



**UAAlg**

UNIVERSIDADE DO ALGARVE

FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA

**NOVAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS NO  
TRATAMENTO DA HIPERCOLESTEROLEMIA:  
ARROZ VERMELHO FERMENTADO**

**Cláudia Sofia Rodrigues dos Santos**

Dissertação

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob orientação

da Prof<sup>ª</sup> Doutora Isabel Maria Pires Sebastião Ramalhinho

2018

**UNIVERSIDADE DO ALGARVE**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA**

**NOVAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS NO  
TRATAMENTO DA HIPERCOLESTEROLEMIA:  
ARROZ VERMELHO FERMENTADO**

**Cláudia Sofia Rodrigues dos Santos**

Dissertação

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob orientação

da Prof<sup>a</sup> Doutora Isabel Maria Pires Sebastião Ramalhinho

2018

# **Novas abordagens terapêuticas no tratamento da hipercolesterolemia: Arroz vermelho fermentado**

## Declaração de autoria de trabalho

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

Claudia Santos

Cláudia Santos

© A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

## Agradecimentos

A realização da presente monografia não teria sido possível sem a colaboração, orientação, apoio e incentivo de várias pessoas.

Para a Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup>. Isabel Ramalinho, o meu muito obrigado, pela sua disponibilidade em orientar esta monografia e pelo seu precioso apoio e orientação.

Agradeço também a todo o corpo docente responsável pela minha formação e aos meus colegas de curso, pela enorme ajuda manifestada, companheirismo dedicado, máxima disponibilidade e pelo material de apoio ao estudo disponibilizado.

À Dr.<sup>a</sup> Dina Rego, da Farmácia Leonardo na Conceição de Faro, agradeço toda a orientação, confiança, motivação e partilha de valiosos conhecimentos. Agradeço ainda às restantes colegas de trabalho, por toda a amizade, companheirismo, compreensão e cooperação que sempre me demonstraram.

Aos meus pais, avós e amigos, agradeço todo o apoio, suporte, carinho e ânimo, que foram fundamentais em todo este percurso.

Por fim um enorme obrigada, ao meu namorado Pedro, pelo amor, companhia, incentivo, carinho e paciência incansável.

## Resumo

As doenças cardiovasculares são a principal causa de mortalidade e morbidade nos países mais industrializados. Cerca de 17,7 milhões de pessoas morreram por doenças cardiovasculares em 2015, representando 31% de todas as mortes globais.

As doenças cardiovasculares são distúrbios do aparelho cardiovascular e são causadas geralmente devido à presença de uma combinação de fatores de risco. A dislipidemia é um dos fatores de risco cardiovascular mais importante, e é o termo utilizado para designar todas as anomalias quantitativas ou qualitativas dos lípidos sanguíneos e podem ser classificadas como: hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia mista e redução dos níveis de colesterol HDL.

Em Portugal, as doenças cardiovasculares estão entre as principais causas de morbidade, invalidez e anos potenciais de vida perdidos, e por este motivo é essencial a adoção de medidas preventivas. O farmacêutico, enquanto agente de saúde pública, pode intervir no rastreio de várias doenças, incluindo as doenças cardiovasculares.

Aproximadamente, 13 milhões de adultos necessitam de tomar antidislipidémicos de forma a controlar a hipercolesterolemia. Entre os antidislipidémicos disponíveis para o tratamento da hipercolesterolemia, as estatinas constituem a primeira opção farmacológica. Embora as estatinas sejam, geralmente, bem toleradas existem efeitos adversos a considerar. Os sintomas musculares (miopatia e mialgia) são os efeitos adversos mais comuns. Por isso, uma abordagem alternativa segura e eficaz para o controlo da dislipidemia é necessária.

O arroz vermelho fermentado (produto fermentado da levedura *Monascus purpureus*) pode ser uma alternativa para o tratamento da hipercolesterolemia. No entanto, apesar de o arroz vermelho fermentado ser visto como uma alternativa natural aos fármacos antidislipidémicos, não significa que é totalmente seguro e sem quaisquer efeitos adversos.

Assim, com o desenvolvimento desta monografia, pretende-se estudar o arroz vermelho fermentado como alternativa ao uso de estatinas no tratamento da hipercolesterolemia, verificando a sua eficácia e segurança.

Palavras-chave: Hipercolesterolemia, estatinas, arroz vermelho fermentado,  
*Monascus purpureus*

## **Abstract**

Cardiovascular diseases are the leading cause of mortality and morbidity in the most industrialized countries. About 17.7 million people died from cardiovascular disease in 2015, accounting for 31% of all global deaths.

Cardiovascular diseases are disorders of the cardiovascular system and are usually caused due to the presence of a combination of risk factors. Dyslipidemia is one of the most important cardiovascular risk factors and is the term used to describe all quantitative or qualitative anomalies of blood lipids and may be classified as hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, mixed dyslipidemia and reduction of HDL cholesterol levels.

In Portugal, cardiovascular diseases are among the main causes of morbidity, disability and potential years of life lost and for this reason it is essential to adopt preventive measures in individuals at risk. The pharmacist, as a public health agent, can intervene in the screening of various diseases, including cardiovascular diseases.

Approximately 13 million adults need to take antidyslipidemic drugs to control hypercholesterolemia. Among the antidyslipidemic agents available for the treatment of hypercholesterolemia are statins, the first pharmacological option. Although statins are generally well tolerated there are adverse effects to consider. Muscle symptoms (myopathy and myalgia) are the most common adverse effects. Therefore, a safe and effective alternative approach to the control of dyslipidemia is required.

Red yeast rice (fermented product of yeast *Monascus purpureus*) may be an alternative for the treatment of hypercholesterolemia. However, although red yeast rice is seen as a natural alternative to antidyslipidemic drugs, it does not mean that it is completely safe and without any adverse effects.

Thus, with the development of this monograph, it is intended to study red yeast rice as an alternative to the use of statins in the treatment of hypercholesterolemia, verifying its efficacy and safety.

Palavra-chave: Hypercholesterolemia, statins, red yeast rice, *Monascus purpureus*

## Lista de Siglas

Acetil-CoA	Acetil-Coenzima A
ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
AVF	Arroz Vermelho Fermentado
CCSPS	Estudo Chinês de Prevenção Secundária Coronária
c-HDL	Colesterol HDL
CK	Creatina Quinase
c-LDL	Colesterol LDL
CT	Colesterol Total
DCV	Doença Cardiovascular
DHA	Ácido docosahexaenóico
DM	Diabetes <i>mellitus</i>
EFSA	Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos
EPA	Ácido eicosapentaenóico
FDA	Food and Drug Administration
GABA	Ácido $\gamma$ -aminobutírico
HDL	High Density Lipoprotein
HMG-CoA	3-Hidroxil-3-Metilglutaril Coenzima A
HTA	Hipertensão arterial
IDL	Intermediate Density Lipoprotein
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde
LDL	Low Density Lipoprotein
LDLR	Recetores LDL
PCSK9	Proteína convertase subtilisina/kexin tipo 9
RCAAP	Repositório Científico de Acesso Aberto de Portugal
SCORE	Systematic Coronary Risk Estimation
SNS	Sistema Nacional de Saúde
TG	Triglicéridos
VLDL	Very Low Density Lipoprotein

## Índice

Agradecimentos .....	iv
Resumo .....	v
Abstract .....	vii
Lista de Siglas .....	ix
Índice de Quadros .....	xi
Índice de Figuras .....	xi
1. Introdução .....	1
1.1. Risco Cardiovascular .....	2
1.2. Hipercolesterolemia .....	4
1.2.1. Biossíntese, Regulação e Metabolismo do Colesterol .....	5
1.2.2. Fatores de risco e Prevenção .....	8
1.2.3. Complicações .....	12
1.2.4. Dados epidemiológicos .....	12
2. Tratamento .....	15
2.1. Tratamento não farmacológico .....	16
2.1. Tratamento farmacológico .....	17
3. Alternativas à farmacologia clássica: Arroz vermelho fermentado .....	21
3.2. Composição .....	27
3.3. Eficácia e segurança .....	28
3.4. O arroz vermelho fermentado no Mercado Nacional .....	42
4. Conclusão .....	46
5. Referências Bibliográficas .....	48

## Índice de Quadros

Quadro 1.1 - Valores de colesterol total, HDL e LDL recomendados pela Fundação Portuguesa de Cardiologia.....	5
Quadro 1.2 – Modificações ao estilo de vida para melhorar o perfil lipídico plasmático.....	11
Quadro 2.1 – Intervenções no estilo de vida na abordagem terapêutica das dislipidemias.....	17
Quadro 3.1 - Composição e posologia recomendada dos suplementos alimentares disponíveis no mercado nacional que tem na sua composição AVF.....	43

## Índice de Figuras

Figura 1.1 - Tabela de SCORE: risco a 10 anos de doença cardiovascular fatal em populações de baixo risco de DCV baseado nos seguintes fatores de risco: idade, género, tabagismo, pressão arterial sistólica e colesterol total.....	3
Figura 1.2 – Biossíntese do colesterol a partir da Acetil CoA.....	6
Figura 1.3 - Proporção de óbitos por causas de morte mais frequentes no total de óbitos (em %) em Portugal no ano de 2014 .....	144
Figura 1.4 - Distribuição dos Encargos do SNS por Grupos Farmacoterapêuticos.....	15
Figura 2.1 – Estratégias de intervenção em função do risco cardiovascular e do nível de c-LDL.....	16
Figura 3.1 - Monacolina K pode ocorrer no AVF na forma lactona (A) ou na forma hidroxiácido (B).....	27

## 1. Introdução

As doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de mortalidade e morbidade nos países mais industrializados.(1–3) Anualmente, morrem mais pessoas de DCV do que de qualquer outra causa em todo o mundo. Cerca de 17,7 milhões de pessoas morreram por DCV em 2015, representando 31% de todas as mortes globais.(1)

As doenças cardiovasculares são distúrbios do aparelho cardiovascular e incluem a doença cardíaca coronária, a doença cerebrovascular, a doença cardíaca reumática, a doença arterial periférica, a doença cardíaca congênita, a trombose venosa profunda e a embolia pulmonar.(1,4)

A causa da DCV é geralmente a presença de uma combinação de fatores de risco, como o tabagismo, uma dieta pouco saudável, stress, obesidade, sedentarismo, alcoolismo, hipertensão arterial (HTA), diabetes *mellitus* (DM) e dislipidemia.(1,4) Estes podem ser modificados com medidas não farmacológicas e farmacológicas, outros como a hereditariedade, o sexo e a idade não podem ser modificados.(5)

A dislipidemia é um dos fatores de risco cardiovascular mais importante, uma vez que pode levar à obstrução parcial ou total do fluxo sanguíneo.(4,5)

O rastreio e o diagnóstico são fundamentais para avaliar o risco de desenvolver DCV e quanto mais precoce for o diagnóstico, maior é a probabilidade de impedir o aparecimento ou agravamento de DCV.(5)

No presente trabalho irá ser feita uma revisão sobre a utilização do extrato de arroz vermelho fermentado no tratamento da hipercolesterolemia. Serão apresentadas também as diferentes terapêuticas farmacológicas em utilização, com o objetivo de se verificar a eficácia, segurança e a mais-valia da abordagem terapêutica com o arroz vermelho fermentado. Relativamente à pesquisa do material bibliográfico, esta foi realizada entre Outubro de 2017 e Julho de 2018. As principais fontes consultadas foram livros, revistas, páginas de internet, artigos científicos e referências bibliográficos dos artigos

consultados. Os dados apresentados neste trabalho foram conseguidos mediante a utilização do PubMed, Google Académico, RCAAP (Repositório Científico de Acesso Aberto de Portugal), para a obtenção de artigos científicos disponibilizados online. Para a pesquisa bibliográfica foram utilizadas palavras-chave como: hipercolesterolemia, dislipidemia, estatinas, arroz vermelho fermentado e *Monascus purpureus*.

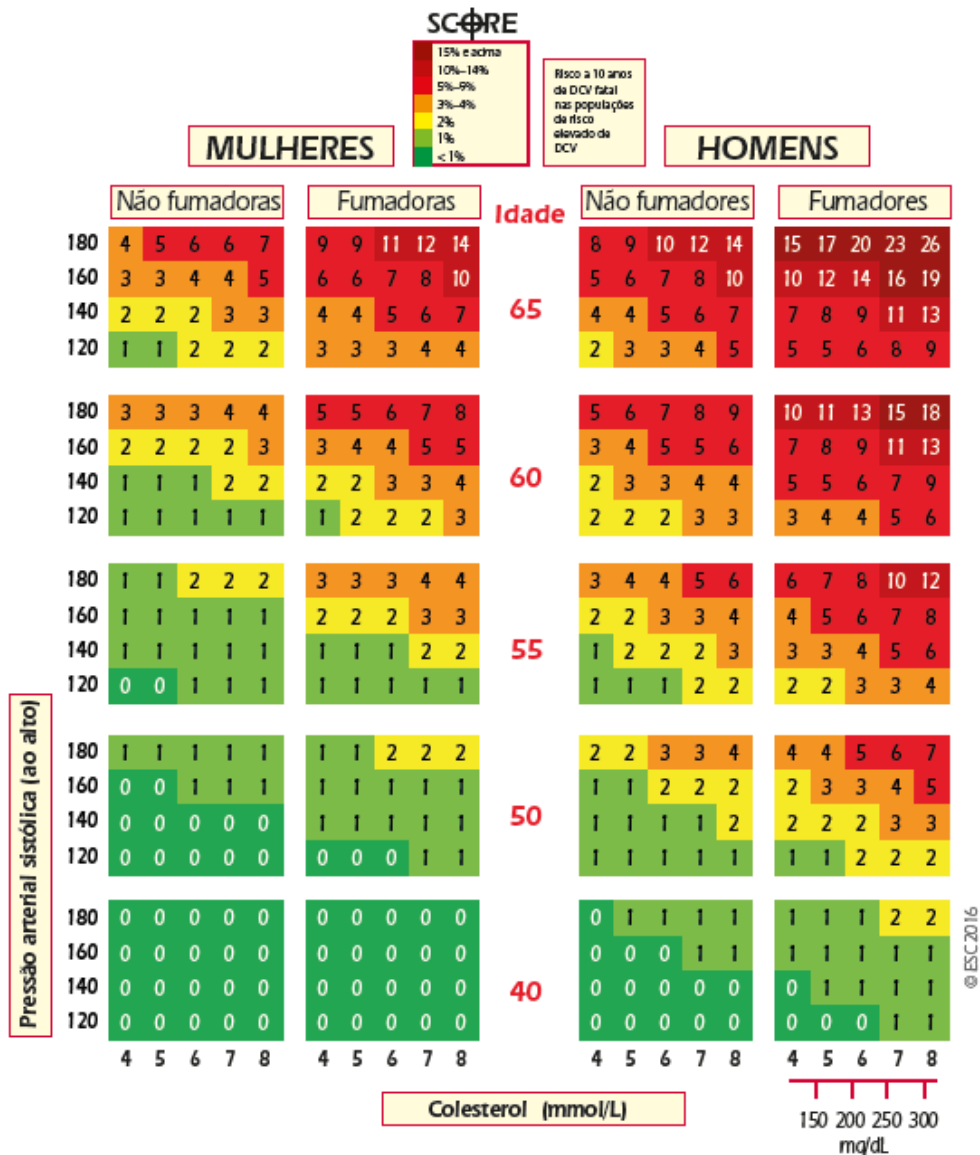
## 1.1. Risco Cardiovascular

O risco cardiovascular representa a probabilidade de uma pessoa desenvolver um evento aterosclerótico cardiovascular fatal ou não fatal durante um determinado período. Pessoas que apresentem DCV documentada, DM tipo 1 ou tipo 2, doença renal crónica e níveis muito elevados de fatores de risco individuais, apresentam automaticamente um risco cardiovascular global muito elevado ou elevado, e todos necessitam de tratamento ativo no âmbito de todos os fatores de risco. A todas as outras pessoas, é recomendada a utilização de um sistema de avaliação de risco, como o sistema SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation), para estimar o risco cardiovascular global.(5)

Identificar aqueles com maior risco e garantir que recebem um tratamento adequado pode prevenir mortes prematuras. A maioria das DCV pode ser prevenida abordando fatores de risco comportamentais. Além disso, o tratamento farmacológico da DM, HTA e dislipidemia pode ser necessário para reduzir o risco cardiovascular e prevenir a doença.(1)

O sistema SCORE estima um risco cumulativo para 10 anos para um primeiro evento aterosclerótico fatal, quer seja enfarte, acidente vascular cerebral ou outra doença arterial oclusiva, incluindo morte súbita cardíaca. As estimativas de risco foram elaboradas em tabelas para regiões de alto e baixo risco. Portugal é considerada uma região de baixo risco. Na figura 1.1 é apresentada a tabela SCORE para Portugal.(5)

O farmacêutico, enquanto agente de saúde pública, pode intervir no rastreio de várias doenças, incluindo as DCV. Utilizando o sistema SCORE pode sinalizar precocemente situações que necessitem de intervenção médica.(6)



**Figura 1.1** - Tabela de SCORE: risco a 10 anos de doença cardiovascular fatal em populações de baixo risco de DCV baseado nos seguintes fatores de risco: idade, género, tabagismo, pressão arterial sistólica e colesterol total. Adaptado de Catapano et al (5)

Para estimar o risco para 10 anos de morte por doença cardiovascular de um indivíduo, é necessário identificar a tabela para o seu sexo, se é ou não fumador e a idade. Dentro da tabela identificada, deve ser reconhecida a célula

mais aproximada para a pressão arterial e colesterol total do indivíduo. As estimativas de risco são ajustadas de baixo para cima à medida que o indivíduo se aproxima da próxima faixa etária.(5)

## **1.2. Hipercolesterolemia**

A dislipidemia é o termo utilizado para designar todas as anomalias quantitativas ou qualitativas dos lípidos sanguíneos. As dislipidemias podem ser classificadas como: hipertrigliceridemia; hipercolesterolemia; dislipidemia mista (combinação dos dois fatores anteriores); redução dos níveis de colesterol HDL (high density lipoprotein).(7)

A hipercolesterolemia é um importante fator de risco de doenças cardiovasculares(8,9) e resulta de uma alteração do metabolismo das lipoproteínas, condicionando uma elevação do colesterol total (CT), da fração LDL (low density lipoprotein) ou dos triglicéridos (TG) e/ou uma redução do HDL.(2,10)

A hipercolesterolemia pode ser classificada como hipercolesterolemia familiar ou hipercolesterolemia adquirida.(11) A hipercolesterolemia familiar é uma patologia genética, autossômica dominante, causada na maioria dos casos pela ausência total ou parcial de recetores das lipoproteínas de baixa densidade (LDLR) funcionais. As mutações no gene LDLR levam ao aumento dos níveis de colesterol plasmático, pois o fígado é incapaz de absorver LDL e IDL (intermediate density lipoprotein).(12) A hipercolesterolemia adquirida é induzida pela dieta e não é hereditária, sendo também a mais comum.(11)

No entanto, a hipercolesterolemia é um fator modificável, quer através de alterações comportamentais quer através de terapêutica farmacológica.(13)

Segundo a Fundação Portuguesa de Cardiologia,(7) os valores recomendados para o colesterol total, colesterol HDL (c-HDL) e colesterol LDL (c-LDL), para a população em geral, são os apresentados no quadro 1.1.

**Quadro 1.1** - Valores de colesterol total, HDL e LDL recomendados pela Fundação Portuguesa de Cardiologia. Adaptado de Fundação Portuguesa de Cardiologia(7)

Valores Recomendados	
<b>Colesterol Total (CT)</b>	<190 mg/dl
<b>Colesterol LDL (c- LDL)</b>	<115 mg/dl
<b>Colesterol HDL (c-HDL)</b>	> 40 mg/dl no homem > 45 mg/dl na mulher

No entanto, aos doentes com patologia coronária, ou outra doença aterosclerótica, diabetes *mellitus* ou insuficiência renal, recomendam-se valores de colesterol total inferiores a 175 mg/dL e de c-LDL inferiores a 100 mg/dL. Mais recentemente, tem sido referido que valores de c-LDL inferiores a 70 mg/dL, nestes doentes, podem trazer vantagens como uma maior proteção cardiovascular.(14)

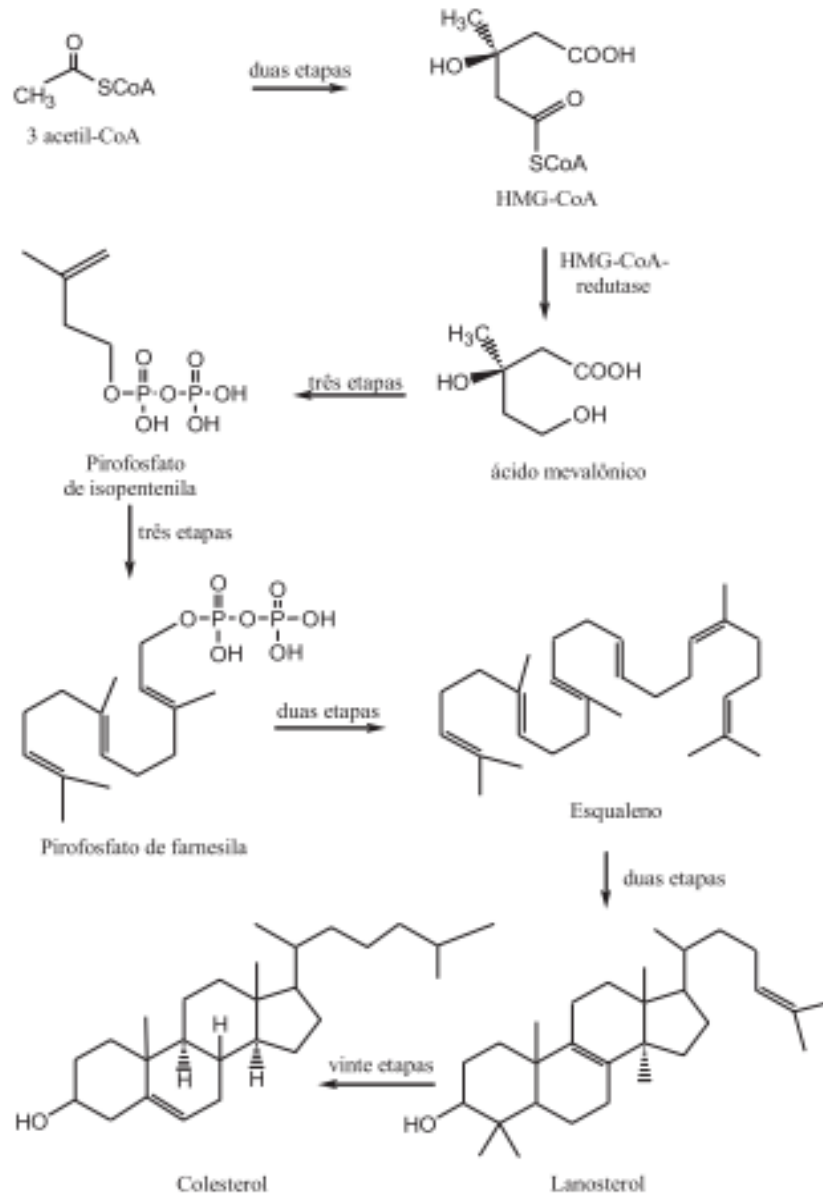
### **1.2.1. Biossíntese, Regulação e Metabolismo do Colesterol**

O colesterol é um esteroide, presente nas membranas celulares, e é também precursor das hormonas esteroides, como a progesterona, testosterona, estradiol e cortisol.(7)

O colesterol é uma substância natural, e aproximadamente dois terços do colesterol em circulação no sangue é sintetizado pelo fígado e está presente em todas as células do corpo.(7) A outra parte é obtida através da alimentação, em particular pela ingestão de produtos animais.(12) Em quantidades ditas normais, é fundamental ao metabolismo de sais biliares, hormonas sexuais, e membranas celulares. No entanto, quando em excesso podem conduzir a problemas cardiovasculares como a aterosclerose.(7)

A primeira etapa da biossíntese de colesterol é realizada pela associação de três moléculas de acetil-Coenzima A (acetil-CoA) para a formação de 3-Hidroxil-3-Metilglutaril Coenzima A (HMG-CoA). A conversão seguinte de HMG-

CoA em ácido mevalónico é catalisada pela enzima HMG-CoA redutase,(15,16) sendo esta a etapa reguladora da biossíntese de colesterol.(10,17) Após mais 20 etapas temos uma molécula de colesterol. Na figura 1.2 é apresentada a biossíntese de colesterol a partir da acetil-CoA.



**Figura 1.2** – Biossíntese do colesterol a partir da Acetil CoA. Adaptado de: Leiria e Carvalho (16)

O colesterol é posteriormente transportado no sangue por lipoproteínas. As lipoproteínas são grandes associações de lípidos e proteínas.(15) Cada lipoproteína tem um destino específico no organismo e existem diferentes vias para os lípidos exógenos e endógenos.(11,12,17)

As lipoproteínas consistem num centro hidrofóbico de lípidos não polares (p.e. triglicéridos) envolvido num revestimento proteico e lípidos polares – fosfolípidos, colesterol livre e proteínas associadas (denominadas apolipoproteínas).(15,17)

Para além dos quilomicra, que são lipoproteínas muito grandes, existem quatro classes principais de lipoproteínas, classificadas segundo a sua densidade.(15,18) Diferem também quanto à proporção de lípidos no núcleo e ao tipo de apoproteína.(17) São elas as lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL), que contém elevadas concentrações de triglicéridos e colesterol; as lipoproteínas de densidade intermédia - IDL, onde uma parte dos triglicéridos foi removida; as lipoproteínas de baixa densidade - LDL, que derivam das IDL através da remoção de quase toda a concentração de triglicéridos, deixando especialmente uma elevada concentração de colesterol e as lipoproteínas de alta densidade - HDL, que contém uma elevada concentração de proteína mas pequenas concentrações de colesterol.(17,18)

Na via exógena, o colesterol e os triglicéridos derivados da via gastrointestinal são transportados na linfa e, em seguida, no plasma sob a forma de quilomicra até ao músculo e tecido adiposo.(10,17) Nesses locais, nas células endoteliais vasculares, os triglicéridos do núcleo da molécula são hidrolisados por uma lipoproteinolipase ligada à sua superfície e os ácidos gordos livres são captados pelos tecidos. O que resta dos quilomicra, é conduzido até ao fígado, liga-se a recetores nos hepatócitos e sofre endocitose.(17) O colesterol é libertado nos hepatócitos e pode ser armazenado, oxidado em ácidos biliares ou secretado através do ducto biliar, no intestino, sem sofrer alterações. No intestino, o colesterol e os ácidos biliares são envolvidos na absorção de gorduras.(10,16,17) Como alternativa pode ingressar na via endógena de transporte lipídico na forma de VLDL.(17)

Na via endógena, o colesterol e os triglicéridos recém sintetizados são transportados sob a forma de VLDL até às células musculares e adiposas, onde os triglicéridos são hidrolisados e os ácidos gordos penetram nos tecidos, como já referido. Durante este processo, as partículas de lipoproteínas ficam menores e transformam-se em LDL, constituindo uma fonte de colesterol para síntese de esteroides, membranas plasmáticas e ácidos biliares. As células que necessitam de colesterol com este fim sintetizam recetores que reconhecem apolipoproteínas da LDL e que permitem que estas capturem LDL em endocitose mediada pelos recetores. O colesterol pode retornar ao plasma vindo dos tecidos em partículas HDL. O colesterol é esterificado com ácidos gordos de cadeias longas nas partículas de HDL e os ésteres de colesterol resultantes são posteriormente transferidos para partículas VLDL ou LDL.(17) As lipoproteínas VLDL transportam também os triglicéridos.(12)

O colesterol LDL sofre oxidação e deposita-se nas artérias, originando o seu endurecimento e obstrução (aterosclerose). O colesterol HDL é responsável pela remoção do colesterol LDL do sangue e das paredes das artérias.(7,11)

### **1.2.2. Fatores de risco e Prevenção**

As causas da hipercolesterolemia podem ser variadas: fatores genéticos, sexo, idade, alimentação rica em gorduras e pobre em fibras e vegetais, obesidade, tabagismo, excesso de consumo de álcool, doenças renais ou hepáticas, fármacos, sedentarismo, insulinoresistência e hipotireoidismo.(7,12,19)

Em Portugal, as doenças cardiovasculares constituem a principal causa de morte, contando-se também, entre as principais causas de morbilidade, invalidez e anos potenciais de vida perdidos.(13) Por este motivo é essencial a adoção de medidas preventivas nos indivíduos em risco de desenvolverem doenças cardiovasculares (prevenção primária) e medidas que previnam a recorrência de eventos em indivíduos que já tenham doença cardiovascular (prevenção secundária).(10,13)

A importância da prevenção é inquestionável e deve ser realizada em níveis diferentes: na população em geral, promovendo comportamentos baseados num estilo de vida saudável e a nível individual, nos indivíduos com risco moderado a elevado de DCV ou em doentes com DCV estabelecida, combatendo um estilo de vida pouco saudável e reduzindo os fatores de risco de DCV tais como os níveis elevados de lípidos ou da pressão arterial.(5,20)

A prevenção tem o objetivo de erradicar, eliminar ou minimizar o impacto das DCV e as respetivas incapacidades.(5)

Devem constituir prioridade na prevenção cardiovascular as pessoas com doença aterosclerótica evidente, pessoas assintomáticas com um risco cardiovascular elevado e muito elevado devido à presença de outros fatores de risco e os familiares de pessoas com doença cardiovascular prematura ou risco cardiovascular muito elevado.(19)

Várias meta-análises de estudos epidemiológicos observacionais prospetivos, usando dados individuais dos participantes, têm consistentemente relatado uma correlação direta entre os níveis plasmáticos de c-LDL e o risco de aterosclerose e enfarte do miocárdio.(21,22) A “Emerging Risk Factors Collaboration” (ERFC) relatou resultados de uma meta-análise de 302 430 participantes sem DCV, no momento da inclusão, incluídos em 68 estudos prospetivos durante os quais 8857 enfartes do miocárdio não-fatais e 928 mortes por doença coronária acumularam mais de 2,79 milhões de pessoas-anos de seguimento. Nesses estudos, a concentração plasmática de c-LDL foi linearmente associada ao aumento do risco de enfarte do miocárdio não fatal ou morte por doença coronária.(23) Da mesma forma, a “Prospective Studies Collaboration” relatou uma meta-análise de 892 337 participantes sem DCV, no início do estudo, que haviam sido incluídos em 61 estudos prospetivos de coorte, durante os quais 33.744 mortes por doença isquémica do coração acumularam quase 12 milhões de pessoas-anos de seguimento. Esta meta-análise relatou uma forte associação linear entre o colesterol plasmático total e o risco de mortalidade por doença cardíaca isquémica.(24) Juntas, estas meta-análises fornecem evidências coerentes e consistentes de que a concentração

plasmática de c-LDL está fortemente associada a um aumento dose-dependente no risco de eventos coronários.(21) Assim, a redução dos níveis plasmáticos de CT e c-LDL é uma estratégia estabelecida e eficaz na prevenção de eventos coronários.(22)

No quadro 1.2 são apresentadas várias modificações ao estilo de vida de modo a melhorar o perfil lipídico plasmático.

**Quadro 1.3** – Modificações ao estilo de vida para melhorar o perfil lipídico plasmático. Adaptado de Catapano et al (7)

<b>Intervenções no estilo de vida para reduzir os níveis de CT e c-LDL</b>
Reduzir a gordura trans na dieta
Reduzir a gordura saturada na dieta
Aumentar as fibras na dieta
Utilizar alimentos funcionais enriquecidos com fitoesteróis
Utilizar suplementos de levedura de arroz vermelho
Reduzir o peso corporal excessivo
Reduzir o colesterol na dieta
Aumentar a atividade física habitual
Utilizar produtos com proteína de soja
<b>Intervenções no estilo de vida para aumentar os níveis de c-HDL</b>
Reduzir a gordura trans na dieta
Aumentar a atividade física habitual
Reduzir o peso corporal excessivo
Reduzir os hidratos de carbono na dieta e substituí-los por gorduras não saturadas
O consumo moderado de álcool pode ser continuado
Cessaçãotabágica
Dos alimentos ricos em hidratos de carbono, optar pelos que têm um índice glicémico baixo e um teor elevado de fibras
Reduzir a ingestão de mono e dissacáridos

### **1.2.3. Complicações**

A aterosclerose é o distúrbio subjacente na maioria dos doentes com DCV.(26) Quando o colesterol plasmático é elevado, principalmente o c-LDL, este pode acumular-se e depositar-se nas paredes arteriais, juntamente com resíduos celulares e cálcio, formando placas de ateroma.(17,18) Estas placas poderão crescer, reduzindo de forma significativa o calibre das artérias, diminuindo a quantidade de sangue que atinge os órgãos, nomeadamente o coração e o cérebro.(17–19) Se o fluxo sanguíneo for interrompido, poderá ocorrer um evento cardiovascular (enfarte agudo do miocárdio, angina de peito, acidente vascular cerebral e acidente isquémico transitório).(4,11) As citocinas desempenham um papel fundamental na aterosclerose, como na iniciação, progressão e até regressão das lesões ateroscleróticas. As citocinas são mediadores proteicos, produzidos por monócitos e macrófagos, em resposta à inflamação e outros estímulos. As citocinas pró-inflamatórias aceleram a progressão da aterosclerose, enquanto as citocinas anti-inflamatórias melhoram a doença, e o seu equilíbrio é o principal elemento que determina a estabilidade das placas de ateroma.(27)

Para além das DCV, a hipercolesterolemia familiar também pode levar a muitas outras complicações, como, xantomas (nódulos nos tendões das articulações que resultam de depósitos de colesterol), xantelasma (depósitos de colesterol na pele em redor dos olhos e nas pálpebras) e obesidade.(11,19)

### **1.2.4. Dados epidemiológicos**

As DCV matam anualmente mais de 4 milhões de pessoas na Europa. Estas matam mais mulheres do que homens (55% vs 45%), embora as mortes cardiovasculares antes dos 65 anos sejam mais comuns nos homens. A DCV continua a ser uma das causas principais de morbilidade e de mortalidade apesar da melhoria de resultados obtidos. Um número cada vez maior de doentes sobrevive ao primeiro evento de DCV, sendo considerado de alto risco

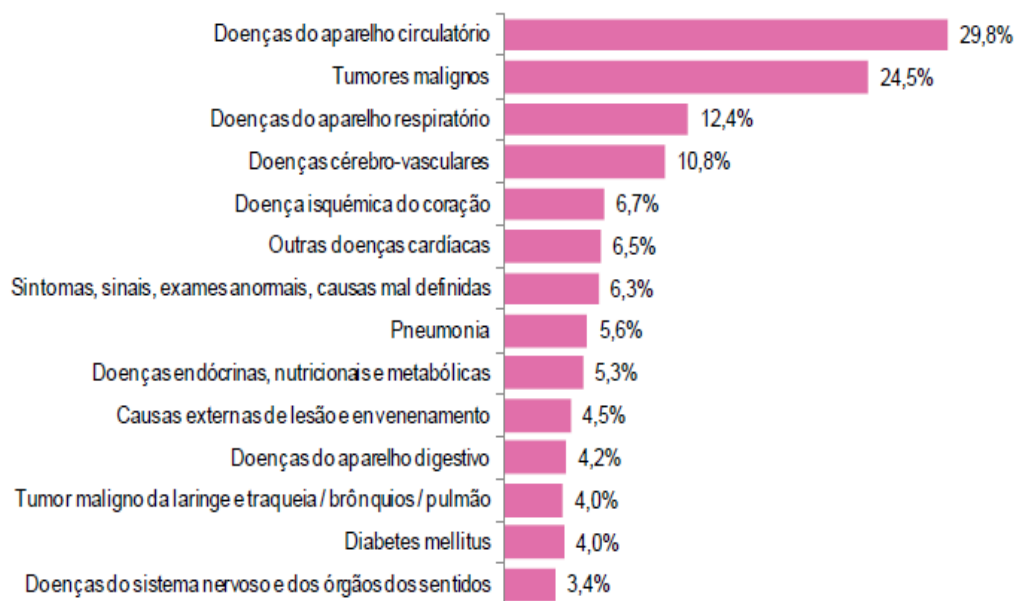
relativamente a novas ocorrências. Além disso, a prevalência de alguns fatores de risco como a obesidade e a DM, está a aumentar.(5)

Aproximadamente, 52 milhões de adultos necessitam de modificações no estilo de vida e 13 milhões de adultos necessitam de tomar antilipidémicos de forma a controlar os níveis de c-LDL.(28)

Um estudo desenvolvido no Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge demonstrou que, numa população entre os 18 e os 79 anos, cerca de 55% das pessoas têm dois ou mais fatores de risco cardiovascular.(4)

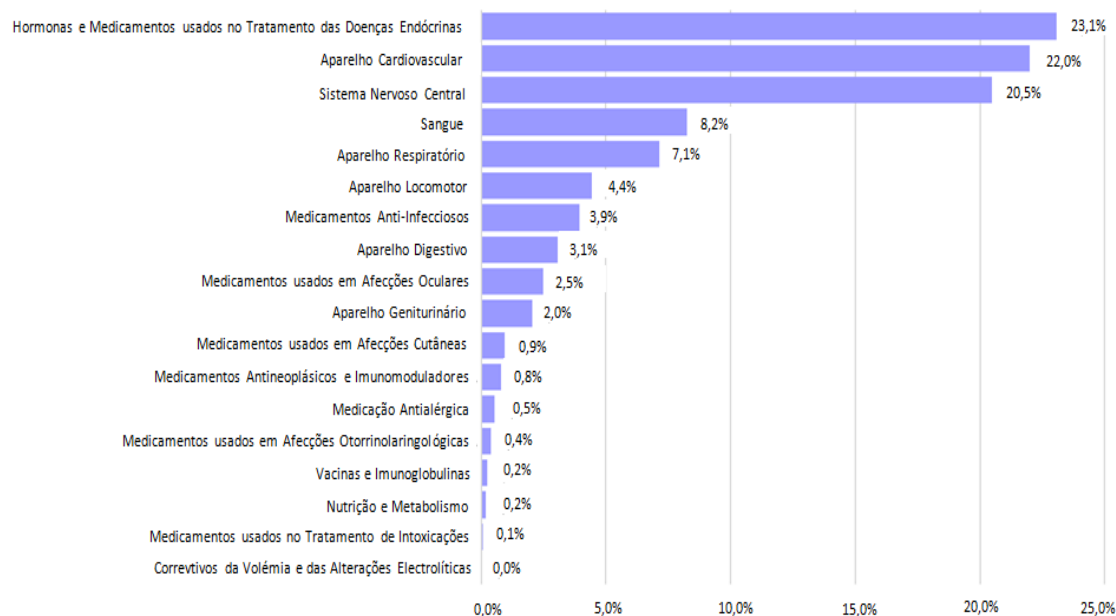
Num estudo epidemiológico transversal realizado numa amostra representativa da população portuguesa em 2010, a prevalência de hipercolesterolemia encontrada foi de 56%.(3)

Em Portugal, as doenças do aparelho circulatório é uma das principais causas básicas de morte, representando 29,8% dos óbitos no país (figura 1.3). Em 2015, morreu-se principalmente devido a doenças do aparelho circulatório (32 443 óbitos) com um acréscimo de 0,5% relativamente ao ano anterior. No grupo das causas motivadas por doenças do aparelho circulatório destacaram-se 11 778 óbitos motivados por doenças cerebrovasculares e 7 328 por doença isquémica do coração.(25)



**Figura 1.3** - Proporção de óbitos por causas de morte mais frequentes no total de óbitos (em %) em Portugal no ano de 2014. Adaptado de Furtado (13)

A utilização de antidiispidémicos em Portugal mantém a tendência de crescimento, e as estatinas corresponderam a 90% do consumo. Na figura 1.4 podemos verificar que os fármacos do aparelho cardiovascular representam 22% do encargo para o Sistema Nacional de Saúde (SNS).(13)



**Figura 1.4** - Distribuição dos Encargos do SNS por Grupos Farmacoterapêuticos. Adaptado de INFARMED (29)

## 2. Tratamento

A hipercolesterolemia para além de poder ser prevenida é passível de tratamento. As mudanças no estilo de vida são a primeira linha de tratamento contra a hipercolesterolemia.(12)

Os alvos terapêuticos do colesterol total e do c-LDL dependem do risco cardiovascular total (SCORE). Quando o risco cardiovascular é baixo (SCORE < 1%) a moderado (SCORE ≥ 1% a < 5%) o CT deve ser inferior a 190 mg/dL e o c-LDL inferior a 115 mg/dL. Quando o risco cardiovascular é alto (SCORE ≥ 5% e < 10%), o c-LDL deve ser inferior a 100 mg/dL e deverá ser inferior a 70 mg/dL se o risco cardiovascular for muito alto (DM, insuficiência renal grave ou SCORE ≥ 10%).(5,9) Em doentes com enfarte do miocárdio deve ser considerada a terapêutica com estatinas independentemente dos níveis de colesterol total. Desta forma, foram definidas estratégias de modo a alcançar os alvos terapêuticos recomendados. As Guidelines da Sociedade Europeia de Cardiologia e da Sociedade Europeia da Aterosclerose, para a abordagem clínica das dislipidemias definem que indivíduos com risco cardiovascular

inferior a 1% apenas necessitam de intervenção se apresentarem níveis de c-LDL superiores ou iguais a 190 mg/dL. No entanto, indivíduos com risco cardiovascular muito elevado (SCORE  $\geq$  10%), necessitam de intervenção mesmo que os níveis de c-LDL sejam inferiores a 70 mg/dL.(5)

Na figura 2.1 são apresentadas as estratégias de intervenção em função do risco cardiovascular e do nível de c-LDL.

Risco CV global (SCORE) %	Níveis de C-LDL				
	< 70 mg/dL < 1,8 mmol/L	70 a < 100mg/dL 1,8 a < 2,6 mmol/L	100 a < 155 mg/dL 2,6 a < 4,0 mmol/L	155 a 190 mg/dL 4,0 a < 4,9 mmol/L	$\geq$ 190 mg/dL $\geq$ 4,9 mmol/L
< 1	Sem intervenção nos lipídios	Sem intervenção nos lipídios	Sem intervenção nos lipídios	Sem intervenção nos lipídios	Intervenção no estilo de vida, considerar fármacos se não controlado
$\geq$ 1 a < 5	Sem intervenção nos lipídios	Sem intervenção nos lipídios	Intervenção no estilo de vida, considerar fármacos se não controlado	Intervenção no estilo de vida, considerar fármacos se não controlado	Intervenção no estilo de vida, considerar fármacos se não controlado
$\geq$ 5 a < 10, ou alto risco	Sem intervenção nos lipídios	Intervenção no estilo de vida, considerar fármacos se não controlado	Modificação do estilo de vida e intervenção farmacológica concomitante	Modificação do estilo de vida e intervenção farmacológica concomitante	Modificação do estilo de vida e intervenção farmacológica concomitante
$\geq$ 10 ou risco muito alto	Intervenção no estilo de vida, considerar fármacos	Modificação do estilo de vida e intervenção farmacológica concomitante	Modificação do estilo de vida e intervenção farmacológica concomitante	Modificação do estilo de vida e intervenção farmacológica concomitante	Modificação do estilo de vida e intervenção farmacológica concomitante

**Figura 2.1** – Estratégias de intervenção em função do risco cardiovascular e do nível de c-LDL. CV- cardiovascular. Adaptado de Catapano et al. (5)

## 2.1. Tratamento não farmacológico

Os médicos devem promover intervenções no estilo de vida, adequadas a cada pessoa, ao nível da alimentação e exercício físico.(30)

Segundo a Norma 019/2011 da Direção Geral de Saúde, deve ser adotada uma alimentação variada e nutricionalmente equilibrada, acompanhada de exercício físico, redução do consumo de álcool e ingestão de sal. As intervenções presentes na Norma 019/2011 são apresentadas em mais pormenor no quadro 2.1.

**Quadro 2.1** – Intervenções no estilo de vida na abordagem terapêutica das dislipidemias. Adaptado de Direção Geral de Saúde (30)

Adoção de uma dieta variada, nutricionalmente equilibrada, rica em legumes, leguminosas, verduras e frutas e pobre em gorduras (totais e saturadas)
Prática regular e continuada de exercício físico, 30 a 60 minutos, quatro a sete dias por semana
Controlo e manutenção de peso normal (Índice de Massa Corporal $\geq 18,5$ e $< 25$ )
Restrição do consumo excessivo de álcool (máx. 2 bebidas/dia)
Diminuição do consumo de sal (inferior a 5,8g/dia)

## 2.1. Tratamento farmacológico

Diversos fármacos são utilizados para reduzir o c-LDL plasmático. O tratamento farmacológico para reduzir os lípidos plasmáticos é a única abordagem terapêutica, sendo utilizada em associação com o controlo dietético e a correção de outros fatores de risco cardiovasculares passíveis de modificação.(31)

Entre os antidislipidémicos disponíveis para o tratamento da hipercolesterolemia, incluem-se as estatinas (inibidores da HMG-CoA redutase) que constituem a primeira linha de tratamento na redução do c-LDL.(8,13) Para além das estatinas existem outras opções de tratamento como os fibratos, os sequestradores de ácidos biliares ou o ácido nicotínico.(13,17)

Os fatores, como a situação clínica do indivíduo, os medicamentos concomitantes, a tolerabilidade farmacológica, a tradição da terapêutica local e o custo dos fármacos, têm um papel fundamental na determinação da escolha final do fármaco a utilizar e a sua dosagem.(5)

### **2.1.1. Inibidores da HMG-CoA redutase: Estatinas**

As estatinas são fármacos que reduzem a síntese de colesterol no fígado por inibição competitiva da enzima HMG-CoA redutase,(15) e constituem a primeira opção farmacológica perante um risco cardiovascular ligeiro a moderado, quando as medidas não farmacológicas falham, ou simultaneamente a estas se o risco cardiovascular for elevado ou muito elevado.(5,9)

A redução da concentração intracelular de colesterol induz um aumento da expressão de LDLR na superfície dos hepatócitos, o que resulta num aumento da absorção de c-LDL plasmático e um decréscimo da sua concentração plasmática.(5,16)

Em Portugal estão comercializadas seis estatinas: Atorvastatina, Fluvastatina, Pitavastatina, Pravastatina, Rosuvastatina e Sinvastatina (a mais utilizada em Portugal).(13) As orientações da Direção Geral de Saúde, recomendam que na pessoa com risco cardiovascular reduzido ou moderado deve-se iniciar a terapêutica com sinvastatina em dose adequada, e na pessoa com risco elevado ou muito elevado deve-se privilegiar o tratamento inicial com sinvastatina 40 mg. É também referido que quando os objetivos terapêuticos não são alcançados deve prescrever-se uma estatina até à dose máxima recomendada ou à dose mais elevada tolerada para atingir o nível alvo ou se necessário mudar para uma estatina mais potente.(30)

As diversas estatinas diferem na potência relativa de redução do c-LDL e no tipo e intensidade de metabolização hepática.(5,9) As estatinas com maior potência para reduzir a concentração de c-LDL são a Atorvastatina e a Rosuvastatina.(13)

As indicações para a associação das estatinas a medicamentos antidislipídicos de outras classes farmacológicas são por vezes de escassa fundamentação. Contudo quando as estatinas são insuficientes na redução do c-LDL a adição de ezetimiba, resina permutadora de iões ou ácido nicotínico pode estar indicada. A associação de estatinas a fibratos é possível mas acresce o risco de reações adversas (p.e. miopatia).(9)

Embora as estatinas sejam, geralmente, bem toleradas há efeitos adversos a considerar.(5,16) Os efeitos adversos mais discretos e pouco frequentes, incluem distúrbios gastrointestinais, insônia e erupção cutânea. Os efeitos adversos mais graves são raros, mas incluem miosite grave (rabdomiólise), hepatite e angioedema.(16,17) Os sintomas musculares (miopatia e mialgia) são os efeitos adversos clinicamente relevantes mais comuns.(5,32)

Existe também, um risco acrescido de miopatias e de rabdomiólise devido a possíveis interações farmacológicas de outros fármacos com as estatinas, tais como, o itraconazol, cetoconazol, claritromicina, diltiazem, amlodipina, amiodarona.(5)

Deste modo, as taxas de interrupção da terapêutica são elevadas e quase um terço dos doentes interrompe o tratamento dentro de um ano após o seu início.(10) A miopatia ocorre em aproximadamente 10% dos doentes tratados com estatinas, desta forma a intolerância às estatinas pode prejudicar a adesão.(33) Os farmacêuticos têm um papel fundamental na monitorização e melhoria da adesão dos doentes aos medicamentos. A farmácia tem uma posição de destaque na sequência de eventos envolvidos no uso de medicamentos e tem um papel essencial na promoção e monitorização da adesão, portanto, as intervenções na farmácia para melhorar a adesão têm o maior potencial para serem eficazes. As principais contribuições dos farmacêuticos englobam a educação e o aconselhamento de doentes e seus cuidadores, seguindo os doentes para identificar e resolver as dificuldades com o uso dos medicamentos.(34)

### **2.1.2. Outros**

Os sequestradores de ácidos biliares, como a colestiramina e o colestipol, são resinas de troca aniônica. Estas sequestram os ácidos biliares no intestino e impedem a sua reabsorção e circulação entero-hepática. O resultado é uma redução da absorção do colesterol exógeno e o aumento do metabolismo do colesterol endógeno em ácidos biliares no fígado. Isso conduz a um aumento

da expressão de LDLR nos hepatócitos e a uma redução de c-LDL plasmático. No entanto, agravam a hipertrigliceridemia.(17,35) Como as resinas não são absorvidas, a toxicidade sistêmica é baixa, mas sintomas gastrointestinais, como náuseas, flatulência, obstipação, dispepsia e diarreia, são comuns e dose dependentes.(5,17) As resinas podem interferir com a absorção de vitaminas lipossolúveis e de fármacos como a clorotiazida, digoxina e varfarina. Estes devem ser ingeridos no mínimo 1 hora antes ou 4 a 6 horas depois da resina.(17)

Diversos derivados do ácido fíbrico, conhecidos como fibratos, inclusive o bezafibrato, o genfibrozil, o fenofibrato e o clorofibrato, têm um efeito acentuado na redução da VLDL e, conseqüentemente, dos TG.(17,35) Contudo, geram uma redução modesta (aproximadamente 10%) na LDL e um aumento aproximado de 10% na HDL. Os fibratos estimulam a lipoproteína lípase e, conseqüentemente, aumentam a hidrólise de triglicéridos nos quilomicra e nas partículas de VLDL quando estes atravessam os capilares. Libertam os ácidos gordos livres para armazenamento ou metabolismo na musculatura estriada. É provável, também, que reduzam a produção hepática de VLDL e aumentem a captação hepática de LDL. A insuficiência renal aguda, derivada da miosite (distúrbio inflamatório da musculatura estriada), é um efeito adverso dos fibratos pouco comum, mas pode ser grave. Os fibratos, também, podem causar diversos sintomas gastrointestinais, mas ao contrário das resinas, são bastante fáceis de utilizar e bem tolerados.(17)

O ácido nicotínico (niacina) é uma vitamina do complexo B(35) que tem sido utilizada como agente redutor de lípidos, assim como o seu derivado acipimox.(17) Estes fármacos inibem a produção hepática de triglicéridos e a secreção hepática de LDL, conduzindo indiretamente, a uma redução da LDL. Ocorre, também, um discreto aumento da HDL.(17,35) No entanto, o seu uso clínico é limitado devido aos seus efeitos adversos, que são comuns e incluem rubor, palpitações e distúrbios gastrointestinais. Doses elevadas podem gerar distúrbios da função hepática, prejudicar a tolerância à glicose e aumentar o risco de artrite gotosa.(17) Devido aos efeitos adversos graves, fármacos contendo ácido nicotínico não foram, até agora aprovados na Europa.(5)

Os inibidores da absorção do colesterol como a ezetimiba, inibem a absorção de colesterol ao nível do sistema digestivo, reduzindo a quantidade de colesterol absorvida dos alimentos.(35) Devem ser utilizados como terapêutica de segunda linha, em associação com as estatinas, quando o objetivo terapêutico não tiver sido atingido com a dose máxima tolerada de estatina, em doentes intolerantes às estatinas ou com contraindicações. Não foram reportados efeitos adversos graves, e os mais frequentes são a elevação moderada das enzimas hepáticas e dores musculares.(5)

Uma nova classe de fármacos está agora disponível, os inibidores da proteína convertase subtilisina/kexin tipo 9 (PCSK9).(5) Estes fármacos estão indicados em pessoas com um risco cardiovascular global muito elevado, em pessoas com hipercolesterolemia familiar submetidas à dosagem máxima tolerada da terapêutica de primeira e de segunda linha e em intolerantes às estatinas com níveis elevados persistentes de c-LDL.(5,36) Os inibidores da PCSK9 diminuem os níveis plasmáticos de CT, c-LDL e TG, aumentando também os níveis de c-HDL. O primeiro inibidor PCSK9 aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) é o anticorpo alirocumab.(36)

### **3. Alternativas à farmacologia clássica: Arroz vermelho fermentado**

Recentemente têm sido debatidos os efeitos adversos das estatinas, incluindo a mialgia e fraqueza muscular, falta de energia, fadiga aumentada e aumento das enzimas hepáticas que por sua vez agravam a hiperglicemia e o risco de DM.(8) Entre 10 a 15% dos doentes são intolerantes às estatinas, mesmo em baixas doses diárias, desde a mialgia leve sem aumento da creatina quinase (CK) até sintomas musculares mais graves com elevações significativas da CK. Para além disso 1 a 3% mostram elevação assintomática das transaminases aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT).(37)

Existem por isso, alguns doentes que são relutantes em utilizar fármacos antilipidémicos ou optam por não os tomar, com receio dos possíveis efeitos adversos.(28,32)

Por isso, uma abordagem alternativa segura e eficaz para o controlo da dislipidemia é necessária. Atualmente, tem sido dada mais atenção às terapias alternativas, como a fitoterapia chinesa.(8)

O arroz vermelho fermentado (AVF), que foi utilizado como suplemento dietético e como fitoterápico na China durante séculos, e que também foi popularizado no Ocidente, pode ser uma alternativa para o tratamento da hipercolesterolemia.(8,11)

Nos últimos anos, o AVF, foi estabelecido pelos cientistas como um produto potencialmente útil que auxilia a diminuição dos lípidos plasmáticos, incluindo o colesterol e triglicéridos.(28)

### **3.1. Considerações gerais e perspetiva histórica**

O AVF, um produto fermentado da levedura *Monascus purpureus* Went(38) foi reconhecido em 800 d.C., durante a dinastia Tang na China,(11) e registado na antiga Farmacopeia Chinesa Ben Cao Gang Mu-Dan Shi Bu Yi (1368-1644).(39) O AVF tem sido utilizado como corante alimentar e intensificador de sabor durante séculos.(11,40) Em alguns países asiáticos foi também utilizado como medicamento para tratar distúrbios digestivos e promover a circulação sanguínea.(11,28)

O *Monascus spp.*, foi pela primeira vez encontrado no AVF por Van Tieghem em 1884.(41) Atualmente, o género *Monascus* inclui 9 espécies: *M. argentinensis*, *M. eremophilus*, *M. floridanus*, *M. lunisporas*, *M. pallens*, *M. pilosus*, *M. purpureus*, *M. ruber* e *M. sanguineus*.(42) Entre eles, *M. pilosus*, *M. purpureus* e *M. ruber* são as espécies mais utilizadas a nível industrial, sendo que na prática tradicional o AVF é produzido pelo *M. purpureus*. Em 1895, o *M.*

*purpureus* foi isolado por Friedrich August Ferdinand Christian Went, e foi identificado como uma linhagem de *M. ruber* Van Tieghem.(41,42)

Uma série de componentes bioativos com efeitos antidislipidêmicos têm sido encontrados no AVF e são denominados de monacolinas (p.e. J,L e K). A monacolina K, em especial, tem a capacidade de manter as concentrações plasmáticas dos lípidos em níveis normais através da diminuição da biossíntese de colesterol.(11,43) Esta monacolina foi a primeira a ser isolada, de uma cultura de *M. ruber*,(41) e a sua forma reduzida (lovastatina) foi introduzida como fármaco antidislipidêmico pela Merck Sharp e Dohme.(38) Deste modo, a monacolina K, é biosemelhante do fármaco lovastatina.(28,43)

A produção de monacolina K é relatada em outras espécies para além da *M. purpureus*, sendo elas: *M. ruber*, *M. pilosus*, *M. vitreus* e *M. pubigerus*. No entanto, alguns pesquisadores demonstraram que espécies como *M. purpureus* e *M. ruber* podem produzir durante a fermentação uma micotoxina, a citrinina, e a sua presença deve ser evitada.(44) É por isso, importante otimizar o processo de fermentação, controlar a produção de citrinina através da seleção de linhagens sem citrinina e de regulação genética, para garantir que a produção de AVF possa ser realizada com segurança e mantendo as suas características funcionais.(41,45) Além disso, estes fatores também influenciam a produção de monacolina K. Portanto, a produção de AVF com baixo nível de citrinina e níveis elevados de monacolina K, utilizando a condição de fermentação ótima, é o principal objetivo para melhorar a qualidade dos produtos comerciais de AVF.(45)

Tradicionalmente, o AVF é produzido através da fermentação de arroz não glutinoso (*Oryza sativa* L.) que é embebido em água durante um dia, e depois cozido a vapor até um estado de semi-gelatinização. Após a inoculação com uma cultura de *Monascus purpureus* (tipicamente um lote anterior de AVF de elevada qualidade), os grãos de arroz são incubados em uma câmara de temperatura controlada (25-28°C) e regularmente agitados e humedecidos, durante todo o processo de fermentação (2 a 4 semanas), até se tornarem vermelho escuro.(41) Após secagem a 40°C, os grãos de arroz podem ser reduzidos a pó.(42) Todas as variedades de arroz são adequadas, exceto o

arroz glutinoso, como *Malagkit Sungsung*, que é considerado insatisfatório devido à sua textura e à aglomeração dos grãos de arroz.(45)

Além da fermentação em estado sólido também tem sido utilizada a fermentação em estado líquido/submersa, através de uma combinação de vários parâmetros de cultura, desde os componentes do meio de cultura, a fonte de azoto, o oxigênio, o valor de pH, a temperatura, e a suplementação da água. Durante a fermentação, o AVF é uma fonte importante de várias enzimas hidrolíticas, como  $\alpha$ -amilase, glucoamilase, lipase, peptidases, proteinases aspárticas, carboxipeptidases, serinoproteinases alcalinas,  $\beta$ -glicosidase,  $\alpha$ -galactosidase, quitinase e ribonuclease, fundamentais para o amadurecimento do produto em relação às propriedades químicas e físicas.(41)

O *Monascus spp.* pode ser cultivado em ágar com dextrose e batata, ágar de Sabouraud ou em solução de ágar de Czapek, durante 10 dias entre 29 e 32°C. O diâmetro, cor e textura das culturas são dependentes do meio cultural, linhagem e condições de cultura.(45)

A primeira documentação sobre a ação biomolecular do AVF foi publicada em 2002,(46) e os resultados demonstraram que os efeitos antidislipidêmicos do AVF estão relacionados com um mecanismo semelhante às estatinas, inibição da enzima HMG-CoA redutase, das monacolínicas, um dos componentes bioativos.(5,43) As várias preparações de AVF, apresentam diferentes concentrações de monacolínicas e diminuem o CT e o c-LDL em extensão variável. No entanto, a segurança a longo termo do consumo regular destes produtos não está ainda completamente documentada.(5)

De acordo, com antigas farmacopeias chinesas, o extrato de AVF, tem sido utilizado tradicionalmente para prevenir e tratar a aterosclerose, um processo inflamatório. A inflamação é um fator crítico em todas as fases da progressão da aterosclerose, desde a atração de células imunes, à formação da placa de ateroma e até à sua ruptura. Deste modo, supõem-se que o AVF possa suprimir a resposta imunitária e a inflamação resultante, através da produção de anticorpos. Um estudo, realizado em ratinhos com aterosclerose, demonstrou que o AVF diminuiu significativamente, as áreas da lesão aterosclerótica. Estes

resultados foram associados à redução do CT e da metaloproteinase da matriz tipo 2. As metaloproteinases da matriz estão envolvidas no desenvolvimento e na progressão da aterosclerose, e relacionadas com um aumento da morbidade e mortalidade cardiocerebrovascular.(27) Outro estudo em ratinhos, demonstrou que 600mg/kg/dia de AVF, durante 8 semanas melhorou a estabilidade da placa de ateroma sem diminuir a área da placa, enquanto que 1200mg/Kg/dia, inibiu drasticamente a progressão da placa, acompanhada pela diminuição da sua área. Os resultados, sugerem que o AVF suprime a progressão e ruptura da placa de ateroma mitigando o stress do reticulo endoplasmático do macrófago e conseqüentemente inibindo a apoptose e a via pró-inflamatória. O efeito ateroprotetor do AVF, demonstrou ser independente da regulação lipídica.(47)

A melhoria do perfil lipídico com AVF, foi também associada a uma redução significativa dos biomarcadores de inflamação sérica, como a proteína C reativa e o fibrinogênio. A redução dos valores de c-LDL e dos biomarcadores inflamatórios pode prevenir a formação de placas de ateroma.(48)

A oxidação do LDL é também um processo chave nas fases iniciais da aterosclerose e é provocada pelo stress oxidativo.(49) Em um estudo recente, foram estudados 40 indivíduos com hipercolesterolemia e sem diagnóstico de lesões ateroscleróticas, durante 10 meses. Destes indivíduos, 20 receberam 1200mg/dia de AVF (10 mg monacolina K), durante 8 semanas e aos restantes foi-lhes administrado placebo. O objetivo deste estudo, foi investigar os potenciais efeitos do AVF nas subfrações de LDL como novo marcador lipídico, na LDL oxidada como parâmetro do stress oxidativo e na interleucina-6 como fator pró-inflamatório. Os dados mostram que o AVF para além de afetar o perfil lipídico (diminuir c-LDL e CT), também diminuiu os níveis de LDL oxidada e a concentração plasmática de interleucina-6. Deste modo, o AVF pode alcançar o seu efeito antiaterosclerótico, diminuindo significativamente a subfração aterogênica da LDL, o stress oxidativo e os marcadores inflamatórios, sugerindo múltiplos efeitos benéficos na DCV, como a diminuição da ocorrência de eventos cardiovasculares.(49) O AVF também tem a

capacidade de diminuir a progressão da aterosclerose, através da restauração dos níveis do fator tecidual.(50)

Recentemente, tem sido sugerido que o AVF, também, pode exercer efeitos positivos na funcionalidade do c-HDL, potenciando o transporte reverso de colesterol. O transporte reverso do colesterol é um mecanismo pelo qual o corpo remove o excesso de colesterol dos tecidos periféricos e os entrega ao fígado, onde será redistribuído para outros tecidos ou removido do corpo pela vesícula biliar. A principal lipoproteína envolvida neste processo é a HDL. O teor de c-HDL plasmático parece ser crucial tanto na prevenção como no tratamento de doenças ateroscleróticas, uma vez que esta molécula exerce funções anti-inflamatórias, mas a sua funcionalidade tem um potencial muito maior em doenças como a DCV, doença renal crônica, dislipidemia, diabetes e cardiomiopatia isquêmica crônica. Embora estes estudos ainda sejam inconclusivos, os flavonoides, componentes bioativos do AVF mostraram resultados promissores neste sentido.(51)

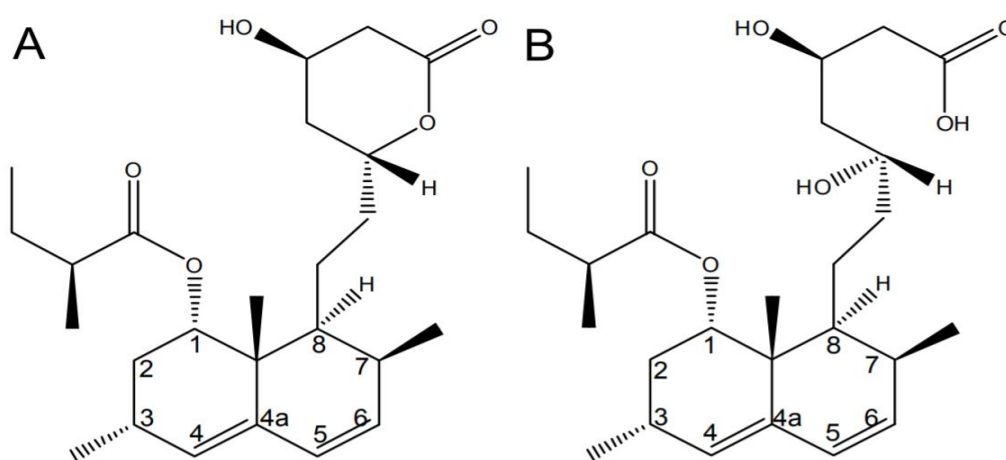
Desta forma, o AVF, possui propriedades para além da ação antidislipidémica, como a melhoria da função endotelial e a produção de anti-citocinas para a supressão da inflamação.(27,47) Logo, o AVF apresenta alvos potenciais para futuros estudos explorarem os seus mecanismos moleculares imunomoduladores, e a função exata dos seus componentes bioativos, com o intuito de utilizá-los como estratégia de prevenção cardiocerebrovascular alternativa às estatinas.(27)

No entanto, ainda não está completamente esclarecido se o efeito antidislipidémico do AVF, é devido apenas ao conteúdo em monacolina K, ou se os outros componentes presentes também contribuem para esse efeito.(46) Aliás, um estudo realizado em ratos, utilizando uma linhagem de *M. purpureus* sem produção de monacolininas (*M. purpureus* FTC5391), demonstrou uma forte atividade antidislipidémica na ausência destas. O produto fermentado por fermentação submersa não só reduziu o CT e o c-LDL, como aumentou o c-HDL.(52)

## 3.2. Composição

Para além do amido, proteínas, fibras, esteróis e ácidos gordos, o AVF contém numerosos componentes bioativos, incluindo a monacolina K,(38) que se pensa desempenhar um papel no controlo da hipercolesterolemia.(8,40). Entre muitas outras substâncias, o AVF contém pelo menos nove monacolinhas que são semelhantes em estrutura às estatinas.(38)

A monacolina K pode ocorrer no AVF como lactona ou hidroxiácido (Figura 3.1).(45,52) A relação entre as duas formas varia dependendo das linhagens de *Monascus* utilizadas, pH, meio de cultura, temperatura e humidade inicial.(45) Quando produzida por fermentação, a monacolina K, encontra-se maioritariamente na forma de hidroxiácido (forma biologicamente ativa). Na sua forma comercial, como lovastatina, esta apresenta-se sob a forma de lactona, sendo posteriormente convertida a hidroxiácido, a nível hepático.(53) Produtos de AVF com maior proporção da forma ácida foram considerados de maior qualidade.(45) Para além disso, um estudo recente mostrou que a biodisponibilidade oral da monacolina K é significativamente melhorada nos produtos de AVF, como resultado de uma maior taxa de dissolução e redução da cristalinidade. Isto indica que, provavelmente, a atividade do AVF é maior do que o esperado, com base nas doses muito baixas geralmente administradas aos doentes.(8)



**Figura 3.1** - Monacolina K pode ocorrer no AVF na forma lactona (A) ou na forma hidroxiácido (B). Adaptado de Lachenmeier *et al.*(52)

Vários estudos clínicos sugerem que o AVF tem o potencial de reduzir o c-LDL plasmático entre 10 a 33%.<sup>(8)</sup> A partir de arroz fermentado com *M. purpureus* foram também encontradas as monacolininas J, L, X, M e os seus derivados.<sup>(45)</sup>

Para além da monacolina K, o AVF também contém outras substâncias, como os ácidos gordos, ácido palmítico, ácido linoleico, ácido oleico, ácido linolénico e ácido esteárico.<sup>(10,38,53)</sup> Estas substâncias têm sido postuladas como os principais reguladores da homeostasia do colesterol plasmático.<sup>(11)</sup> Os extratos de AVF contêm também isoflavonas, oligoelementos como o magnésio e vitaminas do complexo B, como a niacina.<sup>(33,38)</sup> De facto, o AVF contém muitos nutrientes sinérgicos com propriedades redutoras de lípidos, como o colesterol.<sup>(38)</sup>

Estão também presentes fitoesteróis como o  $\beta$ -sitosterol, campesterol e estigmasterol,<sup>(40,46)</sup> que são conhecidos por interferirem na absorção do colesterol nos intestinos.<sup>(38)</sup> Foi demonstrado que os esteróis vegetais diminuem as concentrações de CT e c-LDL em vários grupos populacionais.<sup>(40)</sup>

Outros metabolitos secundários, como o ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), ácido dimerúmico e monascina, que são potenciais agentes hipotensores, antioxidantes e anti-inflamatórios, também foram relatados como estando presentes no AVF.<sup>(40,43)</sup>

### **3.3. Eficácia e segurança**

Um número crescente de estudos avaliou a eficácia e a segurança do AVF na redução dos níveis de colesterol (CT e c-LDL).<sup>(10,33)</sup> Contudo, é importante referir que em alguns estudos foram utilizadas linhagens específicas de *Monascus purpureus* e linhagens diferentes podem resultar em perfis de eficácia e segurança diferentes,<sup>(39)</sup> pois o teor de monacolininas presente no AVF pode variar significativamente de acordo com a linhagem.<sup>(43)</sup> Desta forma, a qualidade das preparações de AVF pode variar bastante.<sup>(5)</sup>

Em alguns produtos, foram encontrados níveis potencialmente perigosos de citrinina.(33,46) A citrinina é hepatotóxica,(45) nefrotóxica e potencialmente genotóxica, carcinogénica, embriotóxica e teratogénica.(41) Desta forma, as grávidas ou lactantes devem evitar a ingestão de AVF.(28) Apesar da citrinina ser tóxica, apenas existe legislação para o limite de citrinina nos alimentos, em alguns países, como o Japão, cujo valor limite é de 200 µg/Kg. Na Europa, não existe valor limite, pois segundo a EFSA, as limitações e incertezas existentes nos estudos realizados invalidam o estabelecimento de um valor limite. No entanto, não se considera motivo de preocupação relativamente à nefrotoxicidade em humanos, se os níveis de citrinina presentes nos alimentos não ultrapassarem os 0,2 µg/Kg de peso corporal. Num estudo, onde foi avaliada a quantidade de citrinina presente nos produtos de AVF comercializados, a citrinina estava presente entre os 0,2 µg/Kg e os 1,71 µg/Kg, sendo concentrações muito inferiores aos valores limite referenciados.(54)

Contudo, o estudo detalhado de várias espécies de *Monascus* sob diferentes condições e meios de cultura, revelou que as condições de cultura e os atributos genéticos podem influenciar a produção de citrinina.(41) Além de otimizar o processo de fermentação e a seleção de linhagens mutantes livres de citrinina, a modificação genética é uma abordagem alternativa para reduzir a quantidade de micotoxinas e incentivar a produção de monacolina K.(41,45) No entanto, também pode resultar numa menor concentração de monacolina K. A modificação genética, para além de bloquear a biossíntese de citrinina também permite alterar a quantidade de monacolina K produzida. Em linhagens modificadas através da superexpressão de alguns genes pode ocorrer uma maior produção de monacolina K em relação às linhagens selvagens.(41)

Os pesquisadores Chen F. e Hu X. desenvolveram uma linhagem mutante, a *Monascus spp.* M12-69 através do tratamento com agentes mutagénicos, radiação UV e raios gama, de uma estirpe selvagem de *M. pilosus*, adquirida a partir de amostras de AVF recolhido na China. Esta linhagem mutante poderia ser usada para produzir AVF com elevadas concentrações de monacolina K (2,52 mg/g) e baixa concentração de citrinina (0,13 ng/g). As linhagens *M.*

*purpureus* ATCC16365, BCC6131 e FTCMU e DMKU, são aquelas que produzem concentrações de citrinina mais baixas, enquanto, a linhagem *M. ruber* TISTR 3006, produz o nível mais elevado de citrinina. A linhagem *Monascus purpureus* DMKU é aquela, que produz concentrações mais elevadas de monacolina K.(45) Atualmente, existem 4 linhagens de *Monascus* com genomas sequenciados (*M. purpureus* NRRL 1596, *M. purpureus* YY-1, *M. ruber* NRRL 1597 e *M. ruber* M7).(41)

Avaliações de toxicidade do AVF em animais durante quatro meses não mostraram toxicidade, e ensaios em humanos não mostraram elevações de enzimas hepáticas ou insuficiência renal.(55,56)

O primeiro ensaio com AVF em humanos, um ensaio clínico multicêntrico cego de oito semanas conduzido na China, avaliou o efeito de 1,2 g/dia de AVF em 324 adultos com hipercolesterolemia (CT > 230 mg/dL, LDL > 130 mg/dL e HDL < 40 mg/dL). O CT e o c-LDL desceram 23 e 31%, respectivamente. Os níveis séricos de c-HDL aumentaram em 20%.(43,56)

O segundo estudo realizado com o AVF, um estudo prospectivo randomizado duplamente cego e controlado por placebo, incluiu 83 adultos com hipercolesterolemia em que foram administrados 2,4 g/dia de AVF durante 12 semanas. Durante o estudo foi imposta uma dieta de 30% de gordura, 10% de gordura saturada e um máximo de 300 mg de colesterol diariamente. Após oito semanas, o grupo de tratamento apresentou uma diminuição de 23% no LDL, um nível médio de CT 18% inferior ao grupo controle e uma diminuição de 17% no CT em relação ao valor basal. Os resultados obtidos para o c-LDL e CT foram consistentes às 8 e 12 semanas. Não houve alterações nos níveis de c-HDL.(43,55)

Um outro estudo, multicêntrico aberto e autocontrolado, utilizou 2,4 g/dia de AVF durante oito semanas em 187 doentes com hipercolesterolemia. Após oito semanas, o CT diminuiu 16,4%, o c-LDL diminuiu 21% e o c-HDL aumentou 14,6%.(43,57)

Ensaio clínico utilizando AVF em doentes idosos com hipercolesterolemia, bem como doentes com dislipidemia relacionada com HIV também demonstraram que o AVF tem capacidade para melhorar os perfis lipídicos.(43)

Um estudo, publicado em 2013, realizado em americanos com hipercolesterolemia moderada, mostrou que o AVF é eficaz na redução do CT e c-LDL, bem como no aumento do c-HDL.(8)

Num estudo realizado com 79 pessoas durante 8 semanas, o AVF reduziu o c-LDL em 30,6% e o CT em 23,7%, em 4 semanas, e os resultados foram mantidos até às 8 semanas. Os resultados deste estudo confirmam novamente o efeito positivo nos níveis lipídicos plasmáticos. Neste estudo, foram administrados 1200mg de AVF, contendo 11,4 mg de monacolina K.(39)

Em um estudo duplamente cego controlado por placebo, randomizado, 52 médicos e os seus cônjuges com um nível de CT > 200 mg/dL foram alocados aleatoriamente para receber um extrato de AVF ou placebo durante 8 semanas. O c-LDL foi reduzido em 22% e o CT em 15% no grupo de intervenção, enquanto que, no grupo controlo não foi observada redução no CT e no c-LDL. As diferenças encontradas têm significado estatístico ( $p < 0,001$ ). Aproximadamente, 16% dos participantes do grupo de intervenção, obtiveram um menor risco cardiovascular, medido com o SCORE. Assim, o AVF estudado foi eficaz na redução do CT e do c-LDL nesta população. Foi utilizado um produto comercialmente disponível contendo 1,5% de Monacolina K, 30 mg de Ubiquinona (Coenzima Q10), 20mg de Procianidinas (*Vitis vinifera*) e 100mg de Lecitina. Foram administrados 10,05 mg de monacolina K, diariamente, durante 8 semanas. Nenhuma dieta foi imposta durante o estudo.(33)

Num estudo, randomizado, duplamente cego e controlado por placebo, realizado durante 20 semanas, demonstrou uma redução de 23% no c-LDL e de 15,5% no CT, comparado com o placebo. Neste estudo foram administrados 7,2 mg de monacolina K.(46) Outro estudo realizado nas mesmas condições, em 142 pessoas com hipercolesterolemia, demonstrou uma redução do c-LDL de 14,8% após 12 semanas. Os níveis de CT diminuíram significativamente em

11,2%. Neste estudo foi administrado um extrato de AVF, com uma dose diária de 3 mg de monacolina K.(22)

De facto, uma meta-análise relatando os resultados de mais de treze ensaios randomizados, controlados por placebo e contendo 804 participantes, demonstrou que o AVF reduziu significativamente o CT, o c-LDL e os TG, mas não se verificou nenhum efeito no aumento do c-HDL, comparando com o placebo.(8)

Em um estudo mais recente, randomizado e duplamente cego, foi administrado AVF (5 mg de monacolina K), a indivíduos com hipercolesterolemia. Após 8 semanas de tratamento, houve uma redução significativa do c-LDL (20,5%), e nenhum doente abandonou o estudo devido a efeitos adversos.(58)

Num artigo de revisão, é relatado que um suplemento alimentar com AVF, é capaz de alcançar uma redução adicional no CT e no c-LDL de 10%, em doentes com intolerância às estatinas, que não atingem o seu alvo terapêutico com ezetimiba. O AVF foi adicionado à ezetimiba durante 12 meses. No entanto este suplemento, para além de ter na sua composição AVF, também apresenta, policosanol, berberina, ácido fólico, astaxantina e coenzima Q10.(59)

Mais recentemente, um estudo efetuado em pacientes com hipercolesterolemia familiar, e intolerantes às estatinas, demonstrou um efeito benéfico da adição do AVF a uma dieta hipolipemiante durante 6 meses. Após os 6 meses, o c-LDL foi reduzido em 16% nas mulheres e em 17% nos homens. Aos 12 meses, o c-LDL reduziu 27% nas mulheres e 24% nos homens.(60)

Em um estudo clínico, que incluiu 20 doentes ambulatoriais caucasianos com idades entre os 18 e 75 anos e níveis de c-LDL entre os 130 e 180 mg/dL, foram administrados dois suplementos alimentares diferentes ambos contendo 10 mg de monacolina K durante 8 semanas cada, separados por um período de “wash-out” de 4 semanas. O c-LDL reduziu 23,3% durante o tratamento com o suplemento N (monacolina K, L-arginina, coenzima Q10 e ácido ascórbico) e em 25,6% durante o tratamento com o suplemento A (monacolina K e

coenzima Q10). Nenhum evento adverso grave ou muito grave ocorreu durante o estudo.(61)

Cento e noventa e um indianos, com hipercolesterolemia recém diagnosticada (c-LDL > 120 mg/dL), foram randomizados em um estudo multicêntrico e duplamente cego. Foi-lhes administrado um suplemento alimentar contendo AVF, semente de uva, niacinamida e ácido fólico, duas vezes por dia, durante 12 semanas ou placebo, juntamente com modificações no estilo de vida. Comparativamente ao placebo, o grupo de tratamento obteve uma redução significativa no c-LDL (29,4%). Foram alcançados níveis desejáveis de c-LDL em 43,4% dos indivíduos em comparação com o placebo. Os resultados obtidos, demonstraram uma magnitude de redução do AVF comparável à observada com uma estatina de intensidade moderada. (62)

Um suplemento alimentar contendo AVF, foi administrado a 40 doentes com hipercolesterolemia. O tratamento demonstrou uma redução significativa do c-LDL (17,7%), do CT (20,5%) e dos TG (13,1%), com aumento significativo dos valores de c-HDL (20,4%). A função hepática e renal, e aos níveis séricos de CK permaneceram normais e nenhum efeito adverso foi relatado. Desta forma, este suplemento pode ser utilizado em doentes com hipercolesterolemia leve, intolerantes às estatinas, com doença renal crónica e doença hepática. Contudo, este suplemento para além de conter 200 mg de AVF (3 mg monacolina K), também continha 600 mg de berberina, 100 mg de policosanol, 200 mg de ácido fólico, 50 mg de coenzima Q10, 0,5 mg de astaxantina, 20 mg de resveratrol, 20 mg de hidroxitirosol, 12 mg de vitamina E, 20 mg de licopeno e 10 mg de zinco.(48)

Para além dos benefícios de regulação lipídica, também foram encontrados outros efeitos positivos do AVF, como a melhoria da função endotelial em doentes com hipercolesterolemia leve ou moderada. O AVF mostrou-se também eficaz, seguro e bem tolerado na síndrome nefrótica, tanto em adultos como em crianças, e em crianças com hipercolesterolemia familiar.(8,63)

Existem também evidências sobre a eficácia na prevenção secundária da DCV. Num grande estudo multicêntrico, randomizado, duplamente cego e controlado

por placebo, realizado em 4870 doentes chineses com história de enfarte do miocárdio e hipercolesterolemia moderada foi demonstrado, num período de 4,5 anos, uma redução de um terço nas mortes cardiovasculares e na necessidade de revascularização coronária. Em subgrupos de alto risco, como a DM e a HTA, foi demonstrado uma redução nos eventos cardiovasculares.(64) Num ensaio controlado e aleatório chinês, realizado em doentes com doença coronária, um extrato parcialmente purificado de AVF mostrou-se também eficaz na redução dos eventos cardiovasculares em 45%.(5) Em doentes com DCV e hipercolesterolemia secundária, o tratamento com AVF está associado a uma redução de 60% no enfarte do miocárdio.(65)

Um estudo publicado em 2017, demonstrou uma redução significativa dos níveis plasmáticos de CT e de c-LDL (9,8% e 12,6%, respetivamente), uma melhoria em 16% da capacidade de efluxo de colesterol das HDL em 83% dos doentes e uma redução significativa da capacidade de carga de colesterol em 11,4%. Neste estudo, vinte e três indivíduos com hipercolesterolemia foram tratados com um suplemento alimentar contendo AVF (3,3 mg monacolina K), 531,25 mg de berberina e 200 mg de extrato de folhas de *Morus alba* durante 4 semanas. A capacidade sérica de promover a captação e acumulação de colesterol em macrófagos (capacidade de carga de colesterol) e a capacidade de efluxo de colesterol das HDL, podem modular diretamente a homeostasia do colesterol em macrófagos, o principal componente celular do ateroma.(66)

Num estudo realizado em doentes com dislipidemia e moderado a baixo risco cardiovascular, foram comparados os efeitos do AVF e da sinvastatina nos níveis de atividade física e fadiga, após 4 semanas de tratamento. Neste estudo o AVF demonstrou causar menos fadiga e não alterar os níveis de atividade física, ao contrário da sinvastatina.(67)

Numa meta-análise de ensaios clínicos randomizados, concluiu-se que os efeitos do AVF no perfil lipídico, incluindo a redução do CT e c-LDL, são semelhantes aos da sinvastatina, atorvastatina, pravastatina, lovastatina e fluvastatina, sem alterações clinicamente relevantes nos marcadores de toxicidade hepática. Em comparação com outros agentes redutores dos lípidos plasmáticos, as preparações com AVF parecem ser mais eficazes que os óleos

de peixe e o ácido nicotínico, mas são iguais ou menos eficazes que o fenofibrato e o gemfibrozil.(37).

O AVF tem assim demonstrado, em diversos estudos de hipercolesterolemia, inibir e prevenir o aumento do CT e do c-LDL.(39) Outros ensaios, também demonstraram que o AVF foi bem tolerado, e ninguém descontinuou os ensaios devido a efeitos adversos.(8,39)

Os produtos à base de plantas são vistos como medicamentos “naturais”, e por isso, geralmente são considerados seguros no que diz respeito a efeitos adversos e interações com outros medicamentos.(10) No entanto, apesar de o AVF ser um suplemento natural e visto como uma alternativa natural aos fármacos antilipídicos, não significa que é totalmente seguro e sem quaisquer efeitos adversos.(28) O AVF tem sido associado a efeitos adversos não graves, como tonturas, cefaleias e desconforto gastrointestinal.(37,43) Uma meta-análise incluindo setenta e sete estudos relata resultados de efeitos adversos, e a taxa de incidência variou entre 1,3% e 36%. Os efeitos adversos relatados mais comuns foram as tonturas, inibição do apetite, náusea, gastralgia (dor no estômago), distensão abdominal e diarreia.(37)

Desta forma, os profissionais de saúde devem ter cientes os efeitos adversos que o AVF também pode provocar.(28) Alguns potenciais efeitos adversos das estatinas, incluindo o risco aumentado de miopatia, rabdomiólise aguda, hepatite aguda e reações anafiláticas, também podem ocorrer com o AVF.(68) É por isso, importante discuti-los com o paciente antes de iniciar o tratamento com AVF, assim como, aquando da prescrição de estatinas, existe a precaução de verificar as funções hepáticas e renais do paciente, estas também devem ser observadas com o AVF.(28)

Em outra meta-análise sobre o AVF, vários ensaios não reportaram efeitos adversos graves, e também demonstraram que o AVF foi bem tolerado em doentes que eram intolerantes às estatinas, devido à mialgia associada às estatinas. Apenas dois dos ensaios relataram o número de doentes com mialgias, no entanto, não houve diferença significativa na taxa de incidência de mialgia entre dois grupos. Os resultados, também, mostraram que o AVF não

teve efeito significativo no nível sérico de CK comparado com o placebo, sendo preferível às estatinas.(8)

Teoricamente, as contraindicações para o uso de estatinas são provavelmente prudentes também para o AVF, incluindo gravidez, amamentação, insuficiência hepática e/ou renal, a coadministração com gemfibrozil, ciclosporina, antifúngicos azólicos, eritromicina, claritromicina, nefazodona e inibidores de protease.(43)

O AVF tem estado associado a poucos efeitos adversos,(68) no entanto, foi relatado um caso de uma interação medicamentosa adversa entre a ciclosporina e um suplemento alimentar contendo AVF.(43) A ciclosporina é capaz de inibir as proteínas de transporte da membrana celular, e inibir o CYP3A4. Desta forma, a ciclosporina, pode aumentar a concentração plasmática de monacolina K, pois esta não é metabolizada.(54) Também têm sido observados, em algumas pessoas a utilizar AVF, alguns efeitos adversos semelhantes aos observados nas estatinas.(5) Um caso de hepatite aguda foi relatado após um paciente ter tomado AVF e a função hepática apenas voltou ao normal após descontinuação do tratamento com AVF. Também tem sido reportada a ocorrência de miopatia.(28)

Num estudo em que foram administrados 1200mg de AVF, contendo 11,4 mg de monacolina K, nenhum paciente teve medições dos valores ALT, AST e CK superior ou igual a 3 vezes o limite superior “normal”. No entanto foi reportado um teste de função hepática anormal, um aumento de CK e um aumento da lactato desidrogenase. Todos estes efeitos foram considerados de baixa gravidade e não exigiram tratamento. Não foi reportado nenhum caso de rabdomiólise.(39)

Outro estudo, duplamente cego e controlado por placebo não registou diferença significativa na elevação da CK ou efeitos adversos relatados entre os grupos em estudo. Foi observada uma variabilidade acentuada na magnitude de resposta, semelhante à variação interindividual na resposta às estatinas, na qual os fatores genéticos, que influenciam o metabolismo das estatinas, parecem desempenhar um papel importante.(33)

Em um estudo já referido anteriormente, realizado em 142 pessoas com diagnóstico de hipercolesterolemia, com uma dose diária de 3 mg de monacolina K todos os parâmetros de segurança (creatinina, CK, ácido úrico, aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase, gama-glutamil transferase) analisados não mostraram alterações indesejáveis em resposta ao tratamento. Todos os valores estavam dentro dos intervalos de referência durante toda a duração do estudo. Nenhum evento adverso grave foi observado durante o período de intervenção de 12 semanas.(22)

Uma revisão sistemática, analisou 20 estudos com 6663 indivíduos no total, dos quais uma grande proporção foi incluída no Estudo Chinês de Prevenção Secundária Coronária (CCSPS). O CCSPS teve uma duração de 3,5 anos, enquanto todos os outros estudos, tiveram um seguimento mais curto (2 a 24 meses). Cinco estudos foram realizados na Europa e na América do Norte e 14 estudos foram realizados na China. Um estudo incluiu pacientes da América do Norte e da China. A dose de AVF variou entre 1200 mg e 4800 mg por dia, contendo entre 4,8 mg e 24 mg de monacolina K. Sete estudos relataram a incidência de transaminases hepáticas aumentadas associadas ao tratamento, três estudos relataram casos de lesão renal, enquanto, nove estudos relataram casos de sintomas musculares. No entanto, não foi observada rhabdomiólise ou miopatia, nem CK superior a dez vezes o limite superior “normal”, em nenhum dos estudos. Também não foi encontrado um aumento do risco de lesão renal e/ou hepática devido à citrinina. Na meta-análise que os autores também realizaram, relatam que não há efeito significativo do AVF no risco de anormalidades hepáticas ou renais. Aliás, o nível médio de transaminases hepáticas nos grupos de tratamento com AVF diminuiu nos 5 estudos em que foi relatado. No entanto, a maioria dos estudos não contém dados suficientes sobre segurança e a baixa incidência de reações adversas pode ser devida a uma subestimação da verdadeira incidência, devido à metodologia menos adequada de avaliação da segurança na maioria dos estudos. Além disso, a maioria dos estudos não avaliou a ocorrência de reações adversas na população em geral, pois foram excluídos idosos e várias comorbidades.(69)

As diferenças obtidas entre os vários estudos, podem estar associadas às diferenças metodológicas e ao menor rigor de alguns estudos. Pode também dever-se ao facto de alguns estudos com resultados desfavoráveis não serem publicados.(37,70)

Estes estudos, porém, apresentam algumas limitações, como a heterogeneidade das populações, dose e duração do tratamento; os resultados podem ter sido influenciados pela dieta, estilo de vida e outros fármacos; o tempo reduzido de seguimento; o tamanho da amostra; a não determinação do nível basal de CK. Desta forma, os efeitos do AVF ainda precisam de ser mais estudados, no desfecho clínico da DCV.(8,37)

É de apontar, também, os poucos estudos que demonstram os efeitos do AVF a longo prazo.(10) A maioria dos estudos abrange um período entre 4 a 24 semanas (em média 8 semanas).(10,37)

Outras das limitações reportadas refere-se ao facto de não terem sido ainda estabelecidos padrões de dosagem para o AVF. Nos estudos clínicos, as dosagens em adultos variam entre 1,2-2,4 g por dia e 0,8 g/kg/dia. Deste modo, os resultados obtidos em ensaios clínicos utilizando AVF padronizado e diferentes perfis de monacolinas, podem não ser aplicáveis a todas as preparações de AVF comercialmente disponíveis.(43) Para além disso, alguns estudos utilizaram formulações com outras substâncias ativas para além do AVF, como a Coenzima Q10, isoflavonas, probióticos e outros. Nestes estudos os resultados obtidos, é o resultado da formulação como um todo, mas não se sabe se a combinação das diferentes substâncias tiveram um efeito aditivo, sinérgico ou mesmo antagónico nos níveis de colesterol.(33)

Um efeito antilipidémico, clinicamente relevante (até 20% de redução) é observado com preparações de AVF que fornecem uma dose diária entre 2,5 mg e 10 mg de monacolina K.(5) A Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos considera que uma dose diária de 10 mg de monacolina K a partir do AVF contribui para a manutenção de um nível normal de c-LDL.(71) Um ensaio com uma dose diária de 10,0 a 12,8 mg de monacolina K sugeriu uma redução constante do c-LDL de 20% durante um período de 4,5 anos. No entanto, mais

estudos a longo prazo são necessários para confirmar estes resultados e avaliar a tolerabilidade a longo prazo dos suplementos de AVF com baixas e altas doses de monacolina K.(64)

Num estudo em que se avaliaram 12 preparações de AVF, disponíveis no mercado, a quantidade total de monacolina K variou entre 0,31 e 11,15 mg por cápsula. Assim, um problema significativo, nestas preparações é a inexistência de padronização e variabilidade entre os produtos comercializados, pois não existe regulamentação da sua produção e comercialização.(10) Desta forma, não é possível comparar formulações, e as informações rotuladas podem diferir do conteúdo real.(33) É por isso, necessária uma maior regulamentação da sua produção e comercialização.(10)

Deste modo, são ainda necessários mais estudos de longa duração, planeados com rigor e metodologia adequada, e em populações maiores,(10,39) de forma a apurar o impacto do AVF em termos de morbimortalidade, efeitos adversos e que demonstrem o seu benefício e segurança, antes que o AVF possa ser recomendado no tratamento da hipercolesterolemia primária,(10) especialmente como alternativa às estatinas. Para além disso, mais estudos sobre o AVF em doentes com DCV, DM e outras doenças combinadas com dislipidemia também são necessários.(8,20)

É também necessário investigar em estudos futuros, o custo-efetividade das preparações com AVF e o impacto na adesão à terapêutica e nos resultados clínicos.(37,62)

A Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos (EFSA) forneceu em 2011 um parecer científico sobre as alegações de saúde relacionadas com o monacolina K presente no AVF. A EFSA considera que, enquanto o AVF não é suficientemente caracterizado em relação ao efeito alegado, o seu constituinte, monacolina K, é suficientemente caracterizado. A EFSA assume que o efeito alegado do AVF se refere à manutenção de concentrações normais de c-LDL no sangue, e considera que a manutenção destas é um efeito fisiológico benéfico. O parecer baseou-se em dois estudos de intervenção humana de dupla ocultação, controlados por placebo, que demonstraram uma redução

significativa nas concentrações de CT e c-LDL nos grupos de tratamento com AVF em comparação com os grupos de placebo, com uma dose diária de cerca de 10 mg de monacolina K. Um dos estudos foi realizado em 88 indivíduos com hipercolesterolemia que receberam AVF em cápsulas diariamente durante 12 semanas. A preparação de AVF continha 0,3% de monacolina K correspondente a uma dose diária de 7,5 mg. Um total de 83 indivíduos completou o estudo e foram observadas diferenças significativas entre os grupos nas semanas 8 e 12 para as concentrações de c-LDL e CT. Na semana 12, as concentrações médias de c-LDL no grupo de tratamento foram reduzidas em 22% desde o início, em comparação com uma redução de 3% no grupo placebo. A concentração média de CT foi reduzida em 16% no grupo de tratamento em comparação com 2% no grupo placebo. O outro estudo foi realizado em 79 indivíduos com hipercolesterolemia e durante o estudo (8 semanas) receberam AVF diariamente. A preparação de AVF continha 0,95% de monacolina K correspondente a uma dose diária de 11,4 mg. Um total de 75 participantes completou o estudo. Na semana oito, uma redução significativamente maior nas concentrações de c-LDL foi observada no grupo de tratamento em comparação com o grupo placebo (26,3% vs 1,4%). A redução nas concentrações de CT também foi significativamente maior no grupo de tratamento do que no grupo placebo (20,4% vs 0,4%). Como o efeito da monacolina K pura nas concentrações de c-LDL está bem estabelecido e o mecanismo pelo qual esta pode contribuir para o efeito reivindicado é bem conhecido, a EFSA conclui que uma relação de causa e efeito foi estabelecida entre o consumo de monacolina K do AVF e a manutenção das concentrações normais de c-LDL no sangue. O parecer da EFSA não constitui e não deve ser interpretado como uma autorização para a comercialização do AVF para uso medicinal, uma avaliação positiva da sua segurança, nem uma decisão sobre se o AVF é classificado como alimento ou medicamento.(71) A determinação precisa da monacolina K em produtos de AVF seria necessária para o controlo regulatório.(68,71) Desta forma, ainda é inconclusivo, se estas preparações de AVF devem ser utilizadas como medicamentos ou suplementos alimentares. No entanto, nos EUA, o FDA reconhece estes suplementos como medicamentos se estes apresentarem uma quantidade padronizada de

monacolina K.(8) Na China, a Administração de Alimentos e Medicamentos, aprova o AVF como um medicamento fitoterápico para dislipidemia.(67)

O Instituto Federal Alemão de Medicamentos e Dispositivos Médicos alertou para o uso de AVF, pois os requisitos da regulamentação europeia de segurança alimentar para os suplementos alimentares, estabeleceu que produtos que contenham monacolina K em concentrações mais elevadas que 5 mg devem ser considerados medicamentos devido aos dados científicos existentes que suportam um efeito farmacológico nesta dose. Este regulamento difere do parecer da EFSA.(72)

Recentemente, o Conselho Superior de Saúde da Bélgica informou que a quantidade exata de monacolina K no AVF é altamente variável, variando entre 3 a 30 mg, dependendo da marca, representando por isso um risco à saúde devido à falta de informações adequadas aos doentes. Este relatório confirma a opinião da Autoridade Francesa de Segurança Alimentar, Ambiente e Trabalho, que parece sugerir que os produtos com AVF devem ser considerados com cautela devido à possível variabilidade do conteúdo de monacolina K. A possível contaminação com o metabolito tóxico citrinina gera um cenário adicional discutível em que a inconsistência da dose e questões de segurança sugerem cautela contra o uso e a necessidade de regulamentação compartilhada para garantir a segurança, o conteúdo e a eficácia relacionada com a dose. O estabelecimento de um marco regulatório ajudaria a evitar esse cenário.(72)

As Guidelines desenvolvidas pela Sociedade Europeia de Cardiologia e a Sociedade Europeia da Aterosclerose, com a contribuição da Associação Europeia para Prevenção e Reabilitação Cardiovascular, consideram que os suplementos alimentares com extratos purificados de AVF apresentam um nível de evidência A (dados derivados de múltiplos ensaios clínicos randomizados ou meta-análises) no impacto nos níveis lipídicos. O AVF pode, por isso, ser considerado em indivíduos com concentrações plasmáticas de colesterol elevadas, que não se qualificam para o tratamento com estatinas, tendo em vista o seu risco cardiovascular global. No entanto, é referida a ausência de ensaios com duração suficiente para serem relevantes para a

história natural da dislipidemia e da DCV e que a segurança a longo prazo do consumo regular desses produtos não está totalmente documentada.(5)

Deste modo, os médicos devem aconselhar os seus doentes sobre produtos específicos que contenham formulações adequadas e que tenham sido estudados de acordo com os padrões atuais de pesquisa. Se estas precauções forem tidas em conta, estes produtos podem ser uma alternativa às estatinas.(33) O AVF pode então, ser sugerido como alternativa farmacológica eficaz e relativamente segura no tratamento da hipercolesterolemia, em casos seleccionados, nomeadamente na hipercolesterolemia primária em doentes com reduzido a moderado risco cardiovascular, em adição à modificação do estilo de vida, e que se recusem a tomar fármacos antidislipidémicos clássicos, ou em doentes intolerantes às estatinas.(5,8,10) Pode também ser utilizado na prevenção primária e secundária das DCV.(8,20)

### **3.4. O Arroz Vermelho Fermentado no Mercado Nacional**

No mercado nacional existem várias formulações contendo AVF, comercializadas como suplementos alimentares aconselhados no tratamento da hipercolesterolemia, não sendo regulamentados pela Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED).(10) A regulamentação destes produtos, em Portugal, encontra-se sob a alçada da Direcção-Geral de Alimentação e Veterinária. Estes produtos, aquando da sua comercialização, não necessitam de apresentar doses padronizadas, e por isso, nem todas os produtos que contêm AVF apresentam a mesma quantidade de monacolina K.(54)

Segundo a lista consolidada dos suplementos alimentares notificados à Direcção-Geral de Alimentação e Veterinária no âmbito do Decreto-Lei nº 118/2015 entre 1 de Outubro de 2015 e 31 de Dezembro de 2016, estão disponíveis em Portugal cinco suplementos que contêm na sua composição AVF (Bioactivo® Arroz Vermelho, Arkosterol®, Phytotabs Colesterol®, Biokygen Monacolina K® e Colester-Oil Duo®).(73) No entanto estão também disponíveis

no mercado os suplementos Armolipid Plus<sup>®</sup>, Arterin<sup>®</sup>, Colestabil LRA<sup>®</sup>, Gold Nutrition Clinical<sup>®</sup> Red Yeast Rice, LipoColesterol<sup>®</sup> e Arkocápsulas<sup>®</sup> Levedura de Arroz Vermelho.

No quadro 3.1 é apresentada a composição destes suplementos e a respetiva posologia recomendada pelos mesmos.

**Quadro 3.1** – Composição e posologia recomendada dos suplementos alimentares disponíveis no mercado nacional que tem na sua composição AVF.

Suplemento Alimentar	Composição	Posologia Recomendada
<b>Bioactivo<sup>®</sup> Arroz Vermelho</b>	<i>Monascus purpureus</i> : 315 mg contendo 10 mg Monacolina K	1 comprimido ao jantar
<b>Arkosterol<sup>®</sup></b>	<i>Monascus purpureus Went</i> : 271 mg contendo 5 mg Monacolina K  Policosanol: 7 mg	2 cápsulas ao jantar
<b>Phytotabs Colesterol<sup>®</sup></b>	Monacolina K: 5 mg  Óleo de peixe: 275 mg - EPA (ácido eicosapentaenóico): 77 mg - DHA (ácido docosahexaenóico): 52,25 mg	1 cápsula 2 vezes por dia
<b>Biokygen Monacolina K<sup>®</sup></b>	<i>Monascus purpureus</i> : 333,33 mg contendo 10 mg Monacolina K  Gama-orizanol: 100 mg  Policosanol: 10 mg  Crómio: 40 µg	1 cápsula por dia

**Quadro 3.1** – Composição e posologia recomendada dos suplementos alimentares disponíveis no mercado nacional que tem na sua composição AVF (continuação).

Suplemento Alimentar	Composição	Posologia Recomendada
<b>Colester-Oil Duo®</b>	<p><i>Monascus purpureus</i>: 334 mg Contendo 10 mg monacolina K</p> <p>EPA: 300 mg</p> <p>DHA: 190 mg</p> <p>Vitamina B12: 3 µg</p> <p>Vitamina B6: 1,4 mg</p> <p>Vitamina B9: 0,2 mg</p> <p>Vitamina B2: 1,4 mg</p>	1 cápsula de Ômega 3 ao almoço e 1 cápsula de AVF ao jantar
<b>Armolid Plus®</b>	<p><i>Monascus purpureus</i>: 200 mg Contendo 3 mg monacolina K</p> <p>Policosanol: 10 mg</p> <p>Coenzima Q10: 10 mg</p> <p><i>Berberis aristata</i>: 588 mg</p> <p><i>Haematococcus pluvialis</i>: 20 mg</p> <p>Vitamina B9: 200 µg</p> <p>Astaxantina: 0,5 mg</p>	1 comprimido por dia
<b>Arterin®</b>	<p><i>Monascus purpureus</i>: 335 mg Contendo 10 mg monacolina K</p>	1 comprimido à noite

**Quadro 3.1** – Composição e posologia recomendada dos suplementos alimentares disponíveis no mercado nacional que tem na sua composição AVF (continuação).

Suplemento Alimentar	Composição	Posologia Recomendada
<b>Colestabil LRA®</b>	<p><i>Monascus purpureus</i>: 375 mg Contendo 15 mg monacolina K</p> <p>Coenzima Q10: 15 mg</p> <p>Policosanol: 10 mg</p>	1 cápsula à noite
<b>Gold Nutrition Clinical® Red Yeast Rice</b>	<p><i>Monascus purpureus</i>: 700 mg Contendo 11 mg monacolina K</p> <p>Coenzima Q10: 20 mg</p>	1 cápsula ao almoço e 1 cápsula ao jantar
<b>LipoColesterol®</b>	<p><i>Monascus purpureus</i>: 330 mg (min. 3% Monacolina K)</p> <p>Coenzima Q10: 30 mg</p> <p>DHA + EPA: 21 mg</p> <p>Policosanol: 10 mg</p> <p>Crómio: 40 µg</p> <p>Vitamina E: 12 mg</p> <p>Vitamina B6: 1,4 mg</p> <p>Vitamina B9: 200 µg</p> <p>Vitamina B12: 2,5 µg</p>	1 comprimido por dia
<b>Arkocápsulas® Levedura de Arroz Vermelho</b>	<p><i>Monascus purpureus Went</i> Contendo 10 mg monacolina K</p>	2 cápsulas ao jantar

## 4. Conclusão

O farmacêutico é um profissional de saúde que atua na primeira linha dos cuidados de saúde primários e que exerce, portanto, um papel fundamental no aconselhamento, encaminhamento e acompanhamento terapêutico. A farmácia comunitária portuguesa apresenta uma extensa distribuição geográfica e garante o acesso aos cuidados de saúde a todos os cidadãos, e é por isso o primeiro local a que os portugueses recorrem em questões de saúde. Em muitas localidades, as farmácias são a única estrutura de saúde disponível capaz de prestar cuidados de proximidade, sendo nestes locais o farmacêutico o único profissional capaz de evitar deslocações desnecessárias a outros serviços de saúde perante transtornos de saúde menor. O papel do farmacêutico na área da Saúde Pública tem vindo a revelar-se determinante nos últimos anos. O farmacêutico tem uma posição privilegiada para poder contribuir em áreas como a identificação de pessoas em risco, gestão da terapêutica, deteção precoce de diversas doenças, promoção de estilos de vida mais saudáveis e promoção do benefício das terapêuticas recomendadas, reduzindo o risco de complicações a longo prazo e aumentando a qualidade de vida. Para além disso, o farmacêutico é altamente competente em farmacoterapia, sendo determinante o seu papel na promoção do uso responsável do medicamento. Desta forma este profissional é responsável pela identificação, resolução ou prevenção de problemas relacionados com medicamentos, normalmente direcionada para utentes com patologias crónicas como a hipercolesterolemia.

Deste modo, o farmacêutico tem o dever de aconselhar os seus utentes sobre produtos específicos que contenham formulações adequadas, de qualidade e que apresentem quantidades padronizadas de monacolina K. Assim, o farmacêutico, tendo em conta as evidências atuais que demonstram os efeitos benéficos a curto prazo do AVF, poderá aconselhar o AVF na prevenção primária das doenças cardiovasculares em utentes com reduzido a moderado risco cardiovascular, em adição à modificação do estilo de vida, em utentes que se recusem tomar fármacos antilipídémicos clássicos e poderá também

ponderar o aconselhamento do AVF em utentes intolerantes às estatinas e que pretendem abandonar o tratamento mas que não queiram dirigir-se ao médico.

Tendo em conta os estudos observados e o objetivo proposto por esta monografia, podemos concluir, que atualmente, a hipótese de o AVF ser uma hipótese válida no tratamento da hipercolesterolemia primária especialmente em substituição das estatinas ou outros fármacos antilipídicos, é improvável. O AVF não é participado pelo Serviço Nacional de Saúde, pelo que o impacto económico para o doente é potencialmente superior à utilização de um fármaco antilipídico. Para além disso, a completa inibição da produção de citrulina ainda não é possível, sendo a sua redução muitas vezes acompanhada de alterações no conteúdo de monacolina K. Também, ainda são necessários mais estudos a longo prazo e em populações maiores, de forma a apurar o impacto do AVF em termos de morbimortalidade e efeitos adversos. No entanto, apesar de o AVF ainda não poder ser aconselhado no tratamento da hipercolesterolemia primária, pode ser uma alternativa razoável em casos seletivos, como os casos de intolerância às estatinas, ou como terapia complementar. A grande vantagem do AVF em relação às estatinas, é que apesar de potencialmente apresentarem os mesmos efeitos adversos, os estudos têm apresentado uma incidência muito inferior de efeitos adversos comparando com as estatinas. Torna-se também importante, a revisão da legislação atual sobre este suplemento alimentar, com o objetivo de regulamentar a comercialização, assim como a padronização e quantificação dos seus componentes, de modo a controlar a sua qualidade. Só assim é possível aumentar a confiança dos seus consumidores e profissionais de saúde, e protegê-los contra o uso de suplementos alimentares pouco eficazes e sem custo-benefício.

Por outro lado, o AVF tem demonstrado possuir outras propriedades para além da ação antilipídica. Destacam-se os potenciais mecanismos imunomoduladores, que devem ser extensamente investigados.

## 5. Referências Bibliográficas

1. WHO - World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2018 [cited 2018 Feb 10]. Available from: [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/en/](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/)
2. Espinheira MC, Vasconcelos C, Medeiros AM, Alves AC, Bourbon M, Guerra A. Hipercolesterolemia - Uma patologia com expressão desde a idade pediátrica. *Rev Port Cardiol*. 2013 [cited 2017 Nov 1];32(5):379–86. doi:10.1016/j.repc.2012.09.008.
3. Perdigão C, Duarte JS, Santos A. Prevalência e caracterização da Hipercolesterolemia em Portugal. Estudo HIPÓCRATES. *Rev Factores Risco* [Internet]. 2010 [cited 2018 Mar 30];17:12–19. Available from: <http://www.spc.pt/DL/RFR/artigos/250.pdf>
4. Bourbon M, Miranda N, Vicente AM, Rato Q. Sabe como Prevenir? - Doenças Cardiovasculares. *Inst Nac saúde Doutor Ricardo Jorge* [Internet]. 2016 [cited 2018 Mar 30];3,24. Available from: <http://www2.portaldasaude.pt/NR/rdonlyres/E729E9EE-A547-4429-8696-7DF0D79643A7/0/DoencasCardiovasculares.pdf>
5. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016 [cited 2017 Nov 1];37(39):2999–3058. doi:10.1093/eurheartj/ehw272.
6. Figueiredo I V., Caramona M, Fernandez-Llimos F, Castel-Branco M. Resultados de serviços farmacêuticos centrados no doente implementados em Portugal. *Acta Farm Port* [Internet]. 2014 [cited 2018 Abr 30];3(1):15–22. Available from: <http://actafarmaceuticaportuguesa.com/index.php/afp/article/view/38>
7. Fundação Portuguesa de Cardiologia. Factores de Risco [Internet]. Lisboa: Fundação Portuguesa de Cardiologia; 2017 [cited 2018 Jan 20].

Available from: <http://www.fpcardiologia.pt/saude-do-coracao/factores-de-risco/>

8. Li Y, Jiang L, Jia Z, Xin W, Yang S, Yang Q, et al. A meta-analysis of red yeast rice: An effective and relatively safe alternative approach for dyslipidemia. *PLoS One*. 2014 [cited 2018 Mar 31];9(6): e98611. doi:10.1371/journal.pone.0098611
9. INFAMED I.P. *Prontuário Terapêutico Online* [Internet]. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. 2016 [cited 2018 Feb 1]. Available from: <http://app10.infarmed.pt/prontuario/frameprimeiracapitulos.html>
10. Borges C, China S, Carrapa S, Teixeira V. Levedura vermelha do arroz e berberina no tratamento da dislipidemia: qual a evidência? *Rev Port Med Geral e Fam* [Internet]. 2016 [cited 2018 Jun 2];32(1):38–46. Available from: [http://www.scielo.gpeari.mctes.pt/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2182-51732016000100006&lang=pt%5Cnhttp://www.scielo.mec.pt/pdf/rpmgf/v32n1/v32n1a06.pdf](http://www.scielo.gpeari.mctes.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2182-51732016000100006&lang=pt%5Cnhttp://www.scielo.mec.pt/pdf/rpmgf/v32n1/v32n1a06.pdf)
11. Bunnoy A, Saenphet K, Lumyong S, Saenphet S, Chomdej S. *Monascus purpureus*-fermented Thai glutinous rice reduces blood and hepatic cholesterol and hepatic steatosis concentrations in diet-induced hypercholesterolemic rats. *BMC Complement Altern Med*. 2015 [cited 2018 Jun 2];15:88. doi:10.1186/s12906-015-0624-5
12. Bourbon M, Rato Q. Portuguese Familial Hypercholesterolemia Study: presentation of the study and preliminary results. *Rev Port Cardiol* [Internet]. 2006 Nov [cited 2018 Jun 2];25(11):999–1013. Available from: <http://www.spc.pt/DL/RPC/artigos/771.pdf>
13. Furtado C, Oliveira R. *Estatinas 2000-2013*. Lisboa: INFARMED; 2014. Available from: [http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Rel\\_estatinas\\_102014.p](http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Rel_estatinas_102014.p)

df/f89db5dd-a959-4cc6-a3f4-217027c4a0fd

14. Carrageta M. Tudo o que deve saber sobre o Colesterol. Fundação Portuguesa de Cardiologia, editor. Clube Rei Coração [Internet]. Lisboa; 2008;10. Available from: <http://www.fpcardiologia.pt/wp-content/uploads/2013/08/Brochura-CRC-Colesterol-N%C2%BA-10-Final.pdf>
15. Campos LS. Entender a Bioquímica. 5<sup>a</sup>. Lisboa: Escolar Editora; 2009.
16. Leiria V, Carvalho I. Estatinas hipolipêmicas e novas tendências terapêuticas. Quim Nov [Internet]. 2007 [cited 2018 Jun 20];30(2):425–30. Available from: [http://quimicanova.s bq.org.br/imagebank/pdf/Vol30No2\\_425\\_32-DV05402.pdf](http://quimicanova.s bq.org.br/imagebank/pdf/Vol30No2_425_32-DV05402.pdf)
17. Ritter JM, Lewis LD, Mant TGK, Ferro A. A Textbook of Clinical Pharmacology and Therapeutics [Internet]. A textbook of clinical pharmacology and therapeutics. 2008. 476 p. Available from: <http://www.pharmaresearchlibrary.com/wp-content/uploads/2013/03/A-Textbook-of-Clinical-Pharmacology-and-Therapeutics-5th-edition.pdf>
18. Hall JE. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 12<sup>a</sup>. Philadelphia: Elsevier Ltd; 2011.
19. Associação portuguesa de hipercolesterolemia familiar. O Que é a FH [Internet]. Lisboa: Associação Portuguesa de Hipercolesterolemia Familiar; 2018 [cited 2018 Mar 30]. Available from: <http://fhportugal.pt/o-que-e-a-fh/>
20. Volp ACP, Renhe IRT, Stringueta PC. Pigmentos naturais bioativos. Aliment e Nutr Araraquara [Internet]. 2009 [cited 2018 Jan 25];20(1):157–66. Available from: <http://serv-bib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/alimentos/article/view/959/786>

21. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2459–72. doi:10.1093/eurheartj/ehx144
22. Heinz T, Schuchardt JP, Möller K, Hadji P, Hahn A. Low daily dose of 3 mg monacolin K from RYR reduces the concentration of LDL-C in a randomized, placebo-controlled intervention. *Nutr Res [Internet]*. 2016 Oct 1 [cited 2018 Jun 5];36(10):1162–70. Available from: [https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0271531716302317?\\_rdoc=1&\\_fmt=high&\\_origin=gateway&\\_docanchor=&md5=b8429449ccfc9c30159a5f9aeaa92ffb](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0271531716302317?_rdoc=1&_fmt=high&_origin=gateway&_docanchor=&md5=b8429449ccfc9c30159a5f9aeaa92ffb)
23. The Emerging Risk Factors Collaboration\*. Lipid-Related Markers and Cardiovascular Disease Prediction. *JAMA*. 2012 [cited Aug 15];307(23):2499–506. doi:10.1001/jama.2012.6571
24. Prospective Studies Collaboration, Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet [Internet]*. 2007 Dec 1 [cited 2018 Aug 1];370(9602):1829–39. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18061058>
25. Bial. Doenças cardiovasculares [Internet]. Coronado: Bial; 2014 [cited 2018 Mar 30]. Available from: [https://www.bial.com/pt/a\\_sua\\_saude.10/areas\\_terapeuticas\\_bial.13/doencas\\_cardiovasculares.21/hipercolesterolemia.a59.html](https://www.bial.com/pt/a_sua_saude.10/areas_terapeuticas_bial.13/doencas_cardiovasculares.21/hipercolesterolemia.a59.html)
26. Ajdari Z, Ebrahimpour A, Abdul Manan M, Hamid M, Mohamad R, Ariff AB. Assessment of monacolin in the fermented products using *Monascus purpureus* FTC5391. *J Biomed Biotechnol*. 2011 [cited 2018 Aug 15];2011:9. doi: 10.1155/2011/426168

27. Ren Y, Qiao W, Fu D, Han Z, Liu W, Ye W, et al. Traditional Chinese Medicine Protects against Cytokine Production as the Potential Immunosuppressive Agents in Atherosclerosis. *J Immunol Res* [Internet]. 2017 [cited 2018 Aug 16];8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29038791>
28. Lin JS. An alternative treatment of hyperlipidemia with red yeast rice: a case report. *J Med Case Rep* [Internet]. 2010 [cited 2018 Jul 20];4(1):4. Available from: <http://jmedicalcasereports.biomedcentral.com/articles/10.1186/1752-1947-4-4>
29. INFARMED I.P. Estatística do Medicamento e Produtos de Saúde 2016. Lisboa: INFARMED I.P.; 2016. Available from: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/monitorizacao-mercado/estatistica-anual/relatorios-anuais>
30. Direcção-Geral de Saúde. Norma nº019/2011: Abordagem Terapêutica nas Dislipidémias no Adulto. Lisboa: Direcção-Geral de Saúde; 2017 Mai 11. Available from: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/.../norma-n-0192011-de-28092011-png.aspx>
31. Xavier T, Izar C, Faria Neto R, Assad H, Rocha Z, Sposito C, et al. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol*. 2013 [cited Jun 16].101(4). doi: 10.5935/abc.2013S010
32. De Castro-Orós I, Solà R, Valls RM, Brea A, Mozas P, Puzo J, et al. Genetic variants of LDLR and PCSK9 associated with variations in response to antihypercholesterolemic effects of Armolipid Plus with berberine. *PLoS One*. 2016 [cited Jun 20];11(3):1–9. doi:10.1371/journal.pone.0150785
33. Verhoeven V, Lopez Hartmann M, Remmen R, Wens J, Apers S, Van Royen P. Red yeast rice lowers cholesterol in physicians - a double blind, placebo controlled randomized trial. *BMC Complement Altern Med*

- [Internet]. 2013 [cited Jul 28];13(1):178. Available from: <http://bmccomplementalalternmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/1472-6882-13-178>
34. International Pharmaceutical Federation (FIP). Use of medicines by the elderly: The role of pharmacy in promoting adherence. The Hague, International Pharmaceutical Federation; 2018. Available from: [https://fip.org/files/fip/publications/Use\\_of\\_medicines\\_by\\_the\\_elderly\\_The\\_role\\_of\\_pharmacy\\_in\\_promoting\\_adherence.pdf](https://fip.org/files/fip/publications/Use_of_medicines_by_the_elderly_The_role_of_pharmacy_in_promoting_adherence.pdf)
  35. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Farmacologia. 3ª. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1997.
  36. Laufs U, Parhofer KG. Simplified algorithm to facilitate communication of familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J*. 2015 [cited 2018 Jan 17];36(43):3004–6. doi: 10.1093/eurheartj/ehv441
  37. Liu J, Zhang J, Shi Y, Grimsgaard S, Alraek T, Fønnebø V. Chinese red yeast rice (*Monascus purpureus*) for primary hyperlipidemia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chin Med*. 2006 [cited 2018 Mar 30];1:4. doi:10.1186/1749-8546-1-4
  38. Azirak S, Engineering F. A Review on the Red Yeast Rice ( *Monascus purpureus* ). *KSU J Sci Eng [Internet]*. 2005 [cited 2018 Aug 12];8(1):10–5. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/228880508\\_A\\_review\\_on\\_the\\_red\\_yeast\\_rice\\_Monascus\\_purpureus](https://www.researchgate.net/publication/228880508_A_review_on_the_red_yeast_rice_Monascus_purpureus)
  39. Gheith O, Sheashaa H, Abdelsalam M, Shoeir Z, Sobh M. Efficacy and safety of *Monascus purpureus* Went rice in subjects with secondary hyperlipidemia. *Clin Exp Nephrol*. 2008 [cited Abr 12];12(3):189–94. doi:10.1007/s10157-008-0033-x
  40. Yeap SK, Beh BK, Kong J, Ho WY, Mohd Yusof H, Mohamad NE, et al. In vivo hypocholesterolemic effect of MARDI fermented red yeast rice water

- extract in high cholesterol diet fed mice. Evidence-based Complement Altern Med. 2014 [cited 2018 Aug 12];2014:7. doi:10.1155/2014/707829
41. Chen W, He Y, Zhou Y, Shao Y, Feng Y, Li M, et al. Edible Filamentous Fungi from the Species *Monascus*: Early Traditional Fermentations, Modern Molecular Biology, and Future Genomics. *Compr Rev Food Sci Food Saf*. 2015 [cited 2018 Jul 30];14(5):555–67. doi:10.1111/1541-4337.12145
  42. Manan MA, Mohamad R, Ariff A. *Monascus* spp.: A source of Natural Microbial Color through Fungal Biofermentation. *J Microbiol Exp [Internet]*. 2017 [cited Jun 17];5(3). Available from: <http://medcraveonline.com/JMEN/JMEN-05-00148.php>
  43. Thorne Research Inc. *Monascus purpureus* (Red Yeast Rice): Monograph. *Altern Med Ver [Internet]*. 2004 [cited 2018 Jan 28];9(2):208–10. Available from: <http://www.altmedrev.com/archive/publications/9/2/208.pdf>
  44. Barbosa RN, Leong SL, Vinnere-Pettersson O, Chen AJ, Souza-Motta CM, Frisvad JC, et al. Phylogenetic analysis of *Monascus* and new species from honey, pollen and nests of stingless bees. *Stud Mycol [Internet]*. 2017 Mar 12 [cited 2018 Jul 17];86:29–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5432663/>
  45. Pattanagul P, Pinthong R, Phianmongkhol A. Review of Angkak Production (*Monascus purpureus*). *Chiang Mai J Sci [Internet]*. 2007 [cited Aug 2];34(3):319–28. Available from: <https://pdfs.semanticscholar.org/2e66/64a3d44b4f4cb362ae894b1615907f6e2578.pdf>
  46. Bogsrud MP, Ose L, Langslet G, Ottestad I, Strøm EC, Hagve T-A, et al. HypoCol (red yeast rice) lowers plasma cholesterol – a randomized placebo controlled study. *Scand Cardiovasc J [Internet]*. 2010 [cited 2018 Feb 13];44(4):197–200. Available from:

<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/14017431003624123>

47. Shen L, Sun Z, Chu S, Cai Z, Nie P, Wu C, et al. Xuezhikang, an extract from red yeast rice, attenuates vulnerable plaque progression by suppressing endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis and inflammation. *PLoS One* [Internet]. 2017 [cited 2018 Aug 16];12(11):e0188841. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29190732>
48. Riccioni G, Gammone M, Currenti W, D'Orazio N, Riccioni G, Gammone MA, et al. Effectiveness and Safety of Dietetic Supplementation of a New Nutraceutical on Lipid Profile and Serum Inflammation Biomarkers in Hypercholesterolemic Patients. *Molecules* [Internet]. 2018 May 14 [cited 2018 Aug 16];23(5):1168. Available from: <http://www.mdpi.com/1420-3049/23/5/1168>
49. Xu R-X, Zhang Y, Guo Y-L, Ma C-Y, Yao Y-H, Li S, et al. Novel findings in relation to multiple anti-atherosclerotic effects of XueZhiKang in humans. *Chronic Dis Transl Med* [Internet]. 2018 Jun [cited 2018 Aug 16];4(2):117–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29988855>
50. Lu L, Sun X, Qin Y, Guo X. The Signaling Pathways Involved in the Antiatherosclerotic Effects Produced by Chinese Herbal Medicines. *Biomed Res Int* [Internet]. 2018 [cited 2018 Aug 16];16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30009170>
51. Marques LR, Diniz TA, Antunes BM, Rossi FE, Caperuto EC, Lira FS, et al. Reverse Cholesterol Transport: Molecular Mechanisms and the Non-medical Approach to Enhance HDL Cholesterol. *Front Physiol* [Internet]. 2018 [cited 2018 Aug 16];9:526. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29867567>
52. Ajdari Z, Abd Ghani M, Khan Ayob M, Bayat S, Mokhtar M, Abbasiliasi S, et al. Hypocholesterolemic activity of *Monascus* fermented product in the

- absence of monacolins with partial purification for functional food applications. *Sci World J.* 2014 [cited 2018 Aug 16];2014:12. doi: 10.1155/2014/252647
53. Instituto Nacional de Estatística. Estatísticas da Saúde 2015. Lisboa: Instituto Nacional de Estatística; 2017. Available from: [https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine\\_publicacoes&PUBLICACOESpub\\_boui=257779974&PUBLICACOESmodo=2&xlang=pt](https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_publicacoes&PUBLICACOESpub_boui=257779974&PUBLICACOESmodo=2&xlang=pt)
54. Silva S, Xará S. Levedura de Arroz Vermelho no Tratamento da Hipercolesterolemia. *Rev Nutricias* [Internet]. 2014 [cited 2018 Mai 29];(19):24–7. Available from: <http://www.scielo.mec.pt/pdf/nut/n19/n19a05.pdf>[http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2182-72302013000400005](http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2182-72302013000400005)
55. Heber D, Yip I, Ashley JM, Elashoff DA, Elashoff RM, Go VLW. Cholesterol-lowering effects of a proprietary Chinese red-yeast-rice dietary supplement. *Am J Clin Nutr.* 1999 [cited 2018 Fev 20];69(2):231–6. doi:10.1093/ajcn/69.2.231
56. Wang J, Lu Z, Chi J, Wang W, Su M, Kou W, et al. Multicenter clinical trial of the serum lipid-lowering effects of a *Monascus purpureus* (red yeast) rice preparation from traditional Chinese medicine. *Curr Ther Res.* 1997 [cited Mai 20];58(12):964-978. doi:10.1016/S0011-393X(97)80063-X
57. Rippe JL, Bonovich K, Colfer H, Davidson M, Dujovne C, Fried D. A multicenter, self-controlled study of cholestin in subjects with elevated cholesterol. Paper presented at: The 39th Annual Conference on Cardiovascular Disease Epidemiology and Prevention [Internet]. 1999 [cited 2018 Jul 26]. Available from: <http://px2.com.tw/poster/No7.RYR%20Cholestin%20multi%20center%20trial%20poster.pdf>
58. Cicero AFG, Fogacci F, Rosticci M, Parini A, Giovannini M, Veronesi M, et al. 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. *Nutr Metab* [Internet]. 2017 [cited 2018 Aug 13];14:61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29021813>
59. Barrios V, Escobar C, Cicero AFG, Burke D, Fasching P, Banach M, et al. A nutraceutical approach (Armolidip Plus) to reduce total and LDL cholesterol in individuals with mild to moderate dyslipidemia: Review of the clinical evidence. *Atheroscler Suppl*. 2017 [cited 2018 Aug 16];24:1–15. doi:10.1016/j.atherosclerosissup.2016.10.003
  60. Ward NC, Pang J, Ryan JDM, Watts GF. Nutraceuticals in the management of patients with statin-associated muscle symptoms, with a note on real-world experience. *Clin Cardiol*. 2018 Jan 1 [cited 2018 Aug 13];41(1):159–65. doi:10.1002/clc.22862
  61. Magno S, Ceccarini G, Pelosini C, Jaccheri R, Vitti J, Fierabracci P, et al. LDL-cholesterol lowering effect of a new dietary supplement: an open label, controlled, randomized, cross-over clinical trial in patients with mild-to-moderate hypercholesterolemia. *Lipids Health Dis* [Internet]. 2018 May 24 [cited 2018 Aug 13];17(1):124. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29793488>
  62. Kasliwal RR, Bansal M, Gupta R, Shah S, Dani S, Oomman A, et al. ESSENS dyslipidemia: A placebo-controlled, randomized study of a nutritional supplement containing red yeast rice in subjects with newly diagnosed dyslipidemia. *Nutrition* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2018 Aug 16];32(7–8):767–76. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0899900716000423>
  63. Gheith O, Sheashaa H, Sobh M, Abdelsalam M, Shoeir Z. *Monascus purpureus* Went rice in nephrotic hyperlipidemia. *Indian J Nephrol* [Internet]. 2008 Apr [cited Apr 14];18(2):58–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2813119/>

64. Lu Z, Kou W, Du B, Wu Y, Zhao S, Brusco OA, et al. Effect of Xuezhikang, an Extract From Red Yeast Chinese Rice, on Coronary Events in a Chinese Population With Previous Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* [Internet]. 2008 Jun 15 [cited 2018 Aug 7];101(12):1689–93. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002914908003536>
65. Chen HS, Neher J, Safranek S. Clinical inquiries: Is red-yeast rice a safe and effective alternative to statins? *J Fam Pract* [Internet]. 2015 [cited 2018 Aug 17];64(2):1–3. Available from: <https://mospace.umsystem.edu/xmlui/bitstream/handle/10355/45078/RedYeastRiceStatins.pdf;sequence=1>
66. Adorni MP, Ferri N, Marchianò S, Trimarco V, Rozza F, Izzo R, et al. Effect of a novel nutraceutical combination on serum lipoprotein functional profile and circulating PCSK9. *Ther Clin Risk Manag* [Internet]. 2017 [cited 2018 Aug 13];13:1555–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29270015>
67. Xue Y, Tao L, Wu S, Wang G, Qian L, Li J, et al. Red yeast rice induces less muscle fatigue symptom than simvastatin in dyslipidemic patients: a single center randomized pilot trial. *BMC Cardiovasc Disord* [Internet]. 2017 [cited 2018 Jun 18];17(1):127. Available from: <http://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12872-017-0560-z>
68. Lachenmeier DW, Monakhova YB, Kuballa T, Löbell-Behrends S, Maixner S, Kohl-Himmelseher M, et al. NMR evaluation of total statin content and HMG-CoA reductase inhibition in red yeast rice (*Monascus* spp.) food supplements. *Chin Med* [Internet]. 2012 [cited 2018 Mar 21];7(1):8. Available from: <http://cmjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1749-8546-7-8>
69. Gerards MC, Terlouw RJ, Yu H, Koks CHW, Gerdes VEA. Traditional Chinese lipid-lowering agent red yeast rice results in significant LDL

- reduction but safety is uncertain - A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2015 [cited 2018 Mar 21];240(2):415–23. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.004
70. Pereira MG, Galvão TF. Heterogeneidade e viés de publicação em revisões sistemáticas. *Epidemiol e Serviços Saúde* [Internet]. 2014 [cited 2018 Jul 30];23(4):775–8. Available from: [http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1679-49742014000400021&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742014000400021&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
71. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to monacolin K from red yeast rice and maintenance of normal blood LDL-cholesterol concentrations (ID 1648, 1700) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA J* [Internet]. 2011 [cited Jun10];9(7):2304. Available from: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2011.2304>
72. Santini A, Cammarata SM, Capone G, Ianaro A, Tenore GC, Pani L, et al. Nutraceuticals: opening the debate for a regulatory framework. *Br J Clin Pharmacol*. 2018 [cited 2018 Aug 18];84(4):659–72. doi:10.1111/bcp.13496
73. DGAV - Direcção-Geral de Veterinária. Suplementos Alimentares notificados\* à DGAV no âmbito do Decreto-Lei N.º 118/2015 a partir de 1 de Outubro de 2015 até 31 de Dezembro de 2016 DSNA/DAH [Internet]. Lisboa; 2009 [updated 2017 Jan 10; cited 2018 Aug 7]. Available from: <https://www.dgv.min-agricultura.pt/portal/page/portal/DGV/genericos?generico=21112782&cbo ui=21112782>