



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**DISLIPIDÉMIAS: A LEVEDURA DO ARROZ VERMELHO COMO
ALTERNATIVA ÀS ESTATINAS**

Trabalho submetido por
Sérgio Rafael Veludo de Sousa Machado
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

setembro de 2018



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**DISLIPIDÉMIAS: A LEVEDURA DO ARROZ VERMELHO COMO
ALTERNATIVA ÀS ESTATINAS**

Trabalho submetido por
Sérgio Rafael Veludo de Sousa Machado
para a obtenção do grau de **Mestre em Ciências Farmacêuticas**

Trabalho orientado por
Mestre Eng.^a Ana Pintão

setembro de 2018

Dedicatória

Este trabalho é dedicado à minha Mãe, que sempre me empurrou para concluir esta tese mesmo nos momentos em que eu deixava cair os braços, e à minha Mulher, que sempre esteve do meu lado a dar-me força quando nenhum de nós às vezes a tinha. Sem qualquer uma das duas, tenho dúvidas se teria chegado ao fim.

Agradecimentos

No final desta etapa não podia deixar de agradecer às pessoas que me ajudaram a cá chegar.

Aos meus pais, pelo sacrifício que sempre fizeram da sua vida para dar o melhor aos filhos e pelo exemplo. Principalmente a minha mãe que foi fundamental no incentivo e motivação, sem o qual teria sido muito mais difícil chegar aqui.

À minha mulher pelo tempo que passou ao meu lado a apoiar-me, teve sempre força para me dar, quando tantas vezes lhe faltava para ela.

Aos meus filhos, o seu sorriso serve tantas vezes para me dar alegria e energia imediata.

Agradeço também à Professora Ana Pintão pela paciência e disponibilidade demonstrada na partilha de informações essenciais, foi valiosa a ajuda e orientação.

Resumo

Por todo o mundo, as doenças cardiovasculares são a principal causa de morte e incapacidade, sendo a dislipidemia um dos principais fatores de risco.

As guidelines internacionais recomendam como tratamento de primeira linha das dislipidemias os inibidores da coenzima 3-hidroxi-3-metilglutaril redutase (HMG-CoA), ou seja, as estatinas.

A manutenção da terapêutica é essencial para a prevenção da doença cardiovascular e diminuição de custos médicos e de hospitalização.

O grupo das estatinas está associado a efeitos adversos musculares bastante frequentes que muitas vezes conduzem ao abandono da terapêutica.

Recentemente, devido ao seu conteúdo em monacolina K e efeito no perfil lipídico, a suplementação oral com levedura do arroz vermelho (LAV) tem sido usada como uma alternativa no tratamento das dislipidemias.

Este trabalho tem como objetivo recolher a informação disponível sobre a LAV e avaliar o efeito da suplementação com LAV nas dislipidemias.

Diferentes ensaios clínicos demonstraram que a LAV é eficaz na redução do colesterol total, do colesterol-LDL e dos triglicéridos. Para além disso, os efeitos secundários são reduzidos e observam-se mais a nível gastrointestinal.

Apesar da LAV parecer ser segura e eficaz, são necessários mais estudos de longo termo e em sujeitos com doenças cardiovasculares, diabetes e outras patologias para demonstrar a sua eficácia e segurança. Para além disso são necessários estudos que levem em linha de conta a variedade de formulações e dosagens dos suplementos de LAV disponíveis no mercado.

Palavras-chave

Levedura do arroz vermelho, estatinas, dislipidemia, monacolina K, doenças cardiovasculares

Abstract

Throughout the world, cardiovascular diseases are the leading cause of death and disability, being that dyslipidemia is one of the main risk factors.

The international guidelines recommend as first-line treatment for dyslipidemia the Coenzyme 3-Hydroxy-3-methylglutaryl reductase inhibitors (HMG-CoA), namely statins.

Maintenance therapy is essential for the prevention of cardiovascular disease and reduced medical costs and hospitalization expenses.

The group of the statins is associated with frequent muscle adverse side effects that often lead to the abandonment of therapeutics.

Recently, due to its content in monacolin k and effect on the lipidic profile, oral supplementation with red yeast rice (RYR) has been used as an alternative in the treatment of dyslipidemia.

This study aims to collect available information and evaluate the effect of RYR supplementation in dyslipidemia.

Different clinical trials have shown that RYR is effective in reducing total cholesterol, LDL cholesterol and triglycerides. In addition, the side effects are reduced and mainly observed at a gastrointestinal level.

However, despite the RYR appears to be safe and effective, more long-term studies and with subjects with cardiovascular disease, diabetes and other diseases are needed to demonstrate their efficacy and safety. In addition, studies are needed that take into account the variety of formulations and dosages of the supplements of RYR available on the market.

Keywords

Red yeast rice, statins, dyslipidemia, monacolin k, cardiovascular diseases

Índice geral

Resumo	1
Abstract	3
Índice de Figuras	7
Índice de Tabelas	9
Lista de abreviaturas e acrónimos	11
1. Introdução	13
1.1. Doenças Cardiovasculares	13
1.1.1. Epidemiologia das Doenças Cardiovasculares	14
1.1.2. Fatores de risco cardiovascular	14
1.2. Dislipidémia	16
1.2.1. Definição e relevância	16
1.2.2. Biossíntese e função do colesterol	16
1.2.3. Lipoproteínas: estrutura e classificação	17
1.2.4. Classificação das dislipidémias	19
1.2.5. Avaliação do perfil lipídico	20
1.3. Tratamento antidislipidémico	21
1.3.1. Tratamento não farmacológico	21
1.3.2. Tratamento farmacológico	22
1.3.2.1. Inibidores da HMG-CoA redutase: estatinas	22
1.3.2.1.1. Mecanismo de ação	24
1.3.2.1.2. Efeitos adversos	26
1.3.2.2. Fibratos	27
1.3.2.3. Ezetimibe	28
1.3.2.4 Niacina	28
1.3.2.5. Resinas permutadoras de iões	29
2. Levedura do Arroz Vermelho	30
2.1. Origem e Produção	30
2.2. Constituição	32
2.3. Modo de ação e resultados	34

2.4. Efeitos secundários	41
2.5. Comparação com a sinvastatina	47
2.6. Comparação de suplementos com Levedura do Arroz Vermelho vendidos em farmácia de oficina	52
2.7. Avaliação do custo financeiro do tratamento com LAV	53
3. Conclusão	55
4. Bibliografia	57

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Síntese endógena do colesterol.	17
Figura 2: Representação de uma lipoproteína	18
Figura 3: Representação química das várias estatinas	24
Figura 4: Mecanismo de ação das estatinas	25
Figura 5: Representação química do ezetimibe	28
Figura 6: <i>Monascus purpureus</i>	30
Figura 7: Produção de extrato de Levedura de Arroz Vermelho	31
Figura 8: Representação química das monacolíinas	32
Figura 9: Representação química da monacolína K e da lovastatina	33
Figura 10: Representação química da citrinina	33
Figura 11: Alteração de LDL (a), CT (b), Apolipoproteína B (c) e a relação LDL/HDL (d), nos tratamentos com fitoesteróis, LAV ou ambos versus os dados base	35
Figura 12: Atividade da LAV no CT	36
Figura 13: Atividade da LAV no TG	37
Figura 14: Atividade da LAV no LDL	38
Figura 15: Atividade da LAV no HDL	39
Figura 16: Diferença entre LAV e sinvastatina no CT	48
Figura 17: Diferença entre LAV e sinvastatina no LDL	49
Figura 18: Diferença entre LAV e sinvastatina no HDL	50
Figura 19: Diferença entre LAV e sinvastatina nos TG	51

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Classificação das dislipidémias primárias (classificação de Fredrickson)	19
Tabela 2: Valores recomendados para o perfil lipídico	21
Tabela 3: Efeitos secundários da LAV	42-47
Tabela 4: Comparação de suplementos de LAV	52
Tabela 5: Comparação do custo de suplementos de LAV disponíveis no mercado com uma sinvastatina dentro do PVP5	54

LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS

ALT - Alanina aminotransferase

AST - Aspartato aminotransferase

AVC – Acidente Vascular Cerebral

CPK - Creatinafosfoquinase

CV - Cardiovascular

DCV – Doença Cardiovascular

EMEA - Agência Europeia de Medicamentos

FDA – Food and Drug Administration

HDL – Lipoproteína de alta densidade

HMG-CoA - Coenzima 3-hidroxi-3-metilglutaril redutase

HPLC – Cromatografia líquida de alta eficiência

IPP – Pirofosfato de isopentenilo

LAV – Levedura de arroz vermelho

LDL – Lipoproteína de baixa densidade

PAI-1 – Inibidor do ativador do plasminogénio

PVP – Preço de venda ao público

SAM – Síndrome de atrofia muscular

SNS – Sistema Nacional de Saúde

CT – Colesterol total

VLDL - Lipoproteína de muito baixa densidade

1 INTRODUÇÃO

1.1 DOENÇAS CARDIOVASCULARES

As doenças cardiovasculares (DCV) englobam um conjunto de distúrbios que afetam o sistema cardiovascular, nomeadamente o coração e os vasos sanguíneos e tanto a World Health Organization (World Health Organization, 2011) como a Mayo Clinic (Mayo Clinic, 2011) incluem as seguintes doenças nas DCV :

- Doença Cerebrovascular: doença das artérias que irrigam o cérebro, tal como o Acidente Isquémico Temporário (perda temporária de irrigação de uma parte do cérebro), Acidente Vascular Cerebral (AVC) hemorrágico (se houve rutura da parede de um vaso sanguíneo debilitada por aterosclerose) ou AVC isquémico (oclusão permanente de uma artéria ou várias devido a trombo ou êmbolo, que leva a perda da integridade do tecido cerebral).
- Doença Coronária Cardíaca: doença que afeta as artérias coronárias que irrigam o músculo cardíaco, o miocárdio. O fluxo sanguíneo que chega ao miocárdio é diminuído ou mesmo impossibilitado.
- Doença Reumática: doença em que as lesões no músculo cardíaco e válvulas cardíacas devido a febre reumática.
- Doença Vascular Periférica: doença que afeta artérias que irrigam outros órgãos que não o coração e cérebro, sendo as artérias que irrigam os membros inferiores e a artéria aorta as mais afetadas. Ocorre porque há oclusão ou diminuição do lúmen das artérias.
- Doença Cardíaca Congénita: doença que provoca uma má-formação da estrutura cardíaca existente após o nascimento.
- Trombose Venosa Profunda e Embolismo Pulmonar: situação em que existe a formação de um coágulo sanguíneo nas veias das pernas, o qual se pode deslocar para o coração ou pulmões.

1.1.1 . EPIDEMIOLOGIA DAS DCV

As DCV são a primeira causa de morte, doença, incapacidade e custos em saúde em Portugal (Portal da Saúde, 2009). As estatísticas de DCV da European Heart Network de 2008, informam que 48% das mortes ocorridas na Europa se devem a DCV, matando por ano 4,3 milhões de pessoas na Europa. Dentro das DCV, a Doença Coronária Cardíaca é a responsável por mais mortes por ano (1,92 milhões de mortes), seguida pelo AVC (1,24 milhões de mortes) (European Heart Network, 2008). Em Portugal, as DCV são responsáveis por 40% das mortes anuais (Portal da Saúde, 2009).

A Organização Mundial de Saúde atribui atualmente às DCV a principal causa de morte mundial e prevê que, em 2030 aproximadamente 23,6 milhões de pessoas morrerão devido a DCV, continuando a ser a principal causa de morte no Mundo (World Health Organization, 2011).

1.1.2 . FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR

Um fator de risco define-se como uma condição ambiental, característica ou comportamento que aumenta a probabilidade de ocorrência de uma determinada doença. A dislipidémia é um dos principais fatores de risco para as DCV. Considera-se que é o colesterol LDL que mais contribui para esta condição, tornando-se, por isso, como o primeiro alvo da terapêutica antidislipidémica (FERENCE et al, 2017)

Vários estudos desde os anos 80 e 90 confirmaram a relação direta entre um maior risco de ocorrência de DCV em ambos os sexos e o colesterol LDL, como é o exemplo do Framingham Heart Study (Wilson, D'Agostino e Levy, 1998), do estudo MRFIT - Multiple Risk Factor Intervention Trial (Stamler., Wentworth, Neaton, 1986) e do estudo LRC - Lipid Research Clinics (Lipid Research Clinics Program, 1984). Para além disso, há evidência de que populações com níveis mais elevados de

colesterol têm maior propensão a desenvolver aterosclerose e DCV do que populações com níveis inferiores (Taylor, Huffman e Macedo, 2013).

Os níveis de triglicéridos, de colesterol não-HDL e de colesterol HDL e a dislipidemia aterogénica (caracterizada por três alterações nos níveis lipídicos: aumento dos triglicéridos, de partículas LDL de pequena dimensão e diminuição do colesterol HDL) fazem ainda parte dos fatores de risco lipídicos. No entanto, existem outros fatores de risco, que se podem dividir em fatores de risco modificáveis, tais como hipertensão, tabagismo, diabetes, obesidade, inatividade física e dieta, e fatores de risco não modificáveis, tais como idade, sexo e historial familiar de DCV precoce (Harmel e Berra, 2003).

Uma dieta pouco saudável, o tabagismo e a falta de exercício físico são responsáveis por 80% das doenças coronárias cardíacas e das doenças cerebrovasculares (World Health Organization, 2011). Relativamente à idade, o maior risco reside nos homens com idade superior ou igual a 45 anos e em mulheres com idade superior ou igual a 55 anos. No caso da história familiar, é particularmente importante a ocorrência de morte súbita antes dos 55 anos no pai ou antes dos 65 anos na mãe (Dipiro, Talbert e Yee, 2008). Para além destes fatores de risco principais têm surgido outros determinantes que se julga estarem relacionados com o risco cardiovascular, principalmente como fatores preditivos, cuja determinação é feita laboratorialmente. É o caso da lipoproteína a, do fibrinogénio, do inibidor do ativador do plasminogénio (PAI-1), da homocisteína e de marcadores da inflamação, como por exemplo, a proteína C-reativa (Jallinger, Dickey e Ganda, 2002).

1.2 DISLIPIDÉMIA

1.2.1 DEFINIÇÃO E RELEVÂNCIA

A dislipidémia define-se como uma elevação do colesterol total (CT), uma elevação do colesterol LDL ou uma elevação dos triglicéridos (TG), ou ainda como uma diminuição do colesterol HDL (Dipiro et al., 2008). A dislipidémia está associada ao aparecimento da aterosclerose, que, por sua vez, é a acumulação de gordura nas paredes das artérias, podendo ocorrer obstrução total ou parcial do fluxo sanguíneo e, conseqüentemente, levar ao desenvolvimento de Doença Cardiovascular (Tyroler,2000, Silva, 2010).

Nos países desenvolvidos, 60% dos casos de Doença Coronária Cardíaca e 40% dos casos de AVC isquémico são resultado de níveis de colesterol elevado. O aumento dos níveis de colesterol sérico é responsável por 8% de todas as doenças (The World Health Report, 2002).

1.2.2 BIOSÍNTESE E FUNÇÃO DO COLESTEROL

O colesterol é uma substância lipídica essencial para a formação das membranas celulares, para a síntese de hormonas esteróides e que atua como precursor dos ácidos biliares. O colesterol pode ser produzido no organismo pela via endógena ou pode ser obtido pela absorção das fontes de colesterol presentes na dieta, denominada via exógena (Dipiro et al., 2008).

A síntese endógena de colesterol envolve várias reações enzimáticas e é realizada no fígado e intestino delgado. Na síntese endógena de colesterol existem vários passos fundamentais (Figura 1):

- ✓ Conversão de acetil-CoA em 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA (HMG-CoA)

- ✓ Conversão de HMG-CoA em mevalonato
- ✓ Conversão de mevalonato em pirofosfato de isopentenilo (IPP)
- ✓ Conversão de IPP em esqualeno
- ✓ Conversão de esqualeno em colesterol

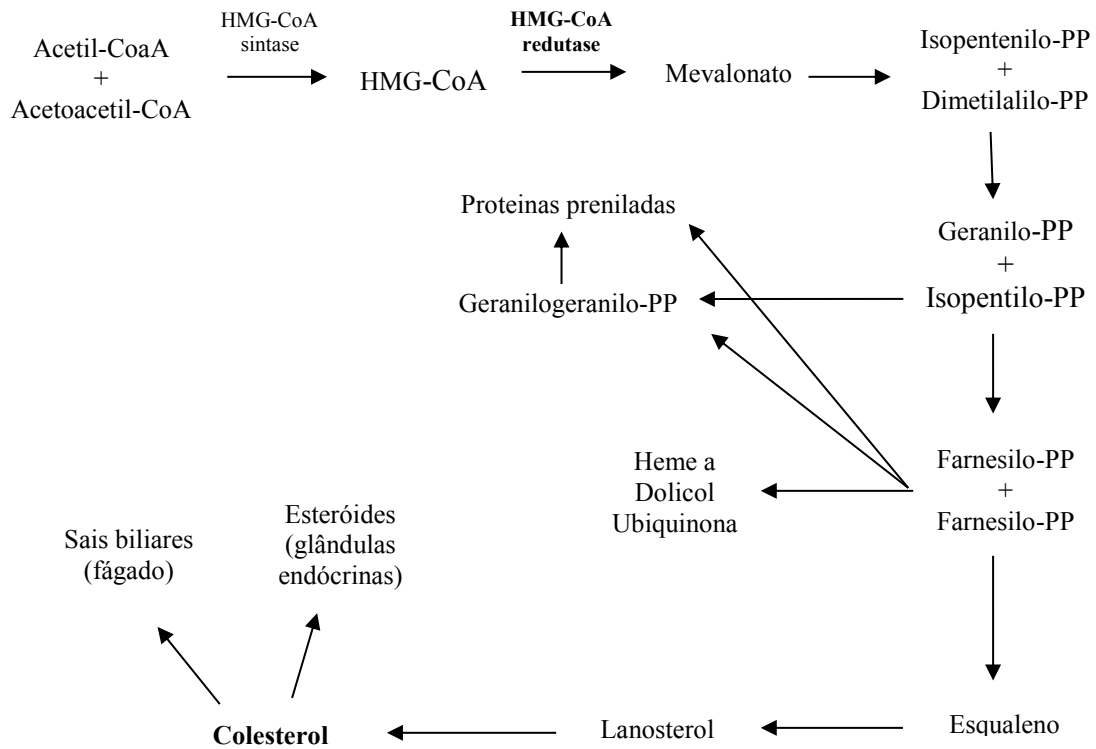


Figura 1: Síntese endógena do colesterol (Adaptado de King, 2010).

1.2.1. LIPOPROTEÍNAS: ESTRUTURA E CLASSIFICAÇÃO

Os principais lípidos que existem no organismo humano são o colesterol, os triglicéridos e os fosfolípidos. Estes são transportados no plasma em complexos conhecidos como lipoproteínas, que não são solúveis em meio aquoso. As lipoproteínas são partículas esféricas cuja superfície é constituída maioritariamente por fosfolípidos, colesterol livre e proteínas e o seu interior é composto por triglicéridos e ésteres de colesterol (Patton and Thibodeau, 2010) (Figura 2).

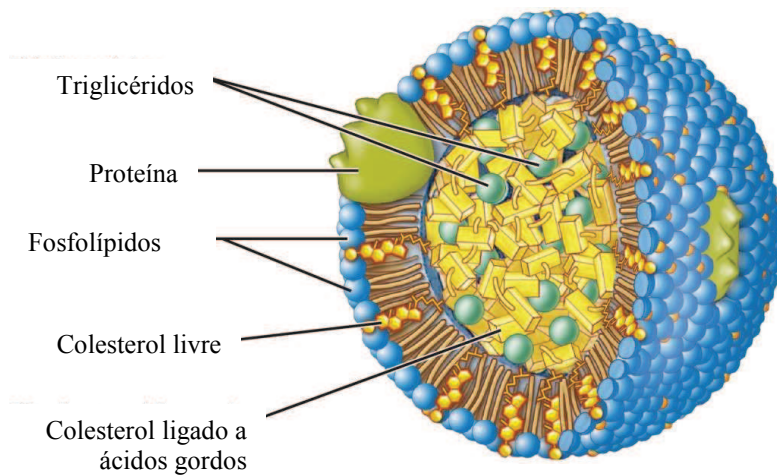


Figura 2: Representação de uma lipoproteína (Adaptado de Patton and Thibodeau, 2010).

As lipoproteínas são classificadas de acordo com a sua composição, densidade, tamanho e mobilidade electroforética em quatro classes: quilomícrons, lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e lipoproteínas de alta densidade (HDL) (Jonas et al, 2008).

De acordo com Dipiro et al (2008), os quilomícrons, lipoproteínas ricas em triglicéridos, são uma fonte de triglicéridos para o músculo-esquelético e para o tecido adiposo. Estas lipoproteínas são formadas a partir da gordura proveniente da dieta, solubilizada pelos sais biliares no intestino delgado. Os quilomícrons são metabolizados pela lipoproteína lipase, pelo que após 12 a 14 horas de jejum não estão presentes no plasma. A VLDL é sintetizada no fígado e depois convertida em LDL. A sua síntese é regulada pela dieta, por hormonas e pela captação de quilomícrons remanescentes no fígado. Num indivíduo saudável, a maioria do colesterol é transportado pela LDL. Esta é captada pelo fígado para ser metabolizada. Após a ligação da LDL ao seu recetor membranar, a LDL é internalizada e degradada. O catabolismo da LDL vai inibir a atividade da HMG-CoA redutase, enzima indispensável à síntese endógena de colesterol. O transporte reverso do colesterol é feito pela HDL, ou seja, a HDL capta o colesterol e transforma-o em VLDL ou LDL ou transporta-o até ao fígado para a síntese de ácidos biliares.

A importância que as lipoproteínas têm na aterosclerose é grande, visto esta iniciar-se com a retenção do LDL na parede das artérias. Uma vez na parede arterial, o LDL é oxidado o que leva à recruta de monócitos para a artéria. Os monócitos transformam-se em macrófagos que vão acelerar o processo de oxidação do colesterol LDL e alterar a captação do mesmo pelos seus recetores. A oxidação do colesterol LDL desencadeia uma resposta inflamatória, leva ao aumento da coagulação devido ao aumento dos níveis de plasminogénio, induz a produção de endotelina que causa vasoconstrição e inibe a síntese de óxido nítrico que iria atuar como vasodilatador e inibidor plaquetar (Silva, 2006).

1.2.2. CLASSIFICAÇÃO DAS DISLIPIDÉMIAS

As dislipidémias podem ser primárias ou secundárias. As desordens primárias dizem respeito às alterações genéticas e podem ser classificadas em seis tipos, de acordo com a elevação do colesterol (C) e/ou triglicéridos (TG), lipoproteína envolvida e ocorrência - Tabela 1 (Jallinger, Dickey e Ganda, 2002).

Tabela 1: Classificação das dislipidémias primárias (classificação de Fredrickson).

Tipo	Elevação lipídica	Lipoproteína	Ocorrência
I	TG	Quilomicrons	Rara
IIa	C	LDL	Comum
IIb	C, TG	LDL, VLDL	A mais comum
III	C, TG	LDL	Rara
IV	TG	VLDL	Comum
V	TG	VLDL, Quilomicrons	Rara

A dislipidémia secundária pode ter origem noutra situação patológica, como o hipotireoidismo, obesidade ou *Diabetes mellitus*, ou ser uma consequência da utilização de determinados fármacos que elevem os níveis lipídicos, como por exemplo, glucocorticóides, isotretinoína, ciclosporina, mirtazapina, progestinas, diuréticos tiazídicos, bloqueadores β , estrogénios e antifúngicos azólicos. O primeiro passo na terapêutica de uma dislipidémia secundária é tratar a causa subjacente caso se trate de uma patologia ou ajustar doses ou fazer substituições no caso de fármacos (Dipiro et al, 2008).

1.2.3. AVALIAÇÃO DO PERFIL LIPÍDICO

Todos os adultos com mais de 20 anos devem ser aconselhados a fazer uma avaliação do perfil lipídico. No entanto, é aconselhável uma determinação por volta dos 10 anos no caso de indivíduos obesos, nos indivíduos com dislipidémia primária (causa genética) ou com história familiar de aterosclerose precoce, no caso de mulheres com idade inferior a 65 anos e nos homens com idade superior a 55 anos. Se houver alteração dos níveis normais lipídicos, a determinação do perfil lipídico deve ser repetida dentro de 1 ou 3 anos, quando não for necessário monitorizar intervenções terapêuticas. Relativamente a um perfil lipídico com valores dentro dos limites tidos como referência a determinação do perfil lipídico deve ser repetida de 5 em 5 anos (Dipiro et al 2008; Silva, 2009; DGS, 2011). A tabela 2 resume os valores recomendados para o colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL e triglicéridos (Fundação Portuguesa de Cardiologia, 2008)

Tabela 2: Valores recomendados para o perfil lipídico (disponível em <http://www.fpcardiologia.pt>)

Valores recomendados para o perfil lipídico	
Colesterol Total	< 190 mg/dl
Colesterol LDL	< 115 mg/dl
Colesterol HDL	> 40 mg/dl no Homem > 45 mg/dl na mulher
Triglicéridos	< 150 mg/dl

1.3 . TRATAMENTO ANTIDISLIPIDÉMICO

1.3.1. TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO

O tratamento das dislipidémias passa por uma mudança de estilo de vida quer ao nível da alimentação quer do exercício. As alterações mais benéficas surgem com a diminuição do aporte de gorduras saturadas, o aumento do aporte de gorduras polinsaturadas, o aumento do consumo de fibras solúveis, o consumo de amêndoas e nozes ricas em gorduras insaturadas e pobres em gorduras saturadas, o aumento do consumo de ácidos gordos ómega 3 de origem marinha, a adoção de uma dieta mediterrânica e o exercício físico regular (Kelly, 2010).

Sendo a dislipidémia uma situação que se pode despoletar ou agravar com a associação a fatores de risco cardiovascular modificáveis, a intervenção que se pode fazer através da prevenção tem uma grande influência na prevenção do desenvolvimento de Doenças Cardiovasculares (Jallinger et al., 2002; World Health Organization, 2011; Fundação Portuguesa de Cardiologia, 2011).

O farmacêutico, devido à disponibilidade e proximidade que apresenta, é extremamente importante na prevenção das DCV, uma vez que ajuda a promover a adoção de uma alimentação saudável e prática de exercício físico na população que aconselha (Ahmad, Hugtenburg, Welschen, Dekker, Nijpels, 2010).

1.3.2. TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

A escolha de um fármaco antidislipidémico deve ter em conta alguns critérios e ser fundamentada. É necessário analisar o tipo de dislipidémia que está em causa, o fármaco que melhor se adapta de acordo com a sua ação sobre os lípidos e lipoproteínas plasmáticas, o perfil de segurança e efeitos adversos do fármaco, a sua via de administração, a sua eficácia relativamente aos efeitos na morbidade e mortalidade e as possíveis interações com fármacos utilizados concomitantemente ou até com alimentos (Silva, Coelho e Rodrigues, 2009).

Apesar das medidas não farmacológicas aconselhadas, nem sempre se consegue uma redução significativa das concentrações de colesterol, pelo que frequentemente é recomendável o recurso a fármacos. Caso existam dislipidémias mistas caracterizadas por baixos níveis de HDL e elevados níveis de TG, com ou sem níveis elevados de LDL (Fazio S., 2008), ou situações complicadas, podem ser usadas combinações de fármacos, havendo vantagem no sentido em que os mecanismos de ação dos vários fármacos são aditivos ao atuar em etapas diferentes da biossíntese, absorção e metabolismo do colesterol (Lipsy, Bottorf e Denke, 2003).

1.3.2.1. INIBIDORES DA HMG-CoA REDUTASE: ESTATINAS

As estatinas são um grupo de fármacos dotados de grande interesse no tratamento das dislipidémias, sendo o grupo farmacológico antidislipidémico com maior evidência científica relativamente à eficácia. Quando usadas em monoterapia, as estatinas são os fármacos mais potentes em relação a outros agentes

antidislipidémicos, no que respeita à diminuição do colesterol total e LDL. Para além disso, vários estudos defendem que são os fármacos antidislipidémicos mais bem tolerados e com melhor relação entre o custo e a eficácia em doentes com doença coronária ou com múltiplos factores de risco (Davidson e Robinson, 2007).

As estatinas, na maior parte dos casos, são seguras, eficazes e bem toleradas, principalmente em baixas doses (Lipsy et al., 2003). Vários estudos demonstram que as estatinas são eficazes na diminuição de eventos cardiovasculares, tais como enfarte do miocárdio e mesmo na mortalidade total (Scandinavian simvastatin survival study group, 1994; West of Scotland coronary prevention study group, 1998; Downs, Clearfield e Weis, 1998; Sacks, Moye e Davis, 1998; Taylor et al., 2013).

A prescrição de estatinas vai muito além do tratamento da dislipidémia isoladamente, pois verifica-se que a sua prescrição a indivíduos com um risco cardiovascular global elevado, independentemente dos valores de colesterol, resulta na prevenção de mais eventos vasculares do que só tratar os indivíduos com colesterol elevado (Silva et al., 2009). Um estudo Cochrane de 2013 corroborou uma redução de 25% no risco de doenças cardiovasculares e de 14% na mortalidade para tratamentos com Estatinas (Taylor et al, 2013).

As estatinas atualmente disponíveis em Portugal são a sinvastatina, a atorvastatina, a rosuvastatina, a lovastatina, a fluvastatina, a pravastatina e a pitavastatina (Prontuário Terapêutico, 2010) (Figura 3).

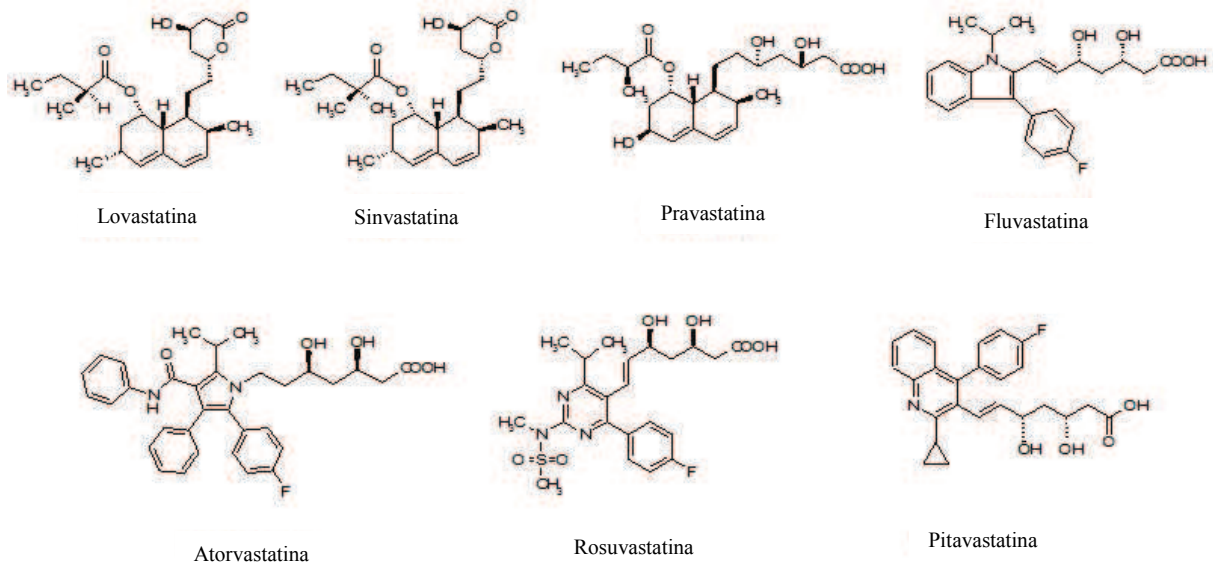


Figura 3: Representação química das várias estatinas (Adaptado de Sameh N. et al, 2018)

1.3.2.1.1. MECANISMO DE AÇÃO

As estatinas pertencem ao grupo de fármacos com ação no aparelho cardiovascular. São classificadas como antidislipidémicos e atuam pela inibição da HMG-CoA redutase, uma enzima essencial na síntese endógena do colesterol, interrompendo a conversão da HMG-CoA a mevalonato, que é o passo limitante da biossíntese de colesterol (Figura 4). Ao interromper a sua síntese, as estatinas diminuem a produção de colesterol hepático, o que resulta num aumento de recetores LDL. Os recetores LDL são proteínas que medeiam a endocitose do colesterol LDL e existem em maior quantidade nas células hepáticas. O aumento de recetores leva a uma maior captação de colesterol LDL pelo fígado e, consequentemente, à diminuição da sua concentração (Taylor F., Huffman MD., Macedo AF., 2013).

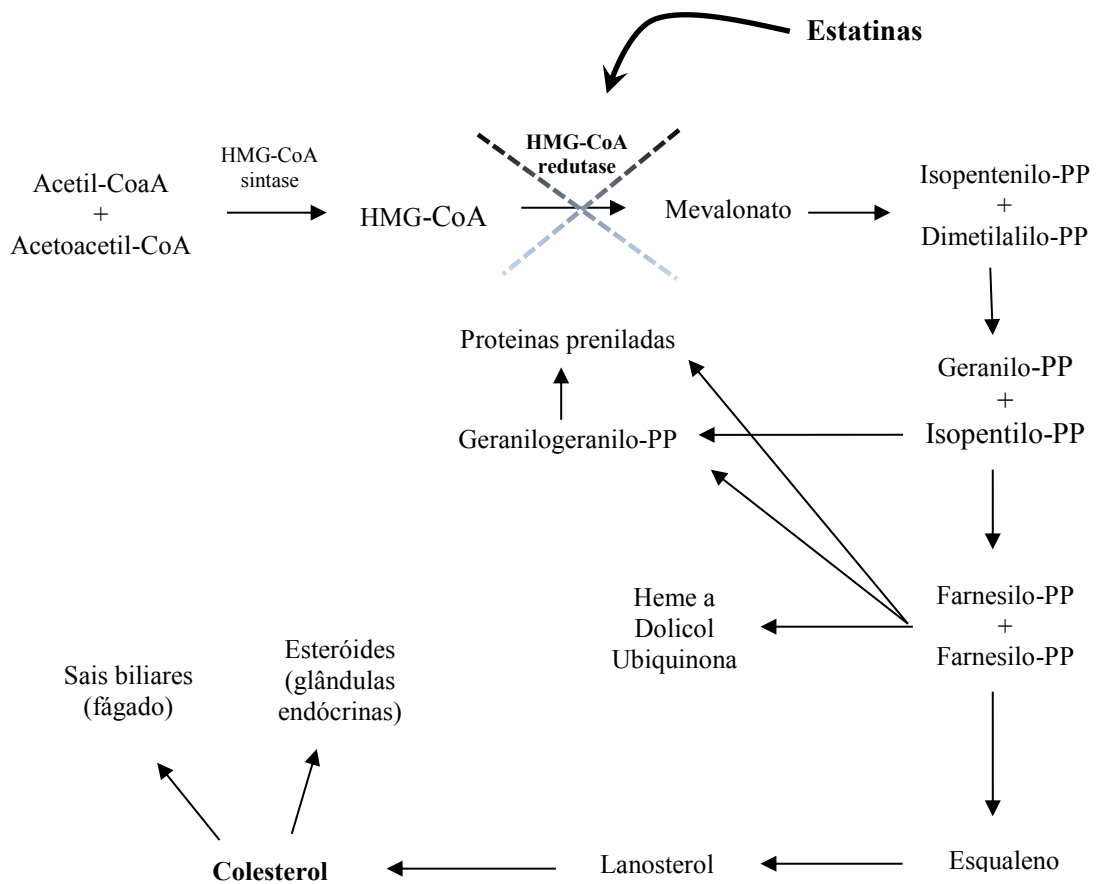


Figura 4: Mecanismo de ação das estatinas (Adaptado de King, 2010)

As estatinas têm ação principalmente sobre os níveis plasmáticos de colesterol total e o colesterol LDL, os quais diminuem, ocorrendo também uma ligeira diminuição dos níveis de triglicéridos e um aumento de HDL. De uma forma dependente da dose, as estatinas diminuem em 18 a 55% a concentração de colesterol LDL, 7 a 30% a concentração de triglicéridos e aumentam em 5 a 15% a concentração de colesterol HDL (Lipsy et al., 2003).

1.3.2.1.2. EFEITOS ADVERSOS

Os efeitos secundários são frequentes durante o tratamento com estatinas, podendo levar à descontinuação do mesmo (Vanderberg, e Robinson, 2010).

Os efeitos adversos mais frequentes são dores abdominais, náuseas, obstipação, anorexia, flatulência, dispepsia e sintomas musculares (Prontuário Terapêutico, 2010). As estatinas podem ainda provocar eritema multiforme, perturbações psíquicas e aumento dos valores das transaminases (Prontuário Terapêutico, 2010). A obstipação ocorre em menos de 10% dos doentes que utilizam estatinas (Dipiro, J., Talbert, R., Yee, G., 2008). A elevação das transaminases hepáticas ocorre em 1 a 1,3% dos doentes que usem doses moderadas a elevadas de estatinas (Dipiro et al., 2008).

A American Heart Association definiu quatro tipos de danos musculares causados pelas estatinas: a miopatia, como sendo qualquer tipo de desconforto muscular; a mialgia, no caso de haver dor muscular sem elevação da enzima creatinafosfoquinase (CPK); a miosite, quando os sintomas musculares se associam a um aumento da CPK e a rabdomiólise, quando há uma marcante elevação da CPK (normalmente 10 vezes superior ao considerado normal) associada a um aumento da creatinina sérica, mioglobínúria e insuficiência renal aguda (Magalhães, 2005). A CPK é uma enzima que serve de marcador bioquímico para identificar danos musculares e, neste contexto, o seu aumento está normalmente associado à administração concomitante de estatinas com certos fármacos inibidores do citocromo P450, tais como eritromicina, ciclosporina, gemfibrozil (e outros fibratos), ácido nicotínico, anti-retrovirais e antifúngicos azólicos. Apenas se recomenda suspender o tratamento com estatinas se a elevação de CPK for cinco vezes superior ao nível normal (Eckel, 2010).

Cerca de 1 a 3% dos pacientes em tratamento com estatinas apresenta sintomas musculares relacionados com estes fármacos (Vanderberg, e Robinson, 2010). A miopatia ocorre em 0,01 a 0,1% da população que utiliza estatinas e a rabdomiólise ocorre em 0,002% (Vanderberg e Robinson, J., 2010; Maron, Fazio, e Linton, 2000). A rabdomiólise, apesar de ser pouco frequente, é o efeito adverso mais grave que o uso de estatinas pode despoletar. As mialgias são o efeito secundário

mais frequentemente referido com o uso das estatinas. Vários estudos demonstraram um risco significativo de ocorrência de miopatia durante a utilização de estatinas (McKenny, Davidson e Jacobson, 2006).

Há determinadas condições que aumentam a suscetibilidade aos efeitos secundários das estatinas, como é o caso da disfunção hepática, insuficiência renal, hipotireoidismo, infecção ou idade avançada (Maron et al., 2000).

Os efeitos secundários das estatinas têm sido estudados, tendo sido propostas várias hipóteses de mecanismos para a ocorrência dos mesmos. Entre elas estão o bloqueio da síntese de ubiquinona, da coenzima Q-10 e de isoprenóides (estes metabolitos são provenientes da via da HMG-CoA redutase e são necessários ao normal funcionamento do miócito esquelético) ou a alteração das vias de sinalização que aumentam a suscetibilidade da fibra muscular ao stress mecânico (Vanderberg, e Robinson, 2010).

1.3.2.2. FIBRATOS

Este grupo de fármacos leva ao estímulo da lipoproteína lipase, ao aumento da clearance e à diminuição da síntese de colesterol VLDL, o que reduz a quantidade de colesterol VLDL circulante e aumenta a captação de LDL (Dipiro, et al, 2008).

Os fibratos são o tipo de fármacos mais usado para tratar a hipertrigliceridémia e a hipocolesterolemia HDL, podendo as concentrações do colesterol HDL podem aumentar entre 10 a 15% (Huttunen, Manninen e Manttari, 1991).

Fazem parte desta família de fármacos o gemfibrozil, o fenofibrato, o etofibrato, o ciprofibrato e o bezafibrato. Em 3 a 5% dos indivíduos que utilizam fibratos podem ocorrer queixas gastrointestinais. Pode ocorrer também como efeito adverso *rash* cutâneo, tonturas, aumento das transaminases e fosfatase alcalina hepáticas. O uso de fibratos pode também causar miopatia e cálculos biliares (Dipiro et al, 2008).

1.3.2.3. EZETIMIBE

O ezetimibe é um fármaco que inibe especificamente a absorção intestinal do colesterol proveniente da dieta e do colesterol biliar, o que leva a uma diminuição da absorção intestinal de colesterol para cerca de metade. Este agente antidislipidêmico liga-se a uma proteína existente na membrana dos enterócitos, impedindo assim a absorção de colesterol pelos mesmos (Kishimoto, Suguiyama e Osame, 2011). A utilização de ezetimibe associado a uma estatina permite atingir reduções superiores a 50% nos níveis de colesterol LDL relativamente à utilização de estatina isoladamente (Lipsy et al., 2003). E usando a terapia combinada evita-se o aumento da dose da estatina e, conseqüentemente, os efeitos adversos dependentes da dose (Kishimoto et al., 2011).

O ezetimibe é bem tolerado, havendo apenas referência a problemas gastrointestinais (Dipiro et al., 2008).

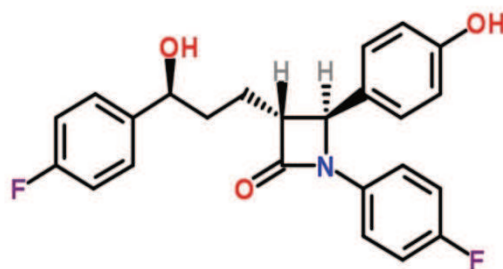


Figura 5: Representação química do ezetimibe (URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>)

1.3.2.4. NIACINA

A niacina, também conhecida como ácido nicotínico, diminui a síntese hepática de colesterol VLDL, diminuindo assim a síntese de colesterol LDL. A diminuição da produção de colesterol VLDL inclui a inibição da lipólise com conseqüente diminuição dos ácidos gordos livres no plasma e diminuição hepática da esterificação dos triglicéridos (Dipiro et al., 2008). O mecanismo pelo qual isto acontece ainda não está bem esclarecido (Markel, A., 2011).

A niacina aumenta também a concentração de colesterol HDL pela redução do seu catabolismo e é, por isso, usada na dislipidémia do tipo IIa, IIb, III, IV e V (Dipiro, et al., 2008).

Relativamente a efeitos adversos, a niacina pode causar rubor e ardor devido à vasodilatação dos vasos sanguíneos dermais, diabetes devido à redução da sensibilidade à insulina, problemas gastrointestinais como azia, indigestão, náuseas, diarreia ou dor de estômago e gota devido ao aumento do ácido úrico plasmático. (Song W. et al, 2018). Com o objetivo de diminuir os efeitos secundários foram desenvolvidas novas formulações de niacina de libertação prolongada (Markel, A., 2011).

1.3.2.5. RESINAS PERMUTADORAS DE IÕES

As resinas permutadoras de iões são uma possível opção para o tratamento da dislipidémia mas são pouco usadas, principalmente devido à sua falta de palatabilidade e aos seus efeitos secundários gastrointestinais tais como a obstipação, inchaço, náuseas e flatulência (Dipiro et al., 2008; Silva et al., 2009).

O seu mecanismo de ação consiste na ligação aos ácidos biliares presentes no intestino, o que leva ao estímulo da sua síntese hepática, sendo precursor o colesterol. Aumentando o catabolismo de colesterol, diminui o colesterol LDL. Devido ao seu modo de atuação, estas são eficazes na dislipidémia do tipo IIa. (Insull W., 2006)

O aumento da biossíntese de colesterol pode levar à produção paralela de VLDL e, conseqüentemente, ao aumento dos triglicéridos. Outro facto que as torna pouco atrativas é a conseqüente diminuição da absorção de vitaminas lipossolúveis durante a sua utilização. As resinas permutadoras de iões podem ainda diminuir a biodisponibilidade de alguns fármacos como a varfarina, niacina, tiroxina, paracetamol, hidroclorotiazida, loperamida e ferro. Estas interações podem ser evitadas, alternando as administrações com intervalos de 6 horas ou mais. Como exemplo de resinas temos a colestiramina (Dipiro, et al., 2008).

2 LEVEDURA DO ARROZ VERMELHO

2.1 ORIGEM E PRODUÇÃO

A levedura de arroz vermelho (LAV) tem sido utilizada na China como corante alimentar e na Medicina Tradicional Chinesa como “revitalizador do corpo e do sangue e digestivo”. É produzida através da fermentação de um fungo de cor púrpura, o *Monascus purpureus*, da família Monasceae, da divisão Ascomycota (figura 5), em arroz (Carvalho, Oishi e Pandey, 2005).

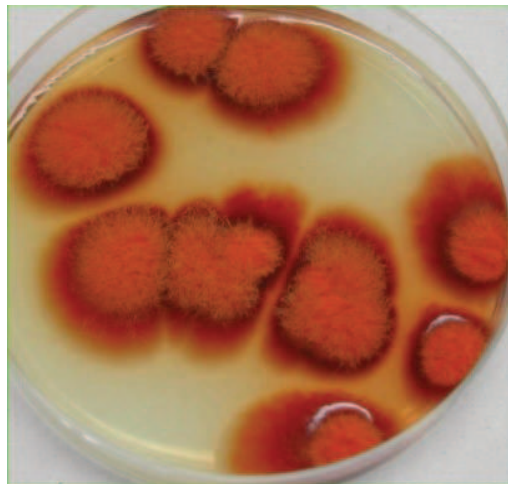


Figura 6: *Monascus purpureus* (Carvalho *et al.* 2005)

O produto resultante do crescimento do fungo tem sido usado como um alimento e como corante alimentar desde pelo menos o ano 800 A.D. O seu uso para a produção de vinho na Ásia Oriental remota há mais de 600 anos e tem uma longa história como medicamento popular para melhorar a digestão e a circulação sanguínea (Ma, Li e , Ye,, 2000).

Atualmente, a LAV que se usa com fins terapêuticos é produzida sob temperatura e condições de crescimento controladas para aumentar a produção de ácidos mevinicos, mais conhecidos por monacolinhas. A monacolina com maior concentração é a monacolina K (Cunningham, 2011).

A fermentação do fungo é efetuada no arroz, a uma temperatura de aproximadamente 30°C durante um período de tempo de aproximadamente 14 dias. O arroz fermentado é triturado e a extração do composto ativo é efetuada com etanol a 95%, a 60°C e agitação a 110 rpm durante duas horas. O produto é seco, misturado, peneirado, armazenado, testado e, de acordo com a conformidade dos parâmetros testados, disponibilizado para comercialização ou produção de suplementos (Priatni, S., Damayanti, S., Saraswaty, V., 2014) (Figura 6). O conteúdo em monacolininas é medido por espectrometria e a monacolina k é quantificada através de HPLC (Sabry, 2015) (Figura 6).



Figura 7: Produção de extrato de LAV: trituração do arroz fermentado (1), extração e filtração (2), concentração (3), secagem (4), mistura (5), peneiração (6), armazenamento (7) e análise (8) (disponível em: <http://www.miraclepharmaceutical.com>)

As condições da fermentação, nomeadamente fonte de carbono, fonte de azoto e pH influenciam a produção bioquímica pelo *Monascus purpureus*. (Wong, Lin e Koehler, 1981)

2.2 CONSTITUIÇÃO

Os extratos de LAV contém monacolíνας, nomeadamente monacolína K, monacolína J, monacolína M, monacolína X e monacolína L (figura) amido, esteróis, isoflavonas, ácidos gordos monoinsaturados e outros compostos (Li et al, 2008).

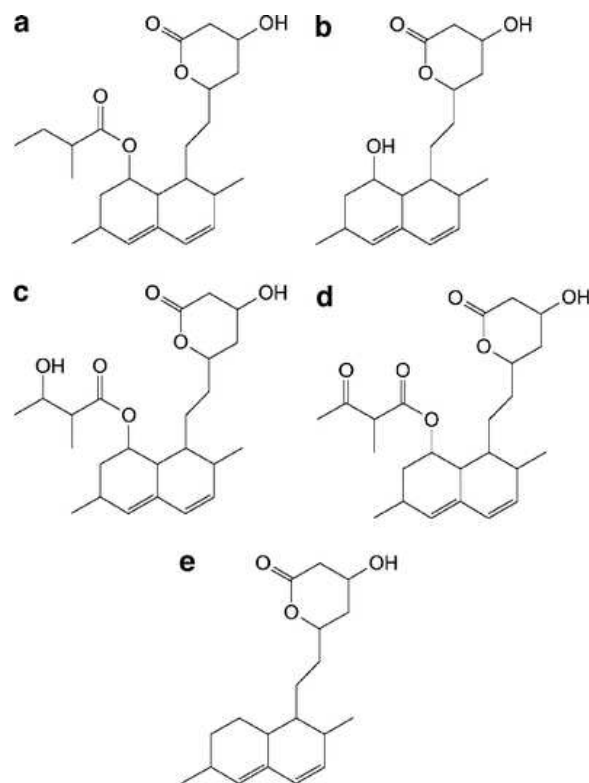


Figura 8: Representação química das monacolínas: monacolína K (a), monacolína J (b), monacolína M (c), monacolína X (d) e monacolína L (e) (Lin Y. et al, 2008)

As preparações de LAV podem conter monacolína K na forma de lactona, que é uma forma quimicamente igual à estatina comercializada como lovastatina, e na forma de hidróxilo-ácido, uma lovastatina ativa após bioconversão (Figura 7). Ambas as formas são bem absorvidas (Martin Proven Bogsrud et al, 2010).

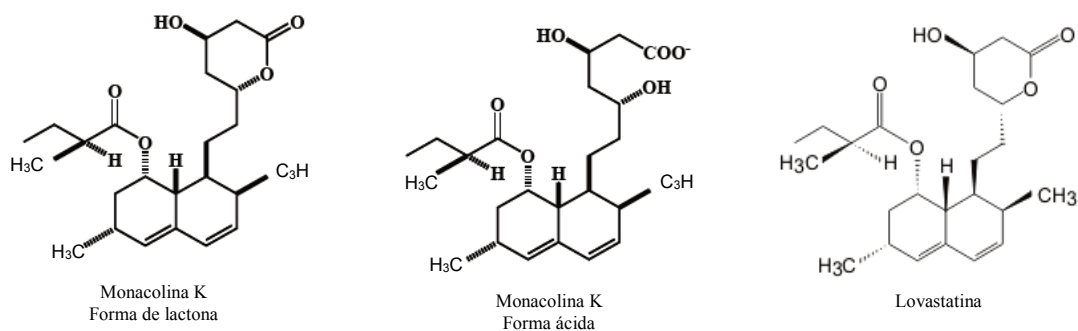


Figura 9: Representação química da monacolina K e da lovastatina (Sabry, 2015)

Alguns produtos podem ainda conter níveis mensuráveis de um metabolito biossintético da fermentação com propriedades nefrotóxicas: a citrinina (Bogsrud, MP., Ose, L., Langslet, G., 2010) (Figura 8) .

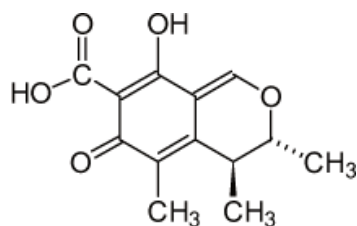


Figura 10: Representação química da citrinina. (Carvalho et al 2005)

O conteúdo em citrinina do produto final varia consoante as condições de fermentação, nomeadamente substrato, fonte de azoto e ph, a estirpe de *Monascus* usada e as condições de extração do produto. Sendo uma molécula extremamente ácida, a extração da citrinina pode ainda ser controlada com uma solução com baixa solubilidade para esta molécula através do controlo do ph (Carvalho et al, 2013).

2.3 MODO DE AÇÃO E RESULTADOS

O modo de ação da LAV, devido à sua composição variada, não está ainda totalmente estudada. O principal modo de ação da LAV é a inibição da enzima HMG-CoA redutase pela monacolina K. A monacolina K inibe a atividade da HMG-CoA redutase e a síntese do colesterol endógeno fica comprometida. Devido a uma menor quantidade de colesterol endógeno ser produzido, os níveis de colesterol vão reduzindo progressivamente até um nível constante ser atingido passado algumas semanas e manter-se estável. (Gerards, 2015).

Pouco se sabe sobre a farmacodinâmica das outras monacolinas presentes na LAV na redução do colesterol, mas tem sido sugerido que também terão um efeito redutor da concentração dos lípidos ou potenciador dos efeitos da monacolina K, uma vez que uma pequena dose de LAV, correspondente a uma dose diária de 5 a 7 mg de monacolina k, é tão eficaz como 20 a 40 mg de lovastatina na redução do colesterol (Burke, F.M., 2015). Para além disso, a biodisponibilidade oral da lovastatina é significativamente melhorada nos produtos de LAV devido à sua maior velocidade de dissolução e cristalização reduzida (Li, 2014).

A associação de fitoesteróis e LAV parece ter um efeito cumulativo na redução do colesterol total e LDL, como foi demonstrado por Cicero et al (2017), através de um ensaio clínico em que comparou os efeitos no colesterol em três grupos com colesterol elevado após 8 semanas de tratamento: um com 800 mg de fitoesteróis, um com 5 mg de monacolinas de *Monascus purpureus* e um terceiro com a associação dos dois. Como se verifica na figura 10, o primeiro grupo não apresentou alterações significativas no CT, LDL e apolipoproteína B, o segundo teve uma redução de 18% do CT, 22% do LDL e 14% da apolipoproteína B e o terceiro revelou uma redução de 16% do CT, 26% do LDL e 20% da apolipoproteína B (Cicero et al, 2017).

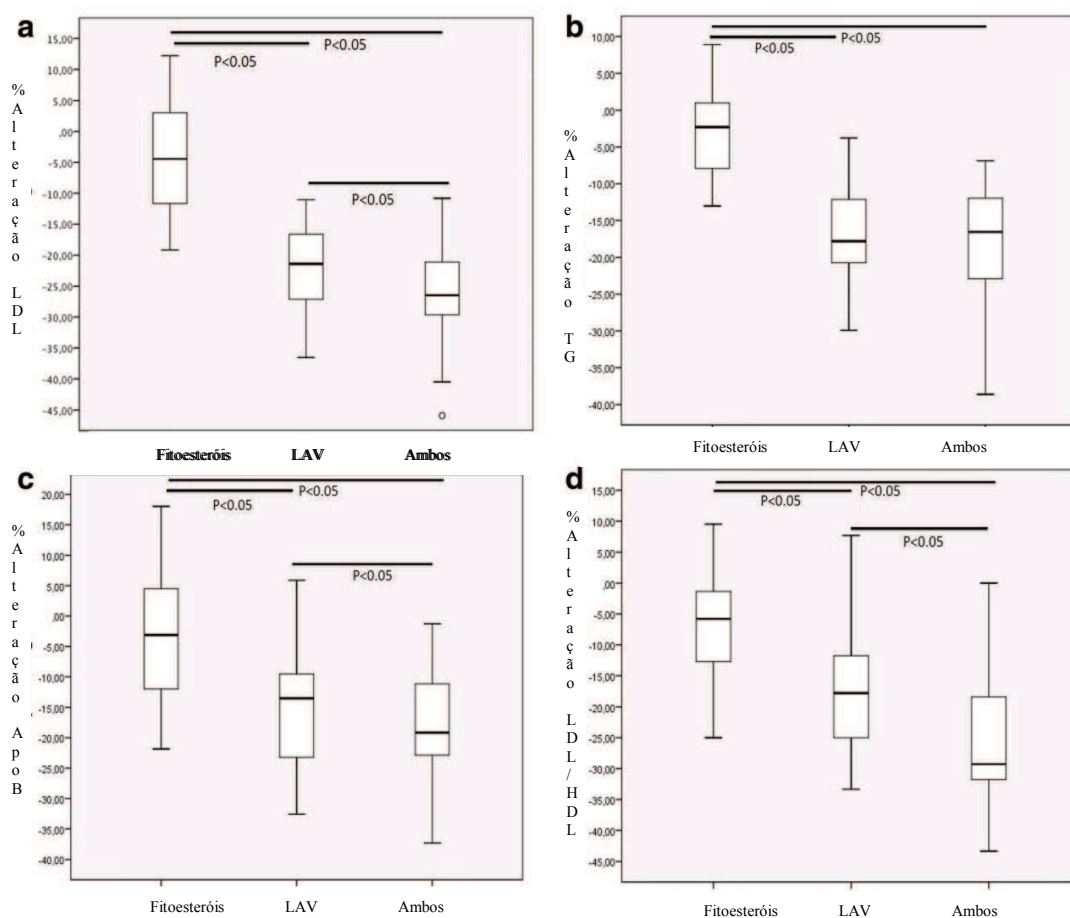


Figura 11: Alteração de LDL (a), CT (b), Apolipoproteína B (c) e a relação LDL/HDL (d), nos tratamentos com fitoesteróis, LAV ou ambos versus os dados base. (Adaptado de Cicero et al, 2017)

As preparações de LAV com um teor em monacolina k de 10 mg, demonstram efeitos benéficos na redução dos níveis de colesterol total, triglicéridos e colesterol – LDL (Liu, Zhang, e Shi, 2006).

De acordo com as conclusões da meta-análise de Li Y et al (2014), a LAV reduz o LDL até 33% (Li, Jiang, e Jia, 2014). Os efeitos a nível da modificação lipídica são demonstrados ao final de quatro semanas e mantêm-se após vinte e quatro semanas de tratamento (Liu et al., 2006).

A eficácia da LAV varia com o seu conteúdo em monacolinhas e outros componentes descritos anteriormente, sendo tão mais eficaz quanto o seu conteúdo em monacolina K. (Venero, Venero, e Wortham, 2010).

Para a melhoria do perfil lipídico também contribui a associação da suplementação da LAV com óleos de peixe gordo e alterações para estilos de vida mais saudáveis (Burke, 2015).

A metanálise de Li et al (2014) avaliou o efeito da suplementação da LAV em comparação com o placebo em diferentes regiões: Europa, América e Ásia. O estudo envolveu 13 ensaios clínicos com um total de 415 participantes a serem tratados com LAV e 389 participantes a receberem o placebo.

Os resultados ao nível da diminuição dos níveis de CT dos participantes tratados com LAV em relação aos participantes que receberam placebo, foram significativos e equivalentes nos três grupos de regiões, com uma diferença média de $-0,97 \text{ mM.L}^{-1}$, um intervalo de confiança de 95% e um $P < 0,00001$, a favor do tratamento com LAV (Li et al., 2014). (Figura 11)

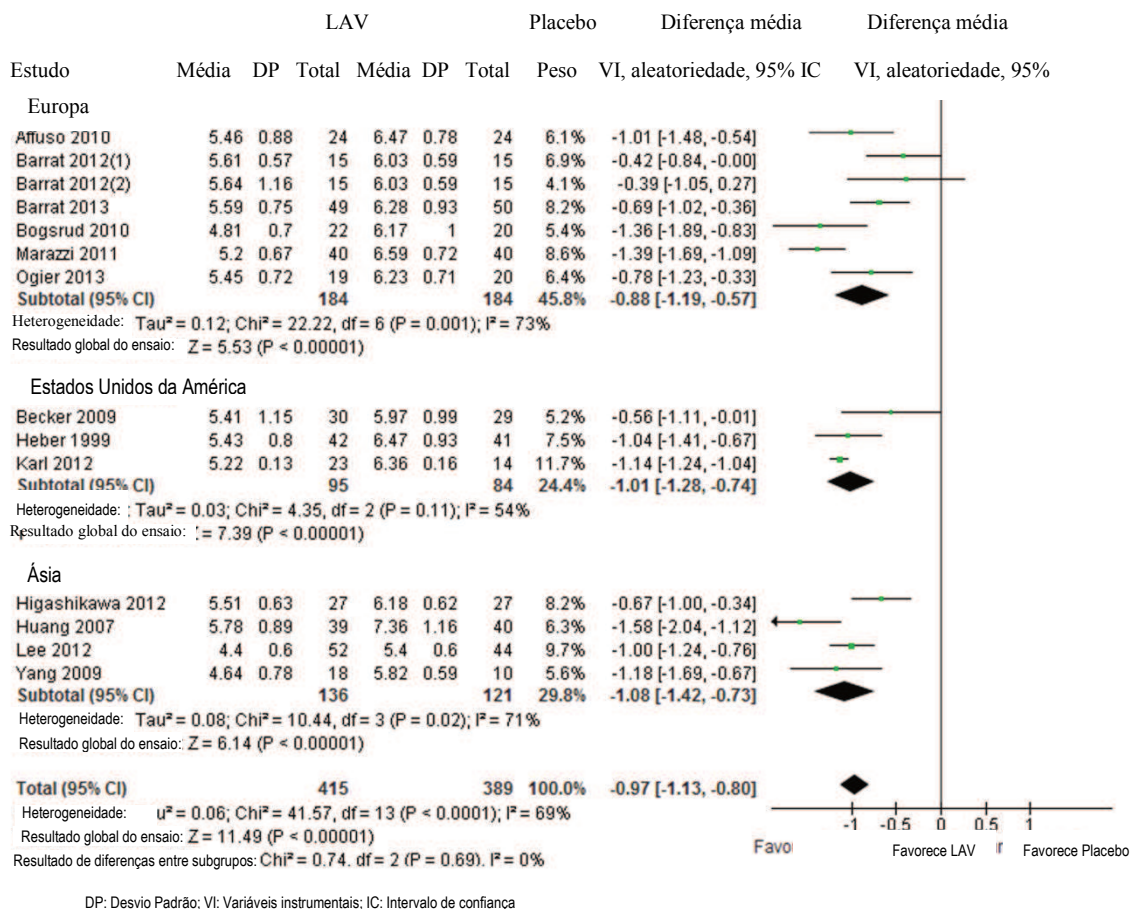
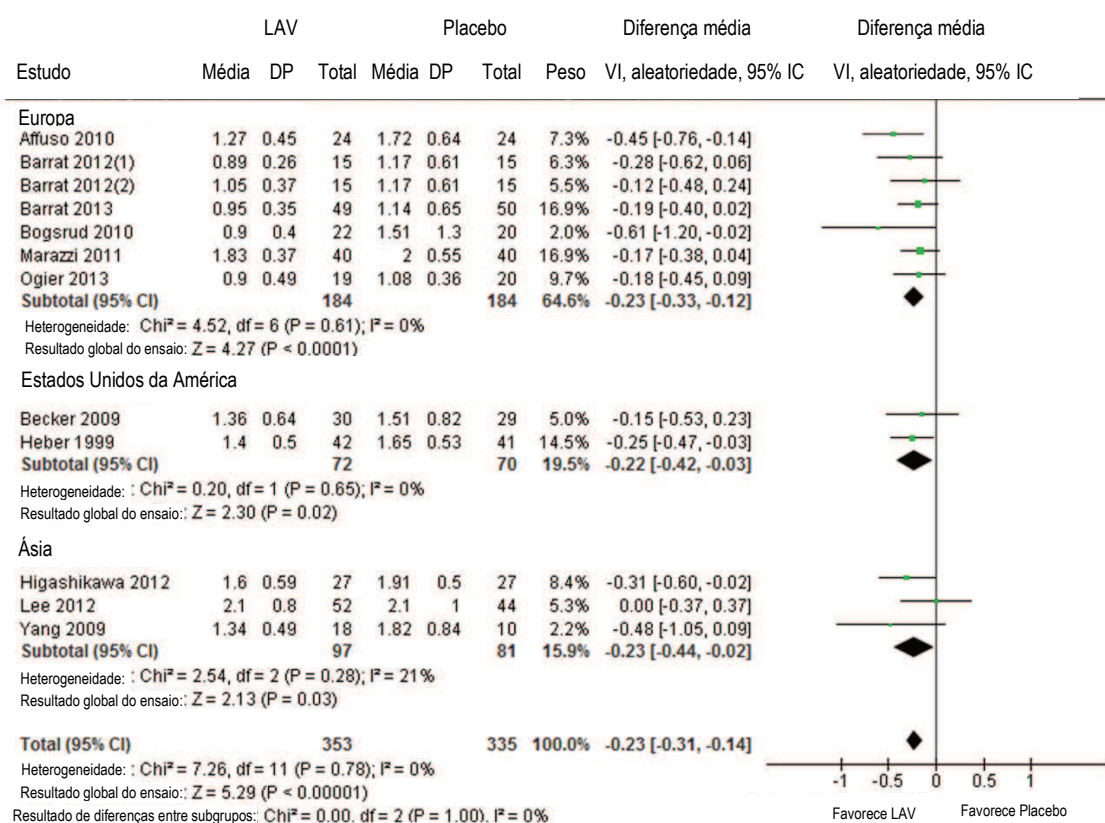


Figura 12: Atividade da LAV no CT (Adaptado de Li et al, 2014)

Os resultados ao nível da diminuição dos níveis de TG foram analisados nos 11 ensaios onde foi analisado este parâmetro bioquímico, com um total de 353 participantes a serem tratados com LAV e 335 a receberem placebo. Os valores demonstram uma diferença significativa entre os participantes tratados com LAV e os participantes que receberam placebo. Nos participantes a tomar a LAV verificou-se uma maior redução dos TG em relação aos participantes a tomar o placebo, com uma diferença média de $-0,23 \text{ mM.L}^{-1}$, com um intervalo de confiança de 95% e um $P < 0,00001$, sendo os resultados equivalentes nos três grupos de regiões (Li et al., 2014). (Figura 12)



DP: Desvio Padrão; VI: Variáveis instrumentais; IC: Intervalo de confiança

Figura 13: Atividade da LAV nos TG (Adaptado de Li et al, 2014)

Os resultados ao nível da diminuição dos níveis de LDL dos participantes tratados com LAV em relação aos participantes que receberam placebo, foram significativos e equivalentes nos três grupos de regiões, com uma diferença média de $-0,97 \text{ mM.L}^{-1}$, um intervalo de confiança de 95% e um $P < 0,00001$, a favor do tratamento com LAV (Li et al., 2014). (Figura 13)

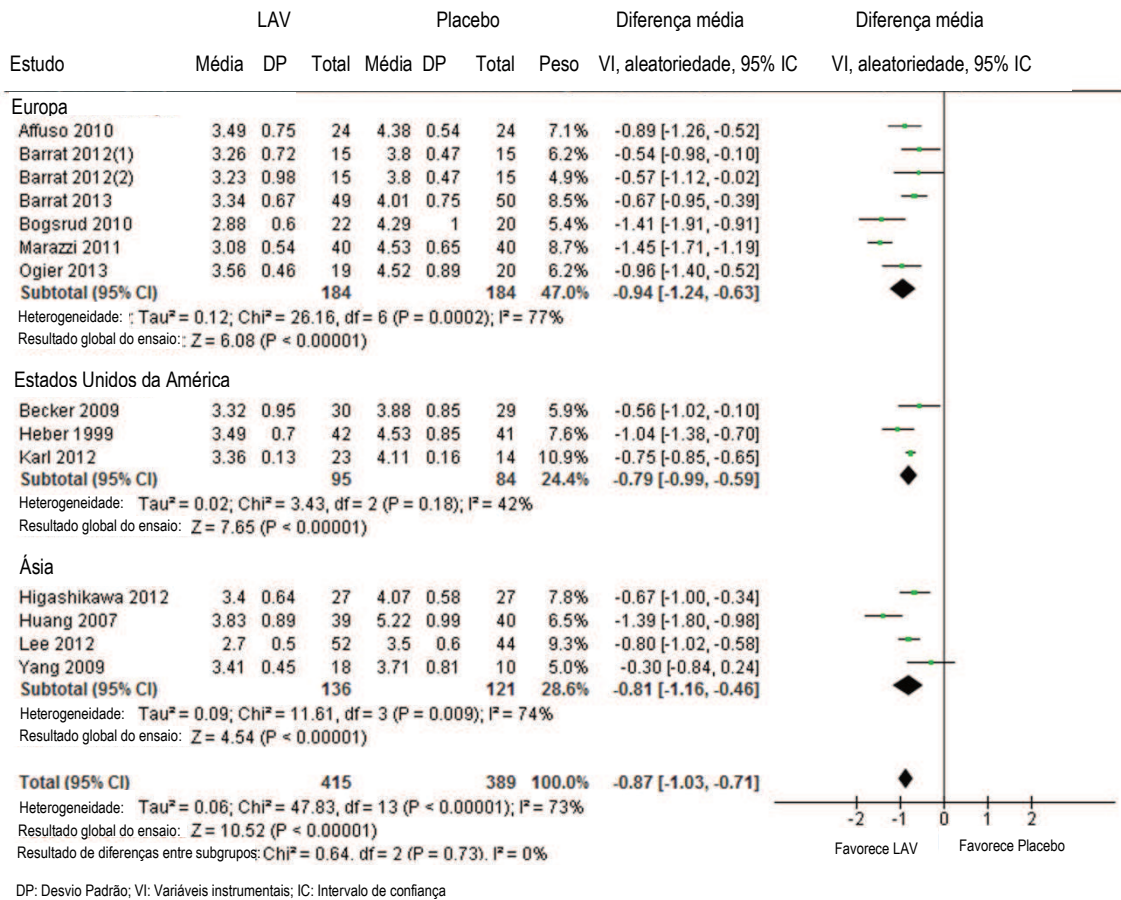


Figura 14: Atividade da LAV no C-LDL (Adaptado de Li et al, 2014)

O efeito da LAV sobre o colesterol HDL foi referido por 12 ensaios clínicos, que incluíram 376 participantes a tomar LAV e 349 participantes a receberem o placebo. Os resultados obtidos não revelaram um efeito redutor significativo da LAV em relação ao placebo e a diferença média total entre os participantes a tomar LAV e os participantes a receberem o placebo foi de 0,08 mM.L⁻¹, com um intervalo de confiança de 95% e um p=0,11 (Li, Y. 2014). (Figura 14)

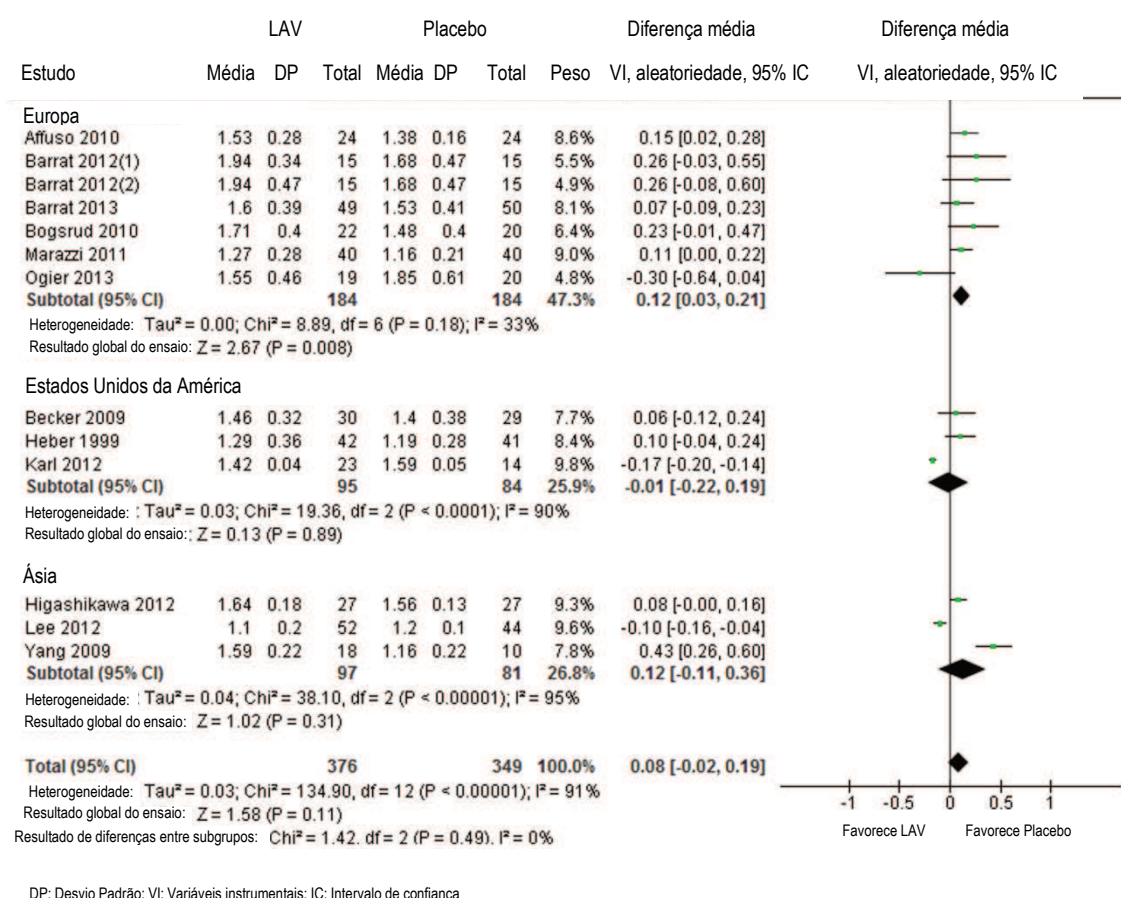


Figura 15: Atividade da LAV no colesterol HDL (Adaptado de Li et al, 2014)

Outros compostos, para além das monacolinas, podem estar na origem da atividade verificada com a LAV. Ajdari Z. et al (2014) usaram uma estirpe de *Monascus purpureus* cuja fermentação não produz monacolinas (*Monascus purpureus* FTC5391) para demonstrar o efeito hipocolesterolémico do seu extrato etanólico em ratos. Conseguiram identificar vários compostos com efeito

cardioprotetor, como o isossorbido e o eritritol com efeito vasodilatador coronário. Verificaram não só uma diminuição do CT, do colesterol LDL e dos TG, mas também um aumento do colesterol HDL. A fração de alta polaridade, obtida da extração de fase sólida, aumentou os níveis do colesterol HDL (42%) e diminuiu o CT (53.3%), o LDL (47%) e os TG (50.7%) bem como o rácio TC/HDL (69.1%) no soro animal. (Ajdari, Ghani, e Ayob, 2014).

Em 2016, Heinz et al, testaram a eficácia de uma dose inferior à dos estudos efetuados anteriormente, ou seja, 3 mg de monacolina K em vez de 5 a 10 mg e chegaram à conclusão que mesmo essa pequena dose reduzia a concentração de LDL. As dosagens de monocolina K entre os 5 e os 10 mg conseguem habitualmente reduções de LDL entre 20 e 30% (Bosgrud, 2010), e neste estudo, ficou demonstrado que com uma dose de apenas 3 mg foram atingidas reduções de 15% no LDL comparativamente ao grupo de controlo. Estes resultados foram atingidos logo após 6 semanas e mantiveram-se constantes e abaixo dos valores de referência de $<4,14\text{mM.L}^{-1}$ durante o estudo. Estes dados mostram que níveis elevados de colesterol podem ser efetivamente reduzidos para valores normais e mantidos constantes com uma dosagem mais baixa de 3mg de monocolina K. Deve-se notar que o efeito redutor de LDL da monocolina K pode depender quer da sua dose, como do valor base de LDL (Heinz et al., 2016).

De acordo com Zongliang Lu et al (2008), a terapia de longo termo com LAV reduz significativamente a recorrência de eventos coronários e a ocorrência de novos eventos cardiovasculares e mortes, melhora a regulação lipoproteica e é segura e bem tolerada. Os autores efetuaram um ensaio clínico com 5000 indivíduos com historial clínico de doenças cardiovasculares e dividiram-nos em dois grupos. Um grupo recebeu placebo e um outro grupo fez uma suplementação diária com um extrato purificado de LAV durante 4,5 anos. A frequência de eventos coronários foi de 10,4% no grupo placebo e de 5,7% no grupo suplementado com LAV. O tratamento com o suplemento levou ainda a uma descida de 30% nos eventos cardiovasculares e de 33% na mortalidade total, tendo ainda conseguido diminuir os níveis de LDL e triglicéridos e aumentar os níveis de HDL (Zongliang et al., 2008)

2.4 EFEITOS SECUNDÁRIOS

A levedura do arroz vermelho é bem tolerada em 92% dos doentes e os efeitos secundários mais comuns incluem: tonturas, diminuição do apetite, náuseas, dor de estômago, distensão abdominal e diarreia (Liu et al 2006).

A metanálise de Li Y. (2014) a um total de 13 ensaios clínicos contendo 804 participantes verificou reduções significativas quer no CT, quer no colesterol LDL comparativamente ao placebo sem que fossem referidos quaisquer efeitos secundários dignos de registo em qualquer estudo.

Nesta metanálise de Li et al (2014), para avaliação dos efeitos secundários da LAV, foram analisados diferentes parâmetros: a alanina aminotransferase (ALA) e a aspartato aminotransferase (ASP) para avaliação hepática, a creatinina para avaliação renal, a CPK para avaliação muscular e a glucose em jejum. Comparativamente com as estatinas que provocam uma maior ocorrência de mialgias e um aumento da CPK, a LAV não aumentou significativamente o nível sérico da CPK comparativamente com o placebo (Li et al 2014).

O estudo de Carmelo et al (2015) mostrou que doentes que manifestam efeitos adversos às estatinas, incluindo doentes com histórico de mialgias (89%), conseguem tomar a LAV sem sentir efeitos secundários. A explicação para este fato deve-se provavelmente à concentração mais reduzida de monocolina k (≤ 10 mg) e ao menor impacto psicológico (produto “natural” versus produto químico). No entanto, deve ser tomada precaução em doentes que sentiram efeitos adversos graves devido às estatinas. A monacolina K é idêntica à lovastatina, daí que possa haver um risco de efeitos secundários a nível muscular, especialmente em doentes com histórico de Síndrome de Atrofia Muscular (SAM). É importante, assim, que a LAV seja tomada sob a supervisão de um profissional de saúde que monitorize a sua eficácia, segurança e tolerabilidade (Bogsrud et al., 2010; Burke, 2015).

Ocasionalmente, têm sido descritos para a LAV os mesmos efeitos secundários das estatinas, incluindo miopatias, rabdomiólise e hepatotoxicidade. Para além disso, diferentes lotes de LAV podem conter citrinina e alguns compostos tóxicos adicionais, como inseticidas e pesticidas se o arroz for cultivado com estes produtos (Dujovne et al, 2017).

Foi verificado por Gordon et al (2010) que até 80% de produtos à base de LAV podem conter níveis elevados de citrinina. Em 12 apresentações comerciais de LAV, foi testada a presença de citrinina e encontraram-se concentrações que variavam entre 0 e 119 ppm. Em doentes a fazer tratamento com LAV contaminada com citrinina, a nefrotoxicidade da citrinina pode levar a falência renal (Gordon et al., 2010).

Na revisão sistemática de Ong e Aziz (2016) sobre a utilização de LAV e sinvastatina, não houve relatos de efeitos secundários graves dignos de registo e a maioria dos ensaios clínicos referiram os mesmos efeitos secundários, tais como náuseas, e perturbações gastrointestinais. Apenas no grupo da sinvastatina foram observados como efeitos secundários a boca seca e CPK elevada.

A tabela 3 descreve os diferentes métodos usados para avaliar a segurança da toma da LAV e os resultados obtidos nos ensaios clínicos da revisão sistemática de Gerards (2015). As avaliações foram efetuadas no início e no fim do ensaio e referem-se à análise de parâmetros quer a nível renal, hepático e muscular, para além de outros sintomas que os participantes relatassem. A incidência de irregularidades hepáticas ou danos renais foram de 0 a 5%, não se observando um risco significativo a nível hepático ou renal. No caso dos efeitos a nível muscular, também não foram observadas diferenças significativas entre o grupo a tomar LAV e o grupo a tomar placebo, mas observou-se que, no estudo em que um dos grupos tomava LAV e outro tomava pravastatina, o risco de desenvolver sintomas musculares era mais baixo no grupo a tomar a LAV (Gerards et al., 2015).

Tabela 3: Efeitos secundários da LAV (Adaptado de Gerards et al, 2015)

Estudo		Doença Renal	Doença Hepática	Sintomas Musculares	Sintomas relatados pelo doente
Red yeast rice dor dyslipidemia in statin-intolerant patients. Becker, 2009	Método	Não relatado/Não avaliados	Ast e Alt	Ck, sintomas musculares (Breve dor Validada) e fraqueza muscular (dinamometricamente, validado).	Não relatado
	Relatórios	Nenhum	Média (sangue, 12 semanas)	Média (sangue, 12 semanas). Casos de mialgia intolerável persistente.	Incidentes casos

Tabela 3: Efeitos secundários da LAV (continuação) (Adaptado de Gerards et al, 2015)

Estudo		Doença Renal	Doença Hepática	Sintomas Musculares	Sintomas relatados pelo doente
Bogsrud, 2010	Método	Creatinina (sangue, 6 semanas)	AST, ALT (sangue, 6 semanas)	CK (sangue, 6 semanas) Sintoma não antecipado. Avaliação.	Não relatado
	Relatórios	Sem dados	Sem dados	Sem dados/caso pontual	Casos pontuais especificados por grupo e tipo.
Effect of xuezhikang, an extract from red yeast Chinese rice, on coronary events in a Chinese population with previous myocardial infarction. Lu, 2018	Método	Creatinina cada 6 meses	ALT e AST cada 6 Meses	Ck cada 6 meses. Sintoma não antecipado Avaliação.	Avaliados, Caso não especificado.
	Relatórios	Incidentes casos	Ver Coluna 'Doença renal'	Ver Coluna 'Doença Renal'	Ver Coluna 'Doença renal'
Effect of xuezhikang capsule on serum tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in patients with nonalcoholic fatty liver disease and hyperlipidemia. Fan, 2010	Método	Não relatado/Não avaliados	AST, ALT, GGT, Colinesterase.	Ck. Sintoma não antecipado Avaliação.	Avaliados, Caso não especificado.
	Relatórios	Nenhum	Média (sangue, 12 semanas).	Média no grupo tratamento (sangue, 12 semanas).	Caso pontual (Outros não óbvios)
Effects of combined therapy of xuezhikang capsule and valsartan on hypertensive left ventricular hypertrophy and heart rate turbulence. Gong, 2010	Método	Função renal a cada 3 meses	Função hepática a cada 3 meses	Não relatado/Não avaliados	Avaliados a cada 6 Meses, Não especificado.
	Relatórios	Sem dados	Sem dados	Nenhum	Alguns casos pontuais

Tabela 3: Efeitos secundários da LAV (continuação) (Adaptado de Gerards et al, 2015)

Estudo		Doença Renal	Doença Hepática	Sintomas Musculares	Sintomas relatados pelo doente
Tolerability of red yeast rice (2,4 mg twice daily) versus pravastatin (20 mg twice daily). Halbert, 2010	Método	Não relatado/Não avaliados	Avaliação de enzimas hepáticas	Ck Sintomas musculares (Breve dor relatada e validada) e Fraqueza muscular (dinamometricamente, validado).	Não relatado
	Relatórios	Nenhum	Não relatado	Incidência de diferentes graus de mialgia. Média da força muscular	Incidência de reações adversas categorizadas por tipo e grupo de tratamento
Cholesterol-lowering effects of a proprietary Chinese red yeast rice dietary supplement. Heber, 1999	Método	Bom	ALT, AST, GGT, LDH	Não relatado/Não avaliados	Não relatado
	Relatórios	Média e Casos pontuais	Média E Casos pontuais	Nenhum	Casos pontuais
Effects of withdrawal of xuezhikang, an extract on cholestin, on lipid profile and C.reactive protein: a short-term time course study in patients with coronary artery disease. Hu, 2006	Método	Não relatado/Não avaliados	Não relatado/Não avaliados	CK, não Antecipado Sintoma Avaliação.	Não relatado
	Relatórios	Nenhum	Nenhum	Casos pontuais	Nenhum
Effects of xuexhikang capsules on vascular endothelial function and redox status in patients with coronary heart disease Huang, 2006	Método	Não relatado/Não avaliados	Não Relatado	Não relatado/Não avaliados	Não relatado
	Relatórios	Nenhum	Casos pontuais	Nenhum	Casos pontuais

Tabela 3: Efeitos secundários da LAV (continuação) (Adaptado de Gerards et al, 2015)

Estudo		Doença Renal	Doença Hepática	Sintomas Musculares	Sintomas relatados pelo doente
The effects of xuezhikang on serum lipid profile, thromboxane A2 and prostacyclin in patients with hyperlipidemia. Jian, 1999	Método	Não relatado/Não avaliados	Não relatado/Não avaliados	Não relatado/Não avaliados	Não relatado/Não avaliados
	Relatórios	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum
A pilot study of the safety and efficacy of cholestin in treating HIV-related dyslipidemia. Keithley, 2002	Método	Não relatado/Não avaliados	Albumina Total e Direto Bilirrubina, AST e ALT (sangue, 2 semanas).	Não relatado/Não avaliados	Ativo Questionar Em Qualquer Sintomas (sangue, 2 semanas).
	Relatórios	Nenhum	Dados a analisar	Nenhum	Sem Dados
Effect of xuezhikang on the treatment of primary hyperlipidemia. Kou, 1997	Método	Creatinina (sangue, 4 semanas).	Palpação do fígado, ALT	CK (sangue, 4 semanas). Sintoma não antecipado Avaliação.	Não relatado
	Relatórios	Casos pontuais	Casos pontuais	Casos pontuais	Casos pontuais
Efficacy and safety of Monascus purpureus went rice in subjects with hyperlipidemia. Lin, 2005	Método	Não relatado/Não avaliados	AST, ALT	CK (sangue, 4 semanas). Sintoma não antecipado Avaliação.	Avaliação de gravidade e relação para Estudo
	Relatórios	Nenhum	Casos pontuais	Casos pontuais	Casos pontuais
Clinical study on the study on the treatment of abnormal blood lipids complicated with carotid atherosclerosis with lipid-reducing red rice minute powder: a randomized controlled trial Liu, 2011	Método	Creatinina	ALT	Não relatado/Não avaliados	Não relatado/Não avaliados
	Relatórios	Sem Dados	Caso pontual	Nenhum	Casos pontuais

Tabela 3: Efeitos secundários da LAV (continuação) (Adaptado de Gerards et al, 2015)

Estudo		Doença Renal	Doença Hepática	Sintomas Musculares	Sintomas relatados pelo doente
Red yeast rice extract shows equivalency to statins Roth, 2013	Método	Não relatado/Não avaliados	ALT (sangue, 4 e 8 semanas)	CK (sangue, 4 e 8 semanas). Sintoma não antecipado	Avaliados (sangue, 4 e 8 semanas)
	Relatórios	Nenhum	Casos pontuais	Casos pontuais	Casos pontuais
Multicenter clinical trial lowering effects of a <i>Monascus purpureus</i> (red yeast) rice preparation from traditional Chinese medicine. Wang, 1997	Método	Creatinina	ALT	Ck	Avaliados (4 semanas), Não especificado.
	Relatórios	Não Relatado	Casos pontuais	Casos pontuais	Casos pontuais
Intervention of xuezhikang on patients of acute coronary syndrome with different levels of blood lipids. Wang 2004	Método	Não relatado/Não avaliados	Não relatado/Não avaliados	Não Relatado	Não relatado/Não avaliados
	Relatórios	Nenhum	Nenhum	Casos pontuais	Casos pontuais
The beneficial effects of xuezhikang on top of extended-released nifedipine in hypertensive patients with severe hyperlipidemia. Wu, 2006	Método	Não relatado/Não avaliados	Não relatado/Não avaliados	Não relatado/Não avaliados	Não relatado/Não avaliados
	Relatórios	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Casos pontuais
Combined nattokinase with red yeast rice but not with nattokinase alone has potent effects on blood lipids in human subjects with hyperlipidemia. Yang, 2009	Método	Creatinina	AST, ALT	Não relatado/Não avaliados	Avaliados, não Especificado.
	Relatórios	Média (sangue, 4 e 12 semanas).	Média (sangue, 4 e 12 semanas).	Nenhum	Sem Dados

Tabela 3: Efeitos secundários da LAV (continuação) (Adaptado de Gerards et al, 2015)

Effect of xuezhinkang, a cholestin extract, on reflecting postprandial triglycemia after a high-fat meal in patients with coronary heart disease Zhao, 2003	Método	Não relatado/Não avaliados	Não relatado/Não avaliados	Não relatado/Não avaliados	Não relatado/Não avaliados
	Relatórios	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum

A LAV, apesar de não ser ainda aconselhada como uma substituta das estatinas devido à ausência da padronização da sua produção e determinação do seu mecanismo de ação exato, pode ser uma alternativa razoável para casos seletivos, nomeadamente nos doentes nos quais se verifica a ocorrência de efeitos secundários graves e que podem levar à descontinuação da terapêutica (Bogsrud, et al, 2010).

2.5 COMPARAÇÃO COM A SINVASTATINA

Na revisão sistemática da comparação da LAV com a sinvastatina no tratamento da dislipidemia de Ong e Aziz (2016), foram avaliados os resumos mais recentes de diferentes bases de dados, nomeadamente, The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE®), Excerpta Medica Database (EMBASE®), PubMed®, ScienceDirectAllied®, Complementary Maedicine Database (AMED), Cumulative Index to Nursing na Allied Health Literature (CINAHL), BIOSIS®, Food Science and Tecnology Abstracts, ClinicalTrials.gov e Current Controlled Trials e obtidos os artigos completos cujo resumo parecia satisfazer os critérios de inclusão. Apenas foram incluídos estudos randomizados controlados que comparavam o uso de preparações simples de LAV com a sinvastatina em indivíduos com hiperlipidemia primária. Os sujeitos foram tratados, no mínimo, durante duas semanas e incluíam adultos, com CT $\geq 5,2$ mM.L⁻¹ ou C-LDL $\geq 2,6$ mM.L⁻¹ ou TG $\geq 2,3$ mM.L⁻¹ ou HDL $\leq 1,0$ mM.L⁻¹. Foram extraídos os dados relativos a alterações nos valores de CT, LDL, HDL e TG comparativamente à sinvastatina, para determinar a eficácia da LAV. Foram igualmente recolhidos os dados referentes aos efeitos adversos. Sempre

que surgiu uma dúvida, foram contactados os autores do estudo para esclarecimento da mesma. Os dados foram reunidos usando um software próprio e a significância estatística foi estabelecida a 0,05 para todos os resultados. A heterogeneidade estatística foi analisada para determinar a percentagem de variabilidade entre os estudos que era devida ao acaso. Os 5369 artigos identificados foram sujeitos a uma triagem da qual resultaram 18 estudos cujo texto integral foi adquirido. Destes foram excluídos 8, resultando num total de 10 estudos elegíveis e incluídos na revisão sistemática.

Todos os ensaios envolvidos na revisão sistemática de Ong e Aziz (2016) analisaram o CT e revelaram uma eficácia equivalente entre a LAV e a sinvastatina ao nível do CT com uma diferença média de $-0,05$, com um intervalo de confiança de 95% e $P=0,44$. (Figura 16)

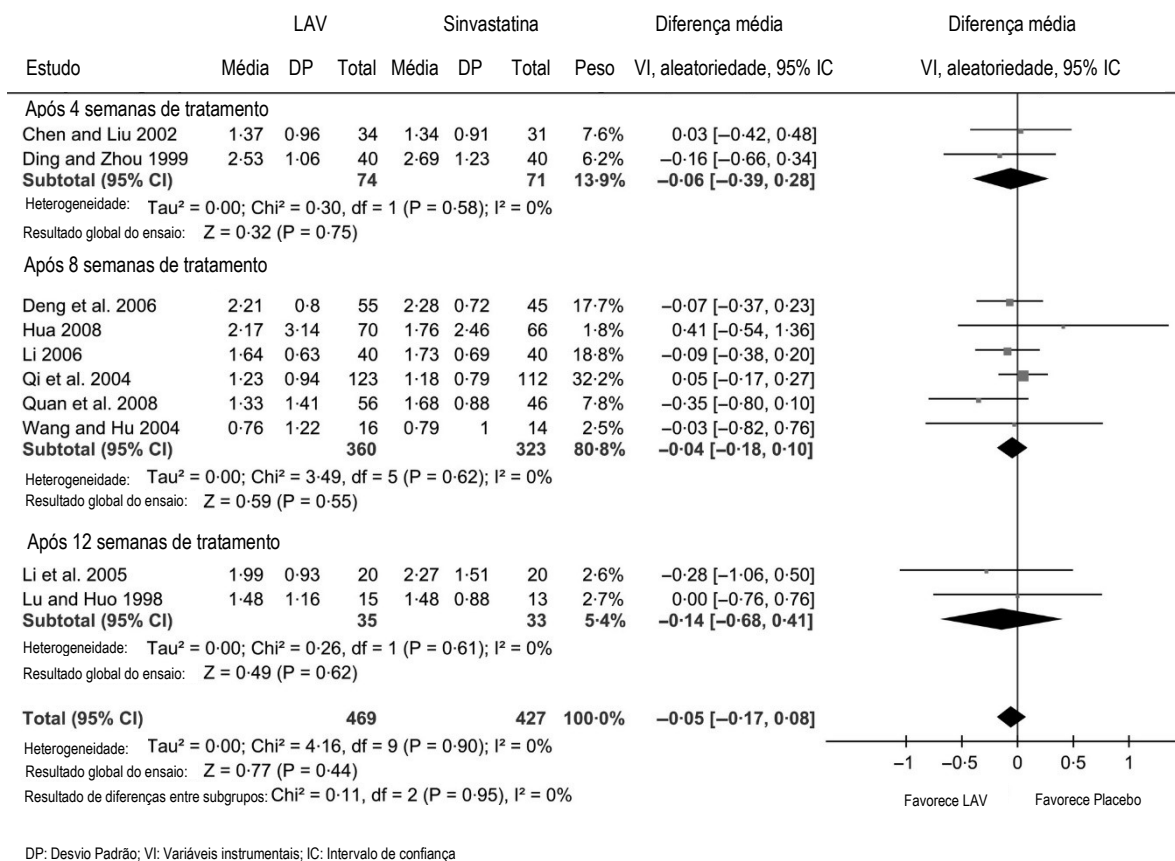
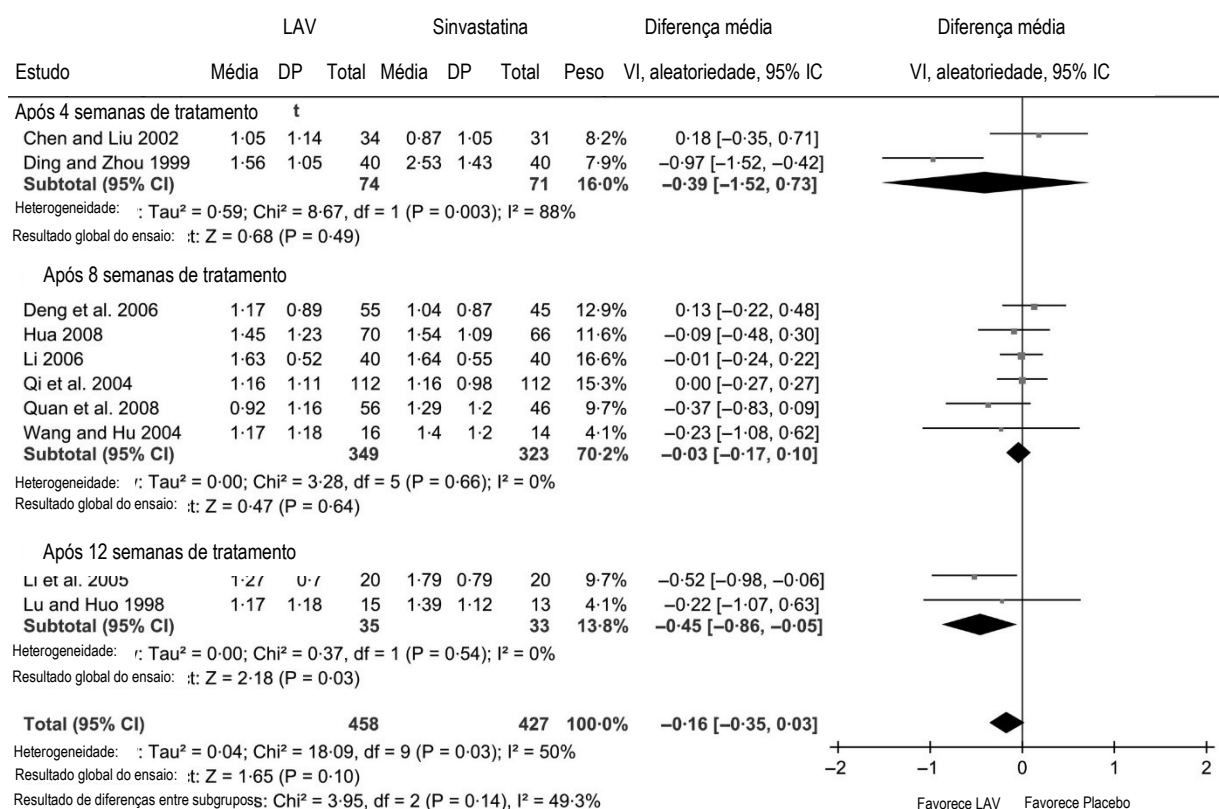


Figura 16: Diferença entre LAV e sinvastatina no CT (adaptado de Ong e Aziz, 2016)

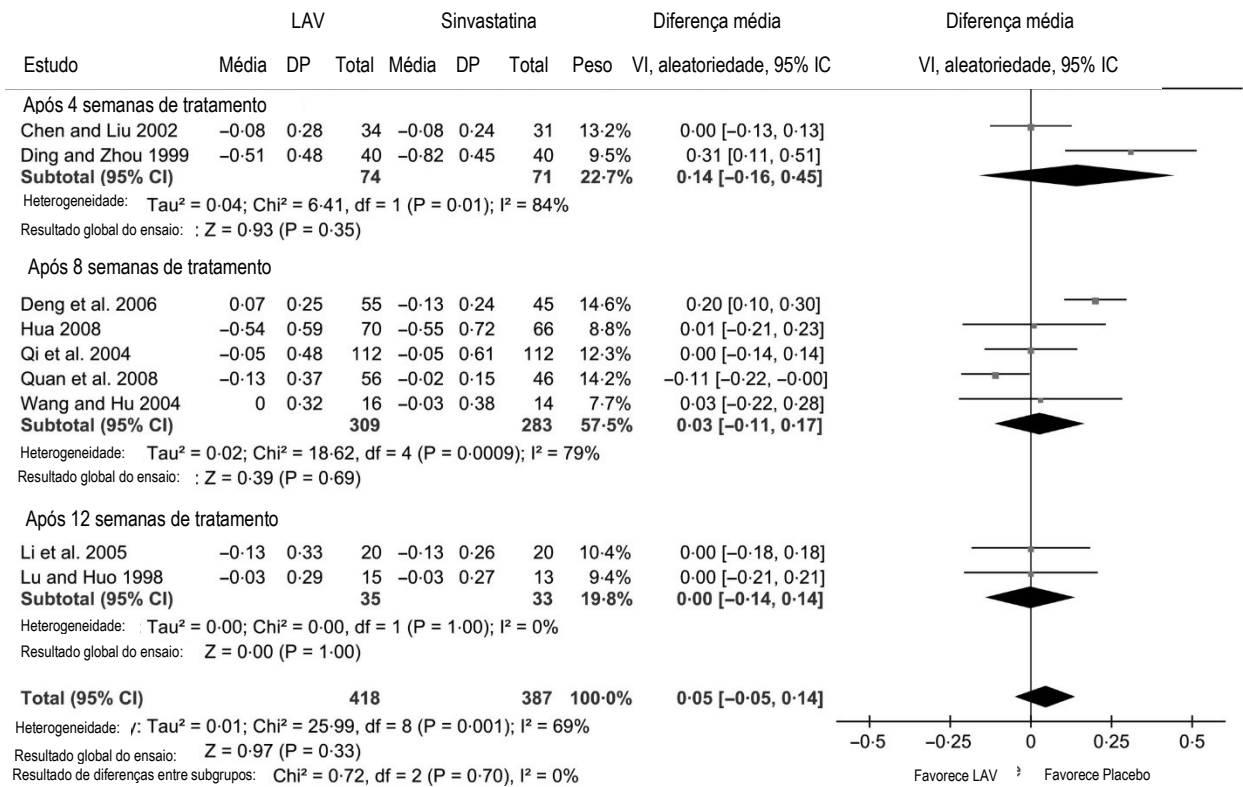
Dez ensaios analisados não revelaram uma diferença significativa entre a LAV e a sinvastatina, mas dois outros mostraram uma diferença significativamente positiva para a LAV em relação à sinvastatina.: um dos ensaios apresentou uma diferença média de -0.97 , com um intervalo de confiança de 95% e um $P=0,0005$ e outro ensaio apresentou uma diferença média de -0.52 , com um intervalo de confiança de 95% e um $P=0.0005$] (Figura 17).



DP: Desvio Padrão; VI: Variáveis instrumentais; IC: Intervalo de confiança

Figura 17: Diferença entre LAV e sinvastatina no C-LDL (adaptado de Ong e Aziz, 2016)

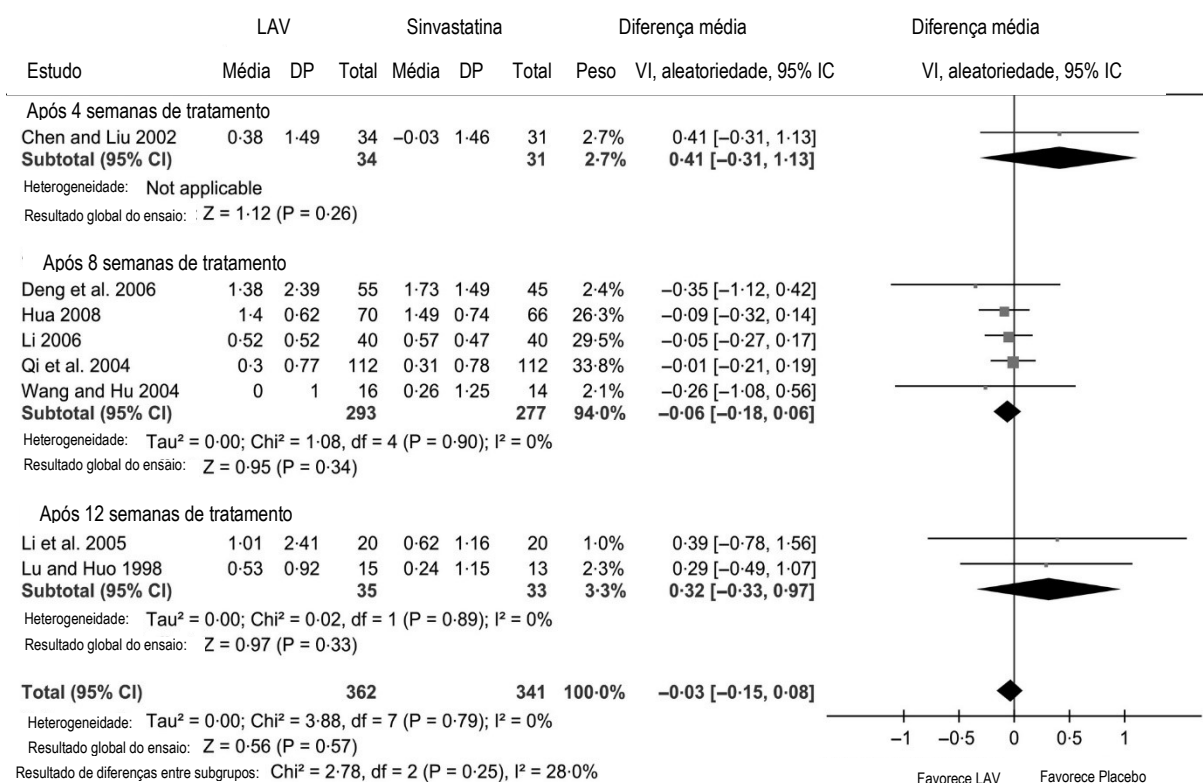
Em todos os ensaios, exceto um que não avaliou este parâmetro, houve uma redução do colesterol HDL. Dois deles revelaram um efeito significativamente mais positivo no caso da sinvastatina: um com uma diferença média de 0,20, com um intervalo de confiança de 95% e um $P < 0,0001$ e outro com uma diferença média de 0,31, com um intervalo de confiança de 95% e um $P = 0,003$. (Figura 18)



DP: Desvio Padrão; VI: Variáveis instrumentais; IC: Intervalo de confiança

Figura 18: Diferença entre LAV e sinvastatina no colesterol HDL (adaptado de Ong Y. e Aziz Z., 2016)

Dois dos estudos não determinaram o efeito a nível dos TG. Nos outros, não se observou uma diferença significativa entre a LAV e a sinvastatina, apenas uma diferença média de -0,03 e um P=0,57, concluindo-se que são equivalentes na sua atividade para os TG. (Figura 19)



DP: Desvio Padrão; VI: Variáveis instrumentais; IC: Intervalo de confiança

Figura 19: Diferença entre LAV e sinvastatina nos TG (adaptado de Ong e Aziz, 2016)

Relativamente aos efeitos adversos, dois dos estudos não forneceram dados e relativamente aos restantes não houve efeitos adversos graves relatados. Em dois dos estudos não foram observados efeitos adversos no grupo da LAV e num estudo não foram observados efeitos secundários em ambos os grupos. Os efeitos adversos relatados entre os dois grupos foram distúrbios gastrointestinais, aumento da AST aspartato aminotransferase (AST), aumento da alanina aminotransferase (ALT) e anorexia. Boca seca e aumento da CPK foram reportados apenas no grupo tratado com sinvastatina (Ong e Aziz., 2016).

2.6 COMPARAÇÃO DE SUPLEMENTOS COM LAV VENDIDOS EM FARMÁCIA DE OFICINA

Tendo sido consultadas as bulas de suplementos existentes em farmácia de oficina no ano 2017, verificou-se que a concentração e composição é variável no que diz respeito às monacolínicas, assim como à presença de outras moléculas (Tabela 4).

Tabela 4: Comparação de suplementos de LAV

Marca Composição	Bioativo Arroz Vermelho	Arkosterol	Advancis Colesterin	Arterin	Biokygen
LAV	315 mg	Não discriminado	333.3 mg	335 mg	333,33 mg
Monacolina K	10 mg	5 mg	13,3 mg	10 mg	10 mg
Policosanóis		14 mg			
Vitamina B6			1,7 mg		
Folato			200 mcg		
Vitamina B12			3,0 mcg		
Esteróis, Isoflavonas e AGMI				Não doseado	
Colina					41,25 mg

O teor em monacolina K é muito semelhante entre os vários suplementos analisados.

Alguns suplementos associam ainda outros elementos com efeito a nível lipídico, nomeadamente: policosanóis que promovem o aumento de HDL e redução de LDL, reduzem a oxidação de LDL, diminuem a agregação plaquetar e têm um efeito

vasodilatador (Berthold et al, 2006) e vitamina B6, folato e vitamina B12 que potenciam o efeito cardioprotetor (Pancharuniti e Lewis,1996).

Recentemente tem aparecido alguma controvérsia na utilização dos suplementos de LAV, principalmente por falta de regulamentação e padronização na produção dos mesmos. Existe sempre nos ensaios clínicos grande variabilidade individual das respostas de eficácia e segurança da LAV e estatinas (incluindo lovastatina). Quando essa mesma variabilidade ocorre sob preparações farmacêuticas padronizadas como acontece com as estatinas, sabemos que se origina de variabilidades em respostas individuais. Pelo contrário, quando ocorre entre pacientes tratados com LAV, é impossível saber se o grau variável de respostas à LAV é devido a variabilidade individual esperada ou a variabilidade do conteúdo em monacolin K dentro de várias preparações de LAV, assim como de outros constituintes da mesma que também têm ação anti-dislipidémica e que variam consoante as condições de obtenção da LAV (Dujovne, 2017).

2.7 AVALIAÇÃO DO CUSTO FINANCEIRO DO TRATAMENTO COM LAV

Em relação ao custo do tratamento com LAV, foram recolhidos preços recomendados dos suplementos acima mencionados e comparados com a estatina mais prescrita em Portugal segundo o relatório de estatinas de 2014, a sinvastatina 20mg (INFARMED, 2014). Foi escolhida uma sinvastatina com um PVP dentro dos cinco mais baratos (PVP5) e feita a comparticipação pelo regime geral de comparticipação de medicamentos pelo SNS (Tabela 5).

Tabela 5: Comparação do custo de suplementos de LAV disponíveis no mercado com uma sinvastatina dentro do PVP5

Suplemento/ Medicamento	Bioativo Arroz vermelho	Arkosterol	Colesterin	Arterin	Biokygen	Sinvastatina 20mg Teva
Nº de cápsulas/comprimidos na embalagem	60	60	60	60	60	60
Toma diária (cps)	1	2	1	1	1	1
Preço (€)	19,9	19,90	22,90	28,90	16,00	1,74
Custo mensal (€)	9,95	19,90	11,45	14,45	8,00	0,87

Através da análise da tabela, verifica-se que existe uma elevada discrepância entre o custo de tratamento com um suplemento à base de LAV e o tratamento com uma sinvastatina com um PVP dentro dos cinco mais baratos.

O tratamento de uma dislipidémia com LAV tem um custo significativamente mais elevado do que o tratamento com uma sinvastatina.

3 CONCLUSÃO

Sendo as dislipidemias um dos principais fatores de risco das DCV, é urgente identificar os doentes com estes distúrbios lipídicos e proporcionar-lhes o melhor tratamento possível em termos de eficácia, custo e ausência de efeitos secundários.

As estatinas são o tratamento de primeira linha das dislipidemias, mas o fato da sua toma estar associada a efeitos secundários que podem conduzir a uma descontinuação da terapêutica torna fundamental encontrar alternativas eficazes e com menos efeitos adversos para a sua substituição.

A LAV, surge, assim, como uma alternativa ao tratamento das estatinas com efeito redutor ao nível do CT, C-LDL e TG.

A LAV pode vir a ser uma potencial terapia alternativa para doentes intolerantes a estatinas ou que queiram uma terapia considerada comumente mais “natural” para a redução do seu colesterol. Os vários estudos analisados evidenciam uma redução do risco CV com a toma de suplementos à base de LAV que se pode dever à ação concomitante de outros compostos presentes nos suplementos.

A ausência de regulação e padronização na produção dos suplementos de LAV faz com que existam no mercado produtos com diferentes substâncias ativas e em diferentes concentrações.

De notar também que, uma vez que a constituição química da LAV pode variar consoante as suas condições de desenvolvimento, é importante a regulação e padronização das condições de crescimento ideais para o desenvolvimento de um produto com o efeito mais eficaz em termos de regulação lipídica com a menor presença possível de produtos tóxicos, nomeadamente citrinina, metais pesados e pesticidas. Neste contexto, a existência de um controlo de qualidade analítico quantitativo para verificar a presença destes contaminantes poderá ser determinante para as opções de compra ou aconselhamento.

A maioria dos estudos são efetuados com uma dose média de 10 mg de monacolina K, mas, de acordo com o estudo de Heinz (2016), a dose mínima eficaz de monacolina K pode ser inferior.

O modo de ação dos suplementos de LAV não se pode reduzir ao efeito da

monacolina k, uma vez que os efeitos hipocolesterolémicos se fazem sentir com concentrações mais baixas desta quando comparadas com a lovastatina.

Existem várias formulações de LAV ao nível da farmácia de oficina com diferentes associações de outras moléculas isoladas ou suplementos que podem vir a potenciar os efeitos da monacolina K.

Uma grande desvantagem dos suplementos de LAV em relação às estatinas é o seu custo superior e que deve ser considerado na altura da escolha do melhor tratamento para determinado doente.

Apesar das publicações e ensaios clínicos existentes que comprovam a eficácia da LAV na redução do colesterol, existe ainda uma relutância de alguns profissionais de saúde em aconselhar a toma destes suplementos até as entidades reguladoras (FDA, EMA) estarem prontas para inspecionar o conteúdo e pureza de todas as preparações de LAV comercializadas e fornecer um rigoroso controlo de qualidade de acordo com as boas práticas de fabrico, regulamentos e normalização dos procedimentos de extração.

4 BIBLIOGRAFIA

- Ahmad, A., Hugtenburg, J., Welschen, L., Dekker, J.M., Nijpels, G. (2010). Effect of medication review and cognitive behaviour treatment by community pharmacists of patients discharged from the hospital on drug related problems and compliance: design of a randomized controlled trial. *BMC Public Health*, **10**: 1-10.
- Ajdari, Z., Ghani, M.A., Ayob, M.K., Bayat, S., Mokhtar, M., Abbasiliasi, S., ..., Ariff, A.B. (2014). Hypocholesterolemic activity of *Monascus* fermented product in the absence of monacolins with partial purification for functional food applications. *Scientific World Journal*, **2014**: 1-12
- Cicero A., Fogacci F, Rosticci M., Parini A, Giovannini M., Veronesi M., D'Addato S. and Borghi C. (2017). Effect of a short-term dietary supplementation with phytosterols, red yeast rice or both on lipid pattern in moderately hypercholesterolemic subjects: a three-arm, double-blind, randomized clinical trial, *Nutrition & Metabolism*, **14**:61
- Ballantyne, C., Corsini, A., Davidson, M., Holdaas, H., Jacobson TA, Leitersdorf E., ... Stein EA.(2003). Risk for myopathy with statin therapy in high-risk patients. *Archives of Internal Medicine*, **163**:553-564.
- Becker, D.J., French, B., Morris, P.B. (2013). Phytosterols, red yeast rice, and lifestyle changes instead of statin: A randomised, double-blinded, placebo-controlled trial. *American Heart Journal*, **166**: 187-196
- Bellosta S., Paoletti R. Corsini A. (2004). Safety of Statins: Focus on Clinical Pharmacokinetics and Drug Interactions. *Journal of the American Heart Association*, **109**: III- 50-III-57.
- Benner J., Glynn R., Mogun H., Neumann PJ., Weinstein MC., Avorn J.(2002). Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *Journal of the American Medical Association*, **288 (4)**: 455– 461.
- Berthold H., Unverdorben S., Degenhardt R., Bulitta M., Gouni-Berthold I.(2006). Effect of Policosanol on Lipid Levels Among Patients with Hypercholesterolemia or Combined Hyperlipidemia. *Journal of the American Medical Association*, **295**

(19): 2262-2269.

- Bierman, E. (1992). Atherogenesis in diabetes. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, **12**: 647-656.
- Bogsrud M.P., Ose L., Langslet G., Ottestad I., Strøm EC., Hagve T.A., Retterstøl K. (2010). HypoCol (red yeast rice) lowers plasma cholesterol - a randomized placebo controlled study. *Scandinavian Cardiovascular Journal*, **44**:197-200.
- Brown L., Rosner B., Willett W., Sacks F. (1999). Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *American Journal of Clinical Nutrition*, **69**: 30-42.
- Burke, F.M. (2015). Red yeast rice for the treatment of dyslipidemia. *Current Artherosclerosis Reports*, **17**: pp 22
- Dujovne C. (2017). Red Yeast Rice Preparations: Are They Suitable Substitutions for Statins? *The American Journal of Medicine*, **130**: 1148–1150
- Carvalho J.C., Oishi B.O., Pandey A., Soccol CR.(2005) Biopigments from *Monascus*: strain selection, citrinin production and color stability. *Braz. arch. biol. Technol*, **48**:6
- Carvalho J., Pandey A., Babitha S., Soccol C. (2013) Production of *Monascus* biopigments: An overview. *Biotechnology*. Pp 37-42
- Davidson, M., Robinson, J. (2007). Safety of aggressive lipid management. *Journal of the American College of Cardiology*, **49**:1753–1762.
- Dipiro, J., Talbert, R., Yee, G., Matzke, G.(2008). *Pharmacotherapy – A Pathophysiologic Approach*. McGraw Hill, 7th Edition, United States of America, pp.385-400.
- Direcção-Geral da Saúde (2011), Norma nº 066/2011 de 30/12/2011 - DGS
- Downs JR., Clearfield M., Weis S., Whitney E., Shapiro DR., Beere PA., Langendorfer A., Stein EA., Kruyer W., Gotto AM Jr. (1998). Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. *Journal of the American Medical Association*, **279** (20):1615-1622.

- Eckel, R. (2010). Approach to the Patient Who Is Intolerant of Statin Therapy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **95** (5): 2015–2022.
- Cunningham, E. (2011). Is red yeast rice safe and effective for lowering serum cholesterol. *Journal of the American Dietetic Association*.. p.324
- European Heart Network - CVD Statistics (2008). Online em Junho 2011: <http://www.ehnheart.org/cvd-statistics.html>
- Fazio S. (2017) Management of mixed dyslipidemia in patients with ora t risk for cardiovascular disease: a role for combination fibrate therapy. *Clinical Therapy*.**30**(2):294-306
- Ference B. A., Ginsberg H., Graham I., Ray K., Packard C., Bruckert E., et al (2017) Low- density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1.Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. *the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. European Heart Journal*, **38**: 2459-2472
- Fletcher GF., Balady G., Blair SN., Blumenthal J., Caspersen C., Chaitman B., ..., Pollock ML. (1996). Statements on exercise: benefits and recommendations for physical activity programs for all Americans: a statement for health professionals by the Committee on Exercise and Cardiac Rehabilitation of the Council on Clinical Cardiology. *American Heart Association*, **94**: 857-862.
- Fundação Portuguesa de Cardiologia (2011). Factores de risco para as Doenças Cardiovasculares. Online em Junho de 2011 em: <http://www.fpcardiologia.pt/fact.html>
- Fung, V., Sinclair, F., Wang, H., Dailey, D. (2010). Patients' Perspectives on Nonadherence to Statin Therapy: A Focus-Group Study. *The Permanent Journal*, **14** (1): 4-10.
- Gerards M.C., Terlou R.J., Yu H., Koks C.H., Gerdes V.E. (2015). Tradicional Chinese lipid-lowering agent red yeast rice results in signifcant LDL reduction but safety is uncertain - A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis Journal*, **240**: 415-423

- Gordon, R.Y., Cooperman, T., Obermeyer, W., and Becker, D.J. Marked variability of monacolin levels in commercial red yeast rice products: buyer beware!. *Arch Intern Med.* 2010; **170**: 1722–1727
- Harmel AP, BerraA K. (2003). Impacto of the new National Cholesterol Education Program (NCEP) guidelines on patient management. *J. Am. Acad. Nurse Pract*, **15(8)**: 350-360
- Heber D., Yip I., Ashley JM., Elashoff DA., Elashoff RM., Go VL. (1999). Cholesterol-lowering effects of a proprietary Chinese red-yeast rice dietary supplement. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **69**: 231–236.
- Heinz, T., Schuchardt, J.P., Möller, K., Hadji, P., Hahn, A. (2016). Low daily dose of 3 mg monacolin k from RYR reduces the concentration of LDL-C in a randomized, placebo-controlled intervention. *Nutrition research*, **36**: 1162-1170
- Hote, L., Morgenstern, E., Gruenwald, J., Graubaun, H.(2005). A double-blind placebo-controlled clinical trial compares the cholesterol-lowering effects of two different soy protein preparations in hypercholesterolemic subjects. *European Journal of Nutrition*, **44 (2)**: 65-71 [Abstract].
- <http://www.fpcardiologia.pt>
- Huser, M., Evans, T., Berger, V. (2005). Medication adherence trends with statins. *Advances in Therapy*, **22 (2)**: 163–171.
- Huttunen J.K., Manninen, V., Mänttari, M., Koskinen, P., Romo, M., Tenkanen, L., ..., Frick, M.H. (1991). The Helsinki Heart Study: central findings and clinical implications. *Annals of Medicine*; **23**: 155-159.
- Insull W. Jr. Clinical utility of bile acid sequestrants in the treatment of dyslipidemia: a scientific review. *South Medical Journal*, **99(3)**: 257-273
- Jellinger, P.S., Dickey, R.A., Ganda, O.P., Mehta, A.E., Nguyen, T.T., Rodbard, H.W., ..., Smith, D.A. (2002). Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Treatment of Dyslipidemia and Prevention of Atherogenesis [Amended Version]. *Endocrine Practice*, **6 (2)**: 166-182.

- Jonas A. and Phillips M. (2008). Lipoprotein structure. *Biochemistry of lipids, lipoproteins and membranes*. Pp 485-506
- Jones, P., Kafonek, S., Laurora, I., Hunninghake, D. (1998). Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (The CURVES Study). *The American Journal of Cardiology*, **81**: 582–587.
- Kassis, A., Jones, P. (2008). Changes in cholesterol kinetics following sugar cane policosanol supplementation: a randomized control trial. *Lipids in Health and Disease*, **7 (17)**: 1-8.
- Kelly R. Diet and Exercise in the Management of Hyperlipidemia. *American Familiar Physician*, **81(9)**: 1097-1102
- King, M. (2010). The medical biochemistry page. Online em Maio de 2011: <http://themedicalbiochemistrypage.org>
- Kishimoto, M., Suguiyama, T., Osame, K., Takarabe, D., Okamoto, M., e Noda, M. (2011). Efficacy of ezetimibe as monotherapy or combination therapy in hypercholesterolemic patients with and without diabetes. *The Journal of Medical Investigation*, **58**: 86-94.
- Klimek, M., Wang, S., Ogunkanmi, A. (2009). Safety and Efficacy of Red Yeast Rice (*Monascus purpureus*) as an Alternative Therapy for Hyperlipidemia. *Pharmacy & Therapeutics*, **36 (6)**: 313-327.
- Lapi F., Gallo E., Bernasconi S., Vietr, M. (2008). Myopathies associated with red yeast rice and liquorice: spontaneous reports from the Italian Surveillance System of Natural Health Products. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **34 (6)**: 572-574.
- Li R., Bensen JT., Hutchinson RG., Province MA., Hertz-Picciotto I., Sprafka JM. e Tyroler HA. (2000). Family risk score of coronary heart disease (CHD) as a predictor of CHD: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study and the NHLBI Family Heart Study. *Genetic Epidemiology*, **18**: 236-250.
- Li Y., Jiang L., Jia Z., Xin W., Yang S., Yang Q., Wang L. (2014). A meta-analysis of red yeast rice: An effective and relatively safe alternative approach for dyslipidemia.

PLoS ONE, **9(6)**: 1-9

- Lin C., Li T., Lai M. (2005). Efficacy and safety of *Monascus purpureus* Went rice in subjects with hyperlipidemia. *European Journal of Endocrinology*, **153**:679–686.
- Lipid research clinics program (1984). The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results II: The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *The Journal of the American Medical Association*, **251**: 365-374.
- Lipsy R., Bottorf M., Denke M., Freeman E. (2003). Optimizing Dyslipidemia Outcomes: A Novel Pharmacotherapeutic Pathway (Supplement). *Journal of Managed Care Pharmacy*, **9 (1)**: 4-23.
- Lin Y., Lee M., Wang T., Su, N. (2008). Biologically active components and nutraceuticals in the *Monascus*-fermented rice: A review, *Applied Microbiology and Biotechnology*, **77(5)**: 965-73
- Liu J., Zhang J., Shi Y., Grimsgaard S., Alraek T. e Fønnebø V. (2006). Chinese red yeast rice (*Monascus purpureus*) for primary hyperlipidemia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chinese Medicine*, **1 (4)**: 1-13.
- Lu Z., Kou W., Du B., Wu Y., Zhao S., Brusco O.A., ..., Li S. (2008). Effect of Xuezhikang, an extract from red yeast Chinese rice, on coronary events in a chinese population with previous miocardial infarction. *The American Journal of Cardiology*, **101**: 1689-1693.
- Ma J., Li Y., Ye Q., Li J., Hua Y., Ju D., Zhang J., ..., Chang M.(2000) Constituents of red yeast rice, a traditional Chinese food and medicine. *J Agric Food Chem*; **48**: 5220-5.
- McKenny J.M., Davidson M.H., Jacobson T.A., Guyton J.R. (2006), Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force, *National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force*
- Magalhaes, M. (2005). Mecanismos de rabdomiólise com estatinas. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, **85** (Suplemento V): 42-44.

- Markel A. (2011). The Resurgence of Niacin: From Nicotinic Acid to Niaspan/Laropiprant. *Israel Medical Association Journal*, **13**: 368-373.
- Maron D., Fazio S., Linton M. (2000). Current Perspectives on Statins. *Journal of the American Heart Association*, **101**: 207-213.
- Mayo Clinic (2011). Heart Disease, Definition. Online em Maio de 2011: <http://www.mayoclinic.com/health/heart-disease/DS01120>
- McBride P. (1992). The health consequences of smoking: cardiovascular diseases. *Medical Clinics of North America*, **76**: 333-353.
- McGill H. (1968). Introduction to the geographic pathology of atherosclerosis. *Laboratory Investigation*, **18**: 465-467.
- Ong Y. e Aziz Z. (2016). Systematic review of red yeast rice compared with simvastatin in dyslipidaemia. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, **41**: 170-179
- Pancharuniti N., Lewis C.A.(1996). Plasma homocyst(e)ine, folate, and vitamin B-12 concentrations and risk for early-onset coronary artery disease. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **63**(4): 609
- Portal da Saúde (2009). Doenças Cardiovasculares. Disponível em <http://www.portaldasaude.pt/>
- Priatni S. Damayanti S., Saraswaty, V., Ratnaningrum, D., Singgih, M. (2014). The utilization of solid substrates on *Monascus* fermentation for anticholesterol agent production. *Procedia chemistry*, **9**:34-39
- Prontuário Terapêutico (2010). INFARMED, pp. 210-220.
- Sabry O.M.M. (2015). A New HPLC Method for Analysis of Natural Monacolin K in Red Yeast Rice Pharmaceutical Preparations. *J Pharmacogn Nat Prod*, **1**:1
- Sacks F., Moye L., Davis B., Cole T., Rouleau J.L., Nash D.T., Braunwald E. (1998). Relationship between plasma LDL concentrations during treatment with pravastatin and recurrent coronary events in the cholesterol and recurrent events trial. *Journal of the American Heart Association*, **97**: 1446- 1452.

- Sameh N., Aly U., Taleb H. and Abdellatif A. (2018). Prospective role of simvastatin on wound healing: review of the literature, *J Bioequiv Availab*, **10(2)**:2
- Scandinavian simvastatin survival study group (1994). Randomised trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, **344**: 1383-1389.
- Silva A., Coelho A., Rodrigues E., Santos F. (2009). Recomendações portuguesas para a prevenção primária e secundária da aterosclerose. *Sociedade Portuguesa de Aterosclerose*, 2ª Edição, pp. 17-28.
- Smith D., Olive K. (2003). Chinese red rice induced myopathy. *Southern Medical Journal*, **96 (12)**: 1265-1267.
- Song W. and Fitzgerald G. (2013). Niacin, an old drug with a new twist. *Journal of lipid research*, **54**: 2586-2594
- Stamler, J., Wentworth, D., Neaton, J. (1986). Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356 222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *The Journal of the American Medical Association*, **256**: 2823-2828.
- Taylor F., Huffman MD., Macedo AF., Moore TH., Burke M., Davey Smith G., ..., Ebrahim S. (2013). Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *The Cochrane Library*, 5
- The World Health Report (2002). World Health Organization, pp. 114-118.
- Third report of the expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (2002). National Cholesterol Education Program. National Heart, Lung, and Blood Institute, pp. II1-II26;II42-II45;VI1-VI20.
- Tyroler H. (2000). Coronary Heart Disease Epidemiology in the 21st Century. *Epidemiologic Reviews*, **22 (1)**: 7-11.
- Vanderberg B., Robinson J. (2010). Management of the Patient with Statin Intolerance.
- Venero CV., Venero JV., Wortham DC., Thompson PD.(2010). Lipid-lowering efficacy of

- red yeast rice in a population intolerant to statins. *The American Journal of Cardiology*, **105**: 664-666.
- Verhoeven V., Hartmann M.L., Remmen R., Wens J., Apers S., Van Royen P., (2013). Red yeast rice lowers cholesterol in physicians - a double blind, placebo controlled randomised trial. *BioMed Central* **13**:178
- Verhoeven, V., Van der Auwera, A., Van Gaal, L., Remmen, R., Apers, S., Stalpaert, M., Wens, J., Hermans. N. (2015). Can red yeast and olive extract improve lipid profile and cardiovascular risk in metabolic syndrome?: a double blind, placebo controlled randomized trial. *BioMed Central* **15**:52
- West of Scotland coronary prevention study group (1998). Influence of pravastatin and plasma levels on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation*; **97**: 1440-1445.
- Wilson P., D'Agostino R., Levy D., Belanger A. (1998). Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Journal of the American Heart Association*, **97**: 1837- 1847.
- Wong H. C., Lin Y. C. and Koehler, P.E.(1981). Regulation of growth and pigmentation of *Monascus purpureus* by carbon and nitrogen concentration. *Mycologia*, **73(4)**: 649-654