



Jorge Manuel Rodrigues Maldonado Teixeira

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Suplementos Alimentares Utilizados em Hipercolesterolemia em Alternativa à Medicação Convencional” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, da Doutora Anália Pinto Lopes e do Professor Doutor Artur Figueirinha e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Julho 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Jorge Manuel Rodrigues Maldonado Teixeira

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Suplementos Alimentares Utilizados em Hipercolesterolemia em Alternativa à Medicação Convencional” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, da Doutora Anália Pinto Lopes e do Professor Doutor Artur Figueirinha e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Julho 2017

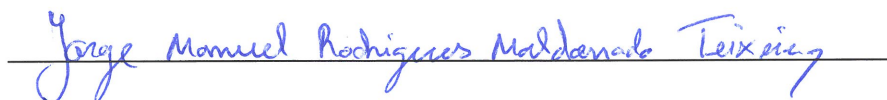


UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Jorge Manuel Rodrigues Maldonado Teixeira, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2008009890, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Produtos Naturais Utilizados em Hipercolesterolemia em Alternativa à Medicação Convencional” 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, 14 de Julho de 2017.



(Jorge Manuel Rodrigues Maldonado Teixeira)

Os meus agradecimentos,

Ao Professor Doutor Artur Figueirinha, pela orientação dada na realização desta monografia

À Professora Doutora Isabel Vitória, por toda a ajuda prestada, por ser uma pessoa tão
extraordinária como é professora

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra pela formação que proporciona aos
seus alunos

À Doutora Anália Pinto Lopes, pela extraordinária formação, ajuda e aconselhamento

A toda a equipa da Farmácia de Verdemilho, onde tive o privilégio de estagiar

Aos meus Pais, por serem as pessoas mais importantes da minha vida, a quem devo tudo o
que sou hoje

Ao meu irmão, por toda a ajuda, pelo companheirismo, pela amizade e por tudo o resto que
não é possível explicar por palavras

Às minhas avós pela sabedoria, pela ajuda, pelo carinho que só elas sabem dar

Ao meu avô, que infelizmente já faleceu, mas que foi a pessoa mais fantástica que conheci

A todos os que contribuíram para que alcançasse esta meta, porque sem a ajuda, apoio e
conselhos de muitos de vocês provavelmente não teria chegado até aqui.

ÍNDICE

PARTE I	5
Introdução	6
Organização da Farmácia	8
Recursos Humanos	9
Análise SWOT	10
Pontos Fortes	11
Pontos Fracos	14
Oportunidades	15
Ameaças	16
Considerações Finais	17
Bibliografia	18
PARTE II	19
Abreviaturas	20
Resumo	21
Abstract	22
1. Introdução	23
2. Colesterol	24
2.1. Funções do colesterol	24
2.2. Síntese e absorção de colesterol	26
2.3. Metabolismo hepático do colesterol	28
2.4. Dislipidémias	30
3. Risco cardiovascular (RCV)	31
3.1. Fatores de risco cardiovascular (RCV)	31
3.2. Avaliação do risco cardiovascular	32
3.3. Hipercolesterolemia como fator de risco cardiovascular	33
4. Tratamento farmacológico das dislipidémias	35
5. Terapêuticas alternativas para redução do colesterol	38
5.1. Enquadramento legal dos suplementos alimentares	38
5.2. Redução dos níveis de colesterol LDL	40
5.3. Aumento dos níveis de HDL	47
5.4. Forma de apresentação dos SA	50
6. Conclusão	51
7. Bibliografia	53

PARTE I

Análise SWOT do estágio realizado em farmácia comunitária.
“Farmácia de Verdemilho”

Orientadora:

Doutora Anália Maria Franco Lourenço Pinto Lopes

Introdução

Chegados ao fim cinco anos de estudo e após serem cumpridas todas as etapas, eis que chega o culminar dos mesmos, com a realização dos Estágio Curricular. Uma das componentes do Estágio Curricular que fez parte da minha formação no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, realizou-se na área de Farmácia Comunitária.

O estágio é, sem dúvida, o local onde nos é possível o contacto com a realidade do mercado de trabalho. É durante o estágio que aprendemos como aplicar os vários conhecimentos que fomos adquirindo ao longo da nossa formação universitária, e ao mesmo tempo, desenvolvemos novas competências bem como uma personalidade profissional. Este, apresenta ainda, uma importante vertente de interação social, pois durante o mesmo, e uma vez que cada doente é um doente, tive a possibilidade de estar perante os mais variados tipos de pessoas e as mais variadas situações o que contribuiu claramente para a minha evolução não só enquanto futuro profissional, mas também enquanto cidadão.

O contacto direto com o público e com as exigências de uma profissão que nos desafia diariamente possibilitam o desfecho de um ciclo que se encerra, e que, simultaneamente, nos prepara para a fase seguinte, uma vez que permite a integração do estudante na realidade do meio em que se insere a farmácia.

O estágio curricular a que se refere este relatório foi o primeiro contacto com a atividade farmacêutica em Farmácia comunitária. No entanto, devido à ajuda fantástica de todos os elementos da equipa da farmácia, a adaptação às funções desempenhadas na farmácia foi muito mais fácil do que estaria inicialmente à espera.

O estágio curricular teve o seu início dia 1 de setembro de 2015 e foi concluído dia 12 de fevereiro, perfazendo um nº total de 856,5 horas e decorreu de forma harmoniosa e sem incidentes.

Como qualquer farmácia, a Farmácia de Verdemilho reveste-se de características e particularidades que refletem a equipa, as instalações, a localização e os serviços prestados aos utentes. Durante o decorrer do estágio foi possível observar as vantagens e desvantagens impostas por estes fatores e a forma como delinham a atividade farmacêutica.

Um dos fatores que deve ser mencionado e valorizado é a rápida e crescente autonomia atribuída ao estagiário, bem como a possibilidade de participar e estar atualizado acerca de todos os acontecimentos que ocorrem na farmácia, fazendo com que a integração na equipa fosse mais fácil, contribuindo para uma experiência profissional mais enriquecedora e para o desenvolvimento de um sólido sentido de responsabilidade.

As funções assumidas pelo farmacêutico na sociedade portuguesa traduzem-se numa afirmação crescente que ultrapassa o seu papel enquanto técnico do medicamento. O aconselhamento sobre o uso racional dos fármacos e a monitorização dos utentes inscrevem-se na necessidade de encontrar formas mais coerentes de funcionamento do sistema de saúde em Portugal e no mundo.

Desta forma, o farmacêutico, cuja presença constante é obrigatória em cada farmácia, está apto a prestar todos os esclarecimentos e aconselhamento, desde as interações medicamentosas, contra-indicações e reações adversas à seleção do fármaco mais adequado.

Organização da Farmácia

A farmácia Verdemilho localiza-se na rua Capitão Lebre nº 227 Aradas. Fica situada numa zona residencial onde existe uma grande percentagem de utentes com idades avançadas. É uma farmácia focada no medicamento, pelo que possui um bom *stock* de medicamentos.

A farmácia está dividida em 3 áreas distintas. A primeira e maior é a área de atendimentos, onde estão situados os 3 balcões de atendimento, lineares e armários organizados pelo carácter do produto e também pelo laboratório do mesmo (xaropes, produtos dentífricos, produtos cutâneos, secção veterinária, produtos para bebés, produtos para aplicação nasal, entre outros), existem ainda 4 cadeiras para os utentes se sentarem enquanto aguardam a sua vez. Ainda nesta área é onde está situado o armário de gavetas deslizantes onde se encontram 4 tipos de medicamentos armazenados por ordem alfabética, nomeadamente os medicamentos injetáveis que não necessitam de armazenamento no frio, medicamentos de uso cutâneo, medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e por fim os medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) em gavetas devidamente etiquetadas.

A segunda área é a parte do corredor, onde existem 5 divisões e um átrio ao meio do corredor. Neste átrio encontra-se localizado 2 armários. Num deles estão guardados utensílios do dia a dia, como canetas, papeis, rolos para as impressoras, entre outros. No segundo armário estão armazenados produtos variados que, desde a ligaduras e luvas até aparelhos para medição da pressão sanguínea. Uma das 5 divisões é utilizada para atendimento especializado, nomeadamente a administração de injeções e vacinas, curativos, medição dos níveis de glucose de colesterol e da pressão sanguínea, é também utilizada para conversas de teor mais delicado. De realçar que a maioria destas ações são realizadas pelo farmacêutico de serviço. Depois existe uma outra divisão que é utilizada como escritório, uma outra como instalação sanitária, outra como sala de convívio para os funcionários, onde estão instalados os seus cacifos e o laboratório onde se realizam os manipulados farmacêuticos e onde estão armazenadas as matérias-primas. Por fim, existe, no final do corredor, o armazém onde se encontra o stock de produtos farmacêuticos. No armazém encontra-se, também, o frigorífico para armazenar os produtos farmacêuticos que necessitam de temperatura entre os 2° e os 8°C. Ainda no armazém existe uma pequena sala de betão armado e com porta reforçada, onde se encontram produtos inflamáveis e ainda os medicamentos psicotrópicos.

Em relação aos equipamentos existentes, interiormente, cada um dos 3 postos de atendimento é dotado de *hardware* e *software* (SiFarma 2000®) necessários para operar

independentemente, existem dois terminais de pagamento multibanco móveis para facilitar o funcionamento diário. A farmácia possui ainda uma balança de precisão Mettler Toledo, termómetro e higrómetro para controlo diário da temperatura. A farmácia encontra-se também equipada com um sistema de segurança e com câmaras de vigilância.

A farmácia encontra-se bem situada, numa rua de acesso a uma estrada nacional, pelo que existe bastante movimento. A farmácia tem estacionamento próprio, mesmo que apenas seja para 4 veículos, no entanto existe à volta vários locais para estacionar veículos.

O horário de funcionamento da farmácia é bastante alargado. De segunda a sábado está em funcionamento das 8:30 às 22:00, ininterruptamente. Aos domingos e feriados opera das 10:00 às 13:00 e das 15:30 às 21:00.

Recursos Humanos

A equipa presente é dinâmica, muito simpática, interventiva, preocupada e possibilitou uma fácil integração. Sempre disposta a transmitir não só conhecimento, mas também a experiência que detém sendo, por isso, a peça fulcral do bom funcionamento e da qualidade dos serviços prestados.

A equipa conta com um conjunto de 6 profissionais:

Dra. Anália Lopes - Proprietária e diretora técnica

Dra. Anabela - Farmacêutica

Dra. Catarina - Farmacêutica

Dra. Carla - Farmacêutica

Diana - Técnica de farmácia

Daniela Madail - Técnica de farmácia

Maria Alejandra - Administrativa

A prevalência de farmacêuticos é uma mais valia não só para o estagiário, mas também pelo leque de oportunidades que oferece. Permite uma especialização individual em distintas áreas de conhecimento e assim uma melhor prestação de serviços não só na dispensa de medicamentos e no aconselhamento, mas também nas atividades diárias.

A equipa assegura a totalidade do horário de funcionamento da farmácia.

Análise SWOT

A análise SWOT (*Strenghts, Weaknesses, Opportunities and Threats*) é uma ferramenta ou estratégia de análise que permite fazer um diagnóstico dos pontos fortes e fracos de uma organização, sendo usada como base para gestão e planeamento estratégico, mas podendo, devido a sua simplicidade, ser utilizada para qualquer tipo de análise de cenário, desde a criação de um *blog* à gestão de uma multinacional. Este balanço permite definir objetivos futuros e focar energias na procura de respostas para a resolução dos problemas identificados.

No contexto do estágio curricular, a análise SWOT será feita do ponto de vista do estagiário relativamente ao estágio realizado.

Análise SWOT do estágio

Pontos Fortes

- **Plano de estudos**

O plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas é uma enorme mais valia no que diz respeito à integração do estagiário no mercado de trabalho. Desde os conhecimentos de organização e gestão de uma farmácia, aos conhecimentos farmacológicos e clínicos, os conhecimentos de preparações para uso veterinário, bem como métodos de intervenção farmacêutica nos auto-cuidados de saúde, e muitos mais outros conhecimentos que nos foram passados ao longo do Mestrado Integrado.

A breve formação de SIFARMA 2000[®] foi extremamente útil, pois permitiu-me uma adaptação ao sistema informático da farmácia muito mais rapidamente do que estaria inicialmente à espera.

- **Integração na equipa da farmácia**

A integração na equipa de trabalho da farmácia foi sem dúvida um dos aspetos mais positivos do meu estágio. O que inicialmente pensaria ser uma tarefa árdua e morosa, foi, por surpresa minha, muito rápida e simples, devido em grande parte às excelentes profissionais que compõem a equipa da farmácia, que desde o primeiro dia se mostraram disponíveis para ensinar e ajudar. Tudo isto serviu para rapidamente ganhar alguma autonomia nas ações desempenhadas como estagiário.

- **Indicação farmacêutica**

Os conhecimentos adquiridos ao longo do Mestrado Integrado foram extremamente úteis para proporcionar a melhor indicação farmacêutica ao utente que se deslocava à farmácia.

Muitos utentes deslocavam-se à farmácia para obter uma resolução para situações de menor gravidade, como exemplo de cefaleias ligeiras, dores musculares, entre outros.

Partindo de uma pequena entrevista ao utente para identificar sinais e sintomas e discernir possíveis causas ou problemas concomitantes às queixas principais, era elaborado

um quadro mental de possíveis afeções e alternativas de resolução. Posteriormente eram despistados os critérios de referenciação para uma consulta médica e outras condições que limitassem a ação farmacêutica. Selecionada a abordagem, esta seria proposta ao utente com toda a informação necessária.

A educação da população que frequentava a Farmácia era uma preocupação. Em qualquer ato de dispensa ou aconselhamento não só se visava o melhor cumprimento das posologias instituídas como também era feita uma instrução de natureza preventiva e alertado o utente para a mais valia desta atitude. Outras situações mais particulares incluem a instrução do manuseamento de aparelhos como medidores de glicemias, termómetros, medidores de pressão arterial, nebulizadores, entre outros. Sempre que possível, no caso de nebulizadores por exemplo, era de facto demonstrado o funcionamento com recurso ao medicamento do utente. Esta foi uma área onde me senti extremamente à vontade, derivado aos extensos conhecimentos que trazia da faculdade.

- **Atividades e Serviços Farmacêuticos**

O meu estágio em farmácia comunitária iniciou-se por acompanhar a administrativa da farmácia a dar entrada às encomendas dos vários fornecedores. É um trabalho muito importante, pois se feito incorretamente pode dar origem a falsos erros de *stock*. Foi uma parte do estágio muito importante para mim, pois permitiu-me familiarizar com os nomes comerciais e associa-los a princípios ativos, possibilitou-me ainda saber o sitio em que estes produtos eram arrumados o que mais tarde facilitou o meu atendimento ao balcão pois já conhecia o sitio onde estavam os produtos/medicamentos. Considero que foi muito importante iniciar o meu estágio por esta tarefa porque me permitiu um conhecimento maior das infraestruturas do local.

A verificação do receituário dispensado é outra atividade de grande importância. Diariamente todas as prescrições eram revistas por pelo menos três pessoas diferentes antes de serem organizadas e de ser dado o seguimento para o Centro de Conferência de Faturas. Esta prática consiste num controlo da atividade de dispensa de medicamentos uma vez que é aqui que é possível despistar erros de aviamento e, caso exista necessidade, alertar os utentes para tal facto. Esta simples tarefa e o modo como é executada, reflete também a preocupação de prestar um serviço com qualidade e funciona como uma pequena auditoria interna ao funcionamento da equipa.

Durante o estágio uma grande realidade foi a prestação de serviços farmacêuticos como medições da tensão arterial (TA), do colesterol total e da glicémia. Logo no início do

estágio foi-me explicado como funcionavam os vários aparelhos de medição e os protocolos a seguir. Todos os dias várias pessoas pediam para medir a TA, valores de glicémia e em menor parte de colesterol. Caso os valores estivessem desregulados, era reforçada a importância da adesão à terapêutica. Todas estes serviços mencionados eram realizados gratuitamente, incentivando assim as pessoas a virem à Farmácia para fazer a medição e para terem um melhor controlo dos valores.

- **Medicamentos Manipulados**

A manipulação de medicamentos era realizada na farmácia. A farmácia possui os equipamentos necessários por lei para a realização de manipulados de modo a garantir o máximo de qualidade na produção, controlo e dispensa de medicamentos. A manipulação de medicamentos era feita sobretudo para casos em que não existia uma formulação medicamentosa com a dose pretendida, nomeadamente para uso pediátrico. Regra geral, eram feitos papeis medicamentosos com a correta dosagem do princípio ativo. Os outros tipos de manipulações eram soluções ou emulsões.

Esta parte foi muito importante no estágio pois permitiu pôr em prática muitos dos conhecimentos adquiridos durante o curso de ciências farmacêuticas, nomeadamente conhecimentos de galénica, química analítica e mesmo de tecnologia farmacêutica.

- **Casos particulares**

Ao longo do estágio surgiram certos casos fora do habitual, que serão ilustrados de um modo geral.

Um utente do sexo feminino com cerca de 35 anos dirige-se à Farmácia com uma prescrição de amoxicilina e ácido clavulânico para tratamento de uma infeção respiratória superior. Em conversa com a utente ela refere ser alérgica à penicilina e questiona a adequação da prescrição. Perante tal informação informa-se a utente da recusa da dispensa do antibiótico e para a necessidade de consultar o médico para requisitar um antibiótico diferente, por exemplo um macrólido, de acordo com o tipo de reação que fez anteriormente.

Um outro caso, tratava-se uma utente com cerca de 40 anos que levava uma prescrição de um antibiótico para a sua filha de 10 anos. Após a análise da receita e do guia de tratamento que a utente iria seguir, verificou-se que a dosagem indicada pela médica ultrapassava claramente a dosagem máxima do medicamento para a idade/peso da criança. A

farmacêutica tentou então entrar em contacto com a médica prescritora e mesmo após alguma reticência da médica, esta acabou por concordar que aquela dosagem era excessiva e que tinha existido um lapso na escrita da posologia. A situação ficou resolvida com a médica a indicar à utente a correta posologia.

O papel do farmacêutico como agente de saúde pública e especialista do medicamento está bem patente nestes dois episódios. Não só com carácter preventivo de possíveis problemas decorrentes do uso de medicamentos, mas também assumindo uma responsabilidade social face à função que desempenha e ao seu lugar na sociedade. Estes dois casos ilustram situações em que uma farmácia pode ir ao encontro das necessidades do utente individualmente e situações onde a farmácia deve atuar para garantir que o uso de medicamentos é feito de forma segura e com qualidade.

Pontos Fracos

- **Falta de conhecimento de certas áreas farmacêuticas**

Em determinadas áreas de saúde a formação que recebemos é em grande parte superficial e pouco extensiva. Nomeadamente na área de produtos cosméticos. A área da dermofarmácia e cosmética foi onde me senti menos à vontade e realmente com a menor informação acerca da diversidade de produtos existentes. Sendo esta área uma aposta cada vez maior por parte das farmácias, que vêm as suas margens de lucro com medicamentos constantemente reduzidas, teria que haver também um maior foco por parte dos locais de formação nestas áreas.

Outra área onde também não me senti particularmente à vontade ao nível de conhecimento foi nos produtos para grávidas e/ou bebés. Muitas vezes dentro da dermofarmácia e cosmética, mas abrangendo um grupo de população mais específico.

Perante situações destas áreas, no início do meu estágio, recorria a maior parte das vezes às colegas que, com mais experiência, conseguiam indicar o produto que melhor se encaixava na situação do utente.

- **Ser “estagiário”**

Este pode ser visto como um ponto fraco, pois o facto de estarmos identificados como “estagiários” criava, ao início, alguma desconfiança por parte de alguns utentes,

nomeadamente aqueles de idade mais avançada que estavam já habituados a serem seguidos pelas outras farmacêuticas. Criando por vezes algumas situações desconfortáveis.

Outro fator bastante negativo durante o estágio foi, em grande parte das vezes, a banalização do ato farmacêutico de dispensa de medicação. A maioria dos utentes quer ir à farmácia “buscar” a sua medicação, ser atendidas o mais rápido possível e no menor tempo possível, não dando oportunidade de realizar um correto atendimento farmacêutico, deixando muitas das vezes um sentimento de estar a trabalhar numa caixa de hipermercado.

- **Duração do estágio em Farmácia Comunitária**

Sei que este é um ponto que escapa à própria faculdade, mas na minha opinião as horas requeridas de estágio em farmácia comunitária são deveras exageradas, muitas das vezes não dando a hipótese a muitos alunos em realizarem outro tipo de estágios para que possam ter várias experiências e assim conseguirem decidir aquilo que pretendem seguir no futuro.

Oportunidades

- **Aposta na Farmácia Hospitalar**

Na minha modesta opinião existe ainda um caminho muito longo na otimização de um plano de estudos de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas que consiga englobar de forma igual todas as áreas de um Farmacêutico. Nomeadamente a parte Hospitalar.

No contexto atual da situação da profissão Farmacêutica, e com a crescente dificuldade nas farmácias de oficina, o farmacêutico atual quer procurar alternativas. Juntando o facto de cada vez mais o farmacêutico ter um papel mais importante e com maior responsabilidade no contexto hospitalar, penso que esta seja uma área de maior aposta por parte do nosso plano de estudos, devendo existir um maior número de unidades curriculares para o efeito.

- **Preparação para o estágio curricular**

Este é um ponto que eu considero ser bastante importante, pois acho que deveríamos ter formação específica em algumas áreas, nomeadamente uma formação em gestão comportamental de pessoas, pois é uma das realidades com que nos deparamos durante o

estágio, perante a qual temos de seguir uma política de “desenrascar”, o que pode ser bastante desagradável para alguns alunos.

Ameaças

- **Contexto socioeconómico e mercado de trabalho**

É uma realidade que as farmácias de oficina estão em dificuldades. Sejam os consecutivos cortes no preço dos medicamentos, que vêm com a consequência acrescida da redução da margem de lucro para as farmácias, seja a crescente concorrência de parafarmácias, que comprando em maior quantidade, conseguem melhores preços de compra, conseguindo depois preços de venda mais competitivos, as farmácias estão a começar a ser um local de trabalho muito pouco atrativo para novos profissionais. Desde vencimentos mais baixos a políticas de competição de vendas entre os próprios elementos da equipa. Estes factos não foram experienciados por mim, mas entre conversas com outros colegas, vejo que se começa a transformar na regra e não na exceção.

Considerações Finais

Concluído o estágio curricular em Farmácia Comunitária, tenho que referir que cada hora que passou contribui indubitavelmente para a minha formação académica, profissional e humana. Foi uma experiência que me irá acompanhar durante muitos anos.

Do ponto de vista académico foi, acima de tudo, gratificante. O contacto com diferentes situações-problema foi sempre estimulante e serviu não só para testar conhecimentos como acima de tudo aprofundá-los. As diferentes realidades encontradas e os quadros que se desenham à nossa frente põem à prova a nossa capacidade de resolver problemas e, principalmente, de encontrar a melhor solução para cada situação.

O contacto com a realidade laboral foi um grande desafio. Aprender a lidar com a crescente responsabilidade que nos é atribuída e os cenários em que nos colocam para aferir e avaliar as nossas capacidades é uma realidade quotidiana que temos de aceitar. Conseguir absorver o máximo de cada uma dessas situações é um objetivo a cumprir para ter uma evolução positiva e desenvolver novas e melhores capacidades de resposta. O rápido ritmo a que nos foi concedida autonomia e independência contribuiu positivamente para o desenvolvimento e integração na equipa.

O contacto com inúmeras pessoas tão diferentes em diversas ocasiões e abordando muitas vezes situações tão delicadas foi a maior dificuldade. O atendimento ao público é difícil e requer uma postura e uma disponibilidade que muitas vezes são difíceis de encontrar.

Um dos pontos negativos no meu estágio em farmácia comunitária foi, como já referi anteriormente, o mínimo conhecimento acerca de produtos cosméticos, das várias marcas existentes, das diferenças de uns para os outros, qual o melhor para cada situação. Ainda assim valeu a excelente ajuda dos profissionais integrantes da equipa que me permitiram absorver grande conhecimento.

A frequente incapacidade do utente em compreender a seriedade ou a importância de certos assuntos e a desvalorização, consciente ou não, do trabalho que desenvolvemos é desmotivante.

Existe uma necessidade urgente em alterar o paradigma do serviço prestado pelo farmacêutico no âmbito comunitário. Por uma questão de sobrevivência das Farmácias, estas têm de conseguir diferenciar o serviço que prestam e ser capazes de identificar as reais necessidades dos utentes e supri-las de forma eficaz e eficiente.

Da mesma forma que a sociedade está a sofrer alterações algo profundas acredito que a Farmácia Comunitária, não pelos motivos ideais, acompanhará este movimento e conseguirá vingar. As gerações mais novas sedentas de uma oportunidade, menos conservadoras e aptas a lidar com situações inesperadas serão um contributo valioso.

Bibliografia

Conselho Nacional da Qualidade, Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária, 3ª edição, 2009.

Despacho nº10278/2008 de 11 de Março. Diário da República nº69/2008 – 2ª Série. Lisboa.

Despacho nº21792/2009 de 29 de Setembro. Diário da República nº189/2009 – 2ª Série. Lisboa.

Directiva 2005/36/EC de 7 de Setembro. Official Journal of the European Union L255/22.

PARTE II

Monografia intitulada “Suplementos Alimentares Utilizados em Hipercolesterolemia em Alternativa à Medicação Convencional”

Tutor:

Professor Doutor Artur Manuel Bordalo Machado Figueirinha

Abreviaturas

AB	Ácidos biliares/Bile acids
ABC	ATP binding cassette
ACAT	Acyl CoA: cholesterolacyl transferase/Acil CoA: colesterol acil-transferase
ACC	American College of Cardiology/Colégio de Cardiologia Americano
ACEI	Angiotensin-converting enzyme inhibitor/Inibidor da enzima de conversão da angiotensina
Apo	Apoprotein/Apoproteína
ARB	Angiotensin receptor blocker/Bloqueador do recetor da angiotensina
CT	Colesterol total/Total cholesterol
CYP	Cytochrom P/Citocromo P
DCV	Doença cardiovascular/Cardiovascular disease
EC	Ésteres de colesterol
HDL	High-density lipoprotein/Lipoproteína de alta densidade
HMG-CoA	3-hydroxy-3-methylglutharyl-coenzyme A/3-hidroxi-3-metilglutaril-Coenzima A
HMGR	3-hydroxy-3-methylglutharyl-coenzyme A reductase/3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A redutase
HPLC	High pressure liquid chromatography/Cromatografia líquida de alta pressão
IDL	Intermediate-density lipoprotein/Lipoproteína de densidade intermédia
IMC	Índice de massa corporal/Body Mass Index
LCAT	Lecithin-cholesterol acyltransferase/Lecitina-colesterol-acil-transferase
LDL	Low-density lipoprotein/Lipoproteína de baixa densidade
LXR	Liver X receptor/Recetor X hepático
NPC1/L1	Niemann-Pick C1 Like 1
RCV	Risco cardiovascular/Cardiovascular risk
Qm	Quilomicra
SCORE	Systematic Coronary Risk Evaluation
SREBP	Sterol regulatory element-binding protein/Proteína ligante do elemento regulador de esteróis
TG	Triglyceride/Triglicerídeos
VLDL	Very low-density lipoprotein/Lipoproteína de muito baixa densidade

Resumo

As doenças cardiovasculares são uma das maiores causas de morte em adultos no mundo ocidental. Níveis elevados de certos lípidos no sangue têm sido reportados como a principal causa de doença cardiovascular em países desenvolvidos. A hipercolesterolemia é um fator de risco predominante para aterosclerose estando também associada a doenças coronárias e cerebrovasculares. O controle dos níveis de colesterol através de farmacoterapêutica, nomeadamente, com estatinas, reduz o risco de desenvolvimento de aterosclerose e doenças cardiovasculares associadas. No entanto os efeitos adversos associados à terapêutica medicamentosa levam à necessidade de procurar novas abordagens para o controle da hipercolesterolemia, nomeadamente para aqueles com níveis de colesterol perto dos valores de referência. Os suplementos alimentares têm vindo a tornar-se alternativas atrativas para prevenir ou tratar a hipercolesterolemia e reduzir o risco de doenças cardiovasculares. Esta monografia faz uma revisão de alguns suplementos alimentares atuais associados a um efeito hipocolesterolémico. A eficácia, mecanismos de ação e potenciais efeitos adversos são também analisados para cada um deles. Alguns suplementos alimentares têm já sido alvo de estudos com conclusões positivas acerca dos seus efeitos hipocolesterolémicos. No entanto estudos clínicos adicionais são necessários para estabelecer perfis de segurança.

Palavras chave: Colesterol, Hipercolesterolemia, Terapêutica, Alternativas, Suplementos.

Abstract

Cardiovascular diseases are one of the major causes of deaths in adults in the western world. Elevated levels of certain blood lipids have been reported to be the principal cause of cardiovascular disease in developed countries. Hypercholesterolemia is a predominant risk factor for atherosclerosis and associated coronary and cerebrovascular diseases. Control of cholesterol levels through therapeutic drugs, notably statins, have significantly reduced the risk for developing atherosclerosis and associated cardiovascular diseases. However, adverse effects associated with therapeutic drugs warrant to find other alternative approaches for managing hypercholesterolemia, especially for those with borderline cholesterol levels. Food supplements have increasingly become attractive alternatives to prevent or treat hypercholesterolemia and reduce the risk for cardiovascular diseases. This review summarized some of the current food supplements with claims of hypocholesterolemic effects.

The efficacy, mechanisms of action and potential side effects are reviewed for each of them. Some food supplements have already been a target of studies with positive outcomes in terms of their hypocholesterolemic effects. However, additional clinical studies are required to establish the safety profiles of certain probiotic bacteria as food supplements.

Keywords: Cholesterol, Hipercholesterolemia, Therapy, Alternatives, Supplements.

I. Introdução

As doenças cardiovasculares (DCV) são as causas mais comuns de morbidade e de mortalidade a nível mundial. Devem-se essencialmente à acumulação de lípidos na parede dos vasos sanguíneos e podem dar origem à aterosclerose, uma patologia caracterizada pela formação de ateromas na parede das artérias. As DCV incluem: a doença coronária (DC), o acidente vascular cerebral isquémico (AVC) e a doença arterial periférica (DAP) (Reiner *et al.*, 2011). Entre os diversos fatores que provocam as doenças cardiovasculares incluem-se hábitos de vida inapropriados, como o tabagismo, a obesidade, o sedentarismo, os fatores dietéticos, a pressão arterial elevada, a *diabetes mellitus*, e a dislipidemia (hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia).

O colesterol, quando em níveis elevados, é considerado nocivo para o sistema cardiovascular e pode ter origem na dieta alimentar, mas também pode ser sintetizado no fígado. No caso de existirem níveis elevados de colesterol e de LDL (lipoproteína de baixa densidade, do inglês *low density lipoprotein*), e quando as medidas não farmacológicas não são suficientes para controlar a hipercolesterolemia, deve-se recorrer à administração de fármacos hipolipemiantes como as estatinas (Berwanger *et al.*, 2007; Portal da Saúde 2014; Salway, 2004, Xavier *et al.*, 2013).

As dislipidemias são um dos principais fatores de risco cardiovascular (RCV) (Savolainen, Kautiainen, Niskanen, & Mäntyselkä, 2015), sendo que o objetivo desta monografia é avaliar o uso de suplementos alimentares (SA) como alternativa à terapêutica farmacológica das dislipidemias, nomeadamente das hipercolesterolemias.

Refira-se que no âmbito desta monografia apenas serão incluídos os suplementos alimentares, devido ao facto de existir, hoje em dia, um facilitismo no acesso a estes produtos, o que aumenta o risco de uso indevido, e ainda devido à respetiva fraca legislação que os regula. Apesar de a monografia se focar no uso de suplementos alimentares, é preciso referir que as modificações no estilo de vida dos indivíduos (alimentação saudável, prática regular de exercício físico, entre outras) são um ponto crucial na promoção de saúde e devem ser efetuadas antes ou em associação com as terapias farmacológicas ou alternativas para redução dos níveis de colesterol (Stone, 2013).

2. Colesterol

O colesterol é o principal esteroide em humanos. A sua estrutura consiste em quatro anéis ligados entre si, três com seis carbonos e um com cinco carbonos (Rosenthal & Glew, 2011).

É um componente essencial das membranas celulares dos mamíferos e pode ser de fonte dietética (colesterol exógeno) ou sintetizado pelo próprio organismo (colesterol endógeno), produzido quer no fígado quer em alguns tecidos periféricos e que é o mais abundante (Frayn, 2009).

O colesterol total encontra-se no organismo sob a forma livre e também sob a forma esterificada. Este último corresponde a cerca de dois terços do colesterol total.

O colesterol é uma molécula lipofílica sendo transportado na corrente sanguínea através de lipoproteínas, partículas constituídas por moléculas proteicas, as apoproteínas, e lipídicas formada por fosfolípidos(PL), triglicerídeos (TG) e colesterol.

As lipoproteínas consistem num grupo heterogéneo de partículas com diferentes composições proteicas e lipídicas e com tamanhos diferentes, conforme se apresenta na Tabela I (Miller *et al.*, 2011) (Frayn, 2009).

2.1. Funções do colesterol

O colesterol exerce diversas funções no organismo humano, nomeadamente como componente estrutural das membranas celulares, precursor na produção dos ácidos e sais biliares e das hormonas esteróides (Rosenthal & Glew, 2011).

2.1.1. Componente estrutural das membranas celulares

O colesterol é um componente essencial das células dos mamíferos. Está também presente em pequenas quantidades na membrana exterior das mitocôndrias. Encontra-se em quantidades maiores nas estruturas de mielina no sistema nervoso central, sendo que, 25% do colesterol total do organismo se encontra no cérebro. Nas membranas celulares encontra-se predominantemente sob a forma livre (Frayn, 2009) (Van der Wulpet *et al.*, 2013).

2.1.2. Produção de ácidos e sais biliares

Os sais e ácidos biliares são derivados do colesterol e são produzidos no fígado. São moléculas anfipáticas, com uma estrutura em anel predominantemente apolar, mas com um grupo ácido altamente polar (Ferreebe & Dawson, 2015) (Porez, Prawitt, Gross, & Staels, 2012) (Rosenthal & Glew, 2011). Os ácidos biliares participam, em conjunto com as enzimas lipases, na digestão dos lípidos. No entanto possuem outras funções, como a eliminação de colesterol do organismo, a eliminação de certos catabolitos, ajudar na absorção de vitaminas lipossolúveis, entre outras.

Os sais biliares são libertados do fígado para a vesícula biliar e desta para o duodeno, onde exercem a sua função (Rosenthal & Glew, 2011). Os ácidos biliares são absorvidos pela parte terminal do íleon, através de um processo que requer energia. Entram na veia porta e são reutilizados no fígado (circulação enterohepática) (van der Wulp *et al.*, 2013) (Ferreebe & Dawson, 2015). Os ácidos biliares ao retornarem ao fígado inibem, através da ação do LXR (receptor hepático X), a conversão de mais colesterol em ácidos biliares. Se a reabsorção dos ácidos biliares for interrompida, eles são excretados nas fezes. A consequência é que a expressão da CYP7A1 aumenta e mais colesterol é convertido, no fígado, em ácidos biliares, diminuindo o *pool* de colesterol no organismo (Rosenthal & Glew, 2011) (Ferreebe & Dawson, 2015) (Porez *et al.*, 2012).

2.1.3. Produção das hormonas esteroides

No córtex adrenal e nas gónadas produzem-se hormonas esteroides a partir do colesterol, nomeadamente, pregnenolona, progesterona, cortisol, aldosterona, androgénios (desidroepiandrosterona, androstenediona e testosterona), estrogénios (estradiol e estrona) (Rosenthal & Glew, 2011).

2.2. Síntese e absorção de colesterol

A síntese de colesterol pode ocorrer em todas as células do organismo, exceto nos eritrócitos, mas ocorre essencialmente no fígado, intestino e cérebro (Rosenthal & Glew, 2011). A síntese ocorre no interior das células, no citoplasma e retículo endoplasmático (Rosenthal & Glew, 2011). O colesterol é sintetizado a partir do seu precursor acetil-Coenzima A (CoA), através de uma via complexa com 25 passos enzimáticos (Figura 1) (Ilaria Zanotti, 2014).

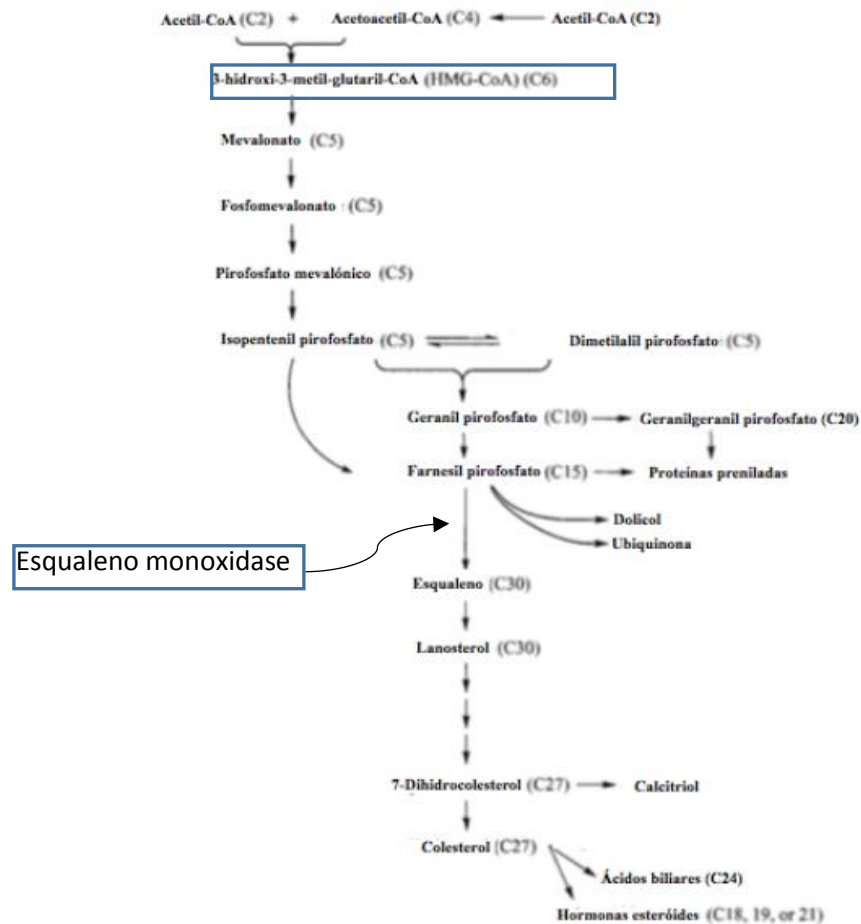


Figura 1 - Síntese de colesterol. Adaptado de (Rosenthal & Glew, 2011)

A enzima limitante na síntese de colesterol é a enzima 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA (HMG-CoA) redutase (Figura 1), que catalisa a reação de conversão do HMG-CoA em mevalonato. Inibindo a ação desta enzima consegue-se uma redução da síntese de colesterol (van der Wulp, Verkade, & Groen, 2013). A enzima esqualeno monoxigenase (Figura 1) tem sido sugerida como sendo o segundo passo limitante na síntese do colesterol, a seguir à HMG-CoA redutase (van der Wulp *et al.*, 2013).

O conteúdo celular em colesterol é controlado pelo sistema SCAP-SREBP2 (proteína ativadora da clivagem [SCAP] da proteína de ligação ao elemento regulador de esteróis tipo 2 [SREBP2]), representado na figura 2 (Frayn, 2009). Este regula a expressão génica, inibindo a síntese de mais recetores LDL e de enzimas que participam na síntese de colesterol quando o conteúdo é elevado e estimulando-a quando o conteúdo é reduzido (Frayn, 2009). Quando o conteúdo celular em colesterol é elevado, o SREBP2 está localizado no retículo endoplasmático num complexo SCAP-SREBP2. Quando o conteúdo de colesterol é baixo, o complexo vai para o aparelho de Golgi, onde é clivado, libertando parte da proteína da membrana. O SREBP2 entra no núcleo, liga-se ao elemento responsivo a esteróis (SRE) na região promotora de vários genes envolvidos na síntese de colesterol e ativa a sua transcrição (van der Wulp *et al.*, 2013) (Trapani *et al.*, 2011).

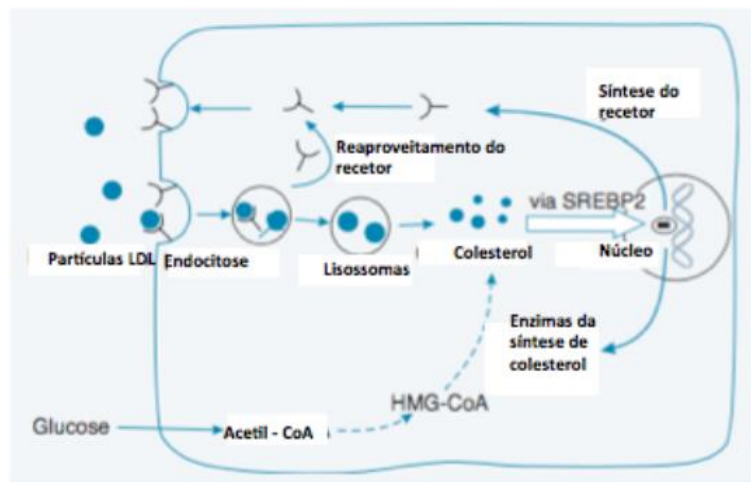


Figura 2 - Regulação do conteúdo celular de colesterol. Adaptado de (Frayn, 2009)

A absorção do colesterol inicia-se com a digestão e a emulsificação das gorduras da dieta no estômago por ação enzimática. O produto resultante é transportado para o duodeno, onde é misturado com a bÍlis e o suco pancreático. No intestino o colesterol proveniente da dieta é incorporado em emulsões lipídicas, designadas por micelas mistas (DMM, *dietary mixed micelles*). Nas DMM coexiste também o colesterol sintetizado pelo fígado e lançado na bÍlis. Seguidamente, estas micelas sofrem uma ação enzimática por parte de lípases, libertando o colesterol para poder ser absorvido ao nível das células da mucosa intestinal (Trautwein *et al.*, 2003). A absorção do colesterol ocorre nos enterócitos. Em indivíduos saudáveis normalmente aproximadamente 30-60% do colesterol intestinal é absorvido.

2.3. Metabolismo hepático do colesterol

A síntese de colesterol pode ocorrer em qualquer célula com núcleo, no entanto a produção é, maioritariamente, realizada a nível hepático. O fígado desempenha um papel importante na homeostasia do colesterol através da regulação das lipoproteínas, da síntese e da secreção do colesterol. As quilomicra e as VLDL (*very low density lipoprotein*) são relativamente ricas em triglicéridos e a principal função de ambas é distribuir triglicéridos nos tecidos. As partículas mais pequenas são as LDL (*low density lipoprotein*) e as HDL (*high density lipoprotein*) e estão envolvidas no transporte de colesterol de e para as células (Tabela I).

Tabela I - Características principais das maiores classes de lipoproteínas.
Adaptado de (Frayn, 2009)

Fração	Densidade (g/ml)	Diâmetro (nm)	Principais lípidos	Principais Apoproteínas
Quilomicra (Qm)	< 0,950	80-1000	Triglicéridos da dieta	B48, AI, AIV, C, E
VLDL (<i>very low density lipoprotein</i>)	0,950 – 1,006	30-80	Triglicéridos endógenos	B100, C, E
LDL (<i>low density lipoprotein</i>)	1,019 – 1,063	20-25	Colesterol e ésteres de colestreol	B100
HDL (<i>high density lipoprotein</i>)	1,063 – 1,210	9-15	Ésteres de colesterol e fosfolípidos	AI, AII, C, E

O colesterol presente no fígado pode ter tido origem na dieta, mas também pode ter sido aí sintetizado. No hepatócito, a enzima ACAT2 (Acil CoA: colesterol acil-transferase 2) esterifica o colesterol, sendo os ésteres de colesterol incorporados em partículas VLDL juntamente com outros produtos derivados dos remanescentes de quilomicra. O fígado lança as partículas VLDL e também as HDL para a circulação para permitir a distribuição de lípidos aos tecidos periféricos. A clearance das VLDL é em parte feita pelos recetores de LDL, enquanto o resto é transformado em IDL e LDL. A captação do colesterol (LDL e VLDL) é facilitada pelos LDLR; também ocorre captação das HDL.

Como já foi referido anteriormente o colesterol é transportado na corrente sanguínea através de lipoproteínas. Algumas vitaminas lipossolúveis também são transportadas por lipoproteínas, particularmente a vitamina E (Frayn, 2009) (Rosenthal & Glew, 2011).

Cada partícula de lipoproteína tem associada a si uma ou mais proteínas, designadas por apolipoproteínas (Apo) (Miller *et al.*, 2011). Estas proteínas possuem domínios hidrofóbicos, que ficam ancorados ao core da partícula, enquanto que os domínios hidrofílicos ficam expostos à superfície, participando também na estabilização da partícula no ambiente aquoso do plasma (Yuan Li *et al.*, 2014) (Miller *et al.*, 2011). Desempenham também um papel fundamental na regulação dos lípidos plasmáticos e no transporte das lipoproteínas (Miller *et al.*, 2011).

2.3.1. Principais apolipoproteínas envolvidas no metabolismo das lipoproteínas

As principais apolipoproteínas encontradas são as AI, AII, AIV, B (48 e 100), CI, CII, CIII e E (Frayn, 2009).

2.3.1.1. Apolipoproteínas AI, AII, AIV

Das apo A conhecidas, destaca-se a apo AI, que é produzida nas células do intestino delgado e no fígado, tendo duas funções principais no metabolismo das lipoproteínas: ativa a enzima lecitina-colesterol-acil-transferase (LCAT), enzima presente nas HDL, que permite a esterificação do colesterol, tem um papel importante na interação com as membranas celulares e na recolha de colesterol das células, devido às suas propriedades anfipáticas que permitem que se ligue a várias classes de lípidos, incluindo fosfolípidos e colesterol (Yuan Li *et al.*, 2014) (T. Wu, Fu, Yang, Zhang, & Han, 2009) (Miller *et al.*, 2011).

2.3.1.2. Apolipoproteína B

É uma grande proteína encontrada nas quilomicra, VLDL e LDL (Miller *et al.*, 2011) (Sundaram & Yao, 2010).

Existem duas isoformas, a B48 e a B100. São produzidas pelo mesmo gene (Miller *et al.*, 2011) (Wu *et al.*, 2009) (Sundaram & Yao, 2010). A apo B48 é produzida nas células do intestino e incorporada nas Qm, enquanto que a apo B100 é produzida no fígado e incorporada nas VLDL. Uma vez que as LDL são produzidas na sua maioria por VLDL, as partículas LDL também contêm apo B100 (Miller *et al.*, 2011) (Wu *et al.*, 2009).

2.3.1.3. Apolipoproteínas CI, CII E CII

A apo CII é composta por 78 aminoácidos e produzida no fígado. É um ativador essencial da enzima lipoproteína lipase (LPL) (Yuan Li *et al.*, 2014). A LPL é sintetizada pelas células do parênquima de diversos tecidos, particularmente o tecido adiposo, músculo esquelético e cardíaco.

A apo CIII é um componente importante das lipoproteínas ricas em triglicéridos e inibe a eliminação plasmática das mesmas e também a atividade da LPL (Yuan Li *et al.*, 2014). Inibe ainda a ligação das partículas de lipoproteínas aos seus recetores, mascarando a apo E (Miller *et al.*, 2011).

2.3.1.4. Apolipoproteína E

A apo E é uma proteína constituída por 299 aminoácidos e tem três variantes genéticas comuns (E2, E3 e E4). Está associada às partículas de lipoproteínas ricas em triglicéridos, Qm e VLDL, mas também às partículas HDL. É sintetizada em diversos tecidos, mas o principal é o fígado (Frayn, 2009).

2.4. Dislipidémias

As dislipidémias caracterizam-se por uma quantidade anormal de lípidos (colesterol e ácidos gordos) e/ou lipoproteínas no sangue, podendo estar relacionadas com outras doenças ou com uma interação entre predisposição genética e fatores ambientais, como má alimentação, sedentarismo e obesidade (Bibiloni, Salas, Pons, & Tur, 2014).

Os valores recomendados de colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL e triglicéridos estão representados na tabela 2.

Tabela 2 - Valores recomendados de colesterol total, LDL, HDL e triglicéridos.

	Valores recomendados (mg/dl)
Colesterol total	< 190
Colesterol LDL	< 115
Colesterol HDL	> 40 nos Homens > 45 nas Mulheres
Triglicéridos	< 150

3. Risco cardiovascular (RCV)

Segundo a norma nº 005/2013 da Direção-Geral de Saúde, "o cálculo do risco cardiovascular global, como estimativa do sinergismo derivado da presença simultânea dos diversos fatores de risco individuais, permite não só identificar os utentes com um risco alto assim como modelar a intensidade de intervenção terapêutica no controlo efetivo dos fatores de risco, motivar os utentes numa estratégia de intervenção com o pleno cumprimento das medidas modificadoras de estilos de vida e farmacológicas. Por outro lado, o objetivo da prevenção das DCV na prática clínica deve consistir em reduzir o risco cardiovascular global, isto é, os médicos tratam utentes e não fatores de risco isolados. Se não for possível atingir o objetivo com um fator de risco, ainda será possível reduzir o risco cardiovascular global abordando de modo mais intensivo os restantes fatores" (DGS, 2013).

3.1. Fatores de risco cardiovascular (RCV)

Os fatores de RCV são vários, nomeadamente, sexo masculino, história familiar, adiposidade central, obesidade, sedentarismo, dieta inadequada, tabagismo, hipertensão arterial, *diabetes mellitus*, dislipidemia (colesterol HDL baixo, colesterol LDL elevado), idade e poluição ambiental (Jensen *et al.*, 2014) (Rangel-Huerta, Pastor-Villaescusa, Aguilera, & Gil, 2015).

A nível mundial, o fator de RCV que origina um maior número de mortes é a hipertensão arterial (13%), seguindo-se o tabagismo (9%), hiperglicémia (6%), sedentarismo (6%), excesso de peso e obesidade (5%) e hipercolesterolemia (5%), figura 3 (World Health Organization, 2011).

Estes fatores de risco normalmente coexistem no mesmo indivíduo e atuam sinergicamente para aumentar o risco individual de vir a desenvolver eventos vasculares agudos, como EM ou AVC (World Health Organization, 2011).

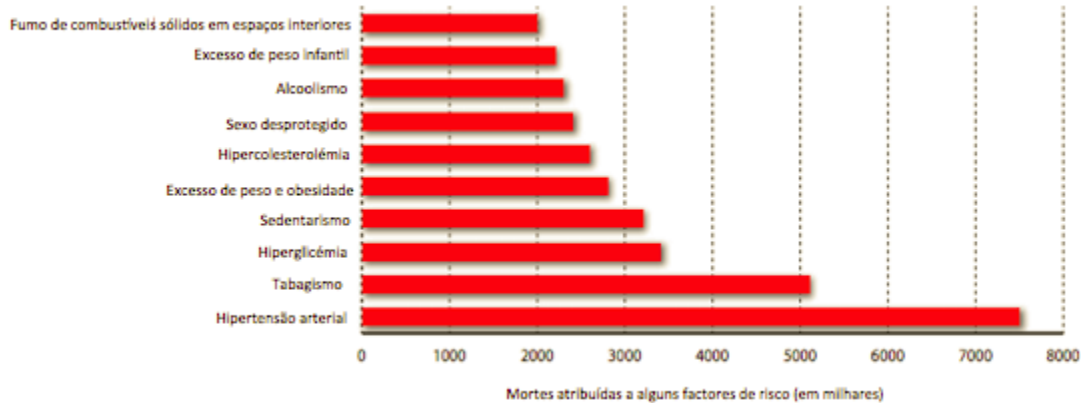


Figura 3 - Principais fatores de risco causadores de morte. Adaptado de (World Health Organization, 2011)

3.2. Avaliação do risco cardiovascular

O método de estimativa de RCV através de modelos é fortemente recomendado, para determinar os indivíduos com risco elevado, como estratégia contra a incidência elevada de DCV (Georgousopoulou, Panagiotakos, Pitsavos & Stefanadis, 2014).

Na Europa, o sistema de estimativa de RCV utilizado como prevenção primária é o SCORE (*Systematic Coronary Risk Evaluation*), em que a estimativa de risco absoluto a 10 anos se baseia nas variáveis sexo, idade, tabagismo, pressão arterial sistólica e colesterol total (mg/dL ou mmol/L) (DGS, 2013). O risco é classificado em sete categorias, desde inferior a 1% até 15% ou superior, cada um com uma cor correspondente (Figura 4). Com base no risco fatal cardiovascular a 10 anos, considera-se risco alto um risco absoluto igual ou superior a 5% (DGS, 2013) (Hallikainen *et al.*, 2013) (Georgousopoulou *et al.*, 2014).

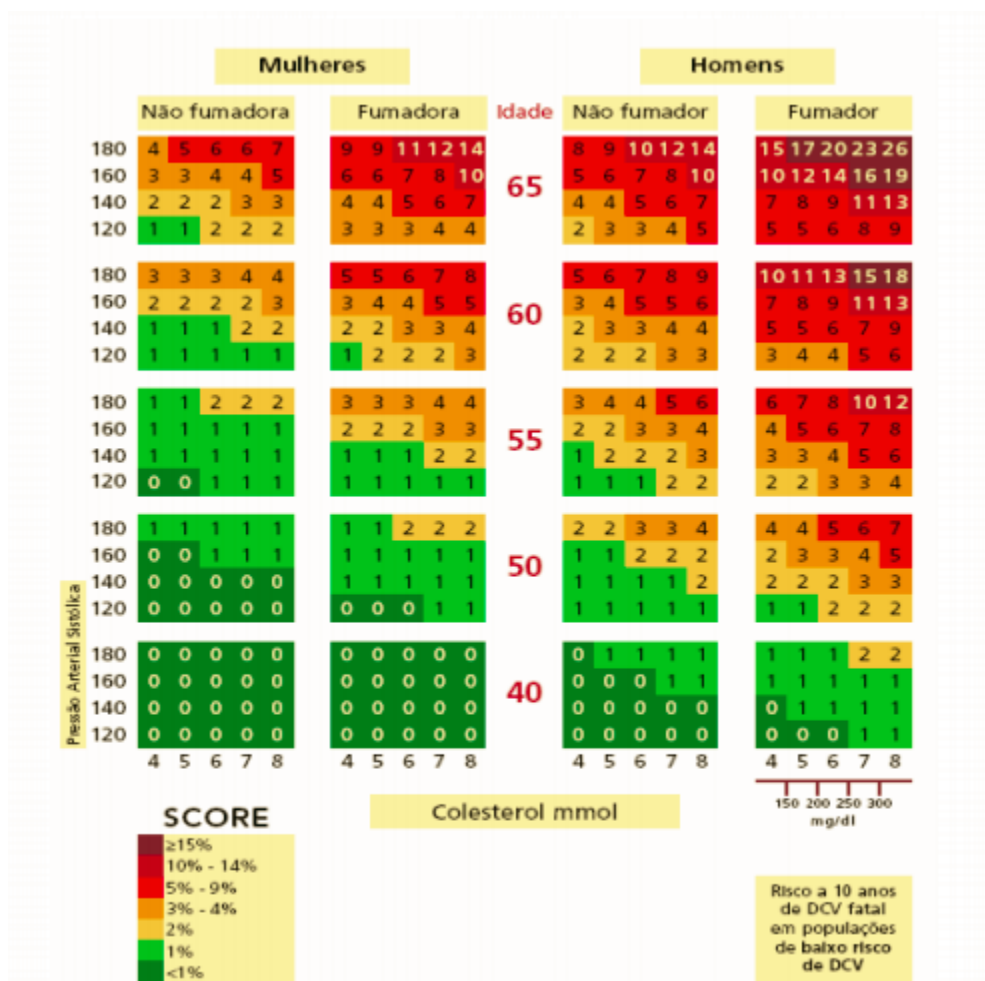


Figura 4 - Tabela SCORE Europeia de baixo risco – RCV a 10 anos de DCV fatal em populações de países europeus de baixo risco de DCV (Portugal) por sexo, idade igual ou superior a 40 anos, pressão arterial sistólica, colesterol total e estado de tabagismo. Adaptado de (DGS, 2013)

3.3. Hipercolesterolemia como fator de risco cardiovascular

Níveis elevados de colesterol em lipoproteínas VLDL e LDL estão associados a um RCV aumentado, enquanto que em lipoproteínas HDL estão associados a um RCV diminuído (Jensen *et al.*, 2014) (Chen *et al.*, 2011).

Uma redução de 1 mmol/L (40 mg/dL) dos níveis plasmáticos de colesterol LDL está associada a uma redução do risco cardiovascular de 22%, sugerindo que uma redução de 2-3 mmol/L corresponderia a uma redução desse mesmo risco em 40 a 50% (Kühnast, Fiocco, van der Hoorn, Princen, & Jukema, 2015). Quanto aos níveis plasmáticos de colesterol HDL, um aumento de 1 mg/dL foi associado a uma redução de 2 a 3% do risco cardiovascular (Kühnast *et al.*, 2015) (Zoungas *et al.*, 2014).

3.3.1. Hipercolesterolemia e aterosclerose

A hipercolesterolemia promove o desenvolvimento da aterosclerose e, por isso, representa um risco maior de DCV (van der Wulp *et al.*, 2013).

A aterosclerose é um fenômeno patológico inflamatório da parede arterial que subjaz muitas das causas comuns das DCV, incluindo doença coronária, acidente vascular cerebral e doença arterial periférica (Torres *et al.*, 2015). Os principais fatores de risco da aterosclerose incluem o tabaco, hipertensão arterial, *diabetes mellitus*, níveis plasmáticos de colesterol HDL baixos e níveis plasmáticos de colesterol total, colesterol LDL e triglicéridos elevados (Wang & Bennett, 2012) (Torres *et al.*, 2015).

É uma doença das artérias de médio e grande calibre, caracterizada pela disfunção endotelial, inflamação vascular e acumulação de lipídios modificados, células inflamatórias, em placas na parede vascular. Estas placas localizam-se normalmente em locais específicos, nomeadamente, curvaturas e bifurcações, caracterizadas pelo fluxo sanguíneo diminuído (Badimon & Vilahur, 2012) (Douglas & Channon, 2014).

Em condições normais o endotélio vascular controla o tónus vascular, mantém o equilíbrio entre trombose e fibrinólise e regula o recrutamento de células inflamatórias para a parede vascular, sendo estes efeitos provocados por várias moléculas, nomeadamente, o NO, a prostaciclina e endotelina-1 (Badimon & Vilahur, 2012) (Douglas & Channon, 2014). O NO tem múltiplos efeitos, promovendo o relaxamento e inibição da proliferação das células musculares lisas da camada média, regulação do tónus vascular, inibição da ativação e agregação plaquetária e inibição da adesão e migração de células inflamatórias (Torres *et al.*, 2015).

A aterosclerose pode ser dividida em três fases, formação da placa, progressão da placa e as complicações trombóticas (Frayn, 2009) (Wang & Bennett, 2012). Nos locais onde as placas ateroscleróticas normalmente se formam (curvaturas e bifurcações), as células endoteliais, diminuem a produção de NO e aumentam a produção de espécies reativas de oxigénio, como o radical superóxido, que reage rapidamente com o NO formando o radical peroxinitrito, diminuindo assim as quantidades de NO dos vasos (Badimon & Vilahur, 2012) (Douglas & Channon, 2014). Tudo isto irá resultar num aumento do *turnover* das células endoteliais, aumento da permeabilidade do endotélio e possível acumulação lipídica no espaço sub-endotelial (Badimon & Vilahur, 2012). Ao haver um aumento da permeabilidade, as células endoteliais tendem a separar-se e facilita-se a passagem de substâncias, como partículas de LDL ou monócitos, para a camada íntima ou média, iniciando o desenvolvimento da placa (Douglas & Channon, 2014).

4. Tratamento farmacológico das dislipidémias

As diferentes classes de fármacos antidislipidémicos englobam as estatinas ou inibidores da enzima HMG-CoA redutase, resinas sequestradoras de ácidos biliares, ácido nicotínico, fibratos e inibidores seletivos da absorção de colesterol (Zoungas *et al.*, 2014) (van der Wulp *et al.*, 2013) (Golomb & Evans, 2008).

Na tabela 3 estão representadas as diferentes classes de fármacos antidislipidémicos.

Tabela 3 - Resumo das classes de fármacos antidislipidémicos. Adaptado de (Zoungas *et al.*, 2014) (van der Wulp *et al.*, 2013) (Golomb & Evans, 2008).

	Fármaco	Mecanismo de ação	Efeitos nos lípidos e lipoproteínas	Efeitos adversos	Contraindicado
Estatinas	Atorvastatina Sinvastatina Rosuvastatina Pravastatina Fluvastatina Pitavastatina	Inibição competitiva da enzima HMG-CoA redutase	↓ Conteúdo celular de colesterol ↑ Recetores LDL ↓ LDL 18 a 50% ↓ VLDL ↓ TG 7 a 30% ↑ HDL 5 a 15%	Gastrointestinais: obstipação, flatulência, náuseas, diarreia (frequente); Mialgia, dor nas extremidades, espasmos musculares, inchaço dos tornozelos (frequente); ↑ Transaminases hepáticas (depende da dose); Rashs cutâneos (pouco frequente), insónias (pouco frequente), neuropatias periféricas (raro), miopatias (pouco frequente), hepatotoxicidade, teratogenicidade	Doença hepática Gravidez Lactação
Resinas sequestradoras de ácidos biliares	Colestiramina Colestipol	Ligam-se aos ácidos biliares no lúmen intestinal, impedindo a sua reabsorção	↓ LDL 15 a 30% ↑ HDL 3 a 5%	Flatulência, anorexia, náuseas, vômitos, obstipação, ↓ absorção de vitaminas lipossolúveis	Níveis plasmáticos TG > 400 mg/dl
Fibratos	Fenofibrato Gemfibrozil Bezafibrato Ciprofibrato Etofibrato	Aumentam a oxidação muscular e hepática dos ácidos gordos.	↓ TG 20 a 30% ↓ LDL 5 a 20% ↑ HDL 10 a 20%	Efeitos gastrointestinais (dispepsia, diarreia) Litíase biliar Fraqueza muscular	Litíase biliar Doença hepática Insuficiência renal Gravidez e Lactação

Ácido nicotínico	Ácido nicotínico	Inibe a mobilização dos ácidos gordos livres dos tecidos periféricos para o fígado Diminui a atividade da enzima CETP (proteína de transferência de colesterol esterificado) Diminui a remoção hepática da apo-AI	↓TG 20 a 50% ↓LDL 5 a 25% ↑HDL 15 a 35%	Palitações e tonturas Conjuntivite e congestão nasal Diarreia Hiperglicémia Icterícia ↑Transaminases hepáticas	Insuficiência hepática Úlcera péptica Alcoolismo Lactação
Inibidores da absorção de colesterol	Ezetimiba	Inibição seletiva da absorção de colesterol (NPC1L1)	↓Colesterol hepático ↑Recetores LDL ↓LDL 15 a 20%	Cefaleias Dores abdominais e diarreia	

As estatinas correspondem a 90% do consumo de antidiislipidémicos em Portugal, passando de 8,7 DHD (Dose Diária Definida por 1000 habitantes e por dia) no ano 2000, para 92,6 DHD, em 2013. Os restantes antidiislipidémicos (11,4 DHD em 2013) corresponderam, na sua quase totalidade, aos fibratos (10,4 DHD) (Figura 5) (INFARMED).

Em Portugal estão atualmente comercializadas seis estatinas: Atorvastatina, Fluvastatina, Pitavastatina, Pravastatina, Rosuvastatina e Sinvastatina, sendo esta última a mais utilizada. (INFARMED).

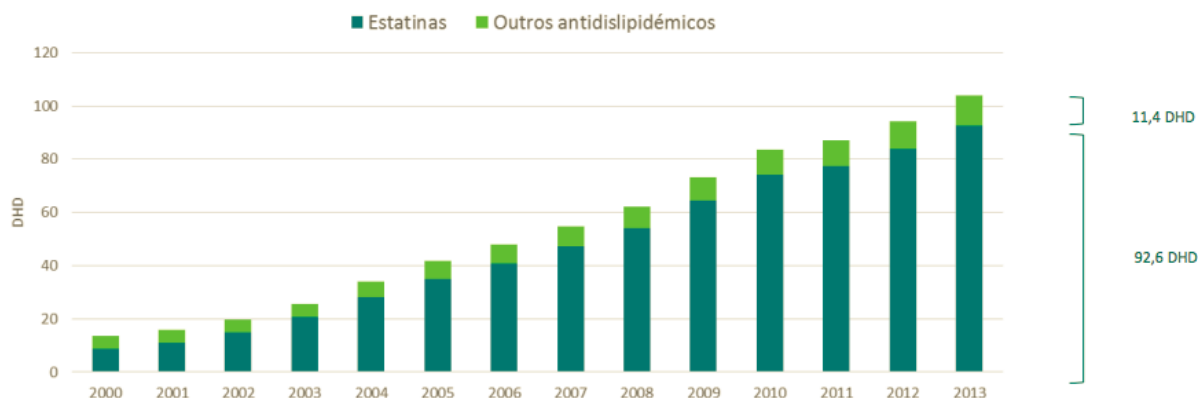


Figura 5 - Consumo de antidiislipidémicos em Portugal de 2000 a 2013. (INFARMED)

Dada a relevância das estatinas em Portugal e, embora a maior parte dos pacientes tratados com estatinas tolere bem a terapêutica, nenhum fármaco é isento de efeitos adversos, bem como de possíveis interações com outros medicamentos, nomeadamente com inibidores ou indutores da enzima que metaboliza estes fármacos, a citocromo P450 3A4 (CYP3A4), contraceptivos orais e varfarina. Existe assim a necessidade de alertar tanto para os riscos destes fármacos como também incentivar a investigação de outras substâncias que consigam o mesmo efeito terapêutico com efeitos adversos reduzidos. É neste quadro que se inserem os suplementos alimentares.

5. Terapêuticas alternativas para redução do colesterol

As terapêuticas alternativas para redução do colesterol, nomeadamente os suplementos alimentares, são uma alternativa válida para os pacientes intolerantes às estatinas e às outras classes de fármacos, e para os que preferem um tratamento não farmacológico (Chen *et al.*, 2011) (Torres *et al.*, 2015) (Stone, 2013). Devem, assim, ser consideradas em todos os indivíduos, tanto em prevenção primária como em prevenção secundária, sobretudo em indivíduos com RCV aumentado (Chen *et al.*, 2011) (Gotto & Moon, 2012). Em ambos os casos, as modificações no estilo de vida, incluindo a nutrição e exercício físico, deverão ter um papel primordial no tratamento, independentemente da terapia farmacológica, exceto nos casos em que possam existir interações (Savolainen *et al.*, 2015) (Gotto & Moon, 2012).

5.1. Enquadramento legal dos suplementos alimentares

O objetivo inicial dos SA era suprir o défice nas substâncias, como macronutrientes, vitaminas e minerais em indivíduos com essas deficiências, mas atualmente têm-se vindo a desenvolver produtos que possuem moléculas com ação potencialmente benéfica em diversas patologias e com bioatividade comprovada por ensaios clínicos, sendo que existe uma procura significativa pelos mesmos por parte dos consumidores (Savolainen *et al.*, 2015) (Gotto & Moon, 2012).

A definição de SA, segundo a alínea a) do artigo 3º é “os géneros alimentícios que se destinam a complementar e ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes ou outras com efeito nutricional ou fisiológico, comercializadas em forma doseada, tais como cápsulas, pastilhas, comprimidos, pílulas e outras formas semelhantes, saquetas de pó, ampolas de líquido, frascos com conta-gotas e outras formas similares de líquidos ou pós que se destinam a ser tomados em unidades medidas de quantidade reduzida.” (Decreto-Lei nº 136/2003, 2003). No mesmo documento descrevem-se as substâncias que podem ser encontradas nos SA, tais como vitaminas, minerais, aminoácidos, ácidos gordos essenciais, fibras e várias plantas e extratos de plantas, existindo uma obrigatoriedade em satisfazer todas as condições de segurança, eficácia e garantir um elevado nível de proteção dos consumidores (Decreto-Lei nº 136/2003, 2003).

Em Portugal, para se comercializarem SA, o fabricante ou o responsável pela sua colocação no mercado, só tem que informar o Gabinete de Planeamento e Políticas do

Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas dessa comercialização, enviando um modelo de rótulo utilizado para esse produto (Decreto-Lei nº 296/2007, 2007).

Os SA podem conter no seu rótulo alegações de saúde, “qualquer alegação que declare, sugira ou implique a existência de uma relação entre uma categoria de alimentos, um alimento ou um dos seus constituintes e a saúde” e alegações de redução de um risco de uma doença, “qualquer alegação de saúde que declare, sugira ou implique que o consumo de uma categoria de alimentos, de um alimento ou de um dos seus constituintes reduz significativamente um fator de risco de aparecimento de uma doença humana” (Regulamento nº 1924/2006, 2006). No entanto, só são permitidas as alegações de saúde que incluam na rotulagem as seguintes informações: “Uma indicação da importância de um regime alimentar variado e equilibrado e de um modo de vida saudável; a quantidade do alimento e o modo de consumo requeridos para obter o efeito benéfico alegado; se for caso disso, uma observação dirigida a pessoas que deveriam evitar consumir o alimento; um aviso adequado, no caso dos produtos suscetíveis de representar um risco para a saúde se consumidos em excesso” (Regulamento nº 1924/2006, 2006). “Só pode ser feita referência a efeitos benéficos gerais, não específicos do nutriente ou do alimento, para a boa saúde geral ou para o bem-estar ligado à saúde se essa referência for acompanhada de uma alegação de saúde específica incluída nas listas previstas.” (Regulamento nº 1924/2006, 2006). Paralelamente “são proibidas as seguintes alegações de saúde: alegações que sugiram que a saúde pode ser afetada pelo facto de não se consumir o alimento; alegações que façam referência ao ritmo ou à quantificação da perda de peso; alegações que façam referência a recomendações de médicos ou de profissionais da saúde.” (Regulamento nº 1924/2006, 2006).

O Regulamento tem por objetivo assegurar que qualquer alegação feita acerca de um SA seja clara, e baseada em evidência científica (Regulamento nº 1924/2006, 2006).

Os SA são maioritariamente adquiridos em farmácias (mais de 70%), seguindo-se, com cerca de 28%, a aquisição em lojas de produtos naturais e, com cerca de 10%, a aquisição em grandes superfícies e/ou supermercados (Fernandes, 2012). O facto de serem adquiridos na farmácia e de os SA serem apresentados nas mesmas formas farmacêuticas que os medicamentos, pode levar a que os consumidores tenham dificuldade em distingui-los. Enquanto géneros alimentícios, são abrangidos pela legislação relativa à segurança dos alimentos independentemente da sua composição. Assim sendo, não são sujeitos à intervenção e controlo pela Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED), que garante a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos, sendo controlados pela Autoridade de Segurança Alimentar e Económica (ASAE) (Fernandes, 2012) (Pinto & Romano, 2010).

Os critérios dos SA não são equivalentes aos dos medicamentos, em termos de qualidade, eficácia e segurança. Enquanto a legislação vigente não for modificada, cabe ao profissional de saúde que recomenda um suplemento alimentar escolher um fabricante que, em termos de qualidade, cumpra as Boas Práticas de Fabrico e tenha implementado o Sistema HACCP (Análise de Perigos e Pontos Críticos de Controlo) e que comprove a eficácia do seu produto. Deveria constar da rotulagem ou informação anexa ao produto, a referência às reações adversas, contraindicações e interações com outros suplementos, medicamentos ou alimentos (Fernandes, 2012) (Pinto & Romano, 2010).

À semelhança do que acontece com os medicamentos, existe um sistema semelhante ao sistema de monitorização de efeitos adversos dos medicamentos (Farmacovigilância), que é o sistema VIGIA que permite detetar, avaliar, gerir e prevenir a ocorrência de acontecimentos adversos relacionados com a utilização de SA. O objetivo é garantir a monitorização contínua dos SA integrados no sistema, durante todo o seu ciclo de vida, conferindo um elevado nível de proteção para os consumidores (VIGIA, 2016).

Toda a pesquisa efetuada no âmbito desta monografia, permitiu agrupar as terapêuticas alternativas, à base de SA, tendo em conta o seu mecanismo de ação para redução dos níveis de colesterol LDL, aumentar os níveis de colesterol HDL e melhorar a sua funcionalidade, redução dos níveis de TG plasmáticos e das partículas VLDL e prevenção ou tratamento da aterosclerose, através da redução da inflamação, stress oxidativo e resposta imunitária.

5.2. Redução dos níveis de colesterol LDL

De entre os produtos analisados, os fitoesteróis, a levedura do arroz vermelho e as fibras solúveis são aqueles que possuem informação mais robusta disponível, nomeadamente em relação à quantidade de ensaios e artigos realizados.

5.2.1. Fibras solúveis

As fibras solúveis são resistentes à digestão e à absorção no intestino delgado e incluem a aveia (β -glucano), *psyllium* (sementes de *Plantago ovata*) pectina (diversas frutas), sementes de linhaça, glucomanano (extraído das raízes da planta *Amorphophallus konjac*) goma guar (sementes da espécie *Cyamopsis*). Diversos estudos mostraram que uma dieta rica em fibras está associada a um RCV diminuído (Jenkins *et al.*, 2008) (Rahbar, Mahmoudabadi, & Islam, 2015) (Castellanos-Jankiewicz *et al.*, 2014).

Ensaio clínico demonstraram que uma ingestão diária de 5 a 15 g de fibras solúveis reduz os níveis de LDL entre 5 a 13%, tanto em homens como em mulheres (Torres *et al.*, 2015) (Cohn *et al.*, 2010). As fibras que demonstraram ter maior efeito hipocolesterolémico foram o psyllium, os β -glucanos e o glucomanano (Castellanos-Jankiewicz *et al.*, 2014) (Whitehead *et al.*, 2014).

Esta redução dos níveis de LDL é conseguida através dos vários mecanismos de ação das fibras solúveis, nomeadamente, redução da absorção de colesterol dietético e biliar e inibição da reabsorção dos sais biliares (Torres *et al.*, 2015) (Castellanos-Jankiewicz *et al.*, 2014) (Whitehead *et al.*, 2014).

Quanto aos efeitos adversos, o mais descrito é a flatulência, resultante da fermentação da fibra pelas bactérias do cólon (Torres *et al.*, 2015). Para limitar o aparecimento dos sintomas indesejáveis, é recomendado o aumento de ingestão de líquidos e variar entre as diferentes fibras solúveis, uma vez que umas são mais fermentáveis que outras (Torres *et al.*, 2015).

Os compostos que reduzem a absorção de colesterol dietético e dos sais biliares no enterócito, seja por competição com o colesterol no lúmen intestinal para serem absorvidos pelo transportador NPC1L1 ou por competirem com o colesterol para serem incorporados nas micelas mistas e assim reduzir a sua solubilidade e, conseqüentemente, a sua absorção (Castellanos-Jankiewicz *et al.* 2014). Como resultado existe uma menor incorporação de colesterol esterificado nas partículas quilomicra, bem como também uma redução no aporte de colesterol até ao fígado, o que se irá traduzir num aumento compensatório da síntese hepática de colesterol e da expressão de recetores de LDL, por forma a captar mais colesterol das LDL em circulação. No entanto este aumento na síntese de colesterol tem um impacto inferior ao decréscimo da absorção, pelo que no final das contas os níveis de colesterol LDL são reduzidos (Houston, 2012) (Torres *et al.*, 2015) (Castellanos-Jankiewicz *et al.*, 2014).

Os inibidores da reabsorção dos sais biliares ligam-se aos sais biliares no intestino, impedindo que estes sejam reabsorvidos para a circulação entero-hepática, dando origem a um composto insolúvel que será posteriormente excretado nas fezes. O aumento desta excreção dos sais biliares é compensado com um aumento na produção de novos sais biliares no fígado, através do aumento da atividade da enzima colesterol 7- α -hidroxilase e, sendo para isso necessário a utilização de colesterol, fazendo com que os seus níveis diminuam (Chen *et al.*, 2008) (Castellanos-Jankiewicz *et al.*, 2014).

O ritmo circadiano parece ter um papel interessante na síntese de ácidos biliares. A enzima CYP7A1, que catalisa a reação de síntese de ácidos biliares, apresenta uma variação

diurna marcada, com um pico próximo das 13 horas e outro próximo das 21 horas, sofrendo esta síntese uma variação inter-individual relativa aos níveis de triglicéridos e à massa corporal de cada indivíduo (Castellanos-Jankiewicz *et al.*, 2014). Ainda assim, hipoteticamente, se estas substâncias forem administradas perto da hora de maior síntese de ácidos biliares, as reduções nos níveis de colesterol LDL poderão ser superiores (Castellanos-Jankiewicz *et al.*, 2014).

5.2.2. Extrato de chá verde

O chá verde deriva da planta *Camellia sinensis* e parece possuir efeitos protetores cardiovasculares significativos, devidos na sua maioria às suas catequinas, um dos seus principais componentes. As catequinas incluem a epicatequina, epigallocatequina, epicatequina galhato e epigallocatequina galhato (principal catequina do chá verde [50-80%]), fazendo as mesmas, parte da maioria dos extratos de chá verde comercializados (Houston, 2012) (Ilaria Zanotti, 2014).

Estas catequinas parecem reduzir o colesterol LDL por redução da absorção do colesterol, nomeadamente por competirem com o colesterol para incorporação nas micelas mistas.

Ensaio clínico sugerem uma redução dos níveis de colesterol LDL e colesterol total em 2 mg/dL e 7 mg/dL, respetivamente, com uma dose de 500 mg de extrato de chá verde. A dose diária recomendada é de 500 a 700 mg (Houston, 2012) (Ilaria Zanotti, 2014). No entanto, com uma dose de 400 mg de extrato de chá verde observou-se uma redução de 6,6% nos níveis de colesterol LDL (Wu *et al.*, 2012).

Para além de competirem com o colesterol para incorporação nas micelas mistas, as catequinas do chá verde reduzem também a própria produção hepática de colesterol. (Wu *et al.*, 2012). A epigallocatequina galhato surge como um potente inibidor da enzima HMG-CoA redutase, reduzindo assim a síntese de colesterol (Ilaria Zanotti, 2014).

Em relação a efeitos adversos, estes são dose-dependentes e incluem efeitos gastrointestinais (flatulência e náuseas), alguma hepatotoxicidade, efeitos neurológicos (insónias, cefaleias e tremores) e efeitos cardiovasculares, como palpitações (Liu *et al.*, 2014) (Sarma *et al.*, 2008). No entanto, nem todos os estudos relatam quaisquer tipos de efeitos adversos, pelo que, face a esta falta de evidência, várias revisões sugerem que a toma deste suplemento alimentar seja efetuada juntamente com alimentos, uma vez que em condições de jejum a sua biodisponibilidade está aumentada e conseqüentemente as suas concentrações plasmáticas também e recomendado a descontinuação imediata se surgirem

sintomas relacionados com hepatotoxicidade, exemplo de dores abdominais, coloração escura da urina ou icterícia (Sarma *et al.*, 2008).

5.2.3. Probióticos

Os probióticos são microrganismos vivos que, quando administrados em quantidade suficiente, conferem benefícios na saúde do hospedeiro (Jones *et al.*, 2013).

Algumas espécies de probióticos, como *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus* e *Streptococcus*, têm alguma atividade hipocolesterolémica. As bactérias que conseguem sobreviver à acidez estomacal colonizam o cólon e são elas que parecem constituir a microbiota intestinal. O seu mecanismo de ação parece ser a inibição da reabsorção dos ácidos biliares, principalmente quando estão na forma conjugada. Os ácidos biliares cólico e deoxicólico são conjugados e podem ser hidrolisados pelas bactérias do cólon, não sendo reabsorvidos para a recirculação portal, aumentando assim a sua excreção (Chen *et al.*, 2008) (Jones *et al.*, 2013). Os ácidos biliares ao serem hidrolisados, perdem a sua capacidade de solubilização micelar e reduzem a absorção de colesterol (Jones *et al.*, 2013). De acordo com ensaios clínicos, o consumo de probióticos pode originar uma redução dos níveis plasmáticos de colesterol LDL entre 5 a 10%, não parecendo existir efeitos adversos significativos (Jones *et al.*, 2013).

5.2.4. Levedura do arroz vermelho (Monocolina K)

A levedura do arroz vermelho (RYR), um produto da fermentação do arroz pela levedura *Monascus purpureus*, originando um arroz de cor vermelha, resultando na produção de uma mistura de monacolinas. Tem uma longa história a ser usada como conservante e como corante natural para comida. Em alguns países asiáticos tem sido usada como medicamento para tratamento de doenças digestivas e para promover circulação sanguínea (Wei W *et al.*, 2003). A monacolina K, a monacolina mais abundante, é quimicamente idêntica à estatina comercializada como lovastatina (Burke, 2015) (Houston, 2012). Atua como um inibidor da enzima 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA redutase. A sua capacidade para inibir a biossíntese de colesterol nas células hepáticas é devido à inibição competitiva com a enzima HMG-CoA redutase (Burke, 2015) (Houston, 2012).

As doses recomendadas são de 2400 a 4800 mg por dia, geralmente divididas em duas tomas diárias. Numa dose de 2400 mg por dia poderá conseguir-se reduzir o colesterol LDL em 22% (Houston, 2012) (Burke, 2015).

A levedura do arroz vermelho parece ser, em geral, bem tolerada, mas podem ocorrer algumas perturbações digestivas como dor abdominal, bem como náuseas, dor de cabeça, ou cansaço. No entanto, os sintomas musculares e outros efeitos adversos encontrados na terapêutica com estatinas, como miopatia, hepatotoxicidade e rhabdomiólise, podem estar presentes, uma vez que a monacolina K é idêntica à lovastatina (Burke, 2015) (Houston, 2012). Por esta razão, o suplemento da levedura de arroz vermelho deverá ser tomado sob a supervisão de um profissional de saúde, para avaliar a sua eficácia, segurança e tolerabilidade (Burke, 2015).

5.2.5. Curcumina

A curcumina é um polifenol derivado do rizoma da curcuma (*Curcuma longa*), usada habitualmente como corante alimentar e como especiaria. É o composto mais ativo da curcuma e é um polifenol de baixo peso molecular (Rangel-Huerta *et al.*, 2015) (Alwi *et al.*, 2008).

Consegue inibir diretamente a enzima HMG-CoA redutase, reduzindo assim a síntese hepática de colesterol (Rangel-Huerta *et al.*, 2015) (Alwi *et al.*, 2008).

De acordo com ensaios clínicos, uma dose de 500 mg/dia de curcumina presente no extrato de curcuma, os níveis de colesterol LDL e total reduziram 8,6% e 17%, respetivamente (Alwi *et al.*, 2008).

A curcumina possui baixa biodisponibilidade, mas quando associada à piperina, ingrediente ativo da pimenta, a sua biodisponibilidade aumenta (Panahi *et al.*, 2015).

O uso de curcumina parece ser seguro, pois apresenta elevada tolerabilidade e uma aparente reduzida toxicidade, mesmo em doses elevadas (8 g/dia) (Panahi *et al.*, 2015) (Alwi *et al.*, 2008) (Zingg *et al.*, 2013).

5.2.6. Fitoesteróis

Os esteróis das plantas (fitoesteróis) são estruturalmente semelhantes e quimicamente relacionados com o colesterol e os mais comuns são β -sitosterol, campesterol e stigmasterol (Chen *et al.*, 2011). Os esteróis encontram-se presentes em alimentos, como frutas e vegetais, óleos vegetais e oleaginosas (Castellanos-Jankiewicz *et al.*, 2014).

Os esteróis β -sitosterol, campesterol e stigmasterol inibem a atividade da enzima HMG-CoA redutase, através da inibição da expressão do gene que a codifica (Chen *et al.*, 2008) (Escolà-Gil *et al.*, 2014). Tal como acima referido, vários estudos clínicos indicam uma

redução de 9-15% do colesterol LDL com um consumo diário de 1-3 g de fitoesteróis (Houston, 2012) (Wu *et al.*, 2009) (Escolà-Gil *et al.*, 2014). A dose diária recomendada é de 2 a 2,5 g (Houston, 2012).

Os fitoesteróis são bem tolerados, não parecendo existir evidência de ocorrência de efeitos adversos significativos, no entanto parecem reduzir os níveis plasmáticos das vitaminas lipossolúveis e carotenóides, podendo estes possíveis decréscimos ser prevenidos com uma dieta rica nestes nutrientes (Van Horn *et al.*, 2008) (Langella *et al.*, 2015) (van der Wulp *et al.*, 2013).

5.2.7. Berberina

A berberina é uma isoquinolina alcalóide extraída de várias plantas (*Coptidis rhizoma*, *Hydrastis canadensis*, *Berberis vulgaris*) e reduz a produção hepática de colesterol, através da inibição da enzima HMG-CoA (Dong *et al.*, 2013) (Chang *et al.*, 2012).

Com uma dose de 500 mg duas vezes por dia, os níveis plasmáticos de colesterol LDL reduziram de 8 a 11% (Pisciotta, Bellocchio, & Bertolini, 2012).

A berberina, quando administrada em doses repetidas de 0,3 g três vezes ao dia, reduz a atividade de algumas enzimas da família CYP, nomeadamente CYP2D5, CYP2C9 e CYP3A4, podendo desencadear interações com fármacos ou outras substâncias metabolizadas por estas enzimas (Dong *et al.*, 2013). Pode ainda provocar obstipação, náuseas e distensão abdominal (Dong *et al.*, 2013).

5.2.8. Amaranto

A semente de amaranto é um grão muito pouco conhecido, produzido de forma mais comum no México, Peru e outros países sul americanos. A sua produção apresenta grande potencial pelo que já foi iniciada pelo mundo fora, principalmente porque a planta do amaranto possui algumas características interessantes, tais como, rápido crescimento (cerca de 90 dias), a possibilidade do seu uso em sistemas de rotação de cultura de grãos e um alto valor nutricional das suas folhas e sementes. A semente de amaranto é rica em proteínas (17%), e a sua composição em aminoácidos é próxima da percentagem em aminoácidos recomendada para a dieta humana (Paredes-López, 1994) (National Academy of Science, 1984) (Ebert, A.W., 2014).

Para além destas características nutricionais, estudos mostraram que a introdução de sementes de amaranto na dieta poderia prevenir ou diminuir o risco de ocorrência de

diversas doenças através de variadas atividades biológicas (Mendonça *et al*, 2009) (Queiroz *et al*, 2009).

Verificou-se um decréscimo de 4,5% no colesterol total depois de 28 dias com uma intervenção na dieta humana de 50 g/dia de sementes de amaranto (Maier *et al*, 2000).

O mecanismo de ação através do qual as proteínas de amaranto reduzem o colesterol sanguíneo parece estar relacionado com a inibição da enzima HMG-CoA redutase, por parte de péptidos formados como consequência de uma digestão incompleta das proteínas de amaranto. (Mendonça *et al*, 2009) (Mendonça *et al*, 2015). Foi também demonstrado que os péptidos com maior ação hipocolesterolémica são GGV (Glycine-Glycine-Valine), IVG (Isoleucine-Valine-Glycine) e VGV (Valine-Glycine-Valine-Leucine), cuja ação inibitória da enzima HMG-CoA redutase se situa entre os 40 e os 45% (Mendonça *et al*, 2015).

Em relação a reações adversas, estas são raras, sendo maioritariamente de natureza gastrointestinal, como vômitos e obstipação (Mendonça *et al*, 2009).

5.2.9. Licopeno

O licopeno é um carotenóide presente, principalmente, em frutas, nomeadamente, tomate, toranja, melancia e papaia (Torres *et al.*, 2015). É um pigmento natural vermelho sintetizado por plantas e microrganismos.

Possui diversos efeitos hipocolesterolémiantes, sendo um deles a inibição da enzima ACAT 2 (Torres *et al.*, 2015). Para além de inibir a enzima ACAT 2, consegue também reduzir a síntese hepática de colesterol, através da inibição da expressão e atividade da enzima HMG-CoA redutase (Torres *et al.*, 2015) (Ried & Fakler, 2011).

A biodisponibilidade do licopeno em suplemento é elevada, similar ao que se obteria com o consumo de tomate cozinhado (após submetido ao calor) e processado. O licopeno possui dois isómeros, o *cis* e *trans*, sendo que o licopeno *cis* é o que apresenta maior biodisponibilidade, uma vez que a sua conformação permite uma melhor incorporação nas micelas mistas no lúmen intestinal, nas quilomicra e nas partículas VLDL no fígado. Na natureza o que é predominante é o isómero *trans*. É necessário que ocorra a isomerização *trans-cis* para aumentar a biodisponibilidade do licopeno e esta isomerização ocorre em condições ácidas ou se o tomate for submetido ao calor. A gordura alimentar também aumenta a biodisponibilidade do licopeno, aconselhando-se a sua toma com uma refeição rica em gordura (Ried & Fakler, 2011) (Arranz *et al.*, 2015).

Num ensaio clínico, a ingestão de 60 mg/dia de licopeno na forma de suplemento alimentar reduziu os níveis de LDL em 14% (Silaste *et al.*, 2007).

Não foram encontrados efeitos adversos significativos nos ensaios reportados nas publicações consultadas, exceto em doses superiores a 200 mg/dia, onde se verificou o aparecimento de uma situação rara, mas reversível (licopenemia), caracterizada pela coloração laranja das palmas das mãos (Zou *et al.*, 2013) (Gajendragadkar *et al.*, 2014) (Ried & Fakler, 2011).

5.3. Aumento dos níveis de HDL

A relação inversa entre o RCV e os níveis de HDL deve-se primeiramente à importância do colesterol HDL no transporte reverso do colesterol. No entanto, esta associação tem-se mostrado muito mais complexa, devido às ações pleiotrópicas das HDL. Esta heterogeneidade do HDL faz com que a simples medição dos níveis plasmáticos de colesterol HDL possa não refletir o seu papel tão importante (Andersen & Fernandez, 2013). Assim sendo, as estratégias terapêuticas para reduzir o RCV devem focar-se também na melhoria da funcionalidade da HDL e em aumentar os seus níveis plasmáticos (Andersen & Fernandez, 2013).

5.3.1. Licopeno

O licopeno, para além de reduzir os níveis plasmáticos de colesterol LDL, através da inibição das enzimas ACAT 2 e HMG-CoA, tem um papel importante no metabolismo das lipoproteínas HDL, uma vez que aumenta a expressão da proteína ABCA1 (Figura 6) (Yang, Lu, Chen, & Hu, 2012) (Shidfar *et al.*, 2010).

As substâncias que estimulam a expressão do transportador ABCA1 aumentam também os níveis de apo A1 e, conseqüentemente, os níveis de colesterol HDL (Rohatgi *et al.*, 2014) (Rosenson *et al.*, 2015).

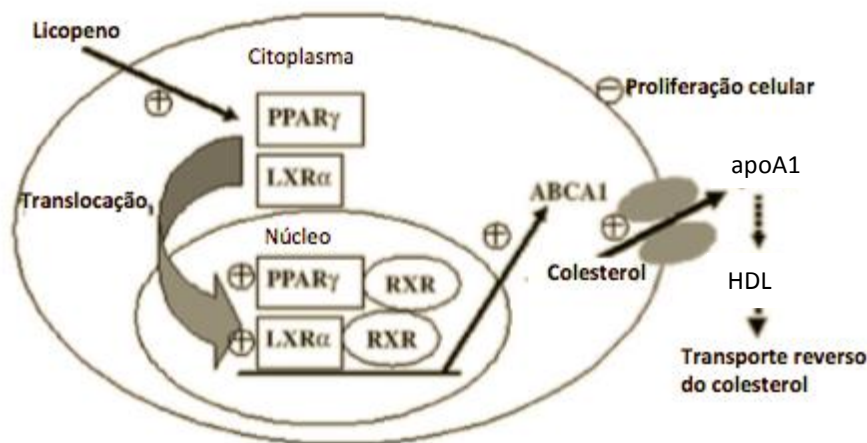


Figura 6 - Mecanismo de ação do licopeno no metabolismo das lipoproteínas HDL. Adaptado de (Yang *et al.*, 2012)

O licopeno é um agonista exógeno de dois receptores nucleares, o PPAR γ (receptor ativado por proliferadores de peroxissomas) e LXR α (Figura 6) (Yang *et al.*, 2012).

Tanto o PPAR γ como o LXR α são receptores nucleares que se ligam aos seus ligandos no citoplasma e são translocados para o núcleo. Os complexos PPAR γ – ligando e LXR α – ligando irão interagir com um segmento específico do DNA na região promotora do gene que irá ser ativado. No entanto estes complexos não se conseguem ligar ao DNA. Para tal, precisam de formar um dímero, juntando-se ao receptor retinóide X (RXR), também ele ligado ao seu ligando, que é o ácido retinóico *cis* (Yang *et al.*, 2012) (Frayn, 2009) (Kim *et al.*, 2015). O heterodímero formado vai interagir com proteínas ativadoras ou supressoras que regulam a atividade transcricional do complexo (Yang *et al.*, 2012) (Kim *et al.*, 2015).

O LXR α regula o conteúdo intracelular de colesterol através do aumento da expressão da proteína ABCA1, que modula o efluxo de colesterol e o transporte reverso de colesterol dos tecidos periféricos (Yang *et al.*, 2012).

Os ativadores do PPAR γ medeiam a expressão de ABCA1, provavelmente pelos efeitos indutores da expressão de LXR α . Em adição, o licopeno ligado ao complexo LXR/RXR regula a expressão de ABCA1 e o efluxo de colesterol mediado pela apoA1 (Yang *et al.*, 2012) (Kim *et al.*, 2015). Aumentando a expressão de ABCA1 aumentam-se os níveis de colesterol HDL.

5.3.2. Quercetina

A quercetina é um composto fenólico presente em diversos alimentos e o seu principal metabolito, quercetina-3-O-glucorónido, aumenta a expressão da ABCA1, através de um mecanismo mediado pelo LXR e pelo RXR (Figura 7) (Ilaria Zanotti, 2014) (Chang et al., 2012b).

Com uma dose de 150 mg/dia de quercetina não foram reportados efeitos adversos significativos (Egert et al., 2009).

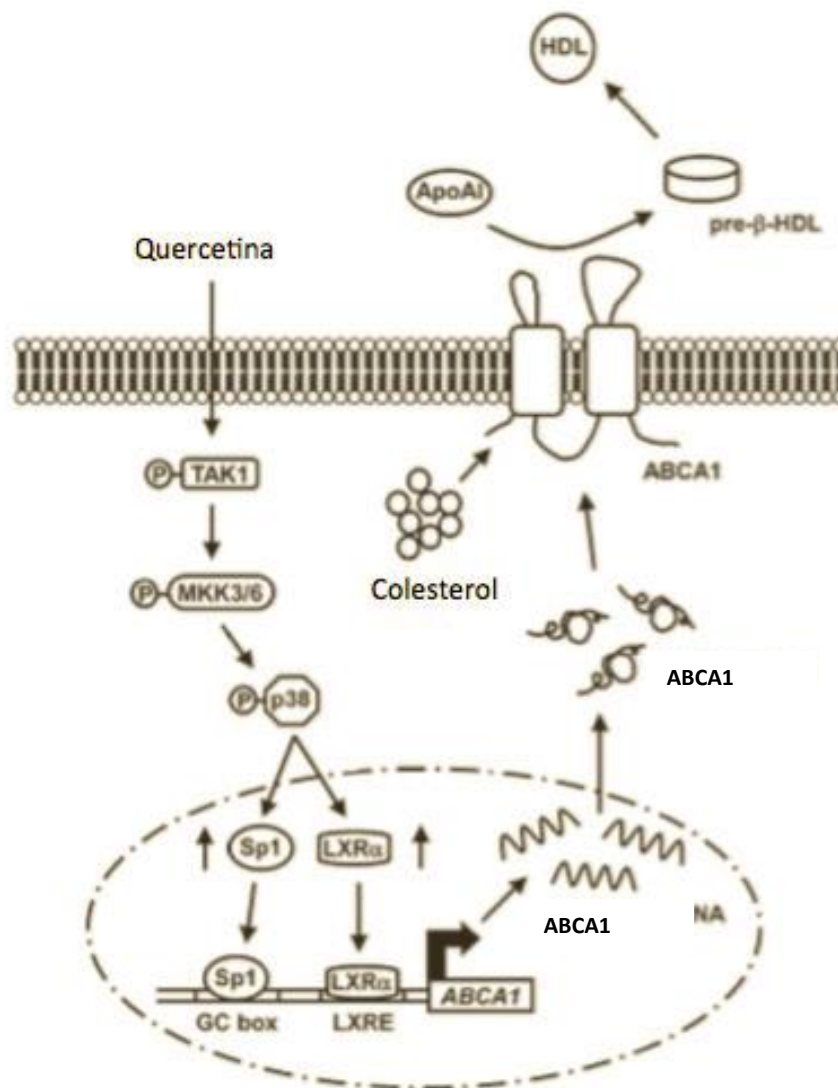


Figura 7 - Mecanismo de ação da quercetina, descrevendo como é conseguido o aumento da expressão da enzima ABCA1. Adaptado de (Chang et al., 2012)

5.4. Forma de apresentação dos SA

Tabela 4 - Alguns Suplementos Alimentares comercializados em Portugal.

Suplemento alimentar	Bioativos	Dose	Forma de apresentação
Complexo de fitoesteróis Solgar®	Fitoesteróis vegetais	1000 mg	Cápsulas
Fibra de psyllium Solgar®	Psyllium	1000 mg	Cápsulas
Extrato de chá verde Now®	Extrato de chá verde Vitamina C	400 mg 60 mg	Cápsulas
Bioactivo Arroz Vermelho PharmaNord®	Arroz vermelho fermentado Monacolina k	315 mg 10 mg	Comprimidos
Extrato da raiz de açafão-das-Índias Solgar®	Extrato da raiz de açafão-das-Índias	400 mg	Cápsulas
Beberina SuperSmart®	Berberina	1000 mg	Cápsulas
Farinha de Amaranto superfina MyProtein®	Farinha de amaranto	1000 g	Pó
Licopeno Now®	Licopeno	20 mg	Cápsulas de gelatina mole
Complexo de Quercetina Solgar®	Quercetina	500 mg	Cápsulas

6. Conclusão

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte em Portugal. De entre os fatores de risco a hipercolesterolemia é aceite como um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento destas patologias. No entanto, existem boas evidências científicas que alterações no estilo de vida podem reduzir o risco de desenvolvimento e progressão destas doenças. Todavia as políticas de saúde em vigor não parecem ainda estar a surtir os efeitos desejados. Tal situação pode dever-se ao ambiente que é vivido, neste momento, não só no nosso país como no resto do mundo. Um ambiente onde cada vez mais a sobrecarga de horários de trabalho força as pessoas a optarem por refeições menos saudáveis, as chamadas “fast foods”, pois os horários de almoço são curtos, e o exercício físico é muitas vezes posto de parte. Daí que as terapêuticas instituídas são essencialmente farmacológicas, com especial destaque para a classe de fármacos estatinas, focada apenas em alguns aspetos fisiopatológicos e não estando isenta de efeitos adversos. Devem, assim, ser consideradas terapêuticas alternativas e/ou complementares às farmacológicas, onde os suplementos alimentares (SA) têm vindo a ter um aumento de procura. O interesse neste tipo de compostos reside, principalmente, no facto de serem bastante bem aceites pela população que os considera seguros e isentos de efeitos secundários, muitas vezes associados à expressão “se é natural é bom”. Apesar desta afirmação estar longe de ser totalmente verdade, o potencial terapêutico de muitas substâncias bioativas tem sido estudado e apresenta-se promissor para algumas delas. Em certos casos, estes produtos parecem desenvolver menos efeitos adversos do que as terapêuticas convencionais, para além de terem um mecanismo de ação multifatorial, podendo assim serem mais eficazes. Estamos perante uma potencial alternativa a explorar para uso tanto em prevenção primária como prevenção secundária.

Como foi reportado nesta monografia, existem já variados estudos acerca do papel dos SA como agentes hipocolesterolémicos e por consequência com papel fundamental no tratamento das DCV. No entanto, nem todos apresentam resultados conclusivos. Como já foi referido anteriormente os esteróis vegetais, a levedura de arroz vermelho e as fibras solúveis são os produtos para os quais maior quantidade de evidência científica existe. Para alguns dos outros produtos mencionados não existe informação acerca da dosagem ideal e/ou informação detalhada acerca de possíveis efeitos adversos. São, então, necessários mais ensaios clínicos para se perceber melhor o papel destes SA, com vista à identificação de doses terapêuticas, margens de segurança, um registo mais abrangente de efeitos adversos e possíveis interações com outros medicamentos ou mesmo com outros SA.

Em Portugal, os suplementos alimentares são considerados géneros alimentícios e, como tal, são regidos pela legislação alimentar, sendo a sua introdução no mercado muito mais facilitada em comparação com os medicamentos. Além disso, podem ser adquiridos não só na Farmácia, mas também em variadas superfícies comerciais, nomeadamente supermercados. Enquanto a legislação vigente não for modificada, cabe ao profissional de saúde, não só ao farmacêutico, mas também aos nutricionistas e médicos, que recomendam um SA, escolher um fabricante que, em termos de qualidade, cumpra as Boas Práticas de Fabrico e que comprove a eficácia do seu produto, com ensaios clínicos randomizados. Deveria constar da rotulagem a referência às margens de segurança, reações adversas, contraindicações e interações com outros suplementos, medicamentos ou alimentos.

O papel do farmacêutico é assim fundamental, em termos de saúde pública, uma vez que tem o dever de aconselhamento e de alertar os utentes para as vantagens e desvantagens do uso dos suplementos alimentares, possíveis efeitos adversos, contraindicações e interações com medicamentos.

7. Bibliografia

- Alwi, I., Santoso, T., Suyono, S., Sutrisna, B., Suyatna, F. D., Kresno, S. B., & Ernie, S. -**The effect of curcumin on lipid level in patients with acute coronary syndrome.** *Acta Medica Indonesiana*, 40(4), 2008: 201–210.
- Andersen, C. J., & Fernandez, M. L. **Dietary approaches to improving atheroprotective HDL functions.** *Food & Function*, 4(9), 2013: 1304–10.
- Badimon, L., & Vilahur, G. **LDL-cholesterol versus HDL-cholesterol in the atherosclerotic plaque: inflammatory resolution versus thrombotic chaos.** *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1254(1), 2012: 18–32.
- Bibiloni, M. M., Salas, R., Pons, A., & Tur, J. A. **Prevalence of dyslipidaemia and associated risk factors among Balearic Islands adolescents, a Mediterranean region.** *European Journal of Clinical Nutrition*, 69(6), 2014: 722–728.
- Bilhorn, K. R., Luo, Y., Lee, B. T., & Wong, N. D. **High-Density Lipoprotein Cholesterol, High-Sensitivity C-Reactive Protein, and Cardiovascular Disease in United States Adults.** *Ajc*, 110(10), (2012): 1464–1467.
- Brewer, H. B. Increasing HDL Cholesterol Levels. *New England Journal of Medicine*, 350(15), (2004): 1491–1494.
- Burke, F. M. **Red Yeast Rice for the Treatment of Dyslipidemia.** *Current Atherosclerosis Reports*, 17(4), (2015): 22–6.
- Castellanos-Jankiewicz, A., del Bosque-Plata, L., & Tejero, M. E. **Combined effect of plant sterols and dietary fiber for the treatment of hypercholesterolemia.** *Plant Foods for Human Nutrition*, 69(2), (2014): 93–100.
- Chang, C.-W., Hsu, Y.-J., Chen, Y.-M., Huang, W.-C., Huang, C.-C., & Hsu, M.-C. **Effects of combined extract of cocoa, coffee, green tea and garcinia on lipid profiles, glycaemic markers and inflammatory responses in hamsters.** *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 15(1), (2015): 269.
- Chang, X.-X., Yan, H.-M., Xu, Q., Xia, M.-F., Bian, H., Zhu, T.-F., & Gao, X. **The effects of berberine on hyperhomocysteinemia and hyperlipidemia in rats fed with a long-term high-fat diet.** *Lipids in Health and Disease*, 11(1), (2012): 86.
- Chang, Y.-C., Lee, T.-S., & Chiang, A.-N. **Quercetin enhances ABCA1 expression and cholesterol efflux through a p38-dependent pathway in macrophages.** *The Journal of Lipid Research*, 53(9), (2012b): 1840–1850.
- Chen, H.-Y., Tsai, W.-C., Chiu, Y.-L., Hsu, S.-P., Pai, M.-F., Yang, J.-Y., & Peng, Y.-S. **Triglyceride to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio Predicts**

Cardiovascular Outcomes in Prevalent Dialysis Patients. *Medicine*, 94(10), (2015): e619–7.

Chen,S., Zhao,X., Ran,L., Wan,J., Wang, X., Qin, Y., et al. **Resveratrol improves insulin resistance, glucose and lipid metabolism in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial.** *Digestive and Liver Disease*, (2015): 1–7.

Chen, Z.-Y., Jiao, R., & Ma, K. Y. **Cholesterol-Lowering Nutraceuticals and Functional Foods.** *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56(19), (2008): 8761–8773.

Chen,Z.-Y., Ma,K. , Liang,Y., Peng,C., & Zuo,Y. **Role and classification of cholesterol-lowering functional foods.** *Journal of Functional Foods*, 3(2), (2011): 61–69.

Cohn, J. S., Kamili, A., Wat, E., Chung, R. W. S., & Tandy, S. **Reduction in intestinal cholesterol absorption by various food components: mechanisms and implications.** *Atherosclerosis. Supplements*, 11(1), (2010): 45–48.

Cohn, W., Thürmann, P., Tenter, U., Aebischer, C., Schierle, J., & Schalch, W. **Comparative multiple dose plasma kinetics of lycopene administered in tomato juice, tomato soup or lycopene tablets.** *European Journal of Nutrition*, 43(5), (2004): 304–312.

Dong, H., Zhao, Y., Zhao, L., & Lu, F. **The Effects of Berberine on Blood Lipids: A Systemic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.** *Planta Medica*, 79(06), (2013): 437–446.

Douglas, G., & Channon, K. M. **The pathogenesis of atherosclerosis.** *Medicine*, 42(9), (2014): 480–484.

Egert, S., Boesch-Saadatmandi, C., Wolffram, S., Rimbach, G., & Muller, M. J. **Serum Lipid and Blood Pressure Responses to Quercetin Vary in Overweight Patients by Apolipoprotein E Genotype.** *Journal of Nutrition*, 140(2), (2010): 278–284.

Egert, S., Bosy-Westphal, A., Seiberl, J., Kürbitz, C., Settler, U., Plachta-Danielzik, S., et al. **Quercetin reduces systolic blood pressure and plasma oxidised low-density lipoprotein concentrations in overweight subjects with a high-cardiovascular disease risk phenotype: a double-blinded, placebo-controlled cross-over study.** *British Journal of Nutrition*, 102(07), (2009): 1065–10.

Escolà-Gil, J., Quesada, H., Julve, J., Martín-Campos, J., Cedó, L., & Blanco-Vaca, F. **Sitosterolemia: diagnosis, investigation, and management.** *Current Atherosclerosis Reports*, 16(7), (2014): 424.

Fernandez, M. L., Jones, J. J., Ackerman, D., Barona, J., Calle, M., Comperatore, M. V., et al. **Low HDL cholesterol is associated with increased atherogenic lipoproteins and**

insulin resistance in women classified with metabolic syndrome. *Nutrition Research and Practice*, 4(6), (2010): 492–7.

Frayn, K. N. **Metabolic Regulation: A Human Perspective**, (2009)1–388.

Gajendragadkar, P., Hubsch, A., Mäki-Petäjä, K., Serg, M., Wilkinson, I., & Cheriyan, J. **Effects of oral lycopene supplementation on vascular function in patients with cardiovascular disease and healthy volunteers: a randomised controlled trial.** *PLoS ONE*, 9(6), (2014): 99070.

Georgousopoulou, E., Panagiotakos, D., Pitsavos, C., Stefanadis, C., for the ATTICA study Golomb, D. B. A., & Evans, M. A. **Statin Adverse Effects.** *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 8(6), (2008): 373–418.

Gotto, A., & Moon, J. **Management of cardiovascular risk: the importance of meeting lipid targets.** *The American Journal of Cardiology*, 110(1 Suppl), (2012): 3A–14A.

Houston, D, Ding, J., Lee, J., Garcia, M., Kanaya, A., Tylavsky, F., et al. **Dietary fat and cholesterol and risk of cardiovascular disease in older adults: The Health ABC Study.** *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 21(6), (2011): 430–437.

Houston, M. **The Role of Nutraceutical Supplements in the Treatment of Dyslipidemia.** *The Journal of Clinical Hypertension*, 14(2), (2012): 121–132.

Ilaria Zanotti. **Atheroprotective effects of (poly)phenols: a focus on cell cholesterol metabolism.** *Food & Function*, 6, (2014): 13–31.

Jenkins,D., Nguyen,T., Kendall,C., Faulkner,D., Bashyam,B., Kim,I., et al. **The effect of strawberries in a cholesterol-lowering dietary portfolio.** *Metabolism*, (2008): 1–9.

Jensen, M. K., Bertoina, M. L., Cahill, L. E., Agarwal, I., Rimm, E. B., & Mukamal, K. J. Novel metabolic biomarkers of cardiovascular disease. *Nature Publishing Group*, 10(11), (2014): 659–672.

Jones, M. L., Tomaro-Duchesneau, C., Martoni, C. J., & Prakash, S. **Cholesterol lowering with bile salt hydrolase-active probiotic bacteria, mechanism of action, clinical evidence, and future direction for heart health applications.** *Expert Opinion on Biological Therapy*, 13(5), (2013): 631–642.

Kim, J. Y., Paik, J. K., Kim, O. Y., Park, H. W., Lee, J. H., Jang, Y., & Lee, J. H. **Effects of lycopene supplementation on oxidative stress and markers of endothelial function in healthy men.** *Atherosclerosis*, 215(1), (2011): 189–195.

Kim, J.-H., Song, J., & Park, K. W. **The multifaceted factor peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) in metabolism, immunity, and cancer.** *Archives of Pharmacal Research*, 38(3), (2015): 302–312.

Kim, O. Y., Yoe, H. Y., Kim, H. J., Park, J. Y., Kim, J. Y., Lee, S.-H., et al. **Independent inverse relationship between serum lycopene concentration and arterial stiffness.** *Atherosclerosis*, 208(2), (2010): 581–586.

Langella, C., Naviglio, D., Marino, M., & Gallo, M. **Study of the effects of a diet supplemented with active components on lipid and glycemic profiles.** *Nutrition*, 31(1), (2015): 180–186.

Li, Yinhua, Jiang, L., Jia, Z., Xin, W., Yang, S., Yang, Q., & Wang, L.. **A meta-analysis of red yeast rice: an effective and relatively safe alternative approach for dyslipidemia.** *PLoS ONE*, 9(6), (2014a): e98611.

Miller, M., Stone, N. J., Ballantyne, C., Bittner, V., Criqui, M. H., Ginsberg, H. N., et al. **Triglycerides and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association.** *Circulation*, 123(20), (2011): 2292–2333.

Panahi, Y., Hosseini, M. S., Khalili, N., Naimi, E., Majeed, M., & Sahebkar, A. **Antioxidant and anti-inflammatory effects of curcuminoid-piperine combination in subjects with metabolic syndrome: A randomized controlled trial and an updated meta-analysis.** *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 34(6), (2015): 1101–1108.

Panahi, Y., Khalili, N., Hosseini, M. S., Abbasinazari, M., & Sahebkar, A. **Lipid-modifying effects of adjunctive therapy with curcuminoids–piperine combination in patients with metabolic syndrome: Results of a randomized controlled trial.** *Complementary Therapies in Medicine*, 22(5), (2014): 851–857.

Porez, G., Prawitt, J., Gross, B., & Staels, B. **Bile acid receptors as targets for the treatment of dyslipidemia and cardiovascular disease.** *The Journal of Lipid Research*, 53(9), (2012): 1723–1737.

Rangel-Huerta, O., Aguilera, C, Martin, M., Soto, M., Rico, M., Vallejo, F., et al. **Normal or High Polyphenol Concentration in Orange Juice Affects Antioxidant Activity, Blood Pressure, and Body Weight in Obese or Overweight Adults.** *The Journal of Nutrition*, 145(8), (2015): 1808–1816.

Ried, K., & Fakler, P. **Protective effect of lycopene on serum cholesterol and blood pressure: Meta-analyses of intervention trials.** *Maturitas*, 68(4), (2011): 299–310.

Rohatgi, A., Khera, A., Berry, J. D., Givens, E. G., Ayers, C. R., Wedin, K. E., et al. **HDL Cholesterol Efflux Capacity and Incident Cardiovascular Events.** *New England Journal of Medicine*, 371(25), (2014): 2383–2393.

Rosenson, R. S., Brewer, H. B., Ansell, B. J., Barter, P., Chapman, M. J., Heinecke, J. W., et al. **Dysfunctional HDL and atherosclerotic cardiovascular disease.** *Nature Publishing Group*, (2015): 1–13.

Salas-Salvadó, J., Farrés, X., Luque, X., Narejos, S., Borrell, M., Basora, J., et al. **Effect of two doses of a mixture of soluble fibres on body weight and metabolic variables in overweight or obese patients: a randomised trial.** *British Journal of Nutrition*, 99(6), (2008): 1380–1387.

Sarma, D. N., Barrett, M. L., Chavez, M. L., Gardiner, P., Ko, R., Mahady, G. B., et al. **Safety of green tea extracts: a systematic review by the US Pharmacopeia.** *Drug Safety*, 31(6), (2008): 469–484.

Savolainen, J., Kautiainen, H., Niskanen, L., & Mäntyselkä, P. **Decreasing cholesterol levels in the community – lifestyle change with statin?** *BMC Family Practice*, 16(1), (2015): 29–8.

Silaste, M.-L., Alfthan, G., Aro, A., Kesäniemi, Y. A., & Hörkkö, S. **Tomato juice decreases LDL cholesterol levels and increases LDL resistance to oxidation.** *British Journal of Nutrition*, 98(6), (2007): 1251–1258.

Stone, N. **2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults**, (2013): 1–85.

Torres, N., Guevara-Cruz, M., Velázquez-Villegas, L. A., & Tovar, A. R. **Nutrition and Atherosclerosis.** *Archives of Medical Research*, 46(5), (2015): 408–426.

van der Wulp, M. T. Y. M., Verkade, H. J., & Groen, A. K. **Regulation of cholesterol homeostasis.** *Molecular and Cellular Endocrinology*, 368(1-2), (2013): 1–16.

Van Horn, L., McCoin, M., Kris-Etherton, P. M., Burke, F., Carson, J. A. S., Champagne, C. M., et al. **The Evidence for Dietary Prevention and Treatment of Cardiovascular Disease.** *Journal of the American Dietetic Association*, 108(2), (2008): 287–331.

Wang, H., & Peng, D.-Q. **New insights into the mechanism of low high-density lipoprotein cholesterol in obesity.** *Lipids in Health and Disease*, 10(1), (2011): 176.

Wang, J. C., & Bennett, M. **Aging and atherosclerosis: mechanisms, functional consequences, and potential therapeutics for cellular senescence.** *Circulation Research*, 111(2), (2012): 45–259.

Wang, L., Waltenberger, B., Pferschy-Wenzig, E., Blunder, M., Liu, X., Malainer, C., et al. **Natural product agonists of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ): a review.** *Biochemical Pharmacology*, 92(1), (2014): 3–89.

Whitehead, A., Beck, E. J., Tosh, S., & Wolever, T. M. S. **Cholesterol-lowering effects of oat β -glucan: a meta-analysis of randomized controlled trials.** *The American Journal of Clinical Nutrition*, 100(6), (2014): 1413–1421.

- Wu, A. H., Spicer, D., Stanczyk, F. Z., Tseng, C.-C., Yang, C. S., & Pike, M. C. **Effect of 2-month controlled green tea intervention on lipoprotein cholesterol, glucose, and hormone levels in healthy postmenopausal women.** *Cancer Prevention Research (Philadelphia, Pa.)*, 5(3), (2012) 393–402.
- Wu, T., Fu, J., Yang, Y., Zhang, L., & Han, J. **The effects of phytosterols/stanols on blood lipid profiles: a systematic review with meta-analysis.** *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 18(2), (2009): 179–186.
- Yang, C., & Mousa, S. **The effect of red yeast rice (*Monascus purpureus*) in dyslipidemia and other disorders.** *Complementary Therapies in Medicine*, 20(6), (2012): 466–474.
- Yang, C., Lu, I., Chen, H., & Hu, M. **Lycopene inhibits the proliferation of androgen-dependent human prostate tumor cells through activation of PPAR γ -LXR α -ABCA1 pathway.** *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 23(1), (2012): 8–17.
- Yao, Z., Zhang, L., & Ji, G. **Efficacy of polyphenolic ingredients of Chinese herbs in treating dyslipidemia of metabolic syndromes.** *Journal of Integrative Medicine*. (2014)
- Zou, Z.-Y., Xu, X.-R., Lin, X.-M., Zhang, H.-B., Xiao, X., Ouyang, L., et al. **Effects of lutein and lycopene on carotid intima-media thickness in Chinese subjects with subclinical atherosclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial.** *British Journal of Nutrition*, 111(03), (2013): 474–480.