constituinte Ativo e seu Mecanismo de Ação	8
4.1.2- Evidências Clínicas.....	8
4.1.3- Tolerância da levedura do arroz vermelho vs. Estatinas.....	9
4.2- Alho (<i>Allium sativum L.</i>).....	10
4.2.1- Constituintes Ativos e Mecanismo de Ação	10
4.2.2- Evidências Clínicas.....	11
4.3- Berberina	12
4.3.1- Ação da Berberina no metabolismo lipídico e seu mecanismo de ação	12
4.3.2- Evidências Clínicas.....	13
4.4- <i>Morus alba L.</i>	14
4.4.1- Constituintes e Ação na Regulação Lipídica	14
4.4.2- Evidências Clínicas.....	14
4.5- Goma-de-Guar	15
4.5.1- Mecanismo de Ação	15
4.5.2- Evidências Clínicas.....	16
4.6- Erva-mate (<i>Illex paraguariensis A. St. Hil.</i>)	16
4.6.1- Constituintes ativos e ação no metabolismo lipídico.....	16
4.6.2- Evidências Clínicas.....	17
Considerações Finais.....	19
Bibliografia	20

Siglas e Acrónimos

ATP - Adenosina Trifosfato

CoA - Coenzima A

CPK - Creatinina-fosfocinase

DCV - Doenças Cardiovasculares

ERK - Cinase regulada por sinal extracelular

HDL - Lipoproteínas de Elevada Densidade

HMG-CoA - 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A

IDL - Lipoproteínas de Densidade Intermédia

LDL - Lipoproteínas de Baixa Densidade

LPL - Lipoproteína-lipase

mRNA - RNA mensageiro

TG - Triglicerídeos

TNF- α - Fator de Crescimento Tumoral alfa

VLDL - Lipoproteínas de Densidade Muito Baixa

XZK - Xuezhikang

Resumo

As doenças cardiovasculares são hoje uma preocupação a nível mundial, sendo umas das principais causas de morte em indivíduos com idade inferior a 70 anos em todo o mundo. Sendo as dislipidémias, em particular o aumento do colesterol, um fator de risco para a incidência das doenças cardiovasculares, torna-se importante combater esse aumento. A mudança do estilo de vida dos indivíduos com alterações no perfil lipídico é o primeiro passo para a manutenção da saúde. No entanto, quando o recurso às terapêuticas não farmacológicas não é suficiente, é necessário o recorrer a terapêuticas farmacológicas. Este tipo de abordagem terapêutica tem-se mostrado bastante eficaz no combate às alterações do perfil lipídico. Contudo e como qualquer fármaco, podem ter efeitos secundários que podem condicionar a vida das pessoas. Assim, numa sociedade cada vez mais instruída devido à facilidade de acesso à informação, os doentes procuram alternativas naturais e que possam resolver as suas patologias sem ocorrência de tantos efeitos secundários como o que acontece em algumas terapêuticas farmacológicas. A Fitoterapia toma assim um lugar importante na vida desses doentes, sendo de extrema importância o estudo de certas plantas que possam ajudar no tratamento ou manutenção da saúde. O objetivo deste trabalho é dar a conhecer algumas possibilidades fitoterápicas que podem ter impacto no tratamento das dislipidémias.

Palavras-chave: Fitoterapia, Dislipidémia, Colesterol

Abstract

Cardiovascular diseases are a worldwide concern, being one of the main causes of death in individual under the age of 70 years. Dyslipidemia, in particular the raise of serum cholesterol, a risk factor for incidence of cardiovascular diseases, it is important to counteract this increase. Changing the lifestyle of people who have changes in lipid profile, become the first step to maintain health. Besides that, when non-pharmacological therapeutics isn't enough to control it, the use of pharmacological therapies is needed. This therapeutic approach has proven to be very effective to control changes in lipid profile, however and like any drug could have side effects that can condition people's life. Thus, in an increasingly informed society due to the ease access to information, patients are seeking natural alternatives that can resolve their pathologies without the occurrence of many side effects like what happens in some drug therapies. Phytotherapy thus take an important place in the patient's life, being very important the study of certain herbs that can help in treatment or maintain health. The main objective of this work is to present some herbal alternatives that may have impact in treatment of dyslipidemias.

Introdução

As doenças cardiovasculares (DCV) são hoje uma grande preocupação a nível mundial, sendo a principal causa de morte da população com idade inferior a 70 anos. De acordo com a Organização Mundial de Saúde, são responsáveis por cerca de 17,5 milhões de mortes todos os anos, tendo um impacto na economia da União Europeia de cerca de 196 biliões de euros por ano (Bravo *et al.*, 2014; WHO, 2014). No caso de Portugal, segundo a Direção Geral de Saúde, as taxas de mortes por DCV tem vindo a diminuir, ficando abaixo do 30% no ano de 2013 (Ferreira e Neves, 2015).

As dislipidémias, em particular o aumento do colesterol total, são um fator de risco para as doenças cardiovasculares, sendo responsáveis por cerca de 4,4 milhões de mortes por ano em todo o mundo (Li *et al.*, 2014).

O colesterol, embora seja o principal foco de ação neste tipo de patologias, é uma importante molécula e de caráter essencial a algumas funções vitais do nosso organismo. A manutenção da integridade celular, a produção de hormonas esteroides e ácidos biliares são algumas das funções atribuídas a esta molécula (Zhang, H., Temel e Martel, 2014).

Dados mostram que uma redução de 1.0 mmol/l nas lipoproteínas de baixa densidade (LDL) podem resultar numa diminuição de cerca de 9% na taxa de mortalidade geral e de cerca de 25% nos episódios vasculares, mesmo entre os doentes de baixo risco (Li *et al.*, 2014).

I - Dislipidémias

O termo “dislipidémia” refere-se a uma desordem no perfil lipídico dos indivíduos. São clinicamente caracterizadas pelo aumento dos níveis sanguíneos de colesterol, triglicéridos (TG) ou ambos, acompanhados por uma redução dos níveis de lipoproteínas de elevada densidade (HDL). Grande parte dos doentes que sofrem de dislipidémias possuem, normalmente, uma predisposição genética ou uma contribuição ambiental (estilo de vida, condição médica,...) que está inerente ao desenvolvimento da patologia (Kasper *et al.*, 2015).

A dislipidémia é um dos fatores de risco da aterosclerose, que mais contribui para o aumento das taxas de morte nos países desenvolvidos, incluindo Portugal, uma vez que a deposição de gordura na parede das artérias pode levar à sua obstrução, resultando numa diminuição do fluxo sanguíneo que chega aos órgãos vitais (Dislipidemia, 2016).

I.1 - Classificação das Dislipidémias

As dislipidémias podem ser classificadas em duas categorias, primárias e secundárias. As dislipidémias primárias, tendo uma origem numa predisposição genética, são categorizadas de acordo com o seu fenótipo, e são apresentadas na tabela seguinte (Tab. I):

Tipo	Lipoproteínas Elevadas
I	Quilomicron
IIa	LDL
IIb	LDL + VLDL
III	Lipoproteínas de Densidade Intermédia (IDL)
IV	VLDL
V	VLDL + Quilomicron

Tabela I: Classificação das Dislipidémias Primárias (Wells et al., 2009).

As dislipidémias secundárias podem ter origem na utilização de diversos fármacos que alteram o perfil lipídico (progestinas, diuréticos tiazídicos, glucocorticoides, bloqueadores-beta, isotretinoína, inibidores da protease, ciclosporina, mirtazapina, sirolimus) (Wells *et al.*, 2009).

I.2- Causas das Dislipidémias

Várias são as causas que podem levar à alteração do perfil lipídico dos doentes, no entanto, apenas alguns fatores são responsáveis pela regulação do metabolismo das lipoproteínas, que quando desajustados culminam numa situação de dislipidémias.

I.2.1- Excessiva produção hepática de VLDL

A causa mais comum de dislipidémias é devido à produção de grandes quantidades de VLDL pelo fígado. Indivíduos com esta alteração a nível hepático, normalmente possuem níveis elevados de TG em jejum e baixos níveis de HDL, juntamente com valores elevados de LDL. A excessiva produção de VLDL pelas células hepáticas tem origem em vários fatores (obesidade, resistência à insulina, dieta, álcool e predisposição genética) (Kasper *et al.*, 2015).

I.2.2- Lipólise de Triglicéridos ricos em lipoproteínas pela Lipoproteína-lipase

A lipoproteína-lipase (LPL) é a enzima-chave responsável pela hidrólise dos TG presentes em Quilomicron e VLDL. Esta enzima é sintetizada e segregada no espaço extracelular pelos adipócitos, miócitos e cardiomiócitos. Indivíduos com uma diminuição na atividade da lipoproteína-lipase possuem elevados níveis de TG em jejum e baixos níveis de HDL (Kasper *et al.*, 2015).

I.2.3- Deficiente uptake de Apo-B contendo lipoproteínas mediado por recetor

O recetor das LDL é o principal responsável pelo uptake de LDL e partículas remanescentes pelo fígado. Uma desregulação deste recetor leva a que a captação de LDL fique comprometida e este se acumule no sangue (Kasper *et al.*, 2015).

2- Colesterol

O Colesterol é uma molécula essencial para o normal funcionamento do organismo. Está envolvido em funções que vão desde a manutenção da integridade das membranas celulares, envolvimento na sinalização celular, manutenção das bainhas de mielina, precursor dos ácidos biliares e síntese de hormonas esteroides, Vitamina D e Coenzima Q10 (Ried, Toben e Fakler, 2013). Esta molécula pode ter origem na alimentação ou ser produzida endogenamente pelo nosso organismo para utilização própria.

Como forma de atuação nas dislipidémias, e uma vez que não conseguimos controlar a quantidade de colesterol ingerida na alimentação, torna-se importante perceber como é produzido no nosso organismo e em que passos as terapêuticas farmacológicas podem atuar.

2.1- Síntese Endógena do Colesterol

A biossíntese do colesterol no nosso organismo tem origem maioritariamente no fígado e ocorre em 4 passos fundamentais.

- Síntese do Mevalonato a partir do Acetato

Nesta fase do processo de síntese, 2 moléculas de acetil-CoA condensam para formar acetoacetil-CoA que condensa com uma terceira molécula de acetil-CoA para formar HMG-CoA, que é depois reduzido a mevalonato (Nelson e Cox, 2013).

- Conversão do Mevalonato em Isopentil-pirofosfato

Nesta fase, há transferência de 3 grupos fosfato com origem em 3 moléculas de ATP para o mevalonato, para produzir o isopentil-pirofosfato, cuja isomerização leva à formação de dimetilalil-pirofosfato (Nelson e Cox, 2013).

- Conversão do Isopentil-Pirofosfato em Esqualeno

O isopentil-pirofosfato e o dimetilalil-pirofosfato por ação de reações de condensação levam à formação de geranyl-pirofosfato, que conseqüentemente leva à formação de farnesil-pirofosfato. O esqualeno forma-se a partir de 2 moléculas de farnesil-pirofosfato (Nelson e Cox, 2013).

- Conversão do Esqualeno em Colesterol

O esqualeno fica sujeito à ação de duas enzimas que leva à formação do composto cíclico, lanosterol, que é depois convertido em colesterol (Fontes, 2011).

3- Abordagens Terapêuticas no Controlo das Dislipidémias

Muitas são as abordagens que podem ser utilizadas para controlar o perfil lipídico de um indivíduo. Existem assim, duas formas gerais de atuar no controlo das dislipidémias. A primeira opção trata-se do recurso a terapêuticas não farmacológicas. Sendo as dislipidémias um fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovascular, torna-se importante atuar de modo a prevenir o desenvolvimento de complicações a este nível. Assim, torna-se fundamental atuar a nível do estilo de vida do doente, fomentando a atitude consciencializada de um estilo de vida saudável. Segundo a Direção Geral de Saúde a abordagem a ter inclui a (1) adoção de uma dieta variada e equilibrada e pobre em gorduras (totais e saturadas), (2) a prática regular e contínua de exercício físico, (3) o controlo e manutenção do peso normal, (4) a restrição do consumo excessivo de álcool, (5) a diminuição do consumo de sal e (6) a cessação do consumo de tabaco.

Quando o doente, não atinge os objetivos terapêuticos apenas com recurso à terapêutica não farmacológica, justifica-se a introdução de tratamento farmacológico. O tratamento tem assim início com a introdução de estatinas e nos casos mais graves em que os objetivos terapêuticos não são atingidos apenas com a utilização de estatinas pode justificar-se a associação de outras classes farmacológicas tais como a ezetimiba, resinas permutadoras de iões ou niacina (Direcção-Geral da Saúde - Ministério da Saúde, 2015).

3.1- Tratamento Farmacológico

3.1.1- Inibidores da HMG-CoA redutase: Estatinas

As estatinas, inibidores da HMG-CoA redutase, são a primeira opção terapêutica no tratamento das dislipidémias, quando a terapêutica não farmacológica não é suficiente e existe um risco cardiovascular acrescido. Existem vários tipos de estatinas e estas diferem na potência relativa para reduzir o colesterol LDL e no tipo de intensidade de metabolização hepática (Caramona *et al.*, 2013).

Ao inibirem a HMG-CoA redutase, as estatinas interrompem a conversão da HMG-CoA a mevalonato, atuando assim no passo limitante da biossíntese de colesterol endógeno (Wells *et al.*, 2009). A inibição deste passo leva a um aumento da atividade do recetor das LDL circulantes, resultando numa redução dos níveis séricos de LDL dose-dependente (Kasper *et al.*, 2015).

Quando utilizadas em monoterapia, as estatinas são os agentes mais potentes na redução de colesterol total e LDL. Normalmente são bem toleradas pelos doentes, no entanto também possuem alguns efeitos secundários (Wells *et al.*, 2009). De entre os efeitos adversos mais comuns constam dores abdominais, náuseas, obstipação, anorexia, flatulência, dispepsia e astenia, havendo também o risco de miopatias e rabdomiólise embora de rara incidência (Caramona *et al.*, 2013).

3.1.2- Fibratos

Os fibratos são uma classe de fármacos com indicação no tratamento de hipertrigliceridémias e dislipidémias mistas que não respondem às modificações do estilo de vida (Direcção-Geral da Saúde - Ministério da Saúde, 2015).

O seu mecanismo de ação passa pela (1) estimulação da LPL, que se traduz num aumento da hidrólise dos TG, (2) redução da síntese de apoC-III, que leva ao aumento da *clearance* das lipoproteínas remanescentes e (3) promovem a β -oxidação dos ácidos gordos e reduzem a produção de VLDL e TG (Kasper *et al.*, 2015).

A nível de efeitos secundários, os fibratos podem levar a dores abdominais, náuseas, vómitos, mialgias, alterações da função hepática e dos parâmetros hematológicos (Caramona *et al.*, 2013).

3.1.3- Inibidores seletivos da absorção do colesterol: Ezetimiba

Este tipo de fármacos tem a capacidade inibir a absorção do colesterol, com origem biliar, bem como os de origem na alimentação, sem interferir com a absorção de ácidos gordos e vitaminas lipossolúveis (Caramona *et al.*, 2013).

A Ezetimiba está assim indicada como coadjuvante no tratamento com estatinas, quando a hipercolesterolemia não é controlada apenas com estas, ou em monoterapia quando as estatinas estão contraindicadas ou não são toleradas (Direcção-Geral da Saúde - Ministério da Saúde, 2015). Quando usada em monoterapia, a Ezetimiba tem a capacidade de provocar uma redução de cerca de 18% no teor lipídico de LDL, enquanto em combinação esta tem a capacidade de aumentar a redução de LDL em 12-20% (Wells *et al.*, 2009).

3.1.4- Resinas permutadoras de iões

As resinas permutadoras de iões atuam prendendo os ácidos biliares no lúmen intestinal, interrompendo a sua circulação a nível enterohepático. Com o objetivo de manter as reservas de ácidos biliares, o fígado inicia a produção destes a partir das suas reservas de colesterol. A diminuição das reservas de colesterol hepático resulta num aumento da síntese endógena de colesterol, bem como um aumento da produção do número de recetores de LDL, resultando num aumento do catabolismo das LDL (Kasper *et al.*, 2015; Wells *et al.*, 2009).

Uma vez que este tipo de fármacos não sofre absorção sistémica, são considerados bastante seguros e a terapêutica de primeira linha em crianças e mulheres lactantes e grávidas (Kasper *et al.*, 2015).

Os efeitos secundários mais frequentes englobam obstipação, inchaço, náusea e flatulência. No entanto, estes efeitos podem ser amenizados através da ingestão de fluidos, modificadores da motilidade intestinal e alterações na dieta (Wells *et al.*, 2009).

3.1.5- Niacina

A Niacina ou ácido nicotínico é uma vitamina do complexo B e atua reduzindo a síntese hepática de VLDL, que por sua vez leva a uma redução da síntese de LDL e aumenta a taxa de HDL, diminuindo o seu catabolismo. Inibe também a lipólise no adipócito através do seu efeito no recetor GPR109A. O efeito secundário mais frequente deste fármaco é o rubor cutâneo devido à ativação deste recetor na pele. Pode causar também dispepsia e exacerbar

o refluxo esofágico e úlceras pépticas. Devido aos seus efeitos secundários e à dificuldade no seu uso, é um agente de 3^a linha para o controlo das hipertrigliceridémias severa (Kasper et al., 2015; Wells et al., 2009).

4- Fitoterapia

O conhecimento sobre as plantas tem sempre acompanhado a evolução do homem através dos tempos. Desde as primeiras civilizações que o homem se apercebeu, que para além do seu uso na alimentação, várias plantas possuíam maior ou menor toxicidade e que ao serem experimentadas no combate a algumas patologias revelaram o seu potencial curativo (Cunha, 2006). A fitoterapia é a terapêutica que utiliza substâncias provenientes de plantas, como ingredientes terapêuticos, e inclui a promoção da saúde, prevenção da doença, o diagnóstico e o tratamento, abrangendo o aconselhamento dietético e a orientação sobre estilos de vida (Portaria-207-E/2014, 2014).

Assim, para o tratamento das dislipidémias também surgiram algumas plantas com potencial no tratamento desta patologia. Devido aos efeitos secundários das terapêuticas medicamentosas ou devido à intolerância que os doentes desenvolvem a este tipo de terapêutica, as pessoas procuram cada vez mais alternativas naturais que possam ajudar no controlo da sua patologia. Como tal serão abordadas algumas possibilidades de plantas que podem ser utilizadas na terapêutica das dislipidémias.

4.1- Levedura de Arroz Vermelho

A levedura de arroz vermelho é tradicionalmente produzida a partir do arroz branco que é colocado em água até saturação. Após este processo é depois fermentado com a levedura *Monascus purpureus*, que confere ao grão de arroz uma cor avermelhada (Cunningham, 2011).

Tem sido bastante utilizado em doentes que se opõem a realizar a sua terapêutica com estatinas ou podem ser intolerantes à terapêutica de primeira linha devido a mialgias associadas ao uso deste tipo de fármacos (Burke, 2015).

As estatinas (inibidores da HMG-CoA redutase) são a terapêutica de primeira linha na diminuição dos níveis lipídicos devido à eficácia bem estabelecida na redução da morbidade e mortalidade cardiovascular (Li et al., 2014). No entanto, devido aos efeitos secundários que muitas vezes se fazem sentir, muitos doentes procuram alternativas terapêuticas que ajudem no controlo da hipercolesterolemia (Feuerstein e Bjerke, 2012). Assim, a levedura de arroz vermelho pode ser uma alternativa terapêutica para o tratamento da hiperlipidémia.

A falta de regulamentação a nível dos suplementos alimentares leva em muitos casos a uma falta de qualidade no controlo e a uma grande variedade nos princípios ativos. Por isso em muitas das preparações de levedura de arroz vermelho testadas é possível encontrar citrinina, uma micotoxina que causa falha renal (Burke, 2015).

4.1.1- Constituinte Ativo e seu Mecanismo de Ação

Os constituintes da levedura do arroz vermelho são maioritariamente monacolininas entre outros, que se pensam desempenharem um papel importante no controlo da hiperlipidémia (Li *et al.*, 2014). Cerca de 90% do teor em monacolininas da levedura do arroz vermelho consiste em monacolina K e na sua forma de ácido hidroxilado, monacolina KA. Possui também outros componentes com potencial anti-colesterolémico, tais como esteróis vegetais, isoflavonas e ácidos gordos monoinsaturados (Burke, 2015).

A monacolina K (Figura 1) é uma molécula quimicamente idêntica à lovastatina, um fármaco anti-colesterolémico que atua através do bloqueio da enzima HMG-CoA redutase, necessária à síntese endógena do colesterol. Tal como a lovastatina, a monacolina K atua inibindo a HMG-CoA redutase no fígado (Cunningham, 2011).

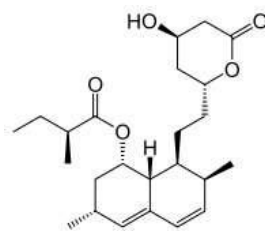


Figura 1: Monacolina K (Burke, 2015).

4.1.2- Evidências Clínicas

Várias são as evidências que têm demonstrado a eficácia da levedura do arroz vermelho no tratamento da hipercolesterolemia moderada.

Um estudo que incluiu 83 adultos saudáveis com hiperlipidémia não tratada, foram divididos em dois grupos para receber 2,4 g por dia de levedura de arroz vermelho ou placebo durante 12 semanas. Ambos os grupos foram também sujeitos a uma dieta cardioprotetora que continha menos 10% de calorias derivadas de gorduras saturadas e menos de 300 g de colesterol por dia. Na 12ª semana de estudo, os níveis de LDL foram consideravelmente diferentes entre os grupos. Quando comparados com os valores com que iniciaram o estudo, os níveis de LDL diminuíram cerca de 22% no grupo tratado com levedura de arroz vermelho e cerca de 5% no grupo placebo (Burke, 2015).

Outro estudo, que utilizou Xuezhikang (XZK), um extrato purificado de levedura de arroz vermelho, com o objetivo de avaliar os seus efeitos, comparados com placebo no

perfil lipídico, bem como a sua tolerância e segurança em doentes com dislipidémia. Os doentes foram divididos em 3 grupos (placebo, 1200 mg XZK e 2400 mg XZK), os quais tinham de tomar 4 capsulas idênticas duas vezes por dia. Quanto à eficácia do tratamento, o estudo mostrou que o tratamento diário com XZK reduziu o colesterol não-HDL em cerca de 24% e cerca de 27% no LDL, comparando com os valores iniciais. Quanto à tolerância e segurança do tratamento, este mostrou perfis semelhantes nos 3 grupos em estudo. XZK demonstrou assim, reduções mais substanciais nos teores de LDL e colesterol total, quando comparado com a uma dose equivalente de lovastatina (1200 mg XZK = 12 mg lovastatina), podendo este fato ser devido a duas razões fundamentais. Em primeiro lugar, a sua biodisponibilidade oral mostra ser superior à lovastatina administrada sozinha, devido à sua dissolução aumentada e diminuição da cristalização da monacolina K no XZK. Em segundo lugar, a presença de outros constituintes com influência no perfil lipídico, leva a uma redução mais efetiva na diminuição do colesterol (Moriarty *et al.*, 2014).

4.1.3- Tolerância da levedura do arroz vermelho vs. Estatinas

Como já foi referido, a frequência como que os efeitos secundários das estatinas, em especial as mialgias, se manifestam em doentes que realizam este tipo de terapêutica, estes acabam por procurar alternativas terapêuticas para controlo da sua patologia.

A levedura de arroz vermelho foi utilizada num estudo que tinha como objetivo avaliar a sua eficácia e tolerância em doentes que desenvolveram mialgias com estatinas. Assim, foram envolvidos doentes que após manifestação de mialgias descontinuaram o tratamento com estatinas e estas deixaram de se manifestar. No final do tratamento (24 semanas), os doentes foram sujeitos a um questionário para avaliar a severidade da dor. Para além de se verificar uma redução nos níveis de colesterol total e de LDL, o estudo mostrou uma diminuição na incidência de mialgias. Assim, pode-se concluir que a levedura de arroz vermelho pode constituir uma excelente alternativa ao tratamento de doentes que desenvolvem intolerâncias às estatinas (Becker *et al.*, 2009).

Apesar dos resultados bastante positivos que a levedura do arroz vermelho tem demonstrado, em todos os estudos realizados, existem também alguns contras na sua utilização. A tabela seguinte (Tabela 2) representa um resumo dos prós e contras no que respeita a utilização deste produto na redução lipídica.

Prós	Contras
<ul style="list-style-type: none"> • Alternativa terapêutica para pacientes intolerantes a estatinas devido a mialgias associadas • Capacidade de redução do LDL de 22-30% • Pode reduzir o risco cardiovascular em doentes com doença coronária. 	<ul style="list-style-type: none"> • Falta de regulação governamental • Variabilidade dos constituintes ativos bastante elevada • Metabólitos secundários potencialmente tóxicos • Falta de informação sobre segurança a longo-prazo • Terapêutica mais dispendiosa do que com estatinas

Tabela 2: Prós e Contras da Utilização da Levedura de Arroz Vermelho (Burke, 2015).

4.2- Alho (*Allium sativum* L.)

O alho para além de uma planta muito utilizada na culinária tem sido muito procurado para uso na medicina tradicional devido às suas propriedades terapêuticas que resultam de uma combinação das várias substâncias que fazem parte da sua constituição (Majewski, 2014).

4.2.1- Constituintes Ativos e Mecanismo de Ação

O alho possui mais de 2000 substância ativas, das quais fazem parte compostos voláteis, compostos organossulfurados, flavonoides e pectinas (Majewski, 2014). O composto mais predominante é a alina, sendo que o seu teor presente no alho vai aumentando com o tempo de armazenamento a temperatura baixa. Quando o alho é processado, a alina é libertada dos seus compartimentos e interage com a enzima alinase (Zeng *et al.*, 2013). Esta interação, leva à hidrólise e condensação do seu intermediário, o ácido alilsulfénico para formar a alicina. (Figura 2) (Majewski, 2014).

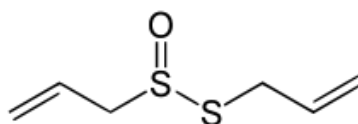


Figura 2: Alicina (Majewski, 2014).

A alicina é um composto tiosulfinato que é responsável pelo cheiro típico e sabor do alho fresco. Em doses baixas, esta possui várias propriedades, tais como redutora do

colesterol e pressão arterial que são fundamentais para o bom funcionamento do sistema cardiovascular (Borlinghaus *et al.*, 2014).

Tal como as estatinas, a alicina possui também a capacidade de inibir a biossíntese do colesterol, através da redução da atividade da HMG-CoA redutase, podendo também ter efeitos na colesterol-hidroxilase e enzimas envolvidas neste processo, como são a esqualeno-monooxigenase e a sintetase do Acetil-CoA. Uma vez que a CoA possui um grupo tiol, pode assumir-se que a alicina reage diretamente com o CoA não acetilado, tendo como consequência uma indisponibilidade para o processo de biossíntese (Zeng *et al.*, 2013).

In vitro, o alho mostrou ter efeitos anti-ateroscleróticos, através da redução da expressão do mRNA da sintetase do óxido nítrico induzível (iNOS) e pela inibição da oxidação do LDL por ação da lactato desidrogenase e pela depleção do glutationa (Majewski, 2014).

4.2.2- Evidências Clínicas

As diversas formas de apresentação do alho têm sido objeto de estudo tanto em modelos animais, como em modelos humanos, com o objetivo de explorar as suas potencialidades na redução do teor lipídico.

De entre as formas mais estudadas, podemos encontrar o óleo essencial do alho, obtido por destilação a vapor, que mostrou ser eficaz na redução dos níveis séricos de colesterol total em coelhos alimentados com base numa dieta à base de colesterol.

O pulverizado do alho, utilizado num ensaio clínico em doentes com hipertensão moderada, numa dose de 600 mg por dia durante 12 semanas, mostrou reduzir os níveis de colesterol total e TG (Zeng *et al.*, 2013).

Um estudo onde foi utilizado Allicor, uma forma farmacêutica à base de alho pulverizado de libertação prolongada, foi realizado com o objetivo de estimar o seu efeito, durante 2 anos, na progressão da aterosclerose na carótida em homens assintomáticos e com evidências de processo aterosclerótico. Os voluntários foram divididos em dois grupos, (1) grupo Allicor tratados com 150 mg duas vezes por dia e (2) grupo Placebo, tratados com dois comprimidos semelhantes aos do grupo Allicor, duas vezes por dia. No que toca aos resultados obtidos, e com foco nos efeitos nos parâmetros lipídicos dos indivíduos, os níveis de colesterol sérico no grupo Allicor, permaneceram estáveis, enquanto que no grupo placebo mostraram um aumento de 4,4% relativamente aos valores de *baseline*. Os níveis de TG e HDL não apresentaram diferenças significativas em ambos os grupos. Contudo, os níveis de LDL mostraram um decréscimo significativo, após as 12 semanas de tratamento, de cerca de 5,2%, contrariando o que se passou no grupo placebo, que mostrou um aumento

de cerca de 9,3%. No que toca às alterações na íntima da artéria carótidas dos voluntários envolvidos no estudo, os resultados obtidos foram bastante díspares. No grupo Allicor, em 32,2% dos sujeitos demonstrou aumento da espessura da artéria, 47,3% mostrou regressão do processo, 8,6% não mostrou alterações significantes e em 11,8% foram observadas diversas alterações, desde aumento da espessura em apenas uma das artérias e diminuição noutra. No grupo Placebo, observou-se progressão em 48,5% dos casos, 30,1% mostraram regressão do processo, 10,6% mantiveram uma situação estável e 6,8% mostraram diversas alterações. Assim, verificamos que no grupo placebo existiu uma progressão espontânea do processo aterosclerótico, ao passo que a terapêutica no grupo Allicor demonstrou um impacto benéfico, contudo esta tendência para diminuição da espessura foi mais notável ao fim do primeiro ano de tratamento (Orekhov *et al.*, 2013).

4.3- Berberina

A berberina é um alcaloide de origem natural, que pode se extraído da raiz e dos rizomas da *Coptis chinensis* Franch. (Hu *et al.*, 2012; Vuddanda *et al.*, 2010) e apesar da sua ampla utilização na medicina tradicional chinesa pelas suas propriedades antimicrobianas e antiprotozoárias, tem mostrado interesse na terapêutica das doenças cardiovasculares e metabolismo (Affuso *et al.*, 2010).

Para além do interesse nestas patologias, possui também benefícios terapêuticos bem estabelecidos no tratamento de infeções gastrointestinais, bem como atividade anti-inflamatória, antineoplásica e no tratamento da diabetes (Hu *et al.*, 2012).

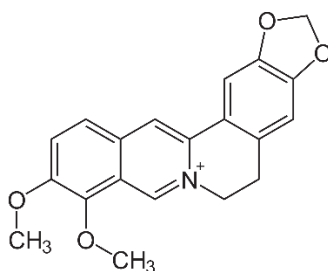


Figura 3: Berberina (Vuddanda *et al.*, 2010).

4.3.1- Ação da Berberina no metabolismo lipídico e seu mecanismo de ação

A berberina mostrou eficácia na redução lipídica comparativamente às estatinas. Nos estudos *in vitro*, utilizando linhas hepatocelulares de carcinoma humano, mostrou um aumento da expressão do gene do recetor das LDL, a um nível pós-transcricional, conseguido através da estabilização do mRNA, por meio da ativação da via extracelular das cinases reguladas por sinal. Clarificando este mecanismo, a estabilização do mRNA do recetor das LDL é mediada pela via de sinalização ERK, através de interações de sequências

cis-reguladoras da região 3' não traduzida no mRNA do recetor das LDL. Este mecanismo difere das estatinas na medida em que é totalmente independente dos níveis de colesterol e não possui qualquer efeito na atividade da HMG-CoA redutase (Affuso *et al.*, 2010).

4.3.2- Evidências Clínicas

Estudos em modelos animais (ratos), que consistiram num tratamento de 12 semanas com berberina, resultaram numa redução significativa de cerca de 34,7% nos níveis de triglicerídeos e de cerca de 9% nos níveis de colesterol total (Hu *et al.*, 2012).

Um estudo foi realizado com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança no tratamento de doentes com diabetes tipo 2 e com dislipidémia sem tratamento prévio, sujeitando os voluntários a um tratamento com berberina (0,5 mg duas vezes por dia) ou placebo. O estudo teve a duração de 3 meses e os resultados demonstraram que as concentrações de colesterol total, triglicerídeos e LDL no grupo tratado reduziram significativamente quando comparadas com as alterações no grupo placebo (Zhang, Y. *et al.*, 2008).

	Grupo Berberina		Grupo Placebo	
	Antes	Depois	Antes	Depois
Colesterol Total	5,31±0,98	4,35±0,96	5,38±0,93	5,28±0,77
LDL	3,23±0,81	2,55±0,77	3,37±0,73	3,24±0,74
TG	2,51±2,04	1,61±1,10	1,97±0,97	2,05±1,26

Tabela 3: Resultados de baseline vs. após 3 meses de tratamento, nos grupos Berberina e Placebo (Zhang, Y. *et al.*, 2008)
Nota: Resultados em mmol/Litro.

Quanto à avaliação da segurança da berberina, não foram reportados efeitos secundários, nem efeitos adversos graves. Apenas foram reportados alguns casos de obstipação em alguns participantes dos dois grupos, sendo que parte deles foram resolvidos sem qualquer alteração na dose de berberina.

Este estudo mostrou assim, que após três meses de tratamento, se conseguiu uma redução de 18% nos níveis séricos de colesterol, 35,9% nos níveis de TG e de 21% nos níveis de LDL. Podemos afirmar assim, que a berberina, mostrou-se mais eficaz na redução dos níveis de TG do que colesterol, mostrando um efeito similar aos Fibratos (Zhang, Y. *et al.*, 2008).

Um segundo estudo, que envolveu sujeitos obesos durante 12 semanas, foi realizado para avaliar a eficácia e segurança da berberina. Assim, foram sujeitos a um tratamento de

500 mg de berberina, três vezes por dia. No final do estudo, não só reduziram os níveis de colesterol total, quando comparados com os valores pré-tratamento (12,2%), como também foi notória a redução nos níveis de triglicéridos (23%). Este estudo avaliou também a influência na redução de marcadores inflamatórios cardiovasculares, no entanto não se notaram alterações significativas a nível da proteína C-reativa (redução de 12,3%) (Hu *et al.*, 2012).

4.4- *Morus alba* L.

A amoreira tem sido amplamente usado na medicina tradicional chinesa, atendendo às suas propriedades antipiréticas, hepatoprotetoras, reguladora da tensão arterial e prevenção de doenças cardiovasculares (Lee *et al.*, 2011). Nos estudos para avaliar a sua influência no perfil lipídico têm sido postos à prova tanto o fruto, como extratos das folhas.

4.4.1- Constituintes e Ação na Regulação Lipídica

Na sua constituição, a amoreira possui vários componentes, tais como flavonoides e polifenóis, em especial a l-desoxinojirimicina, um forte inibidor da glucosidase, que mostrou efeitos hipoglicémicos, redutor dos níveis lipídicos e anti-ateroscleróticos (Aramwit *et al.*, 2013).

No que toca ao seu fruto, este mostrou que o seu extrato aquoso reduz os níveis séricos de TG e colesterol total e aumenta a expressão do gene do recetor das LDL, bem como o seu *uptake* nas células hepáticas (Peng *et al.*, 2011). Mostrou também que possui uma forte atividade antioxidante, devido à elevada concentração de antocianinas, que evitam a oxidação do LDL (Lee *et al.*, 2011). Quanto à utilização das folhas, o seu extrato aquoso, mostrou a capacidade de inibir a ativação do fator nuclear κ B (NF- κ B) induzido pelo TNF- α , bem como a expressão do recetor das LDL responsável pela sua oxidação nas células endoteliais (Aramwit *et al.*, 2013).

4.4.2- Evidências Clínicas

Estudo foi realizado com o objetivo de avaliar o efeito da folha da amoreira no perfil lipídico e na redução dos níveis de proteína C-reativa em doentes com dislipidemia moderada.

A oxidação das LDL é um mecanismo-chave para inflamação e aterogénese e a quantificação da proteína C-reativa, sendo uma proteína de fase aguda da inflamação reflete o processo da mesma.

Este estudo foi realizado durante 12 semanas, onde os doentes estavam sujeitos a uma alteração dos seus hábitos alimentares, bem como a um tratamento de 3 comprimidos, 3

vezes por dia, contendo 280 mg de pulverizado de folha de amoreira. Após as semanas de tratamento, os níveis séricos de TG e LDL reduziram em cerca de 10,6% e 8,2% respetivamente, enquanto os níveis de HDL aumentaram cerca de 6,3%. No que toca à quantificação da proteína C-reativa, todos os doentes obtiveram uma redução gradual nos seus níveis, sendo que no final do estudo 66,67% dos participantes obteve uma redução para valores mais baixos quando comparados com o início do estudo. Assim, este estudo indicou que a terapia com pulverizado da folha da amoreira é mais efetiva do que apenas uma dieta restritiva em doentes com dislipidémia moderada. Este aspeto é demonstrado pela redução significativa dos níveis séricos de TG e LDL bem como na relação colesterol total/HDL (Aramwit *et al.*, 2013).

4.5- Goma-de-Guar

A goma-de-guar é obtida a partir do endosperma das sementes de *Cyamopsis tetragonoloba* (L) Taub., que é cultivada maioritariamente em zonas de clima seco. A sua forma comercializada possui cerca de 86% de mucilagens hidrossolúveis e é constituída por polissacarídeos de elevado peso molecular de galactomananas formadas por uma cadeia linear de D-manose com ligação β -(1-4) e alternadamente com uniões de α -(1-6) de D-galactose (Cunha, 2006; Ríos-Hoyo e Gutiérrez-Salmeán, 2016).

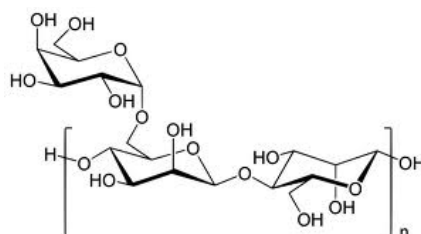


Figura 4: Estrutura química da Goma-de-Guar.

Devido à sua propriedade de fácil hidratação com água, forma uma solução altamente viscosa e tem sido bastante utilizada no tratamento da obstipação e na redução das concentrações séricas de colesterol (Theuwissen e Mensink, 2008).

4.5.1- Mecanismo de Ação

O mecanismo pelo qual a goma-de-guar atua na redução dos níveis de colesterol baseia-se no facto desta aumentar a excreção de ácidos biliares nas fezes, devido à sua capacidade de os aprisionar e evitar a sua absorção no lúmen intestinal, reduzindo a circulação enterohepática, culminando num aumento da conversão hepática dos ácidos biliares e da atividade do recetor das LDL e por sua vez num aumento do catabolismo das LDL (Turner *et al.*, 1990). Os efeitos hipotrigliceridémicos são associados à diminuição da absorção

lipídica proveniente da dieta e à diminuição da atividade da ácido gordo sintetase no fígado (Butt *et al.*, 2007).

4.5.2- Evidências Clínicas

Foi provado por meio de estudos clínicos que a goma-de-guar, utilizada isoladamente pode reduzir os níveis de colesterol total em 10-15% e os níveis de LDL em 9,6%. O efeito nas lipoproteínas do plasma e colesterol em adultos hipercolesterolémicos mostrou que a goma-de-guar induz uma redução no colesterol de 26 ± 10 mg/dl e de 25 ± 9 mg/dl na quantidade de LDL (Butt *et al.*, 2007).

Um estudo foi conduzido com o objetivo de avaliar o efeito de um suplemento de goma-de-guar quando adicionado à alimentação normal, durante 12 semanas. De entre os 14 voluntários do género masculino, nenhum recebeu terapêutica anti-colesterolémica nos 6 meses que antecederam o ensaio. Os voluntários foram divididos em dois grupos, o tratado com 15 g de goma-de-guar e placebo. As preparações foram consumidas em doses de 5mg no início de cada refeição principal. Após 6 semanas de tratamento, a concentração sérica de colesterol no grupo tratado com goma-de-guar já mostrava uma redução bastante superior ao grupo placebo (15,3% do valor inicial). Esta redução deve-se principalmente à alteração nas concentrações de LDL, cuja redução foi de 21,6% ao fim de 6 semanas tratamento e de 14,4% após as 12 semanas. Os valores de HDL não mostraram grande alteração durante o estudo, no entanto a *ratio* LDL/HDL foi reduzido durante o estudo. Quanto à concentração de TG, também não manifestou alterações significativas (Aro *et al.*, 1984).

4.6- Erva-mate (*Illex paraguariensis* A. St. Hil.)

A erva-mate é uma planta com origem nos climas subtropicais e a sua utilização tem vindo a sofrer grande expansão devido às suas propriedades terapêuticas (Bastos *et al.*, 2007). É utilizada sob a forma de infusão preparada com as partes aéreas da planta (Bravo *et al.*, 2014) e tem sido amplamente utilizada na medicina tradicional para o tratamento da artrite, reumatismo e outras doenças inflamatórias, obesidade, hipertensão e distúrbios digestivos. Recentemente, investigadores mostraram em modelos *in vitro* e *in vivo* que também possui ação a nível da oxidação das LDL (Balzan *et al.*, 2013).

4.6.1- Constituintes ativos e ação no metabolismo lipídico

Quanto à sua constituição, a *I. paraguariensis* é uma planta rica em compostos fenólicos e saponinas com potencial influência no perfil lipídico (Morais *et al.*, 2009). Uma análise fitoquímica demonstra que a composição em compostos fenólicos varia entre 7,9 – 9,6% (Balzan *et al.*, 2013), sendo que grande percentagem destes são ácidos clorogénicos. Os

ácidos clorogénicos são potentes antioxidantes e podem atuar como dadores de iões H^+ , atuando assim a nível da oxidação das LDL, reduzindo este fenómeno (Bastos *et al.*, 2007). Outros compostos com atividade na erva-mate são as saponinas triterpénicas, derivadas do ácido ursólico e oleanólico, cuja atividade mostrou interferir no metabolismo do colesterol e atrasar a absorção das gorduras provenientes da dieta, através da inibição da lipase pancreática (Bravo *et al.*, 2014).

4.6.2- Evidências Clínicas

O consumo de infusões de erva-mate por 20 ou 40 dias, por indivíduos normolipidémicos e dislipidémicos saudáveis melhoraram os parâmetros lipídicos, reduzindo os níveis de LDL e colesterol não-HDL (VLDL e IDL), apoB-100, razão LDL/HDL e aumentaram os níveis de HDL. Mostrou também uma redução adicional no colesterol em doentes hipercolesterolémicos que estavam a fazer terapia com estatinas. A apoB-100 também quantificada, uma vez que esta representa o número total de lipoproteínas aterogénicas (Morais *et al.*, 2009). Os resultados são apresentados na tabela seguinte (Tabela 4).

	Normolipidémicos		Dislipidémico		Dislipidémico a tomar estatinas	
	20 Dias	40 Dias	20 Dias	40 Dias	20 Dias	40 Dias
Colesterol total	-	-	- 3,5%	- 4,5%	-	-
LDL	- 8,7%	- 7,3%	- 8,1%	- 8,6%	- 10%	- 13,1%
HDL	-	-	+ 4,4%	-	-	+ 6,2%
LDL/HDL	- 16%	- 10%	-12,1%	- 11,2%	- 9,4%	- 19,9%
Não-HDL	-	-	- 5,4%	- 6,5%	-	-
TG	-	-	-	-	-	-
Apo B-100	-	-	- 6,0%	-	-	-

Tabela 4: Efeito da *I.paraguariensis* no perfil lipídico de sujeitos normolipidémicos e dislipidémicos após 20 e 40 dias de tratamento quando comparados com a baseline (Morais *et al.*, 2009).

NOTA: os valores apresentados por “-“ não apresentaram significado relevante.

Os resultados obtidos em indivíduos normolipidémicos e devido ao seu normal metabolismo lipídico mostram que uma ingestão diária de infusão de erva-mate ajuda na profilaxia da hipercolesterolemia (Morais *et al.*, 2009).

Estudo em ratos sujeitos a uma dieta hipercolesterolémica mostrou que o extrato aquoso de *I. paraguariensis* levou a uma redução significativa nos níveis de colesterol (cerca de 30%) e de TG (cerca de 60,4%), sugerindo que a atividade antioxidante das infusões de erva-mate podem ser responsáveis pela redução dos níveis séricos de colesterol e TG (Bastos *et al.*, 2007).

Considerações Finais

Apesar da grande importância que o colesterol tem no funcionamento do organismo humano, esta molécula pode ter efeitos nefastos quando existe em grande quantidade. As alterações no perfil lipídico dos indivíduos são características das dislipidémias e um grande fator de risco para a incidência de doenças cardiovasculares. Com vista à minimização deste problema de saúde pública, são tidas em conta várias abordagens que por vezes não são bem sucedidas, sendo os efeitos secundários das terapêuticas farmacológicas a primeira causa da falta de aderência à terapêutica por parte dos doentes.

No que toca às alternativas fitoterápicas, torna-se muito importante haver um controlo mais apertado dos produtos que são colocados no mercado sob a forma de suplementos, uma vez que a qualidade dos mesmos pode não ser a melhor. Assim, torna-se fundamental o desenvolvimento de estudos que certifiquem a qualidade, segurança e eficácia destes produtos, para que possam ser utilizados com minimização dos riscos.

Nos dias de hoje, em que a população tem um acesso fácil à informação, os doentes procuram alternativas mais naturais para a resolução das suas patologias, tendo-se assistido a um aumento da procura de produtos de origem natural uma vez que, embora de forma errada se pense que possuem menos efeitos secundários. Muitos dos doentes que recorrem a produtos naturais não comunicam essa informação aos médicos, porque consideram que mesmo que tomado em simultâneo com a medicação prescrita, estes não acarretam riscos para a sua saúde.

Quanto à sua disposição numa farmácia, este tipo de produtos, uma vez que ocupam um local diferente dos outros medicamentos, são de acesso mais fácil, e por isso cabe ao farmacêutico conhecer os produtos e saber aconselha-los da melhor maneira.

Quanto ao papel dos médicos prescritores, estes também devem possuir formação nesse sentido, uma vez que é bastante importante saber identificar doentes que possam estar a tomar suplementos à base de produtos naturais, de modo a aconselhar e evitar problemas maiores, como são a ineficácia dos medicamentos e até mesmo as reações adversas.

As alternativas fitoterápicas aqui apresentadas têm mostrado resultados bastante positivos no que toca à terapêutica e controlo das dislipidémias, no entanto devem ser realizados mais estudos de modo a clarificar aspetos que devem ser tidos em conta na altura da prescrição e aconselhamento destes produtos aos doentes.

Bibliografia

- AFFUSO, F.; MERCURIO, V.; FAZIO, V.; FAZIO, S. - Cardiovascular and metabolic effects of Berberine. **World Journal of Cardiology**. ISSN 1949-8462 , 2(4), 71. doi: 10.4330/wjc.v2.i4.71.
- ARAMWIT, P.; SUPASYNDH, O; SIRITIENTHONG, T.; BANG, N - Mulberry Leaf Reduces Oxidation and C-Reactive Protein Level in Patients with Mild Dyslipidemia. **BioMed Research International**. , 2013, 7.
- ARO, A.; UUSITUPA, M.; VOUTILAINEN, E.; KORHONEN, T. - Effects of guar gum in male subjects with hypercholesterolemia. **American Journal of Clinical Nutrition**. ISSN 00029165 , 39(6), 911–916.
- BALZAN, S.; HERNANDES, A.; REICHERT, C. L.; DONADUZZI, C.; PIRES, V. A.; GASPAROTTO, A.; CARDOZO, E. L.- Lipid-lowering effects of standardized extracts of *Ilex paraguariensis* in high-fat-diet rats. **Fitoterapia**. ISSN 0367326X , 86(1), 115–122. doi: 10.1016/j.fitote.2013.02.008.
- BASTOS, D. H. M.; OLIVEIRA, D. M.; MATSUMOTO, R. L. T.; CARVALHO, P. O.; RIBEIRO, M. L. - Yerba maté: Pharmacological Properties, Research and Biotechnology. **Medicinal and Aromatic Plant Science and Biotechnology**. , 1(1), 37–46.
- BECKER, D. J.; GORDON, R. Y.; HALBERT, S. C.; FRENCH, B.; MORRIS, P. B.; RADER, D. J. - Red Yeast Rice for Dyslipidemia in Statin-Intolerant Patients. **Annals of Internal Medicine**. , 150, 830–839.
- BORLINGHAUS, J.; ALBRECHT, F.; GRUHLKE, M. C. H.; NWACHUKWU, I. D.; SLUSARENKO, A. J. - Allicin: Chemistry and biological properties. **Molecules**. ISSN 14203049 , 19(8), 12591–12618. doi: 10.3390/molecules190812591.
- BRAVO, L.; MATEOS, R.; SARRI, B.; BAEZA, G.; LECUMBERRI, E.; RAMOS, S.; GOYA, L. - Hypocholesterolaemic and antioxidant effects of yerba mate (*Ilex paraguariensis*) in high-cholesterol fed rats. **Fitoterapia**. ISSN 0367326X , 92, 219–229. doi: 10.1016/j.fitote.2013.11.007.
- BURKE, F. M. - Red Yeast Rice for the Treatment of Dyslipidemia. **Current Atherosclerosis Reports**. ISSN 15346242 , 17(4), 6. doi: 10.1007/s11883-015-0495-8.
- BUTT, M. S.; SHAHZADI, N.; SHARIF, M. K.; NASIR, M. - Guar gum: a miracle therapy for hypercholesterolemia, hyperglycemia and obesity. **Critical reviews in food science and nutrition**. ISSN 1040-8398 (Print) , 47(4), 389–396. doi: 10.1080/10408390600846267.
- CARAMONA, M.; ESTEVES, A. P.; GONÇALVES, J.; MACEDO, T.; MENDONÇA, J.;

OSSWALD, W.; PINHEIRO, R. L.; RODRIGUES, A.; SEPODES, B.; TEIXEIRA, A. A.-
Prontuário Terapêutico. INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de
Saúde, IP / Ministério de Saúde ISBN 9789898369116.

CUNHA, A. P. Da - Farmacognosia e Fitoquímica. ISBN 9789723111422.

CUNNINGHAM, E. - Is Red Yeast Rice Safe and Effective for Lowering Serum Cholesterol?
Journal of the American Dietetic Association. ISSN 00028223 , 111(2), 324. doi:
10.1016/j.jada.2010.12.009.

DIRECÇÃO-GERAL DA SAÚDE - MINISTÉRIO DA SAÚDE - Abordagem Terapêutica das
Dislipidemias no Adulto. **Norma Da Direção Geral Da Saúde**. , 1–17.

Dislipidemia - [Em linha] [Consult. 4 jun. 2016]. Disponível em
WWW:URL:<http://www.fpcardiologia.pt/saude-do-coracao/factores-de-risco/dislipidemia/>.

FERREIRA, R. C.; NEVES, R. C. - **Doenças Cérebro-Cardiovasculares em Números
(2015)**

FEUERSTEIN, J. S.; BJERKE, W. S. - Powdered Red Yeast Rice and Plant Stanols and Sterols
to Lower Cholesterol. **Journal of Dietary Supplements**. , 9, 110–115.

FONTES, R. - Metabolismo do colesterol e ácidos biliares. , 1–4.

HU, Y.; EHLI, E. A.; KITTELSRUD, J.; RONAN, P. J.; MUNGER, K.; DOWNEY, T.; BOHLEN,
K.; CALLAHAN, L.; MUNSON, V.; JAHNKE, M.; MARSHALL, L. L.; NELSON, K.;
HUIZENGA, P.; HANSEN, R.; SOUNDY, T. J.; DAVIES, G. E. - Lipid-lowering effect of
berberine in human subjects and rats. **Phytomedicine**. ISSN 09447113 , 19(10), 861–867.
doi: 10.1016/j.phymed.2012.05.009.

KASPER. D.; FAUCI, A.; HAUSER, S.; LONGO, D.; JAMESON, J.; LOSCALZO, J.

- Harrison's Principles of Internal Medicine. (19th. ed.)

LEE, Y. J.; CHOI, D. H.; KIM, E. J.; KIM, H.Y.; KWON, T. O.; KANG, D. G.; LEE, H. S. -
Hypotensive, hypolipidemic, and vascular protective effects of *Morus alba* L. in rats fed an
atherogenic diet. **The American journal of Chinese medicine**. ISSN 0192-415X , 39(1),
39–52. doi: 10.1142/S0192415X11008634.

LI, Y.; JIANG, L.; JIA, Z.; XIN, W.; YANG, S.; YANG, O.; WANG, L. - A meta-analysis of red
yeast rice: An effective and relatively safe alternative approach for dyslipidemia. **PLoS ONE**.
ISSN 19326203 , 9(6), 10. doi: 10.1371/journal.pone.0098611.

MAJEWSKI, M. - Allium sativum: facts and myths regarding human health. **Roczniki Państwowego Zakładu Higieny**. ISSN 0035-7715 , 65(1), 1–8.

MORAIS, E. C. De; STAFANUTI, A.; KLEIN, G. A.; BOAVENTURA, B. C. B.; ANDRADE, F.; WAZLAWIK, E.; DI PIETRO, P. F.; MARASCHINO, M.; SILVA, E. L. Da - Consumption of yerba mate (ilexparaguariensis) improves serum lipid parameters in healthy dyslipidemic subjects and provides an additional LDL-cholesterol reduction in individuals on statin therapy. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**. ISSN 00218561 , 57(18), 8316–8324. doi: 10.1021/jf901660g.

MORIARTY, P. M.; ROTH, E. M.; KARNS, A.; YE, P.; ZHAO, S. P.; LIAO, Y. - Effects of Xuezhikang in patients with dyslipidemia: A multicenter, randomized, placebo-controlled study. **Journal of Clinical Lipidology**. ISSN 18764789 , 8(6), 568–575. doi: 10.1016/j.jacl.2014.09.002.

NELSON, D. L.; COX, M. M. - Lehninger Principles of Biochemistry 6th ed. Book ISBN 0716743396.

OREKHOV, A. N.; SOBENIN, I. A.; KORNEEV, N. V.; KIRICHENKO, T. V.; MYASOEDOVA, V. A.; MELNICHENKO, A. A.; BALCELLS, M.; EDELMAN, E. R.; BOBRY SHEV, Y. V. - Anti-atherosclerotic therapy based on botanicals. **Recent Pat Cardiovasc Drug Discov**. ISSN 2212-3962 (Electronic) , 8(1), 56–66. doi: 10.2174/18722083113079990008.

PENG, C. H.; LIU, L. K.; CHUANG, C. M.; CHYAU, C. C.; HUANG, C. N.; WANG, C. J. - Mulberry water extracts possess an anti-obesity effect and ability to inhibit hepatic lipogenesis and promote lipolysis. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**. ISSN 00218561 , 59(6), 2663–2671. doi: 10.1021/jf1043508.

Portaria-207-E/2014 - **Diário da República nº194/2014**. , (194), 5176–(8)–(9).

RIED, K.; TOBEN, C.; FAKLER, P. - Effect of garlic on serum lipids: An updated meta-analysis. **Nutrition Reviews**. ISSN 00296643 , 71(5), 282–299. doi: 10.1111/nure.12012.

RÍOS-HOYO, A.; GUTIÉRREZ-SALMEÁN, G. - New Dietary Supplements for Obesity: What We Currently Know. **Current obesity reports**. ISSN 2162-4968 , 5(2), 262–70. doi: 10.1007/s13679-016-0214-y.

THEUWISSEN, E.; MENSINK, R. P. - Water-soluble dietary fibers and cardiovascular disease. **Physiology and Behavior**. ISSN 00319384 , 94(2), 285–292. doi:

10.1016/j.physbeh.2008.01.001.

TURNER, P. R.; TUOMILEHTO, J.; HAPPONEN, P.; LA VILLE, A. E.; SHAIKH, M.; LEWIS, B. - Metabolic studies on the hypolipidaemic effect of guar gum. **Atherosclerosis**. ISSN 00219150 , 81(2), 145–150. doi: 10.1016/0021-9150(90)90021-A.

VUDDANDA, P. R.; CHAKRABORRY, S.; SANJAY SINGH - Berberine: a potencial phytochemical with multispectrum therapeutic activities. **Expert Opin. Investig. Drugs.** , 19, 1297 – 1307.

WELLS, B.; DIPIRO, J.; SCHWINGHAMMER, T.; DIPIRO, C. - Pharmacotherapy Handbook. Pharmacotherapy Handbook ISBN 978-0-07-164326-9.

WHO - Global status report on noncommunicable diseases 2014. **World Health**. ISSN 1475-5785 , 176. doi: ISBN 9789241564854.

ZENG, T.; ZHANG, C.; ZHAO, X.; XIE, K. - The roles of garlic on the lipid parameters: a systematic review of the literature. **Critical reviews in food science and nutrition**. ISSN 1549-7852 , 53(3), 215–30. doi: 10.1080/10408398.2010.523148.

ZHANG, H.; TEMEL, R. E.; MARTEL, C. - Cholesterol and lipoprotein metabolism: Early career committee contribution. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**. ISSN 15244636 , 34(9), 1791–1794. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.304267.

ZHANG, Y.; LI, X.; ZOU, D.; LIU, W.; YANG, J.; ZHU, N.; HUO, L.; WANG, M.; HONG, J.; WU, P.; REN, G.; NING, G. - Treatment of type 2 diabetes and dyslipidemia with the natural plant alkaloid berberine. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**. ISSN 0021972X , 93(7), 2559–2565. doi: 10.1210/jc.2007-2404.