



Raquel Aurora Fernandes Lopes

Hipolipemiantes de Origem Natural

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Lígia Maria Ribeiro Pires Salgueiro Silva Couto e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Raquel Aurora Fernandes Lopes

Hipolipemiantes de Origem Natural

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Lígia Maria Ribeiro Pires Salgueiro Silva Couto e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Declaração

Eu, Raquel Aurora Fernandes Lopes, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2010165937, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 11 de Setembro de 2015.

(Raquel Aurora Fernandes Lopes)

Gostaria de dedicar a presente monografia à minha Família,
por estar sempre presente e por acreditar em mim, mesmo nos
momentos de maior dúvida.

Índice

Abreviaturas.....	2
Resumo.....	3
Abstract.....	3
Introdução	4
1. Lípidos: funções, estrutura e classificação	6
2. Colesterol	7
2.1 Biossíntese do Colesterol.....	8
2.2 Catabolismo do colesterol.....	8
2.3 Valores de Referência dos níveis de Colesterol.....	9
2.4 Lipoproteínas.....	9
3. Metabolismo das lipoproteínas.....	10
4. Terapêuticas medicamentosas.....	12
4.1 Estatinas	13
4.2 Agentes sequestrantes de ácidos biliares.....	13
4.3 Inibidores da absorção do colesterol	14
4.4 Ácido nicotínico.....	14
4.5 Fibratos	15
5. Produtos naturais no tratamento e prevenção de dislipidemias.....	15
5.1 <i>Allium sativum</i> L. (Alho).....	16
5.2 <i>Cynara cardunculus</i> L. (Alcachofra)	18
5.3 <i>Zingiber officinale</i> Roscoe (Gengibre)	19
5.4 <i>Avena sativa</i> L. (Farelo de Aveia)	20
5.5 Outros produtos naturais	21
5.5.1 Levedura de arroz vermelho.....	21
5.5.2 Extrato fosfolipídico de soja.....	22
Conclusão	25
Bibliografia	26
Anexo	30

Abreviaturas

- AGNE** - Ácidos Gordos Não Esterificados
- Apo** - Apolipoproteína
- CoA** - Coenzima A
- CYP450** - Citoromo P450
- DCV** - Doenças Cardiovasculares
- EMA** - *European Medicines Agency*
- ES COP** - *European Scientific Cooperative on Phytotherapy*
- FDA** - *Food and Drug Administration*
- GRAS** - *Generally Recognized as Safe*
- HDL** - *High-Density-Lipoproteins*
- HMG-CoA** - *β -hidroxil- β -metilglutaril CoA*
- IDL** - *Intermediate-Density-Lipoproteins*
- LDL** - *Low-Density-Lipoproteins*
- LPL** - Lipoproteína Lípase
- OMS** - Organização Mundial de Saúde
- TG** - Triglicerídeos
- VLDL** - *Very-Low-Density Lipoproteins*

Resumo

As dislipidemias constituem um dos principais fatores de risco para ocorrência de doenças cardiovasculares (DCV), continuando estas ainda hoje a ser uma das principais causas de morte em todo o mundo. Por esse motivo, tornou-se necessário, com frequência, recorrer a terapias medicamentosas para o seu controlo, quando alterações no estilo de vida não são suficientes. Obrigando a uma medicação geralmente para toda a vida, tal facto leva a que, cada vez mais, a população procure soluções mais “naturais”, nomeadamente recorrendo ao uso de plantas. Porém, para que estas plantas possam ser usadas de forma segura, e de modo a constituir uma alternativa ou complemento às terapias convencionais, é imprescindível a realização de um maior número de ensaios clínicos e farmacológicos.

Na presente monografia são abordados os seguintes produtos naturais: alho, gengibre, farelo de aveia, alcachofra, levedura de arroz vermelho e extrato fosfolipídico de soja, como sendo tradicionalmente usados para a redução dos níveis de colesterol. De entre estes, destaca-se o alho, pelo elevado número de ensaios clínicos e farmacológicos, que atestam a sua validade, como pela segurança do seu uso, comprovada através dos séculos.

Abstract

Dyslipidemias are a major risk factor, for the occurrence of cardiovascular diseases (DCV) that are one of the major causes of death throughout the world. For this reason, it became necessary, frequently, turn to drug therapies for their control, when changes in lifestyles are not enough. Since this medication is usually for life, this leads to an increased demand for more “natural” solutions, particularly through the use of plants. However, so that those plants can be used safely, and in order to provide an alternative or complement to traditional therapies, it is necessary to carry out a greater number of clinical and pharmacological studies.

In this monograph the following natural products are covered: garlic, ginger, oat bran, artichoke, red yeast rice and soy phospholipid, as traditionally been used to reduce cholesterol levels. Among these, it stands out the garlic, by the large number of clinical and pharmacological studies, which demonstrate its effectiveness, as well as the safety of its use, proven through the centuries.

Introdução

O Homem sempre utilizou produtos naturais, em particular as plantas, como forma de tratamento das suas doenças, e o conhecimento sobre o seu valor terapêutico tem acompanhado a evolução da humanidade através dos tempos. Nas últimas décadas, tem-se vindo a assistir no mundo Ocidental, a um renovado interesse pelo uso das plantas medicinais na terapêutica, constituindo em certas circunstâncias, uma ajuda nos cuidados primários de saúde e um excelente complemento terapêutico, compatível com a medicina clássica. Assim, numa época em que o recurso a produtos à base de plantas tem vindo a aumentar, tornou-se necessário haver legislação adequada, sobretudo para a segurança da sua utilização [1,2].

As doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de morte e hospitalização nos países desenvolvidos, e tem vindo a aumentar nos países em vias de desenvolvimento, sendo diversos os fatores de risco, como é o caso das dislipidemias. Um estudo feito pela *Global Burden of Disease*, estima que em 2010 cerca de 29,6% de todas as mortes no mundo foram causadas por DCV, perfazendo o dobro das mortes causadas por cancro. Na Europa, apesar de ter havido uma melhoria nos últimos 5 - 10 anos, cerca de metade das mortes que ocorrem por ano são devidas a DCV, continuando assim a ser a principal causa de morte entre os indivíduos europeus [3-5].

O colesterol é uma gordura essencial e vital para o normal funcionamento de todas as células do organismo, podendo ser sintetizado a nível endógeno. No entanto, com uma alimentação variada, apenas aproximadamente metade é sintetizado pelo organismo, sendo o restante obtido na alimentação, em particular pela ingestão de produtos de origem animal [6, 7].

Sendo uma gordura, o colesterol não se dissolve no sangue e quando em excesso, pode acumular-se dando origem à hipercolesterolemia. A hipercolesterolemia isolada, pode ser definida como o aumento da concentração sérica de colesterol total (>200 mg/dL), com valores de triglicéridos (TG) normais. O aumento do colesterol total, nestes casos, está quase sempre associado ao aumento da concentração plasmática de colesterol LDL (*Low-Density-Lipoproteins*) [6,8].

Quando existem níveis de colesterol total elevados no sangue, este pode acumular-se e depositar-se nas artérias, levando à formação de aterosclerose. Com a contínua deposição e acumulação, o calibre das artérias reduz, diminuindo assim a quantidade de sangue que chega aos órgãos, nomeadamente ao coração e ao cérebro. Na eventualidade de estas acumulações conduzirem à interrupção da circulação sanguínea, poderá ocorrer um evento

cardiovascular (uma doença com sintomas agudos), sendo os mais frequentes os eventos cardíacos e os cerebrais [6].

A hipercolesterolemia, apesar de não ser considerada uma doença, é uma condição metabólica secundária a muitas delas, incluindo as DCV. São diversos os fatores de risco, que podem levar a níveis de colesterol elevados e conseqüentemente a um aumento do risco de DCV. Alguns destes fatores são passíveis de serem modificados, através da adoção de estilos de vida mais saudáveis, enquanto outros são intrínsecos ao indivíduo, não sendo por isso modificáveis [4,6,9].

Atualmente, encontra-se disponível uma grande variedade de terapêuticas medicamentosas, para o controlo da hipercolesterolemia. No entanto, por vezes podem ocorrer efeitos adversos, pelo que, sendo uma medicação geralmente para toda a vida, cada vez mais a população recorre ao uso de plantas medicinais e outros produtos naturais [6, 10].

Tendo isto em consideração, o efeito de diversas plantas tem sido estudado pela sua ação protetora contra as DCV, incluindo o seu efeito na melhoria das dislipidemias. Existe um certo número de plantas, que têm sido usadas tradicionalmente na prevenção e tratamento das dislipidemias, sendo essencial o seu estudo, para determinar se estas podem constituir uma boa alternativa ou complemento às terapêuticas existentes na atualidade [1, 10].

I. Lípidos: funções, estrutura e classificação

Os lípidos são substâncias do metabolismo primário e encontram-se presentes em todas as células vivas, apresentando diversas funções no organismo. Estas substâncias são compostas principalmente por ligações Carbono – Hidrogénio, o que as torna uma fonte rica de energia e um meio eficaz para o organismo armazenar o excesso de calorías. Devido às propriedades físicas únicas destas substâncias, os lípidos tornam-se uma parte integrante das membranas celulares, desempenhando assim um importante papel estrutural [2,11].

Estas substâncias caracterizam-se por serem não voláteis, hidrófobas, e solúveis nos solventes orgânicos apolares ou pouco polares. Estruturalmente, são ésteres de ácidos carboxílicos com quatro ou mais átomos de carbono (ácidos gordos) e de um álcool ou de um poliálcool. Não sendo solúveis em água, estas substâncias são transportadas no nosso organismo por lipoproteínas [2,11].

Os lípidos podem ser divididos em dois grupos: os lípidos complexos (compostos por carbono, hidrogénio, oxigénio, azoto e/ou fósforo) e os lípidos simples (contendo apenas carbono, hidrogénio e oxigénio). Podemos classificar ainda os lípidos simples em três classes, os glicéridos, os céridos e os estéridos [2].

Uma dieta inapropriada, com consumo excessivo de alimentos ricos em gorduras saturadas, é um dos fatores com maior impacto nos níveis de colesterol e consequentemente no risco de DCV. Os TG são os lípidos maioritariamente presentes nos alimentos, constituindo cerca de 98% da gordura total. Os restantes 2% são constituídos por colesterol, fosfolípidos, diglicéridos, monoglicéridos, terpenos e outras gorduras. Na sua maioria, os TG são constituídos por ácidos gordos, tanto saturados como insaturados. Vários ácidos gordos polinsaturados (como o ácido linoleico, o linolénico e o araquidónico), não podem ser sintetizados pelo organismo e por isso têm de ser fornecidos na dieta, sendo chamados de ácidos gordos essenciais. Estes ácidos gordos essenciais, assim como os esteróis de plantas (fitoesteróis), têm um impacto positivo nos níveis de colesterol, ao contrário das gorduras saturadas [4,6,12].

No dia-a-dia, a maioria dos esteróis que são ingeridos na alimentação consistem em colesterol, especialmente nas dietas ricas em gorduras animais. Contudo, com uma alimentação variada e equilibrada, outros esteróis, como os fitoesteróis, podem constituir uma percentagem significativa dos esteróis totais ingeridos [12].

2. Colesterol

O colesterol é um lípido simples, que pertence a uma grande classe de compostos designada de estéridos. Os estéridos resultam da esterificação por ácidos gordos de esteróis, que são álcoois com a estrutura fundamental do ciclopentano-per-hidrofenantreno [2,12].

Todos os estéridos apresentam uma estrutura semelhante, incluindo o colesterol. Assim, o colesterol é uma molécula constituída por quatro anéis (A, B, C e D) contendo uma única cadeia de hidrocarbonetos no anel D, e um grupo hidroxilo no anel A. À semelhança dos outros lípidos, o colesterol é uma molécula anfipática, sendo o grupo hidroxilo a única parte hidrofílica da molécula [2,11].

O colesterol, pode também existir no organismo na forma esterificada, no qual o grupo hidroxilo é conjugado, por uma ligação éster, a um ácido gordo (semelhante ao que acontece nos TG). Ao contrário do colesterol livre, os ésteres de colesterol não têm nenhum grupo polar, tornando-as moléculas muito hidrofóbicas. Deste modo, estas moléculas não são encontradas na superfície das camadas lipídicas, mas sim no centro dos aglomerados lipídicos e das lipoproteínas, juntamente com os TG [11].

No reino animal, o esterol mais característico é o colesterol, encontrando-se em relativa abundância nas substâncias de origem animal, quer na forma livre, quer na forma esterificada. Nas plantas, os esteróis sintetizados designam-se de fitoesteróis e apresentam uma estrutura muito similar à do colesterol, sendo no entanto menos abundantes [2,11].

Dada a similaridade estrutural entre o colesterol e os fitoesteróis, numa alimentação equilibrada e variada, estes esteróis competem no local de absorção. Assim, os fitoesteróis têm uma influência positiva nos níveis de colesterol, levando à sua diminuição [11].

Apesar de existir uma correlação positiva entre os níveis plasmáticos de colesterol e a ocorrência de DCV, o colesterol é essencial para o normal funcionamento de todos os organismos, desempenhando diversas funções. Este é um componente essencial da membrana celular de todas as células animais, é um precursor essencial dos ácidos biliares e é o precursor de todas as hormonas esteroides [7,12].

A síntese de colesterol pelo organismo, é influenciada pela quantidade de colesterol proveniente da dieta, mantendo-se assim um equilíbrio dos esteróis totais. O colesterol em excesso no organismo, quer seja proveniente da produção endógena ou proveniente da dieta, é eliminado exclusivamente pelo fígado. Esta eliminação pode ser feita pela excreção direta de colesterol livre na bÍlis, ou pela conversão em ácidos biliares [12].

2.1 Biossíntese do Colesterol

Nos adultos, o fígado e o intestino são os principais órgãos responsáveis pela síntese endógena do colesterol. Ao contrário da síntese do colesterol ao nível do intestino, a síntese hepática é inibida pelo colesterol proveniente da alimentação [11,12].

A síntese do colesterol ocorre no retículo endoplasmático liso das células. Na maioria dos tecidos do organismo, o colesterol é sintetizado a partir de acetil-CoA, que deriva ou da β -oxidação dos ácidos gordos, ou da descarboxilação oxidativa do piruvato, dando origem a β -hidroxil- β -metilglutaril CoA (HMG-CoA). Uma vez formado o HMG-CoA este é convertido a mevalonato, reação que é catalisada pela enzima HMG-CoA redutase. Posteriormente, o mevalonato sofre fosforilações, descarboxilações e isomerizações, levando à formação do esqualeno. O esqualeno é ciclizado e por oxidação, são removidos três grupos metil, formando assim o produto final, o colesterol [7,11,12].

A taxa de síntese do colesterol na maioria dos tecidos, é determinada pela capacidade da enzima HMG-CoA redutase, que catalisa passos importantes da biossíntese. A nível hepático, esta enzima é regulada por mecanismos de repressão e indução provocada por diversos fatores, regulando a quantidade de colesterol que é produzida, mantendo assim o equilíbrio [7,11].

2.2 Catabolismo do colesterol

Nos adultos, o aumento da absorção de colesterol proveniente da dieta, é acompanhado por um aumento do catabolismo e excreção de colesterol do organismo. Ao contrário do que acontece com outros lípidos, o colesterol não pode ser prontamente catabolizado na maioria das células e por isso não pode ser usado como uma fonte de energia [11,12].

No entanto, o colesterol pode ser convertido no fígado em ácidos biliares primários; por alguns tecidos, como a glândula suprarrenal, os testículos e os ovários, em hormonas esteroides; podendo ainda ser convertido em vitamina D na pele, através da radiação solar [11].

Nos mamíferos, a síntese e excreção de ácidos biliares, constitui a principal via de catabolismo do colesterol. Estes compostos, são sintetizados no fígado e libertados no intestino delgado para emulsificar lípidos da dieta e vitaminas lipossolúveis, promovendo a absorção destes compostos [11,13].

Os ácidos biliares são predominantemente reabsorvidos pela circulação entero-hepática e, ao voltarem para o fígado, por intermédio de um mecanismo de “feedback”

negativo, reprimem a síntese da enzima-chave para a conversão do colesterol, a enzima 7 α -hidroxilase, regulando assim o metabolismo do colesterol. Pelo contrário, quando os ácidos biliares são impedidos de voltarem ao fígado, a síntese dessa enzima é estimulada, verificando-se um aumento da degradação do colesterol, com o consequente aumento da formação de ácidos biliares [12,13].

2.3 Valores de Referência dos níveis de Colesterol

Os indivíduos adultos do sexo feminino e masculino, apresentam diferenças relativamente à concentração plasmática de lipoproteínas, essencialmente devido às diferenças dos níveis de hormonas sexuais. Em média, as mulheres apresentam níveis mais elevados de HDL (*High-Density-Lipoproteins*) e níveis mais baixos, tanto de colesterol total como de TG, comparativamente aos homens. No entanto, esta diferença nos níveis de colesterol total desaparece, tornando-se mesmo superior na mulher após a menopausa devido à consequente diminuição dos níveis de estrogénio [11,12].

Para que seja feita uma correta avaliação dos níveis de colesterol total, o exame laboratorial deve ser feito de preferência no sangue de indivíduos, que estejam em jejum há aproximadamente 12 horas. Este requisito é obrigatório, quando se faz a avaliação laboratorial dos níveis de TG. Recomenda-se que os níveis de colesterol total, definido como a soma do colesterol LDL e HDL, não sejam superiores a 200 mg/dL, sendo que existem já referências, que indicam que os valores ideais de colesterol total sejam <190 mg/dL. Atualmente, acredita-se que os valores do colesterol LDL refletem com maior rigor o risco cardiovascular, decorrente de níveis elevados de colesterol. Assim, é importante que quando se faça uma avaliação laboratorial de lipoproteínas, os níveis de LDL estejam entre 70-115 mg/dL [6,11,14,15].

2.4 Lipoproteínas

As lipoproteínas são partículas constituídas tanto por lípidos como por proteínas, designadas de apolipoproteínas (apo). Estruturalmente, estas contêm uma única camada à superfície de moléculas hidrofílicas de colesterol, fosfolípidos e apolipoproteínas, sendo o seu núcleo constituído por moléculas hidrofóbicas de TG e por moléculas neutras de ésteres de colesterol [10,11].

O tamanho das lipoproteínas encontra-se diretamente relacionado com o seu conteúdo em lípidos. Assim, quanto maior é a lipoproteína, maior é o seu núcleo e consequentemente maior é a quantidade de ésteres de colesterol e de TG que essa partícula transporta, tornando-as assim menos densas [10-12].

As apolipoproteínas encontram-se localizadas principalmente na superfície das lipoproteínas, e ajudam a manter a integridade estrutural destas partículas. Para além disso, estas proteínas são também essenciais para a ligação das lipoproteínas a diversos recetores celulares, funcionando também como cofatores de diversas enzimas [11].

Existe uma grande variedade de apolipoproteínas e a proporção em que estas se encontram varia entre as diferentes lipoproteínas. A apoA é a principal proteína das HDL e é usada frequentemente, como um método de determinação da quantidade de HDL presente no plasma. Por outro lado, uma outra apo bastante importante é a apoE, que se encontra em várias lipoproteínas, como as LDL, VLDL (*Very-Low-Density Lipoproteins*) e HDL. Esta apoE é essencial para a ligação das LDL e dos quilomícrons remanescentes aos seus recetores. Nos seres humanos, as apoB desempenham um papel essencial no metabolismo das lipoproteínas. Existem duas formas da apoB: apoB-48 e apoB-100. As apoB-100 são sintetizadas no fígado e são um componente estrutural essencial das VLDL e dos seus metabolitos, LDL e IDL (*Intermediate-Density-Lipoproteins*). Estas apolipoproteínas são também importantes para a ligação das LDL aos seus recetores e por isso são proteínas essenciais para a absorção. Além disso, as apoB-48 são sintetizadas ao nível do intestino, mostrando-se essenciais para a formação e secreção dos quilomícrons [7,11,12].

3. Metabolismo das lipoproteínas

Existem 4 vias principais que se encontram envolvidas no metabolismo das lipoproteínas: a absorção dos lípidos; a via exógena; a via endógena e a via de transporte reverso. A via exógena transporta as gorduras provenientes da dieta aos tecidos periféricos, enquanto a via endógena transporta os lípidos sintetizados a nível hepático. Já a via de transporte reverso, transporta o colesterol dos tecidos periféricos para o fígado, para que sejam excretados [11,12].

1. Absorção dos lípidos

A absorção dos lípidos compreende 3 fases: a fase intraluminal, a fase de absorção e a fase de transporte [12].

A fase intraluminal, é a fase durante a qual as gorduras ingeridas sofrem alterações físicas e químicas. Apesar da maioria da digestão das gorduras consumidas durante a alimentação, ocorrer no intestino por ação das enzimas intestinais e pancreáticas, e dos sais biliares, a digestão das gorduras após uma refeição inicia-se no estômago por ação das lípases salivares e gástricas [11,12].

No lúmen intestinal, ocorre a digestão progressiva dos TG por ação das lípases pancreáticas, resultando na formação de 1,2-diglicéridos e posteriormente de 2-monoglicéridos e ácidos gordos. No que respeita aos ésteres de colesterol, estes são hidrolisados pela enzima colesterol esterase, levando à formação de colesterol livre e de ácidos gordos não esterificados (AGNE). Estes lípidos anfipáticos no lúmen intestinal formam grandes agregados com os ácidos biliares, chamados de micelas [11,12].

A absorção dos lípidos inicia-se quando as micelas entram em contacto com a membrana das microvilosidades intestinais. Uma vez no retículo endoplasmático das células intestinais, os monoglicéridos, diglicéridos e os ácidos gordos de cadeia longa são reesterificados, dando de novo origem aos TG e aos ésteres de colesterol. Evidências sugerem, que o colesterol e os esteróis vegetais são transportados pela proteína Niemann-Pick C-1-like 1, que se situa na membrana dos enterócitos e que é fundamental para a sua absorção. Os TG sintetizados após absorção, juntamente com o colesterol, os fosfolípidos e a proteína apoB-48, formam uma macromolécula solúvel e por isso passível de ser transportada na corrente sanguínea, os quilomícrons (uma lipoproteína) [11,12].

2. Via exógena

A libertação destas lipoproteínas intestinais persiste durante várias horas, após a ingestão de uma refeição rica em gorduras. Estas são inicialmente libertadas para os vasos linfáticos da região abdominal e posteriormente entram na circulação sistémica. A corrente sanguínea transporta os quilomícrons a todos os tecidos do organismo, incluindo ao tecido adiposo, que constitui o principal local de absorção destas lipoproteínas [11,12].

Sob condições normais, os quilomícrons são metabolizados em duas etapas. Numa primeira fase, os TG dos quilomícrons são hidrolisados em diversos tecidos extra-hepáticos pela ação da lipoproteína lípase (LPL), levando à formação de partículas remanescentes pobres em TG e ricas em colesterol, designadas assim de quilomícrons remanescentes. Numa segunda fase, as partículas remanescentes são removidas da circulação sanguínea pelo fígado através da interação da apoE dessas partículas, com os recetores que se encontram presentes na superfície dos hepatócitos. Uma vez no fígado, as enzimas lisossomais metabolizam as partículas remanescentes libertando ácidos gordos, colesterol e aminoácidos. Algum do colesterol é convertido em ácidos biliares sendo excretado na bília, mas nem todo o colesterol e sais biliares excretados são eliminados do organismo, podendo ser reabsorvidos a nível intestinal [10-12].

3. Via endógena

Ao nível do fígado são também sintetizadas lipoproteínas a partir dos constituintes absorvidos. Os TG derivados da dieta, assim como os sintetizados pelo fígado, são agrupados com fosfolípidos, colesterol e proteínas, formando as VLDL. Estas macromoléculas, uma vez libertadas na corrente sanguínea são hidrolisadas pela LPL, resultando na formação de partículas mais pequenas e mais densas, as IDL. As IDL persistem por curtos períodos de tempo, sendo transportadas para o fígado e convertidas em LDL [7, 11,12].

As LDL são as principais lipoproteínas responsáveis pelo transporte de colesterol aos tecidos periféricos. Estas partículas têm a capacidade de passar entre as células endoteliais, ligando-se aos recetores LDL presentes na membrana das células. Uma vez no seu interior, estas partículas são conduzidas aos lisossomas onde são hidrolisadas, formando ácidos gordos livres, colesterol livre e glicerol. Este colesterol libertado é usado na síntese das membranas celulares e das hormonas esteroides; por outro lado, no fígado o colesterol é usado para a síntese de ácidos biliares [10,11].

4. Via transporte reverso

As células periféricas, para além de acumularem colesterol têm a capacidade de o sintetizar. No entanto, ao contrário do fígado, estas não têm a capacidade para fazer a sua metabolização. Assim, a principal forma das células manterem o equilíbrio dos níveis de colesterol, é através do transporte reverso, sendo as partículas HDL essenciais. Embora o colesterol seja relativamente insolúvel na água, sendo uma partícula anfipática, é solúvel no plasma em quantidades muito pequenas, podendo assim dissociar-se espontaneamente da superfície da membrana celular, formando as HDL nascentes. Desta forma, o excesso de colesterol das células periféricas é transportado de novo para o fígado, onde é excretado na bÍlis, como colesterol livre ou convertido em ácidos biliares [10-12].

4. Terapêuticas medicamentosas

As medidas não farmacológicas muitas vezes são insuficientes para baixar os níveis de colesterol total, sendo necessário associar-se um tratamento farmacológico [4,10,16].

Atualmente encontra-se disponível uma grande variedade de terapias medicamentosas para o tratamento da hipercolesterolemia. No entanto, e apesar de nos últimos anos ter crescido significativamente a quantidade de medicamentos genéricos antilipidemicos, existem ainda muitas barreiras que limitam a eficácia dos tratamentos

existentes. A não adesão à terapêutica continua a ser ainda hoje uma das principais barreiras, limitando assim os resultados positivos dos tratamentos [16].

4.1 Estatinas

As diversas estatinas que existem atualmente no mercado diferem entre si pelas suas características farmacocinéticas. Após a administração oral, estes fármacos são rapidamente absorvidos a nível intestinal e sofrem biotransformação na primeira passagem pelo fígado. De um modo geral, as estatinas têm uma semivida curta, todavia, certas estatinas como a atorvastatina e a rosuvastatina apresentam semividas bastante longas. Assim, tendo em conta que a síntese do colesterol é mais intensa durante a noite, as estatinas com semividas mais curtas devem ser administradas ao jantar [4,10].

Por norma, as estatinas são bem toleradas, sendo os efeitos adversos pouco frequentes. Estes fármacos têm como efeito adverso mais grave a miopatia, que pode evoluir para rabdomiólise. Mas podem ocorrer outros efeitos adversos menos graves como fadiga e alterações gastrointestinais. Embora os tratamentos com estatinas tenham efeitos benéficos na prevenção de DCV, existe uma grande variabilidade interindividual na resposta à terapia, bem como da incidência de efeitos adversos. Sendo a maioria destes fármacos metabolizados pelo citocromo P450 (CYP450), estes não deverão ser administrados concomitantemente com fármacos que inibam ou induzam estas enzimas, uma vez que isso pode levar a alterações na concentração plasmática destes fármacos [4,10].

Mecanismo de ação – As estatinas atuam reduzindo a síntese de colesterol a nível hepático, por competição com a enzima HMG-CoA redutase, provocando a sua inibição seletiva e reversível. Esta diminuição da síntese endógena de colesterol, resulta num aumento do número de recetores LDL expressos à superfície dos hepatócitos. Desta forma, verifica-se um aumento da absorção destas lipoproteínas pelo fígado e conseqüentemente há diminuição dos níveis de LDL presentes na corrente sanguínea. As estatinas diminuem acentuadamente os níveis de LDL e moderadamente os níveis de TG, mas aumentam os níveis de HDL [4,10].

4.2 Agentes sequestrantes de ácidos biliares

Estes fármacos são usados sobretudo em associação com estatinas em doentes com hipercolesterolemia grave. Efeitos gastrointestinais como, obstipação, flatulência, náusea, são frequentes com o uso destes fármacos, mesmo em doses baixas, o que limita a sua utilização clínica. Um outro efeito adverso que tem vindo a ser verificado, é a diminuição da absorção

de vitaminas lipossolúveis, verificando-se também que em determinados indivíduos pode ocorrer um aumento dos níveis de TG [4,10].

Mecanismo de ação – Estes agentes não são absorvidos pelo organismo nem alterados pelas enzimas digestivas, exercendo por isso um efeito terapêutico indireto. Estes fármacos, ao ligarem-se aos ácidos biliares no intestino, impedem a sua absorção para a circulação entero-hepática, impossibilitando assim o seu retorno para o fígado. Isto leva a que no fígado se verifique um aumento da síntese de ácidos biliares a partir do colesterol aí armazenado. Consequentemente há um aumento dos recetores LDL expressos à superfície dos hepatócitos, conduzindo a uma remoção destas lipoproteínas [4,10].

4.3 Inibidores da absorção do colesterol

A ezetimiba é o primeiro fármaco que inibe seletivamente a absorção intestinal do colesterol proveniente da dieta, sem interferir com a absorção dos sais biliares e das vitaminas lipossolúveis. Este fármaco, atua por mecanismos diferentes dos das estatinas, podendo ser usado em simultâneo, possibilitando assim efeitos mais acentuados e/ou possibilitando o uso de doses inferiores de estatinas. Este é um fármaco geralmente bem tolerado e não têm sido verificados efeitos adversos muito relevantes, sendo os mais frequentes o aumento ligeiro das enzimas hepáticas, além de dores musculares [4,10].

Mecanismo de ação – O alvo molecular destes fármacos é o transportador esterol, que é responsável pela absorção intestinal de colesterol e de fitoesteróis. Em consequência, isto leva a uma diminuição do aporte de colesterol do intestino para o fígado. Em resposta, há um aumento da expressão dos recetores LDL, levando assim a um aumento da absorção destas lipoproteínas pelo fígado [4,10].

4.4 Ácido nicotínico

Este é um fármaco indicado principalmente para o tratamento de dislipidemias mistas, que se caracterizam por níveis baixos de HDL e níveis elevados de LDL e de TG, assim como para o tratamento de doentes com hipercolesterolemia primária. No entanto, a eficácia deste fármaco é limitada, visto que existe uma reduzida adesão à terapêutica causada por determinados efeitos adversos, como por exemplo, reações cutâneas que resultam da libertação das prostaglandinas pelos macrófagos em resposta ao fármaco [4,10,17].

Mecanismo de ação – O ácido nicotínico atua de forma a diminuir o influxo de ácidos gordos para o fígado, levando a uma diminuição da secreção de partículas VLDL. Consequentemente, ocorre também uma diminuição dos níveis de LDL e IDL. Este fármaco leva ainda a um aumento dos níveis de HDL, parcialmente por diminuição do catabolismo

destas partículas, mas sobretudo por um aumento da síntese a nível hepático das principais proteínas presentes nas HDL, as apoA [10,17].

4.5 Fibratos

Os fibratos são fármacos usados na prática clínica sobretudo para o tratamento de hiperlipidemias mistas ou de hipertrigliceridemias graves, sendo compostos habitualmente bem tolerados [10,18].

Mecanismo de ação – Estes fármacos são agonistas de recetores nucleares que se exprimem no fígado, no músculo e na parede vascular. A sua ativação regula várias etapas do metabolismo dos lípidos e das lipoproteínas. Deste modo, ocorre um aumento da lipólise e da eliminação de partículas aterogénicas ricas em TG que se encontram no plasma, assim como um aumento da síntese de apoA. Posto isto, este fármaco leva a uma diminuição dos níveis de TG e de LDL e conduz também a um ligeiro aumento dos níveis de HDL [10,18].

5. Produtos naturais no tratamento e prevenção de dislipidemias

O ser Humano sempre utilizou os produtos naturais, em particular as plantas, como forma de tratamento de patologias, e ainda hoje, a aplicação destes produtos é muito importante em várias regiões do mundo, como a Índia, a China, etc. Nas últimas décadas tem-se vindo a assistir nas populações ocidentais, a um crescente interesse pelo uso das plantas medicinais e dos respetivos extratos na terapêutica, quer para prevenir, quer como forma de tratamento das patologias mais comuns da sociedade atual [1].

De um modo geral, podemos definir como plantas medicinais, todas aquelas cujo uso pelas populações ao longo dos tempos foi reconhecido pelo seu efeito benéfico para a saúde, possuindo constituintes farmacologicamente ativos que conferem a essa planta a possibilidade de ser usada, direta ou indiretamente, na terapêutica. Desta forma, têm-se vindo a realizar ensaios farmacológicos de comprovação de atividade, toxicidade e estudos clínicos nas plantas medicinais e sendo demonstrado o seu interesse e eficácia terapêutica, estas são inscritas nas farmacopeias oficiais. Assim, por definição, são fármacos vegetais as plantas ou partes de plantas, cujas monografias estão inscritas nas farmacopeias oficiais [1,2].

A forma como as plantas usadas na terapêutica são preparadas é bastante variável, assim como a parte da planta usada. Contrariamente ao que a maioria da população acredita, existem potenciais riscos decorrentes do uso de plantas medicinais. Estas podem conter componentes tóxicos e/ou estarem contaminadas por substâncias nocivas, ou podem mesmo

ocorrer interações com fármacos, quando tomados juntamente. Por tudo isto, a toma destes produtos deve ser feita de forma cuidada e responsável [2,19].

Tendo em vista a proteção da saúde pública, assim como a livre circulação dos medicamentos entre os Estados Membros da União Europeia, o uso de medicamentos à base de plantas está legislado quer a nível europeu, quer a nível nacional. Uma vez que aproximadamente cerca de 80% da população mundial, ainda hoje utiliza medicamentos à base de plantas, a Organização Mundial de Saúde (OMS) tem vindo a promover reuniões internacionais e produzido diretivas, no sentido de que esse tipo de medicamentos tenha uma maior qualidade, eficácia e segurança (conhecendo os efeitos tóxicos, interações, contraindicações, etc.) [1,2].

As dislipidemias, os estilos de vida inadequados, assim como hipertensão arterial, diabetes e aterosclerose, constituem alguns dos principais riscos para a ocorrência de DCV. A correção destes fatores de risco poderá constituir um dos maiores contributos para a prevenção de DCV. Existem algumas plantas que apresentam dados de segurança e eficácia, e que poderão ser usadas na prevenção e na terapêutica de DCV [1].

Dada a existência de um número muito elevado de plantas, que são tradicionalmente usadas para o controlo dos níveis de colesterol, optou-se por elaborar um inquérito (anexo I), que pudesse servir de indicador sobre as plantas mais utilizadas pela população das regiões periféricas da cidade de Amarante e de Penafiel. Neste inquérito participaram 152 pessoas com idades compreendidas entre os 35 e os 85 anos. Assim, nesta monografia são abordadas as plantas mais referidas como sendo usadas, para a prevenção e tratamento da hipercolesterolemia, tendo especial atenção aos aspetos relacionados com a eficácia e segurança das mesmas.

5.1 *Allium sativum* L. (Alho)

A OMS, assim como a *European Scientific Cooperative on Phytotherapy* (ESCOPE), recomendam o uso de alho como adjuvante dietético para o tratamento de hiperlipidemias, assim como para a prevenção de aterosclerose [20,21]. É também tradicionalmente usado no tratamento de infeções respiratórias e urinárias, embora não existam dados clínicos que suportem o seu uso [21,22].

Os bolbos de alho são a parte utilizada para a obtenção de vários produtos usados em terapêutica [1]. Os principais constituintes ativos presentes são os compostos orgânicos de enxofre, como a aliina, que são responsáveis pelo seu odor característico. Este é também constituído por várias enzimas, aminoácidos livres, sais minerais e ainda pelo produto

resultante da metabolização da aliina. Estes compostos apenas estão presentes após o esmagamento ou corte do alho, ativando a enzima alinase que catalisa a metabolização da aliina a alicina (1 mg de aliina é considerado ser equivalente a 0.45 mg de alicina). Sendo a alicina bastante instável, esta é convertida a outros compostos, dependendo das condições ambientais e do tipo de processamento do material [1,20-22].

Por outro lado, o conteúdo em aliina também é afetado pelo tipo de processamento a que o material é submetido. O alho fresco inteiro contém cerca de 0.25-1.15% de aliina, enquanto o material cuidadosamente seco sob condições suaves apresenta cerca de 0.7-1.7% de aliina [20].

O mecanismo pelo qual o alho diminui os níveis plasmáticos de lípidos ainda não se encontra bem esclarecido. Evidências sugerem, que os extratos de alho em baixas concentrações inibem a atividade hepática da enzima HMG-CoA redutase. No entanto, com doses elevadas a inibição aparenta ocorrer nas fases mais tardias da biossíntese do colesterol. Estudos *in vitro* demonstram que a aliina não é eficaz na inibição da síntese do colesterol, sendo a alicina responsável por este efeito. Contudo, este mecanismo pode não ser aplicado *in vivo*, uma vez que a alicina na corrente sanguínea sofre alterações não alcançando o fígado para exercer o seu efeito [20,21,23,24].

Tendo em conta a longa história de uso do alho em culinária, este é reconhecido como GRAS (*Generally Recognized as Safe*) – geralmente reconhecida como segura, pela *Food and Drug Administration (FDA)* [22,25]. No entanto, em algumas pessoas mais sensíveis pode ocorrer irritação gástrica ou mesmo reações alérgicas quando consumidas doses elevadas. Indivíduos que tomem anticoagulantes orais devem evitar o uso de alho, uma vez que têm sido reportados efeitos antiagregante plaquetário em alguns estudos clínicos [1,20-22].

Segundo a ESCOP, os tratamentos para a prevenção da aterosclerose bem como a prevenção e o tratamento de outros problemas vasculares periféricos, devem ser de longa duração [21]. Para este efeito, a OMS recomenda uma dose diária para adultos correspondente a 4-12 mg de aliina ou 2-5mg de alicina, enquanto a ESCOP recomenda uma dose diária de 6-10mg de aliina ou 3-5mg de alicina. É recomendado ainda que a sua toma seja feita depois de uma refeição, evitando assim possíveis distúrbios gastrointestinais [20, 21].

Estudos Clínicos – Nas últimas décadas, diversos ensaios clínicos e farmacológicos têm sido conduzidos com o objetivo de demonstrar o efeito antiaterosclerótico do alho, baseado principalmente na diminuição dos lípidos e da síntese do colesterol [1].

No entanto, já que os diversos ensaios clínicos realizados usam diferentes preparações, com diferentes composições e com protocolos de ensaios muitas vezes não comparáveis, isto conduz muitas vezes a resultados contraditórios em relação à eficácia do alho. Contudo, a maioria da bibliografia existente aponta para um efeito positivo sobre a prevenção e tratamento de DCV. De seguida, referem-se alguns desses ensaios realizados, apresentando os seus resultados [1,20].

Existe uma série de estudos realizados em Humanos, que demonstram a eficácia do alho e das suas preparações na redução dos lípidos plasmáticos, especialmente do colesterol total e do colesterol LDL. Um estudo efetuado em 23 voluntários com hipercolesterolemia, no qual 13 desses pacientes foram administrados com extrato de alho durante 4 meses, verificou-se uma diminuição significativa dos níveis de colesterol total, LDL, VLDL e dos TG, verificando-se ainda um aumento nos níveis de HDL [26]. Num outro estudo, de dupla-ocultação e controlado com placebo, realizado em indivíduos com hipercolesterolemia, foi administrado a alguns deles, durante 5 meses, 9 cápsulas/dia contendo 800 mg de extrato de alho. Durante todo o ensaio os indivíduos mantiveram os seus estilos de vida e hábitos alimentares. Ao fim dos 5 meses, verificou-se uma diminuição significativa dos níveis de colesterol total e LDL, não se verificando no entanto alterações nos níveis de HDL e de TG [24].

Contudo, existem alguns estudos cujos resultados não se demonstram muito promissores. Num estudo clínico, de dupla-ocultação e controlado com placebo, foi administrado durante 12 semanas, 900 mg/dia de pó de alho a 28 indivíduos, não se verificando um efeito significativo na redução dos níveis de colesterol total nos indivíduos que receberam o tratamento, comparativamente aos que receberam placebo [27]. Também o uso de óleo essencial de alho (10 mg/dia durante 12 semanas), num outro ensaio clínico de dupla-ocultação e controlado com placebo, não foi demonstrado qualquer efeito sobre a absorção e síntese do colesterol [28].

5.2 *Cynara cardunculus* L. (Alcachofra)

Com base em estudos clínicos, a OMS indica o uso da alcachofra para o tratamento de problemas gastrointestinais (como náusea, dispepsia, flatulência) e também como adjuvante no tratamento de hipercolesterolemia leve a moderada [29]. O fármaco é constituído pelas folhas basais secas da *Cynara cardunculus* L. Estas contêm diversos ácidos fenólicos, sobretudo derivados do ácido cafeico (como o ácido clorogénico e a cinarina), várias lactonas sesquiterpénicas e flavonoides. A cinarina é considerada um dos principais

compostos biologicamente ativos presentes na alcachofra, ocorrendo em maior concentração nas folhas desta planta, daí serem principalmente usados os extratos das suas folhas [29,30].

O mecanismo pelo qual a alcachofra exerce ação nos níveis de colesterol ainda não se encontra bem definido, mas ensaios realizados em ratos sugerem que poderá ocorrer por inibição da enzima HMG-CoA redutase [29].

Nos ensaios clínicos realizados, não foram reportadas reações adversas significativas além de desconforto gastrointestinal. Porém, em indivíduos mais sensíveis podem ocorrer reações alérgicas [29,30].

O uso da alcachofra está contraindicado em indivíduos com obstrução nas vias biliares, litíase renal, hepatite e quaisquer outras doenças biliares, devido à ação colerética e colagoga desta planta. Também não é recomendado o seu uso durante a gravidez e amamentação, nem a crianças com menos de 12 anos, devido à falta de dados de segurança [29,30].

Alguns ensaios clínicos têm sido levados a cabo, no sentido de demonstrar o efeito dos extratos da folha de alcachofra na diminuição dos níveis de colesterol [29]. De um modo geral, estes ensaios demonstram uma modesta, mas considerável, diminuição dos níveis de colesterol total, bem como dos níveis de LDL, comparativamente ao placebo. Contudo, são escassos os dados existentes que demonstrem a sua eficácia e segurança no tratamento da hipercolesterolemia, sendo imperativo a futura realização de mais ensaios, para que se possa estabelecer as condições do seu uso [29-32].

5.3 *Zingiber officinale* Roscoe (Gengibre)

O gengibre (*Zingiber officinale* Roscoe) é conhecido e muito usado em todo o mundo como tempero e condimento alimentar, sendo utilizado na medicina tradicional no tratamento de algumas patologias [33].

A partir de evidências clínicas, a OMS e a *European Medicines Agency* (EMA), aprovam o seu uso na prevenção de náuseas e vômitos associados ao movimento, assim como para o tratamento de sintomas gastrointestinais leves nos adultos [20,34]. Porém, na medicina tradicional, o gengibre é também usado como anti-inflamatório nas artrites, nas dores de cabeça, assim como para a diminuição dos níveis de colesterol total [33].

Os constituintes ativos encontram-se presentes no óleo essencial do rizoma, e a sua concentração varia de acordo com as condições de crescimento. Os principais constituintes são os sesquiterpenos, como o zingibereno, estando também presentes monoterpenos e

álcoois. Os constituintes responsáveis pelo sabor picante do gengibre, e possivelmente de alguns dos seus efeitos terapêuticos, são os gingeróis e os produtos resultantes da sua desidratação, os sogaóis [20,33,34].

Tendo em conta que esta planta é usada há vários séculos pelas populações, a FDA considera o seu uso como GRA (geralmente reconhecida como segura) [33,35]. Porém, é recomendada precaução em indivíduos que tomem anticoagulantes, uma vez que existem estudos que indicam que o gengibre inibe a enzima sintetase do tromboxano, prolongando o tempo de hemorragia [20,34].

Alguns estudos têm sido realizados em ratos, no sentido de determinar os efeitos do gengibre nos níveis de colesterol. No entanto, estes estudos têm conduzido a resultados muito controversos, havendo uma quantidade limitada que apoiem a sua eficácia [33,34]. Um estudo controlado com placebo, realizado em ratos com alimentações ricas em colesterol, demonstrou haver uma diminuição dos lípidos plasmáticos nos administrados com infusão aquosa de gengibre [36].

Porém, poucos estudos existem acerca da eficácia do gengibre nos níveis de colesterol, sendo o mecanismo e os constituintes ativos responsáveis por este efeito ainda desconhecidos [34]. Deste modo, é necessário a realização de mais estudos, no sentido de verificar se o gengibre poderá constituir uma alternativa viável para a redução dos níveis de colesterol e conseqüentemente da diminuição do risco de DCV [33,36].

5.4 *Avena sativa* L. (Farelo de Aveia)

A parte fibrosa das sementes de aveia (*Avena sativa* L.), composta por fibras de natureza celulósica e por hemiceluloses, constituem o farelo de aveia [1]. Recentemente, alguns estudos têm sido levados a cabo, com o intuito de demonstrar a sua eficácia nos níveis de colesterol, tendo os resultados sido promissores [37].

Um estudo feito em indivíduos jovens e saudáveis demonstrou que a administração de 100g diárias de farelo de aveia, durante 3 semanas, reduziu cerca de 13% os níveis de colesterol total. Verificando-se também num estudo posterior, que a administração desta mesma quantidade, mas durante um período de tempo mais longo, conduzia a uma redução superior dos níveis de colesterol total. No entanto, o mecanismo de ação ainda não se encontra esclarecido, sendo necessários mais estudos [38].

Apesar das evidências positivas do uso de aveia nos níveis de colesterol total, em particular nos níveis de LDL, ainda poucos são os ensaios realizados. Posteriores estudos são necessários no sentido de obter mais informações acerca da sua eficácia e segurança, bem

como das consequências na saúde a longo prazo de um aumento do consumo de produtos à base de aveia [38].

5.5 Outros produtos naturais

Tendo em conta que a levedura de arroz vermelho se encontra presente numa grande variedade de suplementos existentes no mercado, para a prevenção e tratamento da hipercolesterolemia, considerou-se importante a sua referência nesta monografia. Foi contemplado também o extrato fosfolipídico de soja, uma vez que este pode constituir uma boa alternativa alimentar para a substituição da proteína animal.

5.5.1 Levedura de arroz vermelho

O arroz fermentado vermelho é uma comida tradicional chinesa, que resulta da fermentação do arroz (*Oryza sativa* L.) pelo fungo vermelho *Monascus purpureus*, um fungo tradicionalmente usado como aromatizante [1,39].

Nos últimos anos, os suplementos de levedura de arroz vermelho, têm sido bastante comercializados e publicitados, como uma forma natural de diminuir os níveis de colesterol. Contudo, estudos acerca da eficácia e segurança destes produtos ainda estão a ser desenvolvidos [40]. Inclusive, a FDA alerta aos consumidores, para a existência de um número de suplementos à base de levedura de arroz vermelho, que contêm substâncias não autorizadas e que poderão ser prejudiciais para a saúde [41].

Tendo em conta que, o conteúdo em “substância ativa” não se encontra padronizada, existe uma disparidade na quantidade desta substância nos diferentes produtos comercializados e consequentemente na sua eficácia [40].

A levedura de arroz vermelho é um extrato que contém monocolina K, outras monocolinas, glicéridos, proteínas, sais minerais e pigmentos. Este extrato é normalmente padronizado a 0.4% em monocolina K, que se pensa ser o principal constituinte responsável pelos efeitos terapêuticos e que apresenta uma estrutura química muito semelhante a uma estatina comercializada, a lovastatina [1,39,40].

A monocolina K atua de modo semelhante às estatinas, inibindo a enzima HMG-CoA redutase, essencial para a biossíntese do colesterol endógeno. Dado este efeito, a levedura de arroz vermelho é indicada para o tratamento de hiperlipidemias [39,40].

São escassos os dados acerca dos efeitos secundários destes extratos. Porém, dada a similaridade estrutural da monocolina K com as estatinas, o extrato da levedura de arroz vermelho deverá apresentar efeitos secundários semelhantes aos das estatinas, como, gastrites, desconforto abdominal, dores musculares [1,39,42]. Assim, teoricamente as

interações medicamentosas são as mesmas, não devendo ser coadministrados com fármacos metabolizados pelo CYP450 [42].

Ensaio Clínico – Diversos estudos, têm sido conduzidos no sentido de estabelecer evidências clínicas, acerca da eficácia e segurança dos extratos de levedura de arroz vermelho [1].

Um estudo clínico, de dupla-ocultação e controlado com placebo, realizado em indivíduos com hipercolesterolemia, foi administrado a alguns deles extrato de levedura de arroz vermelho e a outros placebo. Ao fim de 8 semanas, no grupo que recebeu o extrato, verificou-se uma diminuição de cerca de 22% dos níveis de LDL e de cerca de 15% dos níveis de colesterol total, comparativamente ao grupo placebo nos quais não se verificou qualquer alteração. Num outro estudo clínico, em que foi administrado diariamente 1.2g de produto, contendo cerca de 13.5mg de monoclinas, expressas em monoclinas K, verificou-se um decréscimo de 23% dos níveis de colesterol total e de 36% dos níveis de TG [1,40].

Num outro estudo clínico, de dupla-ocultação e controlado com placebo, foi verificado o efeito de um suplemento contendo uma mistura de levedura de arroz vermelho e extrato da folha de alcachofra. Este suplemento diminuiu eficazmente os níveis de LDL e da apoB100 em indivíduos com hipercolesterolemia moderada, no grupo que recebeu o suplemento [43].

Um estudo, em que foi comparado o efeito de 20 mg de lovastatina, com 2400 mg de extrato de levedura de arroz vermelho (que contém igual quantidade de monocolina K) demonstrou uma redução superior dos níveis de colesterol nos indivíduos que receberam o extrato. Isto pode ser explicado por um possível efeito aditivo/sinérgico da monocolina K com alguns constituintes do extrato, como outras monoclinas [44].

O extrato de levedura de arroz vermelho pode constituir uma boa alternativa, para indivíduos que não tolerem bem as estatinas, ou mesmo para indivíduos que são contra o uso de produtos sintéticos para baixar os seus níveis de colesterol. No entanto, é de ter em atenção que, apesar de haver ensaios que demonstrem o efeito benéfico destes produtos a curto prazo, são necessários mais ensaios sobre a eficácia e segurança, já que estes produtos atualmente comercializados contêm diferentes concentrações de monocolina, produzindo assim efeitos diversificados [4,40].

5.5.2 Extrato fosfolipídico de soja

A Comissão E alemã aprova o uso do extrato de lecitina de soja para o tratamento de formas leves de hipercolesterolemia, nos casos em que alterações na dieta, exercício

físico ou outras medidas não farmacológicas não foram eficazes [45]. Este extrato é constituído em média por cerca de 76% de fosfatidilcolina. Nos diversos ensaios em animais, este extrato revela ter um certo efeito hepatoprotetor, quando são administradas substâncias hepatotóxicas. Isto deve-se a uma aceleração da regeneração e estabilização das membranas, impedindo a peroxidação dos lípidos e, supõe-se, por síntese de colagénio [1, 45].

Estudos em animais têm demonstrado que, após a administração por via oral do extrato de soja, a fosfatidilcolina a nível intestinal é transformada em liso-fosfatidilcolina, sendo assim absorvida e circulando posteriormente no sangue praticamente ligada à albumina [45]. O mecanismo pelo qual o extrato diminuiu os níveis de colesterol ainda não se encontra esclarecido, havendo ainda diversas propostas em estudo [46]. As doses recomendadas pela Comissão E alemã são de 1.5–2.7g por dia de extrato fosfolipídico de soja, contendo 73–79% de fosfatidilcolina por dose. Os efeitos adversos são raros, podendo por vezes ocorrer efeitos gastrointestinais. Não é recomendado o uso deste extrato durante a gravidez e aleitamento, devido à falta de dados clínicos que comprovem a sua segurança [45].

Dos vários estudos em animais que têm sido desenvolvidos, é demonstrado frequentemente que a proteína de soja tem um impacto positivo na diminuição dos níveis de colesterol total. Contudo, os resultados obtidos de estudos em Humanos têm levado a resultados contraditórios. Apesar destes resultados controversos, que podem dever-se a diferenças nos protocolos ou mesmo nas preparações usadas nos diferentes ensaios, da maioria parece poder concluir-se que o extrato exerce um efeito positivo na redução do colesterol total, em particular quando há hiperlipoproteinemia [46,47].

A metanálise de 38 estudos clínicos realizados em Humanos, demonstram que a substituição da proteína animal pela proteína de soja, diminui consideravelmente os níveis de colesterol total e de LDL. Sugerindo ainda que a ingestão de cerca de 31- 47g de proteína de soja por dia, pode diminuir consideravelmente os níveis de colesterol total e LDL. Estes resultados são bastante consistentes, uma vez que em apenas 4 dos 38 estudos, não foi evidenciada uma diminuição dos níveis de colesterol [46].

Num estudo clínico, com dupla-ocultação e controlado com placebo, envolvendo 121 adultos, foi comparado o efeito nos níveis de colesterol de duas formulações, uma só com proteína de soja e a outra contendo não só a proteína mas também fibra. Ao fim de 8 semanas, verificou-se que as duas formulações levaram a uma diminuição dos níveis de

colesterol total e LDL, no entanto a formulação com fibras teve um efeito duas vezes superior em relação à que continha apenas proteína de soja [48].

Em suma, tendo em conta as evidências clínicas dos diversos estudos em Humanos, as alterações nos hábitos alimentares, com a inclusão da proteína de soja na alimentação, pode constituir uma boa opção para a redução dos níveis de colesterol total em indivíduos com hipercolesterolemia [47].

Conclusão

A hipercolesterolemia tem sido apontada como um dos principais fatores para o aumento do risco de ocorrência de DCV, que continuam ainda hoje a ser uma das principais causas de morte em todo o mundo. São diversos os fatores que conduzem a níveis elevados de colesterol, sendo alguns destes passíveis de serem modificados, através da adoção de estilos de vida mais saudáveis. Contudo, nem sempre alterações nos estilos de vida são suficientes, sendo necessário recorrer ao uso de terapias medicamentosas.

Existe atualmente uma grande variedade de terapias medicamentosas disponíveis para o controlo da hipercolesterolemia. No entanto, com frequência ocorrem efeitos adversos decorrentes da sua toma e tendo em conta que geralmente estes fármacos são tomados toda a vida, isto leva a que muitas vezes não haja adesão à terapêutica, limitando assim a eficácia dos tratamentos. Deste modo, tem vindo a verificar-se um crescente interesse pelo uso de produtos naturais para o controlo dos níveis de colesterol.

Nesta monografia foram abordadas algumas plantas referenciadas e usadas pela população na hipercolesterolemia, tendo em conta o estudo de campo que foi realizado. No entanto, a quantidade de informação encontrada, bem como os ensaios clínicos realizados, apresentam resultados muito controversos quanto à sua eficácia. Embora uma grande parte dos ensaios tenha apresentado resultados muito promissores, devem ser desenvolvidos mais estudos. Tendo em conta todas as plantas referidas na presente monografia, destaca-se o alho, pelo grande número de ensaios clínicos e farmacológicos realizados e pelos resultados positivos apresentados. Foi também abordada a levedura de arroz vermelho, atendendo ao elevado número de suplementos alimentares disponíveis no mercado, tendo-se observado resultados bastante promissores, podendo constituir uma alternativa/complemento às terapias convencionais.

Outras plantas como o abacate, a carqueja, a beringela e a urtiga, foram também referenciadas neste estudo, embora em menor percentagem. Deste modo, será importante em trabalhos futuros fazer uma análise da segurança e eficácia destas plantas.

Em suma, os produtos naturais requerem um maior controlo governamental, no sentido de haver uma padronização nas dosagens dos constituintes, bem como um maior estudo da eficácia e segurança, de possíveis efeitos adversos e interações com fármacos, isto porque os dados existentes atualmente são escassos. Mesmo tendo em conta toda a investigação até agora realizada, esta constituiu apenas uma pequena parte do que ainda está por fazer.

Bibliografia

1. A. Proença da Cunha, et al., *Plantas na Terapêutica: Farmacologia e Ensaio Clínicos* 3^a ed. 2014: Fundação Calouste Gulbenkian.
2. A. Proença da Cunha, *Farmacognosia e Fitoquímica* 3.ª ed. 2010, Fundação Calouste Gulbenkian.
3. Ana Leonor Abreu, *Tratar ou não tratar: a hipercolesterolemia isolada*. Revista Factores de Risco 2012(24): p. 46 - 49.
4. Reiner, Z., et al., *The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS)*. European Heart Journal, 2011. **32**(14): p. 1769-1818.
5. Melanie Nichols, et al., *Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update*. European Heart Journal, 2014. **36**(13): p. 794-794.
6. Bial. *Doenças Cardiovasculares*. 2014 [Consultado a: 2015 20/07]; Disponível em: https://www.bial.com/pt/a_sua_saude.10/areas_terapeuticas_bial.13/doencas_cardiovasculares.21/hipercolesterolemia.a59.html.
7. Jan Koolman and Klaus - Heinrich Rohm, *Bioquímica: texto e atlas*. 3.ª ed. 2005 Artmed.
8. Costa, J., et al., *Prevalence of hypercholesterolemia in Portugal and Europe: the same reality?* Rev Port Cardiol, 2003.
9. Demosthenes B Panagiotakos, et al., *Abdominal obesity, blood glucose and apolipoprotein B levels are the best predictors of the incidence of hypercholesterolemia (2001–2006) among healthy adults: the ATTICA Study*. Lipids in Health and Disease, 2008. **7**(11).
10. Serafim Guimarães, Daniel Moura, and Patrício Soares da Silva, *Terapêutica Medicamentosa e suas bases Farmacológicas* 5ª ed. 2006, Porto Editora Porto Editora.
11. Michael L. Bishop, Edward P. Fody, and Larry E. Schoeff, *Clinical Chemistry: Principles, Techniques, Correlations* 7th ed. 2013.
12. Carl A. Burtis, Edward R. Ashwood, and David E. Bruns, *Tietz: Fundamentals of Clinical Chemistry*. 5ª ed.: Elsevier.
13. Vanessa Leiria Campo and Ivone Carvalho, *Estatinas hipolipêmicas e novas tendências terapêuticas*. Química Nova 2007. **30**(2): p. 425-430.
14. Direção geral de saúde. *Prescrição de exames laboratoriais para avaliação de dislipidemias*. 2015 [Consultado a: 2015 4/08]; Disponível em: <https://www.dgs.pt/normas-clinicas/normas-clinicas.aspx>.

15. Fundação Portuguesa Cardiologia. *Dislipidemia*. 2014 [Consultado a: 2015 04/08]; Disponível em: <http://www.fpcardiologia.pt/saude-do-coracao/factores-de-risco/dislipidemia/>.
16. Gatwood, J. and J.E. Bailey *Improving medication adherence in hypercholesterolemia: challenges and solutions*. *Vasc Health Risk Manag*, 2014. **10**, 615-25 DOI: 10.2147/vhrm.s56056.
17. Infarmed. *Resumo das características do medicamento: NIASPAN 2007* [Consultado a: 2015 18/08]; Disponível em: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=37202&tipo_doc=rcm.
18. Infarmed. *Resumo das características do medicamento: CATALIP*. 2014 [Consultado a: 2015 18/08]; Disponível em: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=1506&tipo_doc=rcm.
19. Hoffmann, D., *Medical Herbalism: The science and practice of herbal medicine*. 2003, Rochester: Healing Arts Press.
20. World Health Organization. *WHO Monographs on Selected Medicinal Plants - Volume I* 1999 [Consultado a: 2015 25/08]; Disponível em: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js2200e/4.html>.
21. European Scientific Cooperative on Phytotherapy, *The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products*. 2nd ed. 2003.
22. Kathi J. Kemper. *Garlic (Allium sativum)*. 2000 [Consultado a: 2015 17/08]; Disponível em: <http://longwoodherbal.org/garlic/garlic.pdf>.
23. Mathew, B.C., N.V. Prasad, and R. Prabodh, *Cholesterol-lowering effect of organosulphur compounds from garlic: a possible mechanism of action*. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*, 2004. **2**(2): p. 100-2.
24. Yeh, Y.Y. and L. Liu, *Cholesterol-lowering effect of garlic extracts and organosulfur compounds: human and animal studies*. *J Nutr*, 2001. **131**(3s): p. 989s-93s.
25. U.S. Food and Drug Administration. *Select Committee on GRAS Substances (SCOGS) Opinion: Garlic and Oil of Garlic*. FDA 2013 [Consultado a: 2015 28/08]; Disponível em: <http://www.fda.gov/Food/IngredientsPackagingLabeling/GRAS/SCOGS/ucm260417.htm>.
26. Durak, I., et al., *Effects of garlic extract consumption on blood lipid and oxidant/antioxidant parameters in humans with high blood cholesterol*. *J Nutr Biochem*, 2004. **15**(6): p. 373-7.

27. Isaacsohn, J.L., et al., *Garlic powder and plasma lipids and lipoproteins: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial*. Arch Intern Med, 1998. **158**(11): p. 1189-94.
28. Berthold, H.K., T. Sudhop, and K. von Bergmann, *Effect of a garlic oil preparation on serum lipoproteins and cholesterol metabolism: a randomized controlled trial*. Jama, 1998. **279**(23): p. 1900-2.
29. World Health Organization. *WHO monographs on selected medicinal plants Volume 4*. 2009 [Consultado a: 2015 25/08]; Disponível em: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s16713e/s16713e.pdf#page=100>.
30. European Medicines Agency. *Assessment report on Cynara scolymus L., folium*. EMA 2011 [Consultado a: 2015 25/08]; Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2011/12/WC500119940.pdf.
31. Rondanelli, M., et al., *Beneficial effects of artichoke leaf extract supplementation on increasing HDL-cholesterol in subjects with primary mild hypercholesterolaemia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial*. Int J Food Sci Nutr, 2013. **64**(1): p. 7-15.
32. Bundy, R., et al., *Artichoke leaf extract (Cynara scolymus) reduces plasma cholesterol in otherwise healthy hypercholesterolemic adults: a randomized, double blind placebo controlled trial*. Phytomedicine, 2008. **15**(9): p. 668-75.
33. Kathi J. Kemper. *Ginger (Zingiber officinale)*. 1999 [Consultado a: 2015 12/08]; Disponível em: <http://longwoodherbal.org/ginger/ginger.pdf>.
34. European Medicines Agency. *Zingiber officinale Roscoe, rhizoma*. EMA 2013 [Consultado a: 2015 25/08]; Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Summary_of_assessment_report_for_the_public/2014/06/WC500168694.pdf.
35. U.S. Food and Drug Administration. *Code of Federal Regulations Title 21*. FDA 2015 [Consultado a: 2015 19/08]; Disponível em: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=182&showFR=1>.
36. ElRokh, et al., *Antihypercholesterolaemic effect of ginger rhizome (Zingiber officinale) in rats*. Inflammopharmacology, 2010. **18**(6): p. 309-15.
37. European Medicines Agency. *Assessment Report On Avena Sativa L., Herba And Avena Sativa L., Fructus* EMA 2008 [Consultado a: 2015 28/08]; Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2009/12/WC500017998.pdf.

38. Gold, K.V. and D.M. Davidson, *Oat Bran as a Cholesterol-Reducing Dietary Adjunct in a Young, Healthy Population*. West J Med, 1988. **148**(3): p. 299-302.
39. Lin, C.C., T.C. Li, and M.M. Lai, *Efficacy and safety of Monascus purpureus Went rice in subjects with hyperlipidemia*. Eur J Endocrinol, 2005. **153**(5): p. 679-86.
40. Verhoeven, V., et al., *Red yeast rice lowers cholesterol in physicians - a double blind, placebo controlled randomized trial*. BMC Complement Altern Med, 2013. **13**: p. 178.
41. U.S. Food and Drug Administration. *FDA Warns Consumers to Avoid Red Yeast Rice Products Promoted on Internet as Treatments for High Cholesterol Products found to contain unauthorized drug*. FDA 2013 [Consultado a: 2015 30/08]; Disponível em: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2007/ucm108962.htm>.
42. Mayo Clinic. *Red yeast rice (Monascus purpureus)*. Mayo Foundation for Medical Education and Research 2013 [Consultado a: 2015 30/08]; Disponível em: <http://www.mayoclinic.org/drugs-supplements/red-yeast-rice/safety/hrb-20059910>.
43. Barrat, E., et al., *A combined natural supplement lowers LDL cholesterol in subjects with moderate untreated hypercholesterolemia: a randomized placebo-controlled trial*. Int J Food Sci Nutr, 2013. **64**(7): p. 882-9.
44. Li, Z., et al., *Plasma clearance of lovastatin versus chinese red yeast rice in healthy volunteers*. J Altern Complement Med, 2005. **11**(6): p. 1031-8.
45. List of German Commission E Monographs. *Soy Phospholipid*. 1994 [Consultado a: 2015 12/08]; Disponível em: <http://buecher.heilpflanzen-welt.de/BGA-Commission-E-Monographs/0343.htm>.
46. James W. Anderson, Bryan M. Johnstone, and Margaret E. Cook-Newell, *Meta-Analysis of the Effects of Soy Protein Intake on Serum Lipids*. The New England Journal of Medicine 1995.
47. Wong, W.W., et al., *Cholesterol-lowering effect of soy protein in normocholesterolemic and hypercholesterolemic men*. Am J Clin Nutr, 1998. **68**(6 Suppl): p. 1385s-1389s.
48. Hoie, L.H., et al., *A double-blind placebo-controlled clinical trial compares the cholesterol-lowering effects of two different soy protein preparations in hypercholesterolemic subjects*. Eur J Nutr, 2005. **44**(2): p. 65-71.

Anexo



Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
Monografia "Hipolipemiantes de origem natural"
Mestrado Integrado em Ciência Farmacêuticas

Inquérito sobre o Colesterol Total

Sexo: Feminino Masculino Idade: _____

1. Controla os níveis de Colesterol Total regularmente? Sim Não
2. Os seus níveis de Colesterol Total estão dentro dos valores normais (<200 mg/dL)?
Sim Não
3. Toma/tomou algum medicamento para controlar os níveis de Colesterol Total?
Sim Não

3.1 Se respondeu **SIM** na **pergunta 3**, Indique o(s) medicamento(s) que toma para controlar os níveis de Colesterol Total:

3.1.1 Sente/sentiu algum tipo de reação adversa na toma desse medicamento?

Sim Qual? _____
Não

4. Tem conhecimento que existem planta(s)/produto(s) à base de plantas que podem contribuir para o controlo dos níveis de Colesterol Total?
Sim Não

4.1 Se respondeu **SIM** na **pergunta 4**, indique as planta(s)/produto(s) à base de plantas que conhece com este efeito:

4.1.1 Onde obteve essa informação?

- Médico
- Farmacêutico
- Internet
- Amigos
- Familiares
- Outro: _____

5. Toma alguma(s) planta(s)/produto(s) à base de plantas para controlar os níveis de Colesterol Total?
Sim Não

5.1 Se respondeu **SIM** na **pergunta 5**, indique o que toma e quantas vezes por dia:

5.1.1 Sente/sentiu algum tipo de reação adversa na toma dessa(s) planta(s)/produto(s) à base de plantas?

Sim Qual? _____
Não

Discussão dos resultados obtidos no inquérito

O presente inquérito foi elaborado com o intuito de determinar quais as plantas mais utilizadas na hipercolesterolemia pela população de zonas rurais do país. Neste, participaram 152 pessoas, da cidade de Amarante e de Penafiel, com idades compreendidas entre os 35 e os 85 anos.

Após a recolha e análise dos dados, verificou-se que a maioria dos inqueridos era do sexo feminino e com idade média de aproximadamente 50 anos. Perante a questão: “Toma alguma(s) plantas(s)/produto(s) à base de plantas para controlar os níveis de colesterol total?”, apenas 18.4% das pessoas responderam afirmativamente. Nesta questão foram referenciadas as seguintes plantas: alho, alcachofra, gengibre, aveia, carqueja, beringela, abacate e urtigas. De entre estas, destaca-se o alho como tendo sido a mais citada pela população, seguindo-se a alcachofra. As restantes plantas foram referenciadas em percentagens bastante menores.