



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

Ciências da Saúde

Estatinas e Fitoterapia em Dislipidémias: Efeitos Secundários e Interacções Medicamentosas

Catarina Teixeira Ferreira

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em:

Ciências Farmacêuticas
(Ciclo de Estudos Integrado)

Orientador: Prof. Doutor Samuel Martins Silvestre

Covilhã, Outubro de 2011

Agradecimentos

Ao meu orientador, sem o seu apoio, aconselhamento e disponibilidade não seria possível a realização deste trabalho.

A todas as pessoas que de uma forma ou de outra contribuíram para tornar este trabalho melhor, em especial à Prof. Doutora Luíza Granadeiro, ao Dr. Carlos Tavares, à Dra. Isabel Coelho e ao Dr. Miguel Freitas.

Aos meus pais, os meus verdadeiros heróis, que sempre estiveram presentes e nunca me deixaram desistir.

À minha irmã, apesar de longe fisicamente, está sempre por perto.

Aos meus avós, em especial ao meu avô Mário, sei que nunca deixaram de acreditar em mim.

Ao Pedro, pela paciência, pelo apoio, pela motivação, pela força, por estar sempre ao meu lado.

Às minhas meninas, amigas que ajudaram a construir a pessoa que sou hoje e da qual me orgulho.

Aos colegas de curso e verdadeiros amigos, nunca esquecerei estes anos nem estas pessoas que foram indispensáveis para mim neste percurso.

Resumo

Introdução: As Doenças Cardiovasculares (DCV) têm cada vez mais impacto na mortalidade e morbidade mundiais. Sendo a dislipidemia um dos principais factores de risco para o surgimento ou agravamento das mesmas, torna-se importante actuar na prevenção ou na implementação de uma farmacoterapia eficaz e segura. As estatinas são o grupo de fármacos considerado como primeira linha no que diz respeito ao tratamento farmacológico da dislipidemia, pela sua grande capacidade de reduzir os níveis de colesterol total e colesterol LDL. Embora sejam muito eficazes, há pessoas que não as toleram e não aderem à terapêutica, permanecendo ainda dúvidas acerca dos efeitos das estatinas no organismo. A fitoterapia tem surgido actualmente como opção às terapias convencionais. Apesar do interesse actual, a fitoterapia tem a desvantagem de, em muitos casos, não haver evidência científica de eficácia e segurança dos produtos, não sendo o controlo de qualidade assegurado pelos mesmos padrões dos fármacos obtidos por síntese química. Ao nível da dislipidemia, várias são as plantas utilizadas na hipercolesterolemia, como é o caso do alho, alcachofra, farelo de aveia, extracto fosfolipídico de soja, goma-de-guar, arroz fermentado vermelho e policosanol.

Objectivo: Este estudo tem como principais objectivos avaliar a utilização das estatinas, nomeadamente a adesão à terapêutica, a presença de efeitos secundários, interacções e limitações e analisar o uso de fitoterápicos concomitantemente com estatinas, investigando potenciais interacções.

Métodos: A população-alvo deste estudo é constituída por 100 utentes da farmácia comunitária que utilizam uma estatina. A recolha de dados foi feita através de um inquérito realizado entre Março de 2011 e Maio de 2011 e a sua análise estatística foi efectuada através do software SPSS. Para testar relações entre as variáveis utilizou-se o teste do Qui-quadrado, considerando um nível de significância de 5% e calculando-se o *Odds Ratio* para medir essa associação.

Resultados: 13% da amostra populacional não adere à terapêutica, na medida em que não cumpre a posologia recomendada pelo médico. Dos 100 indivíduos inquiridos, 22 referiram efeitos secundários, dos quais a dor muscular foi a mais citada, seguida pela azia, flatulência e espasmos. 7% da população revelou recorrer aos produtos naturais e nenhuma das pessoas informou o médico dessa utilização. Verificou-se existir uma relação entre a não adesão à terapêutica e a existência de efeitos secundários, assim como entre a presença de efeitos secundários e a toma de fitoterápicos.

Conclusões: Conclui-se que é necessário continuar a investigar os efeitos das estatinas e o seu potencial de interacção, não só com fármacos sintéticos ou semi-sintéticos mas também com plantas que possam ser utilizadas na dislipidemia. É de notar que o uso concomitante de fitoterápicos e estatinas pode dar origem a efeitos secundários. O farmacêutico pode ter um papel essencial no que diz respeito à promoção da adesão à terapêutica e na detecção de potenciais interacções estatina-fitoterápico.

Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares, dislipidemia, estatinas, fitoterapia, efeitos secundários, interacções medicamentosas

Abstract

Introduction: Cardiovascular Diseases (CD) have a great impact on mortality and morbidity worldwide. Being one of the major risk factors for the emergence or worsening of CD, it is important to prevent or to implement an effective and safe pharmacotherapy in the treatment of dyslipidaemia. Statins are the first line drugs with respect to the pharmacological treatment of dyslipidaemia, due to its great ability to reduce the levels of total cholesterol and LDL cholesterol. Although very effective, there are people who do not tolerate statins or do not adhere to therapy, remaining doubts about the effects of statins in the human body. The phytotherapy has emerged as an option to conventional therapies. Despite the current interest, phytotherapy has the disadvantage that in many cases, there is no scientific evidence of efficacy and safety of products, the quality control is not ensured by the same standards of drugs obtained by chemical synthesis. There are several plants used in hypercholesterolaemia, such as garlic, artichoke, oat bran, soybean phospholipid extract, guar gum, red yeast rice and policosanol.

Goal: These study's main goals are to evaluate the use of statins, including adherence to therapy, the presence of side effects, interactions and analyze the use of phytotherapy concomitantly with statins, investigating potential interactions.

Methods: The target population for this study consists of 100 users of community pharmacies that were taking a statin. Data collection was done through a survey conducted between March 2011 and May 2011, the statistical analysis was performed using the SPSS program. To test relationships between variables we used the Chi-square test, considering a significance level of 5% and calculating the *Odds Ratio* to measure the associations.

Results: 13% of the sample population does not adhere to therapy, as people does not follow the correct posology. Of the 100 individuals surveyed, 22 reported side effects, muscle pain was the most cited, followed by heartburn, bloating and cramping. 7% of the population revealed the use of natural products and none of them informed the doctor of such use. There was found a relationship between the non-compliance and the presence of side effects, as well as between the presence of side effects and the use of natural products.

Conclusions: It was concluded that it is necessary to further investigate the effects of statins and potential for interactions, not only with synthetic or semi-synthetic drugs but also with plants possibly used in dyslipidaemia. It is interesting to note that the concomitant use of herbal medicines and statins may lead to side effects. The pharmacist has an essential role with regard to the promotion of adherence to therapy and in detecting possible drug-herbal interactions.

Keywords

Cardiovascular Diseases, dyslipidaemia, statins, phytotherapy, side effects, drug interactions

Índice

Agradecimentos	i
Resumo	iii
Abstract	v
Índice	vii
Lista de Figuras	x
Lista de Tabelas	xii
Lista de Acrónimos	xiv
1. Introdução	1
1.1. Doenças Cardiovasculares	1
1.1.1. O que são DCV	1
1.1.2. Epidemiologia das DCV	1
1.1.3. Factores de risco cardiovascular	2
1.2. Dislipidémia	4
1.2.1. Definição e relevância	4
1.2.2. Biossíntese e função do colesterol no organismo humano	4
1.2.3. Lipoproteínas: estrutura e classificação	5
1.2.4. Classificação das dislipidémias	7
1.2.5. Avaliação laboratorial e valores recomendados para o perfil lipídico	8
1.3. Tratamento Antidislipidémico	10
1.3.1. Tratamento não farmacológico	10
1.3.2. Tratamento farmacológico	11
1.3.2.1. Inibidores da HMG-CoA redutase: estatinas	11
1.3.2.1.1. Mecanismo de acção	12
1.3.2.1.2. Efeitos adversos	13
1.3.2.1.3. Interações medicamentosas	14
1.3.2.2. Fibratos	16
1.3.2.3. Ezetimibe	17
1.3.2.4. Niacina	17
1.3.2.5. Resinas permutadoras de iões	18
1.4. Fitoterapia	19
1.4.1. Definição e evolução da fitoterapia	19
1.4.2. Controlo de qualidade e validação dos produtos fitoterápicos	20
1.4.3. Entidades reguladoras	20
1.4.4. Plantas com acção a nível da aterosclerose	21
1.4.4.1. Alho	22
	vii

1.4.4.2.	Extracto fosfolipídico de soja	24
1.4.4.3.	Farelo de aveia	25
1.4.4.4.	Goma-de-guar	25
1.4.4.5.	Arroz fermentado vermelho (Red yeast rice)	26
1.4.4.6.	Alcachofra	27
1.4.4.7.	Policosanol	27
2.	Objectivos	30
3.	Material e Métodos	32
3.1.	Tipo de estudo e selecção da população a estudar	32
3.2.	Recolha de dados	32
3.3.	Análise dos dados	33
4.	Resultados	35
4.1.	Análise estatística descritiva	35
4.2.	Análise estatística inferencial	43
5.	Discussão	48
6.	Conclusão	55
7.	Bibliografia	57
8.	Anexos	69
8.1.	Anexo I - Inquérito	69

Lista de Figuras

Figura 1: Síntese endógena do colesterol.	5
Figura 2: Representação de uma lipoproteína.	6
Figura 3: Principais constituintes activos do alho.	22
Figura 4: Esquema representativo da metabolização das aliinas pela aliinase.	23
Figura 5: Esquema que representa a amostra populacional utilizada no presente estudo.	32
Figura 6: Distribuição da amostra populacional relativamente ao sexo.	35
Figura 7: Distribuição de idades na amostra populacional.	36
Figura 8: Distribuição das patologias existentes na amostra, concomitantemente com a dislipidémia.	36
Figura 9: Representação do número de fármacos utilizado pela amostra populacional, para além da estatina.	37
Figura 10: Representação da utilização de estatinas na amostra populacional.	38
Figura 11: Representação da utilização de estatinas no Grupo I.	38
Figura 12: Representação da utilização de estatinas no Grupo II.	39
Figura 13: Percentagem de indivíduos que cumprem ou não a posologia prescrita pelo médico para a estatina.	39
Figura 14: Percentagem de indivíduos que mencionam efeitos secundários após a toma da estatina.	40
Figura 15: Percentagem de indivíduos que referem efeitos secundários no Grupo I e no Grupo II.	40
Figura 16: Distribuição dos efeitos secundários mencionados pela amostra populacional.	41

Lista de Tabelas

Tabela 1: Factores de risco cardiovascular não lipídicos modificáveis e não modificáveis.	3
Tabela 2: Classificação das dislipidémias primárias.	7
Tabela 3: Valores recomendados para o perfil lipídico.	9
Tabela 4: Características farmacocinéticas das várias estatinas.	12
Tabela 5: Possíveis interacções de cada estatina com fármacos co-administrados.	16
Tabela 6: Fármacos mais utilizados pela população amostral para além da estatina.	37
Tabela 7: Número de fármacos utilizados para além da estatina pelos indivíduos que referiram efeitos secundários.	41
Tabela 8: Número de indivíduos que tomam fitoterápicos e os respectivos produtos utilizados.	42
Tabela 9: Número de indivíduos que referem efeitos secundários vs estatina que utilizam e respectivo teste do Qui-quadrado.	43
Tabela 10: Número de indivíduos que referem efeitos secundários vs adesão ou não à terapêutica e respectivo teste do Qui-quadrado.	44
Tabela 11: Número de indivíduos que referem efeitos secundários vs utilização ou não de fitoterapia e respectivo teste do Qui-quadrado.	45
Tabela 12: Valores de p obtidos no Teste do Qui-quadrado realizado para as respectivas variáveis independentes e dependentes.	46

Lista de Acrónimos

Acetil-CoA	Acetil-coenzima A
AIT	Acidente isquémico transitório
AVC	Acidente vascular cerebral
CEFAR	Centro de Estudos e Avaliação em Saúde
CPK	Creatinafosfocinase
CT	Colesterol total
DCV	Doenças Cardiovasculares
EMA	Agência Europeia de Validação do Medicamento
HDL	Lipoproteína de elevada densidade
HMG-CoA	3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A
INFARMED	Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento
INR	Índice internacional normalizado
IPP	Pirofosfato de isopentenilo
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LRC	Lipid research clinics
MRFIT	Multiple risk factor intervention trial
PAI-1	Inibidor do activador do plasminogénio
PCR	Proteína-C reactiva
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TG	Triglicéridos
VLDL	Lipoproteína de muito baixa densidade

1. Introdução

1.1. Doenças Cardiovasculares (DCV)

1.1.1. O que são DCV

As DCV englobam um conjunto de desordens que afectam o sistema cardiovascular, nomeadamente o coração e os vasos sanguíneos (World Health Organization, 2011; Mayo Clinic, 2011). Estas incluem:

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

1.1.2. Epidemiologia das DCV

De acordo com a Direcção Geral de Saúde, 40% das mortes em Portugal são causadas por DCV (Portal da Saúde, 2009). Para além disso, as DCV são uma importante causa de incapacidade, o que representa custos muito elevados para o Estado.

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

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

1.1.3. Factores de risco cardiovascular

Um factor de risco define-se como uma condição ambiental, uma característica ou um comportamento que aumenta a probabilidade da ocorrência de uma determinada doença. Sendo um dos temas centrais deste trabalho, pode-se dizer que a dislipidémia é um dos principais factores de risco para as DCV. Considera-se que é o colesterol LDL que mais contribui para esta condição, tornando-se, por isso, como o primeiro alvo da terapêutica antidislipidémica (Third report of the expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults, 2002).

Vários estudos têm confirmado a relação directa entre um maior risco de ocorrência de DCV em ambos os sexos e o colesterol LDL, como é o exemplo do Framingham Heart Study (WILSON et al, 1998), do estudo MRFIT - Multiple Risk Factor Intervention Trial (STAMLER et al, 1986) e do estudo LRC - Lipid Research Clinics (Lipid Research Clinics Program, 1984). Para além disso, há evidência de que populações com níveis mais elevados de colesterol têm maior propensão a desenvolver aterosclerose e DCV do que populações com níveis inferiores (McGILL, 1986; KEYS et al, 1984).

Os níveis de triglicéridos, de colesterol não-HDL e de colesterol HDL e a dislipidémia aterogénica (caracterizada por três alterações nos níveis lipídicos: aumento dos triglicéridos, de partículas LDL de pequena dimensão e diminuição do colesterol HDL) fazem ainda parte dos factores de risco lipídicos (Third report of the expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults, 2002). No entanto, existem outros factores de risco, que se podem dividir em factores de risco modificáveis e factores de risco não modificáveis (Tabela 1).

Tabela 1: Factores de risco cardiovascular não lipídicos modificáveis e não modificáveis.

Factores de risco modificáveis	Factores de risco não modificáveis
Hipertensão (STAESSEN et al, 1997; FRANKLIN et al, 1999; VAN DEN HOOGEN et al, 2000)	Idade (WILSON et al, 1998)
Tabagismo (PYORALA et al, 1994; McBRIDE, 1992)	Sexo Masculino (WILSON et al, 1998)
Diabetes (WINGARD et al, 1995; BIERMAN, 1992)	História familiar de DCV precoce (LI et al, 2000; WILLIAMS et al, 2001)
Obesidade (CALLE et al, 1999)	
Inactividade Física (FLETCHER et al, 1996)	
Dieta Aterogénica (KRAUSS et al, 2000)	

Uma dieta pouco saudável, o tabagismo e a falta de exercício físico são responsáveis por 80% das doenças coronárias cardíacas e das doenças cerebrovasculares (World Health Organization, 2011). Relativamente à idade, o maior risco reside nos homens com idade superior ou igual a 45 anos e em mulheres com idade superior ou igual a 55 anos. No caso da história familiar, é particularmente importante a ocorrência de morte súbita antes dos 55 anos no pai ou antes dos 65 anos na mãe (DIPIRO et al, 2008).

Para além destes factores de risco principais têm surgido outros determinantes que se julga estarem relacionados com o risco cardiovascular, principalmente como factores preditivos, cuja determinação é feita laboratorialmente. É o caso da lipoproteína (a), do fibrinogénio, do PAI-1 (inibidor do activador do plasminogénio), da homocisteína e de marcadores da inflamação, como por exemplo, a proteína C-reativa (JALLINGER et al, 2002).

1.2. Dislipidémia

1.2.1. Definição e relevância

A dislipidémia define-se como uma elevação do colesterol total, uma elevação do colesterol LDL ou uma elevação dos triglicéridos, ou ainda como uma diminuição do colesterol HDL (DIPIRO et al, 2008). A dislipidémia está associada ao aparecimento da aterosclerose, que, por sua vez, é a acumulação de gordura nas paredes das artérias, podendo ocorrer obstrução total ou parcial do fluxo sanguíneo e, conseqüentemente, levar ao desenvolvimento de Doença Cardiovascular (SILVA et al, 2009; TYROLER, 2000).

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

1.2.2. Biossíntese e função do colesterol

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

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

- ✓ Conversão de acetil-CoA em 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA (HMG-CoA)
- ✓ Conversão de HMG-CoA em mevalonato
- ✓ Conversão de mevalonato em pirofosfato de isopentenilo (IPP)
- ✓ Conversão de IPP em esqualeno
- ✓ Conversão de esqualeno em colesterol

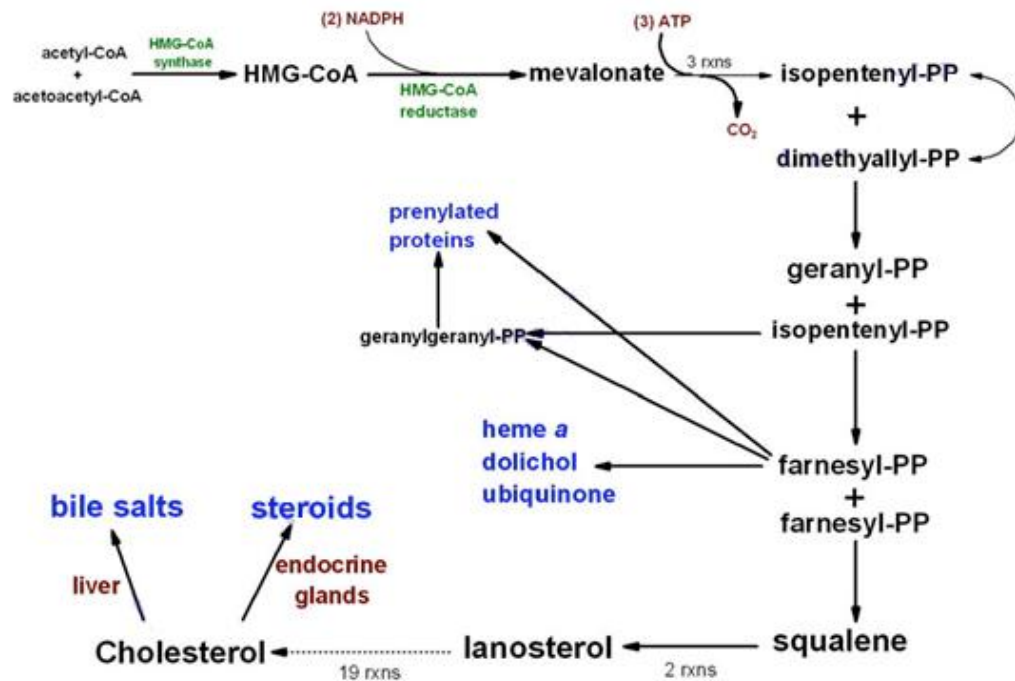


Figura 1: Síntese endógena do colesterol. (Fonte: KING, 2010)

1.2.3. Lipoproteínas: estrutura e classificação

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

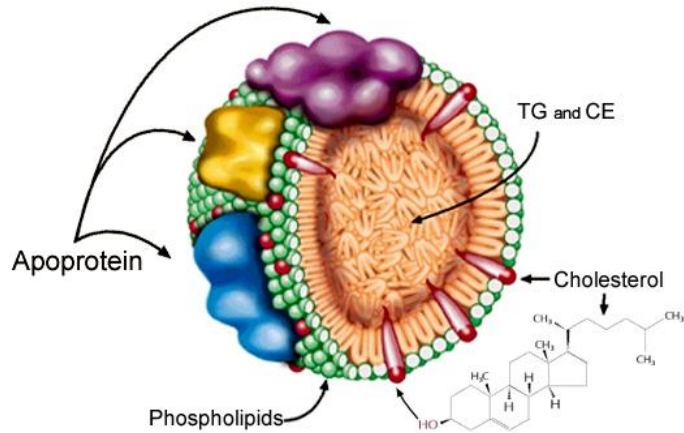


Figura 2: Representação de uma lipoproteína. (Fonte: PEPROTECH, 2005)

As lipoproteínas são classificadas de acordo com a sua composição, densidade, tamanho e mobilidade electroforética em quatro classes: quilomícrons, VLDL, LDL e HDL.

Os quilomícrons são lipoproteínas ricas em triglicéridos, são uma fonte de triglicéridos para o músculo-esquelético e para o tecido adiposo. Estas lipoproteínas são formadas a partir da gordura proveniente da dieta, solubilizada pelos sais biliares no intestino delgado. Os quilomícrons são metabolizados pela lipoproteína lipase, pelo que após 12 a 14 horas de jejum não estão presentes no plasma.

A VLDL é sintetizada no fígado e depois convertida em LDL. A sua síntese é regulada pela dieta, por hormonas e pela captação de quilomícrons remanescentes no fígado.

Num indivíduo saudável, a maioria do colesterol é transportado pela LDL. Esta é captada pelo fígado para ser metabolizada. Após a ligação da LDL ao seu receptor membranar, a LDL é internalizada e degradada. O catabolismo da LDL vai inibir a actividade da HMG-CoA redutase, enzima indispensável à síntese endógena de colesterol.

O transporte reverso do colesterol é feito pela HDL, ou seja, a HDL capta o colesterol e transformam-no em VLDL ou LDL ou transporta-o até ao fígado para a síntese de ácidos biliares (DIPIRO et al, 2008).

É importante referir a preponderância que as lipoproteínas têm na aterosclerose, visto esta iniciar-se com a retenção do colesterol LDL na parede das artérias. Uma vez na parede arterial, o colesterol LDL é oxidado o que leva à recruta de monócitos para a artéria. Os monócitos transformam-se em macrófagos que vão acelerar o processo de oxidação do colesterol LDL e alterar a captação do mesmo pelos seus receptores. A oxidação do colesterol LDL

desencadeia uma resposta inflamatória, leva ao aumento da coagulação devido ao aumento dos níveis de plasminogénio, induz a produção de endotelina que causa vasoconstrição e inibe a síntese de óxido nítrico (vasodilatador e inibidor plaquetar) (SILVA, 2006).

1.2.4. Classificação das dislipidémias

As dislipidémias podem ser primárias ou secundárias. As desordens primárias dizem respeito às alterações genéticas e podem ser classificadas em seis tipos - Tabela 2 (JALLINGER et al, 2002).

Tabela 2: Classificação das dislipidémias primárias.

CLASSIFICAÇÃO DE FREDRICKSON	
Tipo	Lipoproteínas elevadas
I	Quilomícrons
IIa	LDL
IIb	LDL e VLDL
III	IDL
IV	VLDL
V	Quilomícrons e VLDL

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

1.2.5. Avaliação laboratorial e valores recomendados para o perfil lipídico

A avaliação do perfil lipídico deve incluir o doseamento do colesterol HDL e dos triglicéridos, após um jejum de 12 horas. Com os valores obtidos para estes parâmetros, é possível calcular o valor do colesterol LDL através da fórmula de *Friedewald*:

$$LDL = CT - (VLDL + HDL)$$

Como,

$$VLDL = \frac{TG}{5}$$

Normalmente utiliza-se a seguinte fórmula:

$$LDL = CT - HDL - \frac{TG}{5}$$

As unidades são em mg/dL, esta fórmula não é aplicável se houver uma dislipidémia de tipo III ou se os triglicéridos forem superiores a 400 mg/dL (SILVA et al, 2009).

Todos os adultos com mais de 20 anos devem ser aconselhados a fazer uma avaliação do perfil lipídico. No entanto, é aconselhável uma determinação por volta dos 10 anos no caso de indivíduos obesos, nos indivíduos com dislipidémia primária (causa genética) ou com história familiar de aterosclerose precoce (no caso de mulheres com idade inferior a 65 anos e nos homens com idade superior a 55 anos). Se houver alteração dos níveis normais lipídicos, a determinação do perfil lipídico deve ser repetida dentro de 1 ou 3 anos, quando não for necessário monitorizar intervenções terapêuticas. Relativamente a um perfil lipídico com valores dentro dos limites tidos como referência a determinação do perfil lipídico deve ser repetida de 5 em 5 anos (DIPIRO et al, 2008; SILVA et al, 2009). Na tabela 3 estão os valores recomendados para o colesterol total, LDL, HDL e triglicéridos (Third report of the expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults, 2002).

Tabela 3: Valores recomendados para o perfil lipídico.

Colesterol Total (mg/dL)	<ul style="list-style-type: none">• Desejável: <200• Ligeiramente elevado: 200-239• Elevado: ≥240
Colesterol LDL (mg/dL)	<ul style="list-style-type: none">• Ótimo: <100• Próximo do ótimo: 100-129• Ligeiramente elevado: 130-159• Elevado: 160-189• Muito elevado: ≥190
Colesterol HDL (mg/dL)	<ul style="list-style-type: none">• Baixo: <40• Elevado: ≥60
Triglicéridos (mg/dL)	<ul style="list-style-type: none">• Normal: <150• Ligeiramente elevado: 150-199• Elevado: 200-499• Muito elevado: ≥500

1.3. Tratamento antidislipidémico

1.3.1. Tratamento não farmacológico

O tratamento não farmacológico de uma dislipidémia baseia-se na modificação do estilo de vida, actuando a vários níveis. Sendo a dislipidémia uma situação que se pode despoletar ou agravar associada a factores de risco cardiovascular modificáveis, a intervenção que se pode fazer a este nível tem uma grande influência na prevenção do desenvolvimento de Doenças Cardiovasculares.

É importante uma consciencialização das pessoas sobre a relevância da alimentação na sua saúde e sobre a adopção de uma alimentação saudável, equilibrada e variada. Nomeadamente, deve ser reduzida a ingestão de gorduras, principalmente saturadas, de sal, de álcool e de açúcares de absorção rápida (World Health Organization, 2011; JALLINGER et al, 2002; Fundação Portuguesa de Cardiologia, 2011). Deve ser aumentada a ingestão de frutas, vegetais, legumes e cereais (World Health Organization, 2011).

Para além da alimentação, tem que se ter em conta a importância da perda de peso (caso seja em excesso) e do aumento de actividade física. No caso da actividade física deve ser encorajada uma actividade de intensidade moderada durante 30 minutos, se possível todos os dias (Fundação Portuguesa de Cardiologia, 2011).

Adicionalmente, devem ser controlados regularmente os níveis de pressão arterial, glicémia, colesterol total e colesterol LDL. Relativamente ao tabagismo, deve ser aconselhado um programa de cessação tabágica. O tabagismo está relacionado com aproximadamente 50% das causas de morte evitáveis, tornando-se o factor de risco mais importante na União Europeia (World Health Organization, 2011).

O farmacêutico tem um papel fulcral neste âmbito, pois pode salientar e relevar a importância destas modificações de estilo de vida. Pela relativa disponibilidade e acessibilidade que apresenta, o farmacêutico é facilmente deparado com situações nas quais pode fomentar uma alimentação saudável, prática de exercício físico e cessação tabágica, pontos-chave na prevenção de DCV.

1.3.2. Tratamento farmacológico

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

Apesar das medidas não farmacológicas aconselhadas, nem sempre se consegue uma redução significativa das concentrações de colesterol, pelo que frequentemente é recomendável o recurso a fármacos. Caso existam dislipidémias mistas ou situações complicadas podem ser usadas combinações de fármacos, havendo vantagem no sentido em que os mecanismos de acção dos vários fármacos são aditivos pois actuam em etapas diferentes da biossíntese, absorção e metabolismo do colesterol (LIPSY et al, 2003).

1.3.2.1. Inibidores da HMG-CoA redutase: estatinas

As estatinas são um grupo de fármacos dotados de grande interesse no tratamento das dislipidémias, sendo o grupo farmacológico antidislipidémico com maior evidência científica relativamente à eficácia.

Quando usadas em monoterapia, as estatinas são os fármacos mais potentes em relação a outros agentes antidislipidémicos, no que respeita à diminuição do colesterol total e LDL. Para além disso, vários estudos defendem que são os fármacos antidislipidémicos mais bem tolerados e mais custo-efectivos em doentes com doença coronária ou com múltiplos factores de risco (DAVIDSON et al, 2007).

As estatinas, na maior parte dos casos, são seguras, eficazes e bem toleradas, principalmente em baixas doses (LIPSY et al, 2003). Vários estudos têm demonstrado indubitavelmente que as estatinas são eficazes na diminuição de eventos cardiovasculares, tais como enfarte do miocárdio e mesmo na mortalidade total (Scandinavian simvastatin survival study group, 1994; West of Scotland coronary prevention study group, 1998; DOWNS et al, 1998; SACKS et al, 1998).

A prescrição de estatinas vai muito para além do tratamento da dislipidémia isoladamente, pois verifica-se que a sua prescrição a indivíduos com um risco cardiovascular global elevado,

independentemente dos valores de colesterol, resulta na prevenção de mais eventos vasculares do que tratar só os indivíduos com colesterol elevado (SILVA et al, 2009).

As estatinas actualmente disponíveis em Portugal são a sinvastatina, a atorvastatina, a rosuvastatina, a lovastatina, a fluvastatina e pravastatina (Prontuário Terapêutico, 2010). As estatinas diferem entre si, como por exemplo, nas características farmacocinéticas - Tabela 4 (DIPIRO et al, 2008).

Tabela 4: Características farmacocinéticas das várias estatinas (DIPIRO et al, 2008).

Parâmetro	Lovastatina	Sinvastatina	Pravastatina	Fluvastatina	Atorvastatina	Rosuvastatina
Isoenzima Metabolizadora	3A4	3A4	Nenhuma	2C9	3A4	2C9/2C19
Lipofilicidade	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não
Ligação às proteínas plasmáticas (%)	> 95	95-98	50	>90	96	88
Metabolitos activos	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim
Semi-vida de eliminação (horas)	3	2	1,8	1,2	7-14	13-20

1.3.2.1.1. Mecanismo de acção

As estatinas pertencem ao grupo de fármacos com acção no aparelho cardiovascular e são classificados como antidislipidémicos e actuam pela inibição da HMG-CoA redutase, uma enzima essencial na síntese endógena do colesterol, interrompendo a conversão da HMG-CoA a mevalonato, que é o passo limitante da biossíntese de colesterol (Figura 1). Ao interromper a sua síntese, as estatinas diminuem a produção de colesterol hepático, o que resulta num aumento de receptores LDL. Os receptores LDL são proteínas que medeiam a endocitose do colesterol LDL e existem em maior quantidade nas células hepáticas. O aumento de receptores leva a uma maior

captação de colesterol LDL pelo fígado e conseqüentemente, à diminuição da sua concentração (Third report of the expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults, 2002).

As estatinas têm acção principalmente sobre os níveis plasmáticos de colesterol total e o colesterol LDL, os quais diminui, ocorrendo também uma ligeira diminuição dos níveis de triglicéridos e um aumento de HDL. De uma forma dependente da dose, as estatinas diminuem em 18 a 55% a concentração de colesterol LDL, 7 a 30% a concentração de triglicéridos e aumentam em 5 a 15% a concentração de colesterol HDL (Third report of the expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults, 2002; LIPSY et al, 2003).

1.3.2.1.2. Efeitos adversos

Os efeitos secundários são frequentes durante o tratamento com estatinas, podendo levar à descontinuação das mesmas (VANDERBERG et al, 2010).

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

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

Cerca de 1 a 3% dos pacientes em tratamento com estatinas apresenta sintomas musculares relacionados com estes fármacos (VANDERBERG et al, 2010). A miopatia ocorre em 0,01 a 0,1% da população que utiliza estatinas e a rabdomiólise ocorre em 0,002% (VANDERBERG et al, 2010; MARON et al, 2000). A rabdomiólise, apesar de ser pouco frequente, é o efeito adverso mais grave que o uso de estatinas pode despoletar. As mialgias são o efeito secundário mais frequentemente referido com o uso das estatinas. Vários estudos demonstraram um risco baixo de ocorrência de miopatia durante a utilização de estatinas (McKENNY et al, 2006).

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

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

Apesar de todos os estudos feitos sobre os possíveis efeitos secundários das estatinas e mesmo alguns referindo que as estatinas são bem toleradas, ainda permanecem muitas dúvidas e existem doentes que não aderem à terapêutica devido aos efeitos que experienciam após a sua toma.

1.3.2.1.3. Interações medicamentosas

Relativamente às interações entre estatinas e fármacos co-administrados é preciso ter em conta as características farmacocinéticas dos mesmos, nomeadamente as enzimas metabolizadoras.

Como já foi referido, é necessário não esquecer que no caso da lovastatina, da sinvastatina e da atorvastatina o metabolismo fica a cargo do CYP-3A4. A fluvastatina é metabolizada pelo CYP-2C9 e a rosuvastatina é metabolizada pelo CYP-2C9 e CYP-2C19. É de salientar que a pravastatina não sofre metabolismo por nenhuma das isoenzimas do citocromo P450, isso vai corroborar o facto de o número de interações da pravastatina com outros fármacos ser significativamente inferior ao das restantes estatinas (VANDERBERG et al, 2010; MARON et al, 2000).

Ao administrar concomitantemente fármacos inibidores do CYP-3A4, como é o caso do itraconazol e ritonavir, as concentrações plasmáticas das estatinas metabolizadas por este citocromo aumentam, aumentando conseqüentemente o risco de miotoxicidade e outros efeitos secundários. Com a administração de rifampina, um potente indutor do CYP 3A4, a concentração sérica da estatina é inferior à necessária para o fármaco ser eficaz, pois é degradado mais rapidamente (NEUVONEN et al, 2006).

Outro tipo de interacções a ter em conta são aquelas mediadas por transportes membranares. No caso da interacção estatina-gemfibrozil, há uma inibição da proteína transportadora que medeia a passagem da estatina para o fígado. A não passagem da estatina para o fígado não permite a sua degradação, pelo que permanece durante mais tempo no organismo e como tal, pode originar efeitos secundários que normalmente não ocorreriam (SHITARA et al, 2004).

A ciclosporina é um fármaco inibidor de determinadas proteínas membranares transportadoras e também do CYP3A4, pelo que a sua utilização em simultâneo com estatinas poderá aumentar consideravelmente as concentrações séricas destas (ASBERG, 2003). Com este aumento na concentração, é compreensível que se tenham verificado vários casos de rbdomiólise durante o uso concomitante de estatinas e ciclosporina, excepto com a fluvastatina que é a menos afectada pela ciclosporina (BALLANTYNE et al, 2003). Apesar das possíveis interacções, o uso de ciclosporina ao mesmo tempo que uma estatina é praticável, mas com a adequada monitorização dos doentes.

Adicionalmente, pode haver aumento das transaminases e de CPK com a administração concomitante de estatinas com ciclosporina, ácido nicotínico, eritromicina, gemfibrozil (e outros fibratos) e antifúngicos azólicos. As estatinas podem também potenciar o efeito da varfarina, sendo aconselhável um maior controlo do INR no início ou fim do tratamento (Prontuário Terapêutico, 2010). Os fibratos e a niacina aumentam o risco de miopatia causada por estatinas através de mecanismos não relacionados com o aumento da concentração sérica de estatinas (MARON et al, 2000).

Como as estatinas seguem farmacocinéticas diferentes, também há interacções diferenciadas para cada uma ou várias delas (Tabela 5).

Tabela 5: Possíveis interações de cada estatina com fármacos co-administrados (Prontuário Terapêutico, 2010).

ESTATINA	INTERACÇÕES
Lovastatina Atorvastatina Sinvastatina	A eritromicina aumenta as concentrações da atorvastatina e os antiácidos reduzem-na. A atorvastatina pode aumentar as concentrações séricas de digoxina. Evitar o uso concomitante com anti-retrovirais. Deve ser tida em conta a interação com a ciclosporina, eritromicina, claritromicina, nefazodona, antifúngicos azóis, inibidores das proteases ou mibefradil. Também estão descritas interações entre a sinvastatina e a amiodarona.
Fluvastatina	A rifampicina administrada concomitantemente reduz as concentrações plasmáticas de fluvastatina; a cimetidina, a ranitidina e o omeprazol aumentam-nas.
Pravastatina	A pravastatina não é significativamente metabolizada através das isoenzimas do citocromo P450, tal facto minora as interações com os inibidores ou indutores do citocromo P450.
Rosuvastatina	A administração concomitante de eritromicina pode provocar redução das concentrações séricas de rosuvastatina. O hidróxido de alumínio e o hidróxido de magnésio reduzem em cerca de 50% as concentrações séricas desta estatina, quando usados concomitantemente. Com a ciclosporina pode observar-se um aumento significativo das concentrações desta estatina.

1.3.2.2. Fibratos

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

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

Fazem parte desta família de fármacos o gemfibrozil, o fenofibrato, o etofibrato, o ciprofibrato e o bezafibrato. Em 3 a 5% dos indivíduos que utilizam fibratos podem ocorrer queixas gastrointestinais (DIPIRO et al, 2008). Pode ocorrer também como efeito adverso *rash* cutâneo, tonturas, aumento das transaminases e fosfatase alcalina hepáticas. O uso de fibratos pode também causar miopatia e cálculos biliares (Third report of the expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults, 2002).

1.3.2.3. Ezetimibe

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

O ezetimibe é bem tolerado, havendo apenas referência a problemas gastrointestinais (DIPIRO et al, 2008). No entanto, sendo este fármaco recente ainda carece de estudos e informação segura sobre a sua eficácia, como tal, deve ser reservado para doentes intolerantes a estatinas ou que não atinjam os objectivos terapêuticos apenas com uma estatina (LIPSY et al, 2003).

1.3.2.4. Niacina

A niacina, também conhecida como ácido nicotínico, diminui a síntese hepática de colesterol VLDL, diminuindo assim a síntese de colesterol LDL. A diminuição da produção de colesterol VLDL inclui a inibição da lipólise com conseqüente diminuição dos ácidos gordos livres

no plasma e diminuição hepática da esterificação dos triglicéridos (DIPIRO et al, 2008). O mecanismo pelo qual isto acontece ainda não está bem esclarecido (MARKEL, 2011).

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

Relativamente a efeitos adversos, a niacina pode causar rubor, prurido ou irritação cutânea e intolerância gástrica. Pode também aumentar as concentrações plasmáticas das enzimas hepáticas, do ácido úrico e da glicemia, quando utilizado em doses elevadas. Algumas pessoas podem desenvolver toxicidade hepática severa (Coronary drug project research group, 1975). Com o objectivo de diminuir os efeitos secundários foram desenvolvidas novas formulações de niacina de libertação prolongada (MARKEL, 2011).

1.3.2.5. Resinas permutadoras de iões

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

O seu mecanismo de acção consiste na ligação aos ácidos biliares presentes no intestino, o que leva ao estímulo da sua síntese hepática, sendo precursor o colesterol. Aumentando o catabolismo de colesterol, diminui o colesterol LDL. Devido ao seu modo de actuação, estas são eficazes na dislipidémia do tipo IIa. No entanto, o aumento da biossíntese de colesterol pode levar à produção paralela de VLDL e, conseqüentemente, ao aumento dos triglicéridos. Outro facto que as torna pouco atractivas é a conseqüente diminuição da absorção de vitaminas lipossolúveis durante a sua utilização (Third report of the expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults, 2002).

As resinas permutadoras de iões podem ainda diminuir a biodisponibilidade de alguns fármacos como a varfarina, niacina, tiroxina, paracetamol, hidroclorotiazida, loperamida e ferro (DIPIRO et al, 2008). Estas interacções podem ser evitadas, alternando as administrações com intervalos de 6 horas ou mais (DIPIRO et al, 2008). Como exemplo de resinas temos a colestiramina.

1.4. Fitoterapia

1.4.1. Definição e evolução da Fitoterapia

A fitoterapia é a ciência que estuda a utilização de produtos de origem vegetal, as chamadas plantas medicinais, com finalidade terapêutica de prevenir, aliviar ou curar doenças. O uso de plantas na terapêutica está muito longe de ser recente pois, na Antiguidade a Fitoterapia era a principal arma terapêutica. Os produtos designados “naturais” têm uma longa história de utilização com fins terapêuticos. A utilização das plantas começou de forma empírica mas com o acumular de experiência foram-se seleccionando as plantas ideais para cada “mal”. Os primeiros escritos sobre a medicina pelas plantas têm cerca de 5000 anos e são obra da Civilização Suméria (3000 a.C.). Desde sempre o Homem utilizou plantas, quer como alimento, quer para fins curativos (CUNHA et al, 2010).

Vários autores desenvolveram compilações sobre plantas, como por exemplo, Dioscórides, Scribónio Largo, Oribásio e Plínio (CUNHA et al, 2009). Hoje, os métodos científicos, juntamente com a tecnologia de ponta existente, permitem, com maior facilidade, a identificação dos princípios activos das plantas, descobrir novas propriedades terapêuticas e desenvolver novas apresentações farmacêuticas para uma utilização mais eficaz, mais simples e mais adequada à vida actual.

O século XIX viu desenvolver a medicina dita “química”. Estes medicamentos, obviamente indispensáveis, mostraram limites relativamente aos efeitos secundários e à ineficácia terapêutica. Isto leva as pessoas a procurarem outras alternativas, sendo a fitoterapia uma das opções mais procuradas, pois é vista como uma terapêutica natural.

A Fitoterapia torna-se atractiva na medida em que, as pessoas podem encontrar uma solução para alguns problemas de saúde sem recorrer ao uso de medicamentos. No entanto, a problemática das plantas medicinais é complexa, devido à potencial variação da concentração dos princípios activos, à sua estabilidade e conservação. Assim, o controlo de qualidade e toda a regulamentação destes produtos até à comercialização assumem elevada importância. Deste modo, existe uma tendência, bastante lógica, para que os medicamentos à base de plantas se apoiem cada vez mais em ensaios farmacológicos e clínicos semelhantes aos dos medicamentos ditos “químicos”. (CUNHA et al, 2009).

Deve ser promovida uma fitoterapia que fundamente os seus princípios na evidência científica, na qualidade, na segurança e nas fontes de informação rigorosas e fidedignas, o que nem sempre se verifica.

1.4.2. Controlo de qualidade e validação dos produtos fitoterápicos

Para que a prescrição e dispensa de produtos fitoterápicos seja a mais adequada, correcta e segura, é necessário que existam estudos científicos onde se aprofundem os potenciais efeitos adversos, interações e contra-indicações e se avalie a eficácia e segurança dos produtos naturais.

O mercado da Fitoterapia em Portugal tem evoluído ao longo dos anos. Mas, para que consolide um espaço sólido no mercado, é preciso que haja legislação específica com um maior controlo de tudo o que existe à venda, isto irá aumentar a credibilidade destes produtos face aos doentes e profissionais de saúde (CUNHA et al, 2009).

Um dos factores que potencia ainda mais a necessidade de conhecimento sobre as plantas medicinais é, o facto de estas terem um número elevado de outros compostos para além dos constituintes activos. E para que exista qualidade no produto final, tem que se exigir qualidade nas matérias-primas vegetais. Este controlo faz-se através da avaliação de aspectos macroscópicos e microscópicos, pesquisa de impurezas e de falsificações, análise dos constituintes activos e controlo de contaminantes (CUNHA et al, 2009). As matérias-primas usadas em fitoterapia também são controladas em vários pontos-chave do processo da elaboração dos fitoterápicos, destacando-se a obtenção, a qualificação e quantificação dos constituintes activos, a determinação das acções farmacológicas e reacções adversas, assim como a elaboração de preparações galénicas.

A existência da menor variabilidade possível nos constituintes activos, entre outras características, é fundamental para que as plantas medicinais possam ter uso na medicina tradicional ou na indústria farmacêutica (CUNHA et al, 2010).

A principal questão inerente aos medicamentos à base de plantas é a comprovação da sua eficácia, pois esta só pode ser demonstrada com estudos clínicos bem desenhados e só assim se pode dar ao produto a classificação de medicamento. É um dado adquirido haver uma maior exigência quanto aos ensaios farmacodinâmicos pré-clínicos, ensaios toxicológicos pré-clínicos e ensaios farmacocinéticos pré-clínicos (no caso de administração oral) (CUNHA et al, 2009).

1.4.3. Entidades Reguladoras

A Organização Mundial de Saúde é a entidade que regula a fitoterapia a nível mundial. Esta Organização está atenta ao crescente interesse por esta terapia alternativa e como tal, tem

promovido várias reuniões internacionais com o objectivo de criar melhores condições de fabrico destes produtos. Como consequência elaborou Directivas que permitem ao consumidor ter uma maior garantia ao adquirir fitoterápicos (CUNHA et al, 2009)

A União Europeia também quis ter um papel na regulamentação dos medicamentos à base de plantas, daí ter elaborado a Directiva 91/507/CEE, na qual são enumerados pontos cujos medicamentos à base de plantas têm que respeitar. Em 2003, uma nova Directiva foi aprovada na União Europeia sobre medicamentos de uso humano onde são também referenciados os medicamentos à base de plantas (Directiva 2003/63/CE de Junho de 2003), e esta sofre algumas emendas com o aparecimento da Directiva 2004/24/CE (CUNHA et al, 2009). Estas Directivas tiveram origem num grupo de trabalho criado pela Agência Europeia de Validação do Medicamento (EMA) designado *Working Group on Herbal Medicinal Products*.

As Directivas da União Europeia foram transpostas para a legislação portuguesa pelo Decreto-Lei n.º 176/2006 de 30 de Agosto. Com este Decreto-Lei tornam-se legais os medicamentos à base de plantas que cumpram todos os requisitos dos medicamentos tradicionais e os medicamentos à base de plantas de uso tradicional que obedeçam às indicações referidas nesse mesmo Decreto-Lei. No Estatuto do Medicamento, Secção VI, Artigo 141º, está exposta toda a regulamentação que os medicamentos tradicionais à base de plantas têm que respeitar perante o INFARMED (Estatuto do Medicamento, 2006). Em Portugal, a regulação, supervisão e fiscalização do sector dos medicamentos, incluindo fitomedicamentos, está a cargo do INFARMED, associado ao Ministério da Saúde.

1.4.4. Plantas com acção a nível da aterosclerose

Têm sido tradicionalmente usadas determinadas plantas no tratamento sintomático e na prevenção da aterosclerose. Entre elas o alho, o extracto fosfolipídico de soja, o farelo de aveia, a goma-de-guar, o arroz fermentado vermelho, a alcachofra e o policosanol. O alho é a planta para a qual existe o maior número de estudos farmacológicos e clínicos.

1.4.4.1. Alho

O alho é uma planta bulbosa, possivelmente originária da Ásia Central e Ocidental. São utilizados os bulbos de alho, constituídos pelos bolbilhos (dentes de alho), para a obtenção dos produtos usados na terapêutica. A transformação do alho pode dar origem a alho em pó, ao extracto de alho envelhecido, ao macerado em óleo vegetal e ao óleo essencial. O pó é geralmente utilizado na obtenção de comprimidos e o extracto, relativamente recente, tem sido alvo de múltiplos ensaios farmacológicos e clínicos (CUNHA et al, 2010). São vários os constituintes activos do alho, estando os principais esquematizados na figura 3.

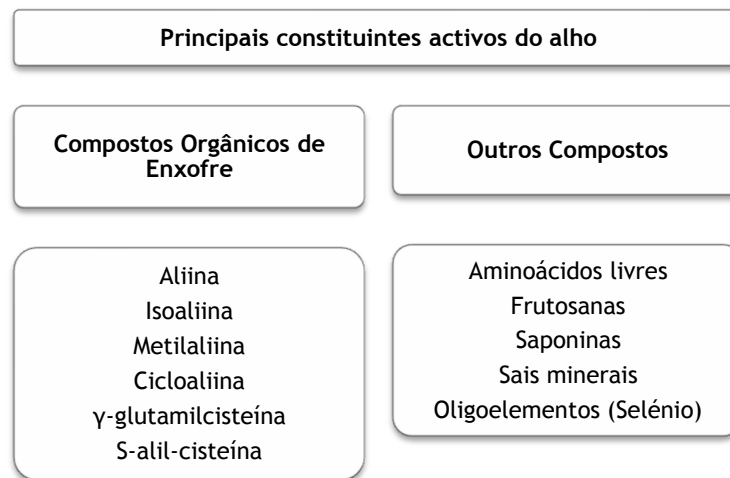


Figura 3: Principais constituintes activos do alho.

As aliinas dão origem aos produtos voláteis odoríferos característicos do alho, após sofrerem hidrólise pela aliinase. Um dos produtos resultantes é a alicina (Figura 4) (CUNHA et al, 2009).

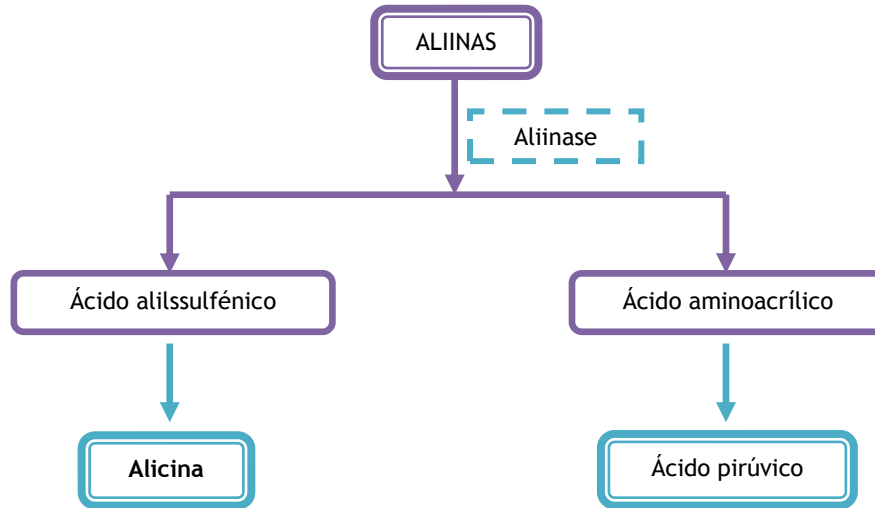


Figura 4: Esquema representativo da metabolização das aliinas pela aliinase.

O alho fez parte do top 10 de plantas mais vendidas nos Estados Unidos da América no ano 2000, apesar de nem todos os ensaios clínicos serem concordantes relativamente à sua eficácia (BORCHERS et al, 2000). Isto pode ocorrer devido à diversidade de preparações e protocolos que podem ser usados nos ensaios clínicos. Na maior parte deles não há uma padronização relativamente aos compostos activos.

Os primeiros ensaios farmacológicos sobre o possível efeito antidislipidémico do alho, realizados em animais, foram efectuados na década de 70 do século XX (CUNHA et al, 2010).

Vários estudos realizados em hepatócitos de rato e coelho evidenciaram um marcado efeito na redução da biossíntese do colesterol e dos ácidos gordos e na diminuição do número de placas lipídicas nas artérias, usando o extracto total ou parcial de alho (SOVOVÀ et al, 2004). Em estudos realizados *in vitro* foi também demonstrada uma interacção entre os compostos sulfurados do alho e a enzima HMG-CoA redutase, existindo assim interferência na síntese endógena de colesterol por aqueles compostos (MATHEW et al, 2004; YU-YAN et al, 2001). Neste contexto foi observada a formação de pontes de dissulfureto que levam à inactivação do grupo tiol (-SH) de várias enzimas, entre elas, a HMG-CoA redutase (MATHEW et al, 2004). Num ensaio em ratos Wistar com uma dieta hipercolesterolémica foi observada uma diminuição notável do colesterol e lípidos plasmáticos, após a administração de pó de alho liofilizado e alho fervido durante 30 dias (GORINSTEIN et al, 2006). Foi também proposto como mecanismo de acção dos compostos organossulfurados a inibição da oxidação das LDL (passo importante para a formação de placas ateroscleróticas) (LAU, 2006).

No entanto, há também estudos que referem a fraca ou inexistente acção do alho na hipercolesterolemia. É exemplo disso um estudo clínico no qual foi utilizado o pó de alho seco padronizado em alicina (1,3%) administrado durante 12 semanas a doentes com dislipidemia, tendo-se demonstrado que a administração de alho foi ineficaz na diminuição dos níveis de colesterol (ISAACSOHN et al, 1998).

Uma meta-análise de 13 ensaios clínicos randomizados, duplamente cegos e controlados com placebo concluiu que o efeito do alho é apenas modesto e que o seu uso na hipercolesterolemia é questionável (STEVINSON et al, 2000).

Segundo uma análise crítica efectuada à literatura científica existente até 2002 sobre os efeitos do alho, foi referido que a maioria dos estudos com dupla ocultação e controlados com placebo não sugere uma conclusão clara em relação à redução do colesterol sérico e que são necessários mais estudos em humanos, visto a maior parte ser realizada em animais (BRACE, 2002). Num estudo prospectivo duplamente cego e controlado por placebo em que foi administrado alho sob a forma de comprimidos a treze doentes durante dezasseis semanas, não se verificaram diferenças nos níveis de colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL ou triglicéridos no final das dezasseis semanas (PELEG et al, 2003).

Relativamente a possíveis interacções medicamentosas, a informação disponível também não é conclusiva. De acordo com um estudo realizado em 14 indivíduos saudáveis, não se verificaram alterações no metabolismo de fármacos coadministrados que dependem do CYP2D6 ou CYP3A4 para serem biotransformados (MARKOWITZ et al, 2003). Mas, a *Natural Medicines Comprehensive Database* diz que algumas preparações de alho podem induzir a isoenzima CYP-3A4 do citocromo P450. Ao induzir este citocromo vai aumentar a sua capacidade de metabolizar os fármacos que lhe são substrato, diminuindo assim as concentrações de fármaco disponível para actuar no organismo (Natural medicines in the clinical management of hyperlipidemia, 2011).

1.4.4.2. Extracto fosfolipídico de soja

O extracto de soja obtido a partir do óleo de sementes de soja é constituído por fosfolípidos que se pensa diminuir os níveis de colesterol. A fosfatidilcolina constitui 73 a 79% do extracto e é hidrolisada no fígado, formando ácidos gordos, colina e glicerina-3-fosfato (CUNHA et al, 2009; CUNHA et al, 2010).

Os estudos realizados são muito poucos, logo a informação credível sobre o uso desta planta em qualquer patologia é mínima. Contudo, um estudo clínico randomizado, com dupla-ocultação e controlado com placebo que incluiu 121 indivíduos adultos dos dois sexos comparou preparações com uma constituição diferente durante oito semanas. Uma das formulações continha apenas proteínas de soja e a outra continha fibra de soja e fosfolípidos. Concluiu-se que a segunda formulação teve um efeito duas vezes superior na redução dos lípidos plasmáticos, em relação à que continha só proteínas de soja (HOIE et al, 2005).

É importante fazer aqui também referência à lecitina de soja, que se obtém pela moagem do grão de soja. A lecitina é indispensável para a síntese de acetilcolina (neurotransmissor essencial para o bom funcionamento cerebral) e faz parte da composição das lipoproteínas. Um estudo recente com 30 indivíduos com dislipidémia, aos quais foi administrado uma cápsula diária de lecitina de soja durante dois meses, evidenciou reduções de 42,6% no colesterol total e 56,11% no colesterol LDL após os dois meses de administração (MOURAD et al, 2010). Crê-se que a lecitina de soja modifica a homeostase do colesterol no fígado, diminui a absorção intestinal do colesterol e aumenta a excreção de ácidos biliares (LeBLANC et al, 2003).

1.4.4.3. Farelo de Aveia

O farelo de aveia é constituído por fibras que provém das sementes de aveia (CUNHA et al, 2010). Num estudo realizado com o objectivo de determinar os efeitos nos lípidos plasmáticos do farelo de aveia, foi observada uma redução de 5,3% nos níveis de colesterol total e de 8,7% nos níveis de colesterol LDL (GOLD et al, 1988). Foi também efectuada uma meta-análise de 67 estudos para quantificar o efeito das fibras solúveis na redução do colesterol sérico e concluiu-se que o efeito não é relevante tendo em conta a quantidade de fibras que cada pessoa ingere normalmente no dia-a-dia (BROWN et al., 1999).

1.4.4.4. Goma-de-guar

A goma-de-guar é obtida a partir de uma planta cuja parte utilizada é o albúmen das sementes em pó. Os seus principais constituintes são polissacáridos, predominantemente *D*-galacto-*D*-manana. Estes polissacáridos, uma vez no estômago, dão uma sensação de saciedade, sendo esta planta usada também para controlo do apetite.

Tal como no caso do farelo de aveia, também a goma-de-guar tem fibras na sua constituição. A sua acção baseia-se no facto de impedirem a absorção do colesterol a nível do intestino. Num dos poucos estudos existentes sobre a goma-de-guar demonstrou-se que a goma-de-guar é efectiva na redução do colesterol sérico e dos triglicéridos (YAMADA et al., 1999).

1.4.4.5. Arroz fermentado vermelho (Red yeast rice)

O nome deste composto provém do facto de o arroz poder ser fermentado com o fungo vermelho denominado *Monascus purpureus*, daí ser também designado como levedura de arroz vermelho.

A maior parte dos estudos existentes sobre o arroz fermentado vermelho são provenientes da China, visto este ter sido inserido primeiro numa Farmacopeia Chinesa, com indicação terapêutica na melhoria da circulação sanguínea.

O arroz fermentado vermelho é constituído por muitas substâncias, entre elas a monacolina K, a principal responsável pela acção hipocolesterolemiantes. Para além desta, possui ainda outras monacolinas também com capacidade para inibir a HMG-CoA redutase, glicéridos, sais minerais, proteínas e pigmentos na sua composição (CUNHA et al, 2010).

A monacolina K é uma molécula cuja estrutura química é igual à da lovastatina, sendo importante referir que esta estatina é um produto isolado do fungo *Aspergillus terreus*. Dito isto, é fácil concluir que o mecanismo de acção, as possíveis interacções e os efeitos secundários da monacolina K são similares aos referidos para a lovastatina (*Monascus purpureus* Monograph, 2004). A eficácia deste fitoterápico vai ser também similar à desta estatina, diminuindo a síntese hepática de colesterol e reduzindo assim os níveis de colesterol total, colesterol LDL e triglicéridos (LIU et al., 2006; HEBER et al., 1999; LIN et al., 2005). Um dos efeitos secundários mais preocupantes das estatinas é a miopatia, que ocorre também, como seria de esperar, com a utilização do arroz fermentado vermelho (SMITH et al., 2003).

Todas as estatinas são submetidas a vários ensaios, testadas em animais e humanos e só depois comercializadas. Nos fitoterápicos, contudo, no processo de autorização para a comercialização não há obrigatoriedade de padronização nem de quantificação das doses comercializadas. O conteúdo em monacolinas não é uniforme em todas as preparações que estão comercializadas, o que também torna difícil a análise e comparação dos resultados nos estudos efectuados, pois as doses utilizadas nesses estudos variam conforme a preparação utilizada. Foi efectuado um estudo em que se analisaram nove preparações de arroz fermentado vermelho que

estão disponíveis comercialmente e constatou-se que o conteúdo em monacolina K variava de 0,15 mg até 3,37 mg por cápsula nas várias preparações. Verificou-se ainda que apenas uma das preparações continha as dez monacolinas que definem um arroz fermentado vermelho de qualidade (KLIMEK et al., 2009).

Entre 2002 e 2007 foram reportados sete casos de desordens musculares devido à toma de *Monascus purpureus* em Itália, neste estudo é referido também que na maioria dos casos este produto é tomado por decisão pessoal, sem consultar um médico ou farmacêutico (LAPI et al., 2008). É importante referir que, como a substância activa no arroz fermentado vermelho é a monacolina K (estrutura igual à lovastatina), o doente intolerante a estatinas não deverá tomar este fitoterápico.

1.4.4.6. Alcachofra

As folhas da alcachofra são a parte mais utilizada. Vários compostos fazem parte da sua constituição, no entanto, a cinarina, os ácidos aromáticos e os flavonóides são os responsáveis pela acção colerética, hepatoprotectora e hipocolesterolemiantes. Outra das suas acções neste âmbito é a redução dos triglicéridos (CUNHA et al, 2009).

Certos ensaios com animais constataram existir uma inibição indirecta da HMG-CoA redutase. Pelo facto de esta inibição ser indirecta, poder-se-ão evitar os problemas decorrentes da inibição directa a longo-termo que ocorre com as estatinas (GEBHARDT et al., 1998).

1.4.4.7. Policosanol

O policosanol é um composto que tem origem na cana de açúcar e verificou-se que o policosanol tem capacidade para aumentar a ligação do colesterol LDL e a sua degradação (SINGH et al., 2006). Há ainda evidência de que possa existir uma diminuição da actividade da enzima HMG-CoA redutase pelo policosanol em cultura de células de hepatoma de rato McARH7777 (SINGH et al, 2006).

Contudo, em estudos randomizados com dupla ocultação e controlados com placebo verificou-se que a alteração nos níveis de colesterol foi insignificante no grupo de pessoas que tomaram policosanol comparativamente ao grupo placebo (KASSIS et al., 2008; BERTHOLD et al., 2006).

Também é possível encontrar estudos que defendem o efeito positivo do policosanol nos níveis de colesterol mas é importante referir que grande parte desses estudos foram realizados com policosanol de Cuba, não havendo esse mesmo policosanol disponível noutros locais para possível análise (JANIKULA, 2002).

2. Objectivos

Esta dissertação tem como objectivo alertar para as Doenças Cardiovasculares e o seu impacto em termos de morbilidade e mortalidade na Sociedade, para a importância da dislipidémia como factor de risco cardiovascular e aprofundar o conhecimento sobre o tratamento farmacológico de primeira linha nas dislipidémias - estatinas - especialmente no que respeita ao seu perfil de efeitos adversos e de interacções medicamentosas com outros medicamentos e produtos fitoterápicos usados neste contexto. É também dada ênfase à fitoterapia, na medida em que é uma terapêutica alternativa cada vez mais procurada, apesar da fraca informação ou evidência científica existente sobre a sua utilização.

Sendo assim, os objectivos específicos deste trabalho são:

- ✓ Revisão bibliográfica da informação disponível actualmente sobre estatinas, principalmente o perfil de efeitos adversos e interacções e sobre os produtos naturais usados no tratamento dislipidémia;
- ✓ Avaliação básica em farmácia de oficina da utilização de estatinas em duas cidades da Beira Interior;
- ✓ Analisar o perfil de efeitos adversos, interacções medicamentosas e limitações das estatinas;
- ✓ Avaliar a adesão à terapêutica antidislipidémica com estatinas;
- ✓ Conhecer os produtos de fitoterapia que poderão ter acção benéfica a nível da hipercolesterolemia;
- ✓ Avaliação da utilização concomitante de produtos fitoterápicos com estatinas e potenciais interacções;
- ✓ Alertar para a necessidade dos profissionais de saúde terem conhecimento sobre fitoterapia, devido ao aumento da procura desta terapia alternativa.

3. Material e Métodos

3.1. Tipo de estudo e selecção da população a estudar

Foi realizado um estudo descritivo através da aplicação de inquéritos estatísticos a qualquer indivíduo com dislipidémia que adquirisse uma estatina em duas farmácias comunitárias da Beira Interior, uma situada na Covilhã e a outra situada em Gouveia. Caso a pessoa adquirisse a estatina para iniciar o tratamento antidislipidémico não se faria inquérito.

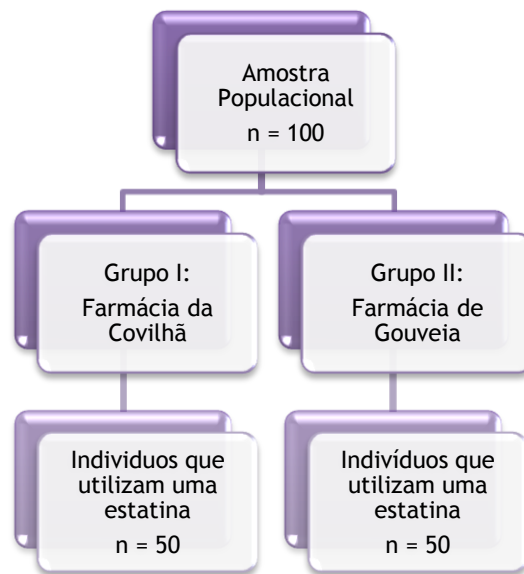


Figura 5: Esquema que representa a amostra populacional utilizada no presente estudo.

3.2. Recolha de dados

A recolha de dados foi efectuada através de um inquérito (Anexo 1) durante dois meses, entre Março de 2011 e Maio de 2011. Todas as pessoas consentiram a realização do mesmo após esclarecimento de que se tratava de um inquérito anónimo cujo único objectivo era recolha de dados para posterior tratamento estatístico.

Os inquéritos foram feitos a pessoas que estavam a utilizar estatinas, tendo sido recolhidos dados sobre o doente como o sexo, idade, patologias (para além da dislipidémia) e

farmacoterapia mencionadas pelo próprio. Relativamente à utilização de estatinas é registada a estatina utilizada, a sua dose, a posologia, a adesão à terapêutica, tempo de utilização deste fármaco e a possível existência de efeitos secundários potencialmente relacionáveis com a utilização dos mesmos.

Também é avaliada a utilização ou não de produtos fitoterápicos com acção a nível do colesterol concomitantemente com a estatina. Questiona-se que produto é consumido, a sua forma farmacêutica, tempo de utilização e a possível presença de efeitos secundários.

3.3. Análise dos dados

A análise estatística foi efectuada usando o software SPSS e os gráficos representados pelo Software Microsoft Office Excel 2007. Foi efectuada uma análise estatística para descrever, comparar, associar e estabelecer medidas quantificadoras de associação e efeito entre as variáveis em estudo.

Foram definidas como variáveis qualitativas nominais o sexo (feminino ou masculino), a estatina utilizada (atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina ou sinvastatina), a adesão ou não à terapêutica, a presença ou não de efeitos secundários e a utilização ou não de produtos fitoterápicos. A idade foi definida como variável quantitativa e verificou-se a sua normalidade com o teste de Kolmogorov-Smirnov e a homogeneidade das variâncias pelo teste de Levene. Concluiu-se que a idade é uma variável quantitativa com distribuição Gaussiana.

Fez-se uma análise estatística descritiva na qual, para as variáveis qualitativas foram usadas tabelas de distribuição de frequências com contagens e percentagens e a variável quantitativa foi analisada com medidas de tendência central (média) e medidas de dispersão (desvio-padrão, valor mínimo e valor máximo).

A análise inferencial bivariada para testar diferenças entre as variáveis foi efectuada com o teste do Qui-quadrado, assumindo um nível de significância de 5%. A medida de efeito utilizada foi o *Odds Ratio*, com o respectivo intervalo de confiança a 95%.

4. Resultados

4.1. Análise estatística descritiva

Foram inquiridos 48 homens e 52 mulheres, verificando-se que 48% da amostra populacional é do sexo masculino e 52% do sexo feminino (Figura 6).

No Grupo I - Covilhã, inquiriram-se 30 indivíduos do sexo masculino e 20 do sexo feminino, e portanto, uma percentagem de 60% para o sexo masculino e 40% para o sexo feminino. No Grupo II - Gouveia, 18 indivíduos do sexo masculino responderam ao inquérito e 32 do sexo feminino, ou seja, 36% correspondem ao sexo masculino e 64% ao sexo feminino.

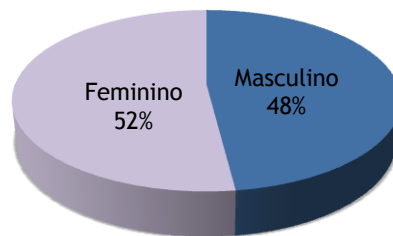


Figura 6: Distribuição da amostra populacional relativamente ao sexo.

A média de idades global foi de $67,67 \pm 11,328$ anos, sendo o valor mínimo de 38 anos e o valor máximo de 87 anos. Na Figura 7 está representada a distribuição de idades da amostra populacional.

Relativamente aos dois grupos, a média de idades no Grupo I foi de $64,94 \pm 9,688$ anos. Sendo o valor mínimo de 44 anos e o máximo de 85 anos. No Grupo II a média de idades foi superior, de $70,40 \pm 12,256$ anos.

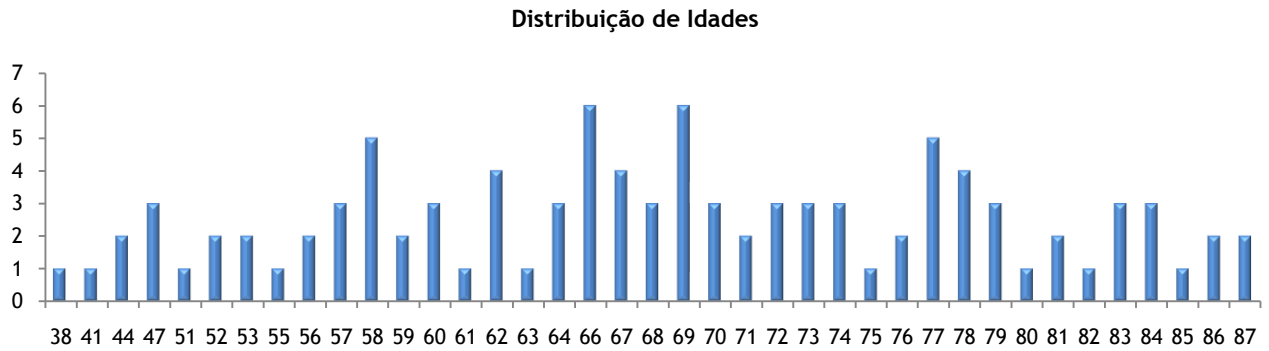


Figura 7: Distribuição de idades na amostra populacional.

Verificou-se que 67 dos 100 indivíduos da amostra populacional referem concomitantemente hipertensão, o que representa 67% da população estudada. Verificou-se também que 22% dos indivíduos inquiridos dizem ter *Diabetes mellitus* tipo 2. As patologias mencionadas pelos indivíduos inquiridos estão representadas na Figura 8.

Entre os grupos, constata-se que o número de casos de hipertensão e *Diabetes mellitus* tipo 2 concomitantemente com dislipidémia é maior no Grupo II.

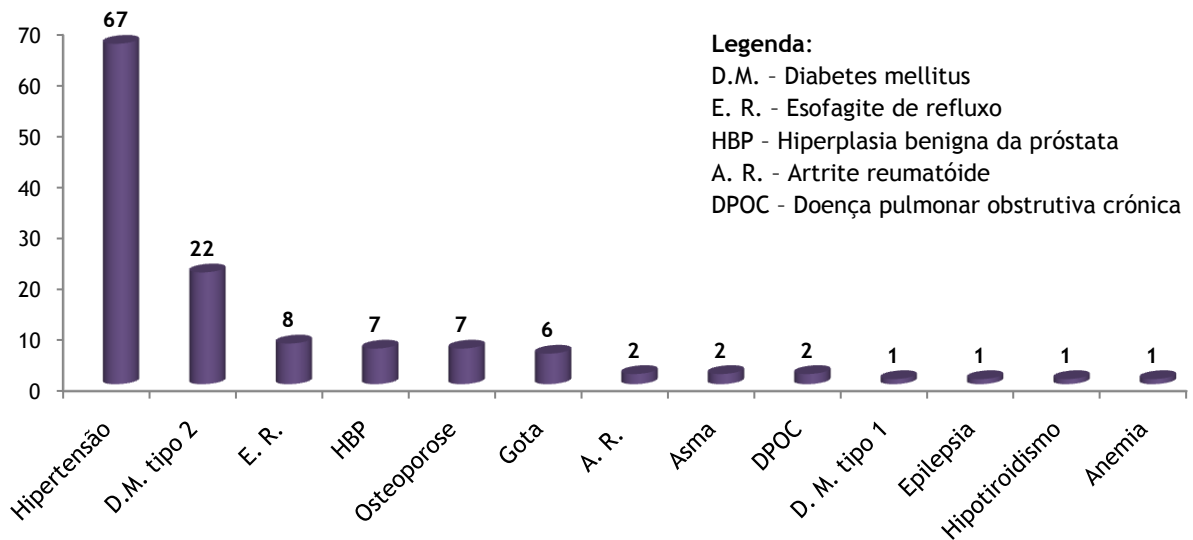


Figura 8: Distribuição das patologias existentes na amostra, concomitantemente com a dislipidémia.

Os fármacos utilizados para além da estatina mais referidos pela população amostral foram: clopidogrel, varfarina, trimetazidina, omeprazol, metformina, gliclazida e bisoprolol (Tabela 6).

Tabela 6: Fármacos mais utilizados pela população amostral para além da estatina.

FÁRMACO	NÚMERO DE INDIVÍDUOS
Clopidogrel	16
Varfarina	12
Trimetazidina	11
Omeprazol	10
Metformina	10
Gliclazida	9
Bisoprolol	9

Na farmacoterapia utilizada concomitantemente com a estatina, foi avaliado o número de fármacos usado por cada pessoa (Série 1 da Figura 9, em que n = 100). Verificou-se que a maioria utiliza entre 0 a 2 fármacos para além da estatina e o número de indivíduos é menor à medida que aumenta o número de fármacos utilizados. Está também representado o número de fármacos utilizado pelos indivíduos que referiram efeitos secundários (Série 2 da Figura 9, em que n = 22).

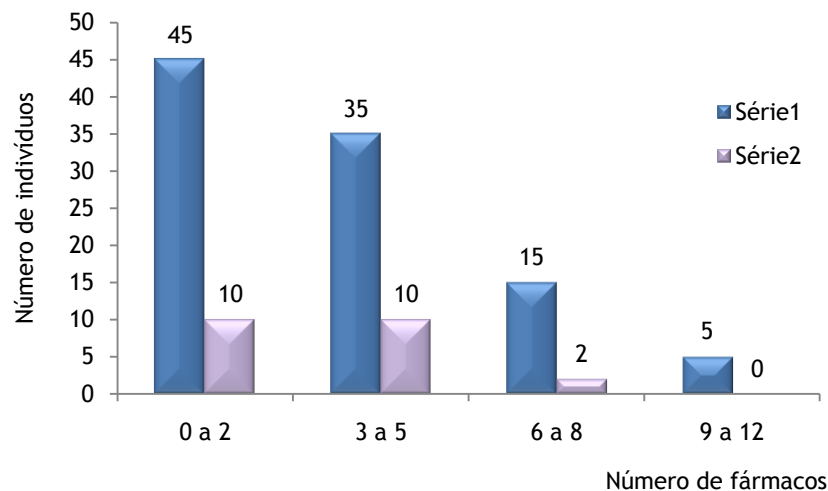


Figura 9: Representação do número de fármacos utilizado pela amostra populacional e pelos indivíduos que referiram efeitos secundários, para além da estatina.

Na utilização de estatinas verificou-se que a estatina mais utilizada pela população amostral é a sinvastatina, seguida pela rosuvastatina e pela atorvastatina, sendo as menos utilizadas a fluvastatina, a pravastatina e a lovastatina (Figura 10).

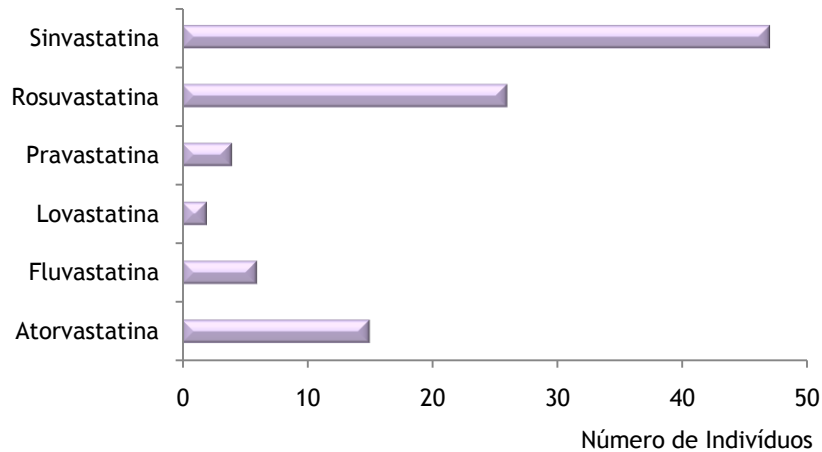


Figura 10: Representação da utilização de estatinas na amostra populacional.

No Grupo I a estatina mais utilizada é a rosuvastatina, apesar de o número de indivíduos que a utilizam ser bastante semelhante ao da sinvastatina (Figura 11). No Grupo II a sinvastatina é a mais utilizada, verificando-se que mais de metade dos indivíduos a utilizam (Figura 12). No Grupo I existe uma maior distribuição das estatinas utilizadas, como se pode verificar nas figuras 11 e 12.

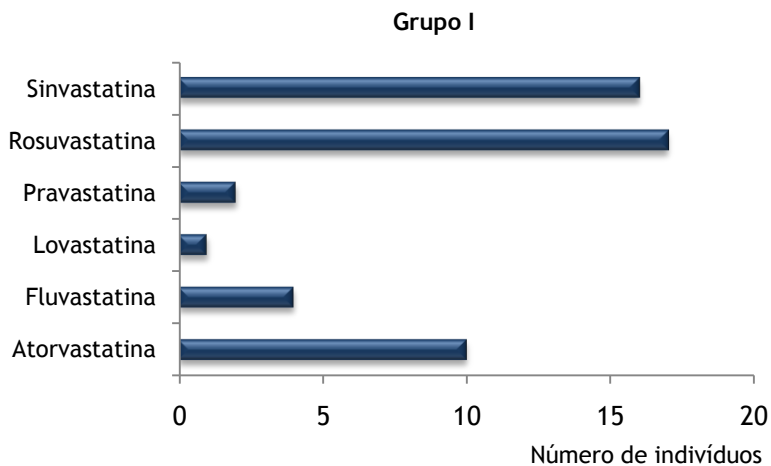


Figura 11: Representação da utilização de estatinas no Grupo I.

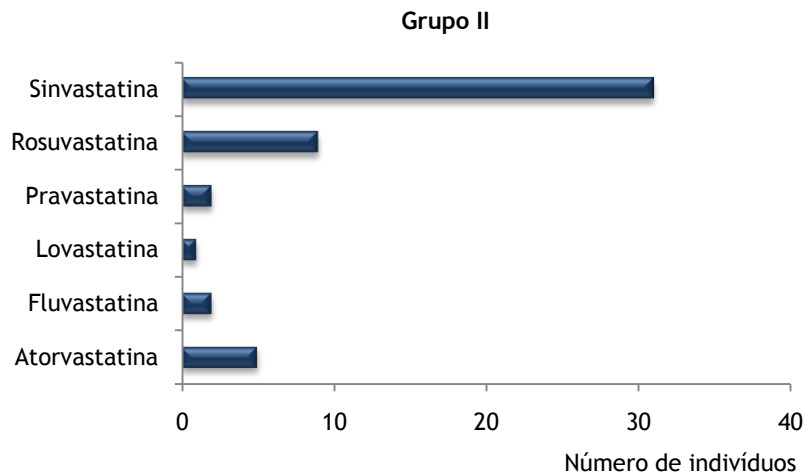


Figura 12: Representação da utilização de estatinas no Grupo II.

Relativamente à adesão terapêutica, foi avaliado o facto de o doente tomar o medicamento segundo a posologia que o médico prescreveu. Dos 100 indivíduos inquiridos, 87% cumprem a posologia prescrita mas 13% não aderem à terapêutica, no sentido de a utilizar correctamente (Figura 13). Verificou-se que no Grupo I a percentagem de indivíduos que não segue a posologia correctamente é de 20%, sendo superior à do Grupo II que foi 6%.

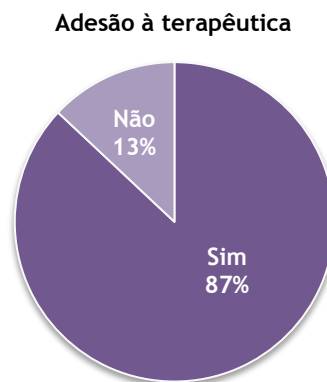


Figura 13: Percentagem de indivíduos que cumprem ou não a posologia prescrita pelo médico para a estatina.

No âmbito dos efeitos secundários, constatou-se que 22% da população referiu sentir pelo menos um dos efeitos secundários questionados. Os restantes 78% não mencionaram nenhum efeito adverso durante a utilização de uma estatina (Figura 14).

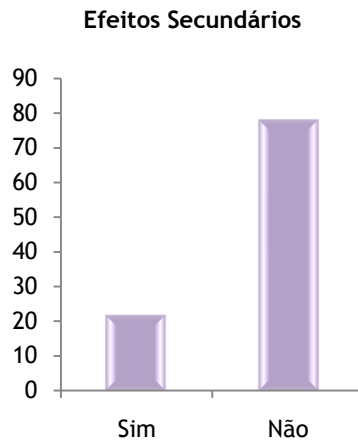


Figura 14: Percentagem de indivíduos que mencionam efeitos secundários após a toma da estatina.

O grupo que refere mais efeitos secundários é o Grupo I. Neste grupo 36% da população diz ter experienciado algum efeito secundário após o início da utilização da estatina. No Grupo II apenas 8% dos indivíduos disse sentir efeitos secundários (Figura 15).

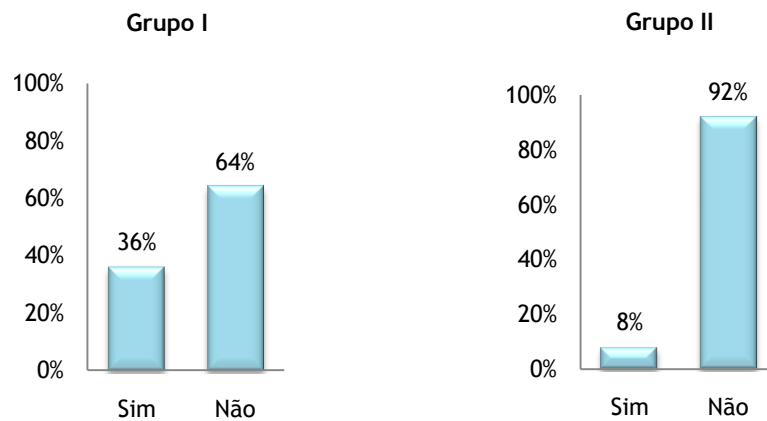


Figura 15: Percentagem de indivíduos que referem efeitos secundários no Grupo I e no Grupo II.

O efeito secundário mais citado na amostra foi a dor muscular, seguido da azia e da flatulência (Figura 16). É de referir que no Grupo II apenas foram relatados dores musculares, boca seca, náuseas, flatulência, dores abdominais e urticária e apenas um indivíduo referiu cada um deles.

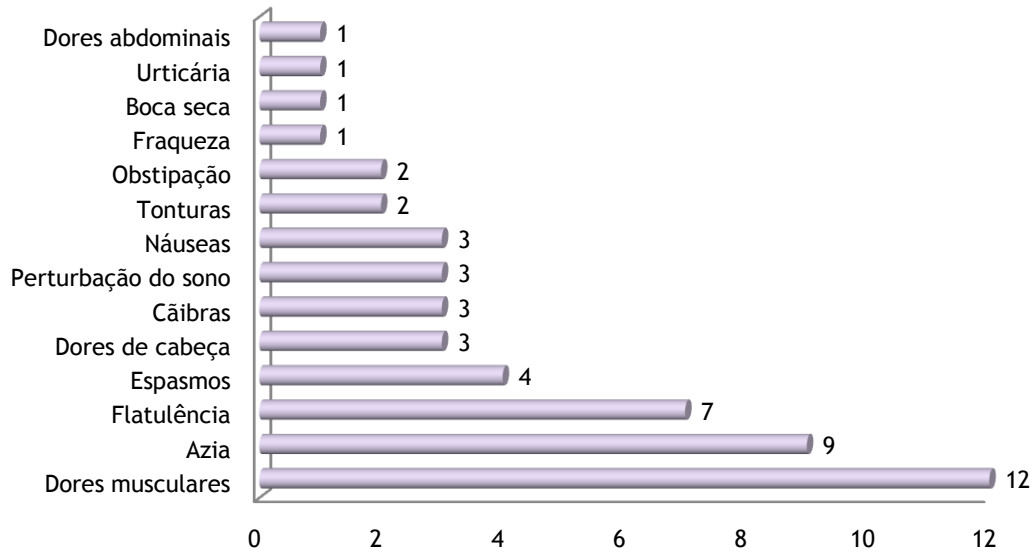


Figura 16: Distribuição dos efeitos secundários mencionados pela amostra populacional.

Observou-se que, dos 22 indivíduos que referiram efeitos secundários, a maioria toma 3 fármacos para além da estatina (Tabela 7).

Tabela 7: Número de fármacos utilizados para além da estatina pelos indivíduos que referiram efeitos secundários.

Número de indivíduos que referiram efeitos secundários	Número de fármacos utilizados para além da estatina
4	0
4	1
2	2
6	3
3	4
1	5
2	7

Apenas 7% da amostra populacional revela utilizar um produto natural com o objectivo de baixar os níveis de colesterol sérico. Os produtos usados consistem em alho, lecitina de soja e casca de abacaxi (Tabela 8).

É necessário mencionar que apenas no Grupo I houve pessoas que utilizam a fitoterapia. No Grupo II nenhum dos inquiridos disse usar a fitoterapia como terapêutica alternativa.

Tabela 8: Número de indivíduos que tomam fitoterápicos e os respectivos produtos utilizados.

FITOTERAPIA UTILIZADA		
Produto	Forma farmacêutica	Número de indivíduos que referem o seu uso
Alho	Cápsulas	4
Lecitina de soja	Cápsulas	2
Casca de abacaxi	Chá	1

Dos indivíduos que usam estes produtos, 100% referiu que não comunicam a sua toma ao médico.

4.2. Análise estatística inferencial

Nesta análise foi efectuado o teste do Qui-quadrado para testar a relação entre as variáveis. Nos casos em que o resultado do teste do Qui-quadrado revelou diferenças estatisticamente significativas, o que é considerado para um valor de $p < 0,05$, foi calculado o *Odds Ratio* para medir essa associação.

Ao testar a relação entre as diferentes estatinas e a presença ou não de efeitos secundários mencionados pelo doente, conclui-se que não havia uma diferença estatisticamente significativa entre a toma de cada estatina e a presença ou não de efeitos secundários (Tabela 9). Os efeitos secundários referidos pelos indivíduos que constituem a amostra populacional não se relacionam com nenhuma estatina especificamente. Em todas elas houve, pelo menos, um doente a citar efeitos secundários. No entanto, dos 22 casos de presença de efeitos secundários observou-se que 9 eram relativos à toma da sinvastatina.

Tabela 9: Número de indivíduos que referem efeitos secundários vs estatina que utilizam e respectivo teste do Qui-quadrado.

ESTATINA	EFEITOS SECUNDÁRIOS	
	Sim	Não
Atorvastatina	2	13
Fluvastatina	2	14
Lovastatina	1	1
Pravastatina	1	3
Rosuvastatina	7	19
Sinvastatina	9	38
Teste Qui-quadrado	Sig. $p = 0,757$	

Obteve-se uma diferença estatisticamente significativa entre a não adesão à terapêutica e a presença de efeitos secundários, verificando-se que dos 13 indivíduos que não cumprem a posologia que foi prescrita pelo médico, 7 referem a presença de efeitos secundários aquando da toma da estatina (Tabela 10). É importante referir que todos os inquiridos que mencionaram efeitos secundários tinham iniciado a terapêutica com uma estatina há relativamente pouco tempo (entre 2 e 6 meses).

Tabela 10: Número de indivíduos que referem efeitos secundários vs adesão ou não à terapêutica e respectivo teste do Qui-quadrado.

ADESÃO À TERAPÊUTICA	EFEITOS SECUNDÁRIOS	
	Sim	Não
Sim	15	72
Não	7	6
Teste Qui-quadrado	Sig. p = 0,003	

Ao calcular o *Odds Ratio*, obteve-se um valor de 0,178, o que significa que os indivíduos que não aderem à terapêutica têm uma probabilidade 0,178 vezes maior de experienciam efeitos adversos do que aqueles que cumprem a posologia. Foram calculados o limite inferior e o limite superior *do Odds Ratio* pelo que, na população o *Odds Ratio* pode variar entre 0,052 e 0,605 com uma confiança de 95%.

Constatou-se também que há diferenças estatisticamente significativas na toma ou não de fitoterápicos e a presença ou não de efeitos secundários.

É possível desconfiar deste facto na medida em que das 7 pessoas que disseram tomar fitoterápicos, 6 referem a presença de efeitos secundários (Tabela 11).

Houve uma pessoa que disse que já sentia efeitos secundários antes de utilizar o fitoterápico e as restantes cinco pessoas disseram que só após começarem a tomar a estatina ao mesmo tempo do fitoterápico sentiram efeitos secundários.

É necessário referir que todas as pessoas disseram que a toma de fitoterápicos era recente (variou entre semanas a meses).

Tabela 11: Número de indivíduos que referem efeitos secundários vs utilização ou não de fitoterapia e respectivo teste do Qui-quadrado.

FITOTERAPIA	EFEITOS SECUNDÁRIOS	
	Sim	Não
Sim	6	1
Não	16	77
Teste Qui-quadrado	Sig. p = 0,000	

O *Odds Ratio* obtido para esta associação foi de 28,875, pelo que as pessoas pertencentes à amostra populacional que recorre à fitoterapia e que está a utilizar uma estatina concomitantemente têm uma probabilidade 28,875 vezes maior de sentir efeitos secundários. Foram calculados o limite inferior e o limite superior *do Odds Ratio* pelo que, na população o *Odds Ratio* pode variar entre 3,249 e 256,569 com uma confiança de 95%.

Como a amostra de indivíduos que recorrem a fitoterápicos é pequena, o intervalo de confiança obtido para o *Odds Ratio* não tem utilidade prática.

Averiguou-se a relação entre o sexo e a presença ou não de efeitos secundários, a adesão à terapêutica e a toma de fitoterápicos, verificando-se que o sexo não influencia nenhum destes factores na amostra populacional (Tabela 12). Também foi testada a relação entre a idade dos inquiridos e a presença ou não de efeitos secundários, a adesão à terapêutica e a toma de fitoterápicos, concluindo-se que a idade não se relaciona com estas variáveis (Tabela 12).

Tabela 12: Valores de p obtidos no Teste do Qui-quadrado realizado para as respectivas variáveis independentes e dependentes.

Variável Independente	Variável Dependente	Teste Qui-quadrado Sig.
Sexo	Efeitos secundários	$p = 0,487$
Sexo	Adesão à terapêutica	$p = 0,295$
Sexo	Fitoterapia	$p = 0,778$
Idade	Adesão à terapêutica	$p = 0,265$
Idade	Efeitos secundários	$p = 0,153$
Idade	Fitoterapia	$p = 0,050$

Como a idade é uma variável quantitativa, foi transformada em qualitativa para poder ser usada no teste do Qui-quadrado através da formação de dois grupos etários, indivíduos com menos de 65 anos e indivíduos com mais de 65 anos.

5. Discussão

De acordo com os resultados preliminares dos Censos 2011, a população a residir em Portugal consiste em 10.555.853 indivíduos. Deste total, 47,87% diz respeito ao sexo masculino e 52,13% ao sexo feminino (Instituto Nacional de Estatística, 2011). Perante estes números, pode-se constatar que a população amostral deste estudo é representativa da população total, visto que 52% da população amostral é constituída por mulheres e os restantes 48% constituídos por homens (INE, 2011).

Relativamente à idade, em ambos os grupos se verificou uma média de idades igual ou superior a 65 anos. Isto significa que a maioria da população amostral é idosa. Não é surpreendente, pois a população que mais utiliza e necessita de medicamentos é a população idosa, sendo muito comum a polifarmácia (LIN, 2003).

A hipertensão e a *Diabetes mellitus* tipo 2 são as duas patologias mais referidas pela população amostral. Este é um dos problemas das pessoas com dislipidémia, normalmente há mais do que uma patologia ou factor de risco que contribui para um maior risco de Doença Cardiovascular (TYROLER, 2000).

A maioria dos inquiridos (45%) apenas tomava um, dois ou mesmo nenhum fármaco, para além da estatina. O mesmo acontece com os indivíduos que referiram efeitos secundários, 20 dos 22 indivíduos utilizam até 5 fármacos para além da estatina. Isto torna menor o risco de interacções da estatina com fármacos utilizados concomitantemente, pelo que é com maior segurança que se poderão atribuir os efeitos secundários referidos pelos indivíduos à toma de uma estatina ou à toma concomitante de estatina e fitoterápico hipocolesterolémico. No entanto, o risco de interacções, como seria de esperar, aumenta com o aumento do número de fármacos utilizados. Sabe-se que com o uso de dois medicamentos o risco de ocorrer interacção é de 6%, aumentando para 50% caso se utilizem cinco medicamentos (LIN, 2003).

Observando a farmacoterapia referida pela população amostral, apenas é de mencionar o facto de a varfarina, o clopidogrel e a digoxina serem utilizados ao mesmo tempo da estatina em vários doentes (Tabela 6). Não pelo facto de ser totalmente contra-indicada a toma concomitante de qualquer um destes fármacos com uma estatina, mas pelo facto de ser necessário precaução e vigilância nestes doentes, pois podem ocorrer alterações na eficácia da terapêutica. No caso da varfarina, a sua administração com estatinas inibidoras do CYP 3A4 leva a um aumento do risco

de hemorragia, pois há uma inibição do metabolismo da *R*-varfarina (SCHELLEMAN et al, 2010). Tanto o clopidogrel como as estatinas requerem activação hepática pelo citocromo P450, o que pode diminuir a actividade do clopidogrel, limitando a sua eficácia (JÚNIOR, 2010).

Quando a digoxina é utilizada em simultâneo com uma estatina, pode ocorrer rabdomiólise. Pensa-se que isso se deve ao facto de a digoxina ser um substrato/inibidor da glicoproteína-P e de as estatinas interferirem com essa ligação, aumentando a exposição sistémica à digoxina, sendo, naturalmente, necessário haver monitorização dos níveis de digoxina (BELLOSTA et al, 2004). É o médico que tem que ter estas interacções em conta quando prescreve a terapêutica, no entanto, o farmacêutico, no acto da dispensa, é também responsável por detectar possíveis interacções que possam resultar dos fármacos prescritos.

A sinvastatina é a estatina mais utilizada pela amostra populacional. Pelos resultados de um estudo realizado pelo CEFAR em 2009 (Farmácia Observatório, 2010), a sinvastatina foi o genérico mais vendido em Portugal. Apesar do estudo do CEFAR apenas contabilizar genéricos, pode-se verificar que, na população amostral, a sinvastatina é a estatina mais utilizada como primeira linha hipocolesterolemiantes. No entanto, é de notar que a rosuvastatina também se destaca. A crescente utilização da rosuvastatina poderá estar relacionada com a realização do estudo *JUPITER* (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). Neste estudo demonstrou-se que existe um risco cardiovascular substancial no caso de homens e mulheres com níveis de colesterol LDL normais mas níveis elevados de PCR de elevada sensibilidade. Contudo, este risco passa a metade com a utilização de rosuvastatina (RIDKER, 2009).

Apesar de não se ter obtido neste estudo nenhuma diferença estatisticamente significativa entre cada estatina e a presença ou não de efeitos secundários, há um maior registo de casos de efeitos adversos associados à sinvastatina (BELLOSTA et al, 2004).

Visto ser comum haver uma fraca adesão dos doentes à terapêutica quando se trata de patologias que cursam assintomaticamente (SILVA, 2006), como é o caso da dislipidémia, é notável a elevada percentagem de pessoas (87%) que seguem as recomendações do seu médico e/ou farmacêutico neste estudo. A não adesão à terapêutica é um factor de risco para ocorrerem problemas relacionados com medicamentos, como é o caso de interacções, efeitos secundários ou ineficácia terapêutica (AHMAD et al, 2010).

Num estudo em que se analisou a adesão de 562 doentes à terapêutica com estatinas verificou-se que a persistência diminuiu de 56% em 9 meses para 35% em 12 meses. No final do estudo apenas 41% dos indivíduos com idade superior a 65 anos continuava com a terapêutica hipocolesterolemiantes (HUSER et al, 2005).

Um outro estudo retrospectivo realizado nos Estados Unidos da América descreveu os padrões da persistência a longo-termo na terapêutica com estatinas, analisando 34.501 indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos. Concluíram que a adesão à terapêutica dos idosos diminui substancialmente ao longo do tempo, verificando-se uma maior desistência nos primeiros 6 meses de tratamento (BENNER et al, 2002).

No presente estudo, a não adesão apenas foi avaliada questionando os indivíduos sobre a posologia, verificando-se se a posologia realizada tinha sido a recomendada pelo médico prescritor. Isto significa que, o fármaco continua a ser utilizado, não havendo descontinuação tal como nos estudos acima mencionados mas, no entanto, é utilizado de forma incorrecta. Nesta situação podem ocorrer interações com outros fármacos utilizados concomitantemente ou haver diminuição da eficácia da estatina. Das 13 pessoas que não aderem à terapêutica, 9 referiram uma posologia diferente da que o médico tinha recomendado, revelando fazê-lo apenas por “dar mais jeito” tomar noutra altura ou por se esquecerem de tomar na altura devida, não tendo questionado se essa acção teria alguma consequência na sua saúde. O esquecimento é um dos factores apontados para a não adesão à terapêutica (FUNG et al, 2010).

É indispensável que os profissionais de saúde dêem informação adicional e mais detalhada sobre as estatinas, das razões da sua prescrição e, principalmente, da sua importância para uma melhor qualidade de vida e das possíveis consequências da sua descontinuação ou utilização incorrecta.

Na população amostral 22% dos indivíduos referiram pelo menos um efeito secundário após o início da toma da estatina. As dores musculares foram o efeito secundário mencionado mais vezes, o que está de acordo com a evidência científica existente sobre o significativo potencial que as estatinas têm para causar dores musculares. Está descrita a ocorrência de miopatia em 10% dos indivíduos que tomam estatinas, sendo a mialgia a situação mais comum (ECKEL, 2010). Os sintomas musculares são mais habituais durante os primeiros seis meses de terapia (VANDERBERG et al, 2010) e todos os inquiridos que referiram efeitos secundários tinham iniciado a terapêutica há pouco tempo (entre dois e seis meses). Além disso, como foi referido, apenas 2 dos 22 indivíduos tomavam entre 6 a 8 fármacos. Assim, a relação efeito secundário-estatina torna-se mais evidente.

Em termos de frequência, a seguir às dores musculares foram mencionados a azia, a flatulência e os espasmos musculares. No caso da azia e da flatulência, há imensas causas possíveis e muita gente experiencia estes sintomas pelo que se torna mais complicado associar estes efeitos à toma de estatinas. No caso da azia ou dispesia é um sintoma bastante comum, principalmente no que

diz respeito à doença de refluxo gastroesofágico (OLAFSDOTTIR et al, 2011) e a flatulência é também um sintoma de várias condições, exemplo da intolerância à lactose (SAVAIANO et al, 2006). Mas, o facto é que foram referidos. No caso dos espasmos, trata-se de um dos mais comuns sintomas musculares associados à utilização de estatinas, como já foi referido anteriormente.

Os efeitos adversos preocupam os doentes que utilizam estatinas, sendo uma das razões para a sua descontinuação, assim como a dúvida acerca do seu efeito benéfico (McGINNIS et al, 2010). Cabe aos profissionais de saúde, nomeadamente médicos e farmacêuticos, explicarem a vantagem de utilizar estatinas e esclarecerem as pessoas relativamente aos efeitos secundários, pois isto contribuirá para uma maior adesão à terapêutica e como tal, para mais ganhos em saúde.

Para além dos efeitos adversos mais conhecidos das estatinas, têm-lhe sido apontados outros, tais como, perturbações do sono (SILVA, 2010) e problemas na cavidade oral (CRUZ et al, 2008). Neste estudo houve 3 pessoas a referirem perturbações do sono e apenas um indivíduo referiu boca seca, pelo que talvez sejam necessários mais estudos com amostras maiores para realmente se analisar a influência das estatinas nestes dois aspectos.

A utilização terapêutica das estatinas tem uma taxa de abandono de 5% (VANDERBERG et al, 2010) devido a efeitos adversos, o que demonstra que apesar da vasta informação disponível sobre estatinas, mais investigação deve ser efectuada.

O número de pessoas que afirma recorrer à fitoterapia com o objectivo de ajudar a reduzir os níveis de colesterol é muito baixo (7%). Contudo, não se pode desprezar o facto de este estudo ter sido desenvolvido em duas cidades relativamente pequenas da Beira Interior e com uma população maioritariamente idosa.

Nos dados obtidos através deste estudo, no Grupo I - Covilhã verifica-se que a média de idades é inferior à do Grupo II - Gouveia, a adesão à terapêutica pelo Grupo I é também menor que a do Grupo II, há mais referência a efeitos secundários no Grupo I do que no Grupo II e é apenas no Grupo I que é feita alusão à fitoterapia como terapia complementar à terapêutica convencional. Provavelmente, todos estes factores estão relacionados.

A Covilhã é uma cidade maior que Gouveia, mais desenvolvida, mais urbana e as pessoas possivelmente estarão tendencialmente mais informadas, condições que podem aumentar a procura de fitoterápicos. Contudo, um maior acesso a informação pode nem sempre significar um acesso apenas a informação de confiança. Nos meios mais pequenos as pessoas, não tendo tanto

acesso a informação, têm maior tendência a seguir à risca o que é dito pelo profissional de saúde.

Ao nível do acesso à informação é de notar que o contacto com outras terapias alternativas ou com outros tipos de estabelecimento de saúde, como é o caso das para-farmácias é maior na Covilhã. A localização das duas farmácias tem provavelmente influência, assim como os produtos disponíveis em cada uma.

Como foi verificado no tratamento estatístico dos dados, há diferenças estatisticamente significativas entre o grupo de pessoas que adere à terapêutica e o grupo que não adere relativamente à presença de efeitos secundários e entre o grupo de pessoas que toma fitoterápicos e o grupo que não toma também relativamente à presença de efeitos secundários.

Isto permite-nos concluir que há uma maior probabilidade de existência de efeitos secundários caso não haja *compliance* e/ou se recorra à fitoterapia hipocolesteremiante ao mesmo tempo que se utiliza uma estatina. Os produtos fitoterápicos utilizados consistem essencialmente em alho e lecitina de soja. A utilização da casca de abacaxi neste contexto foi também referenciada, contudo não é conhecida por nós qualquer evidência científica que ligue o abacaxi a qualquer acção na diminuição dos níveis de colesterol.

Apesar do elevado número de artigos e estudos realizados sobre o alho, ainda não existe uma informação conclusiva acerca do seu efeito benéfico na dislipidémia. Muitos dos benefícios atribuídos ao alho não são suportados por estudos científicos bem desenhados, pois foram referidos estudos com amostras pequenas, observando-se também inconsistência de resultados. Como tal, o seu uso na terapêutica deve ser efectuado com prudência, pois o conhecimento baseado na evidência é ainda relativamente fraco. Há suspeita de que o seu mecanismo de acção seja similar ao das estatinas, por inibição da enzima HMG-CoA redutase. Se assim for, a utilização de uma estatina e cápsulas de alho concomitantemente deverá ter um efeito aditivo. Se se equacionarem os potenciais efeitos secundários que advêm desse mecanismo de acção é fácil concluir que o risco de ocorrência desses mesmos efeitos é superior. Ao nível de interações medicamentosas, há a possibilidade de o alho ser indutor da isoenzima 3A4 do citocromo P450. Como já foi referido, podemos constatar que a lovastatina, a sinvastatina e a atorvastatina são metabolizadas por esta isoenzima. Isto significa que, caso haja toma concomitante de uma destas estatinas e de alho, em concentrações propícias, pode haver diminuição das concentrações séricas da estatina e conseqüentemente, diminuição da eficácia. Em relação à lecitina de soja não existem dados que permitam concluir se a sua utilização interfere com a toma concomitante de estatinas.

Neste estudo todas as pessoas que referiram recorrer a produtos naturais referiram que não comunicaram ao médico a sua utilização. Nos Estados Unidos, dois em cada três doentes que tomam medicação prescrita pelo médico e suplementos alimentares não informam o médico da sua utilização porque não consideram que a sua ingestão possa acarretar riscos (GARDINER et al, 2008) e cerca de uma em quatro pessoas para além de tomar medicação com prescrição médica também toma um suplemento alimentar, no qual está incluída a fitoterapia (GARDINER et al, 2008). Isto é importante na medida em que o farmacêutico passa a ter um papel preponderante no aconselhamento e promoção da auto-medicação informada e ainda na sensibilização do doente para informar o seu médico caso consuma produtos fitoterápicos.

A procura de produtos naturais tem origem no facto de haver a ideia de que não envolvem riscos para a saúde, associada a campanhas publicitárias apelativas que têm como alvo as necessidades em saúde mais comuns. Para além disso, são produtos que, muitas vezes, se encontram posicionados no espaço da farmácia de forma diferente dos medicamentos, estando mais acessíveis ao público. São cada vez mais usados, mas nem sempre adequados a todas as pessoas e a todas as patologias. O farmacêutico deve ter sempre em atenção os rótulos e aconselhar produtos cuja composição refira a presença de constituintes padronizados, com a mínima garantia de segurança.

Assim, é essencial aumentar o conhecimento sobre os produtos, sobre as substâncias que os constituem, suas características e implicações, evidenciando a mais-valia no aconselhamento prestado sobre estes produtos de saúde e na detecção e prevenção de possíveis riscos associados à sua toma. Pois tal como refere o Artigo 72º do Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos (Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos, 2001) o objectivo essencial da actividade farmacêutica é a pessoa do doente, levanta-se então a questão: se por um lado é conhecida e defendida a expressão “uso racional do medicamento” porque não promover também o “uso racional da fitoterapia”?

6. Conclusão

Deste estudo pode concluir-se, designadamente, que:

- A sinvastatina é das estatinas mais utilizadas como agente antidislipidémico.
- As mialgias são o efeito secundário mais frequentemente relacionado com a utilização de estatinas.
- A não adesão à terapêutica e a toma de determinados produtos fitoterápicos concomitantemente com estatinas poderão despoletar efeitos secundários que normalmente não ocorreriam com a utilização da estatina unicamente ou levar a uma diminuição da eficácia da terapêutica hipocolesterolmiante.

Podemos ainda efectuar as seguintes conclusões mais gerais:

- Se por um lado há imensa informação sobre estatinas e sua potencialidade na prevenção e tratamento de DCV, ainda há um caminho a percorrer no que diz respeito aos efeitos adversos e interacções.
- É fundamental que se promova uma adesão à terapêutica com o objectivo de retirar o máximo benefício da mesma no que diz respeito à eficácia e para que se evitem possíveis interacções com outros fármacos.
- A fitoterapia é uma ciência em expansão, no entanto, mais credibilidade e segurança são necessárias nos estudos desenvolvidos para que o seu uso seja efectuado com bases científicas evidentes.
- É necessário que os profissionais de saúde, nomeadamente médicos e farmacêuticos, tenham formação nesta área para que possam saber que tipo de acções e interacções podem ocorrer com os chamados produtos naturais e a farmacoterapia utilizada cronicamente por cada doente.

7. Bibliografia

AHMAD, A; HUGTENBURG, J.; WELSCHEN, L.; DEKKER, J. et al (2010). Effect of medication review and cognitive behaviour treatment by community pharmacists of patients discharged from the hospital on drug related problems and compliance: design of a randomized controlled trial. *BMC Public Health*, 10, pp. 1-10.

ÅSBERG, A. (2003). Interactions between cyclosporin and lipid lowering drugs: implications for organ transplant recipients. *Drugs*, 63, pp. 367-378.

BALLANTYNE, C.; CORSINI, A.; DAVIDSON, M.; HOLDAAS, H. et al (2003). Risk for myopathy with statin therapy in high-risk patients. *Archives of Internal Medicine*, 163, pp. 553-564.

BELLOSTA, S.; PAOLETTI, R.; CORSINI, A. (2004). Safety of Statins: Focus on Clinical Pharmacokinetics and Drug Interactions. *Journal of the American Heart Association*, 109, pp. III-50-III-57.

BENNER, J.; GLYNN, R.; MOGUN, H.; NEUMANN, P. et al (2002). Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *Journal of the American Medical Association*, 288 (4), pp. 455-461.

BERTHOLD, H.; UNVERDORBEN, S.; DEGENHARDT, R.; BULITTA, M. et al (2006). Effect of Policosanol on Lipid Levels Among Patients With Hypercholesterolemia or Combined Hyperlipidemia. *Journal of the American Medical Association*, 295 (19), pp. 2262-2269.

BIERMAN, E. (1992). Atherogenesis in diabetes. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, 12, pp. 647-656.

BORCHERS, A.; KEEN, C.; STERN, J.; GERSHWIN, M. (2000). Inflammation and Native American medicine: the role of botanicals. *American Journal of Clinical Nutrition*, 72, pp. 339-347.

BRACE, L. (2002). Cardiovascular benefits of garlic (*Allium sativum* L). *Journal of Cardiovascular Nursing*, 16 (4), pp. 33-49 [Abstract].

BROWN, L.; ROSNER, B.; WILLETT, W.; SACKS, F. (1999). Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *American Journal of Clinical Nutrition*, 69, pp. 30-42.

CALLE, E.; THUN, M.; PETRELLI, J.; RODRIGUEZ, C. et al (1999). Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *The New England Journal of Medicine*, 341, pp. 1097-1105.

Coronary drug project research group (1975). Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *Journal of the American Medical Association*, 231, pp. 360-381.

CRUZ, M.; KUSTNER, E.; VICENTE, J.; FERRERO, X. et al (2008). Adverse effects of statins in the oral cavity. *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugía Bucal*, 13 (2), pp. E98-E101.

CUNHA, A.; SILVA, A.; ROQUE, O. (2009). Plantas e Produtos Vegetais em Fitoterapia. Fundação Calouste Gulbenkian, 3ª Edição, pp. 21-25;100;142;364;594.

CUNHA, A.; TEIXEIRA, F.; SILVA, A.; ROQUE, O. (2010). Plantas na Terapêutica - Farmacologia e Ensaio Clínicos. Fundação Calouste Gulbenkian, 2ª Edição, pp. 15-40;193-217.

DAVIDSON, M.; ROBINSON, J. (2007). Safety of aggressive lipid management. *Journal of the American College of Cardiology*, 49, pp. 1753-1762.

DIPIRO, J.; TALBERT, R.; YEE, G.; MATZKE, G. et al (2008). Pharmacotherapy - A Pathophysiologic Approach. McGraw Hill, 7th Edition, pp. 385-400.

DOWNS, J.; CLEARFIELD, M.; WEIS, S.; WHITNEY, E. et al (1998). Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *Journal of the American Medical Association*, 279 (20), pp. 1615-1622.

ECKEL, R. (2010). Approach to the Patient Who Is Intolerant of Statin Therapy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95 (5), pp. 2015-2022.

Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos (2001). Ministério da Saúde, pp. 33.

Estatuto do Medicamento (2006). Decreto-Lei nº. 176/2006, de 30 de Agosto, INFARMED.

European Heart Network - CVD Statistics (2008). Online em Junho 2011: <http://www.ehnheart.org/cvd-statistics.html>

Farmácia Observatório (2010). Especial Genéricos - Análise do Mercado de Medicamentos Genéricos, CEFAR. Online em Maio de 2011: <http://www.anf.pt/media/fo26.pdf>

FLETCHER, G.; BALADY, G.; BLAIR, S.; BLUMENTHAL, J. et al (1996). Statements on exercise: benefits and recommendations for physical activity programs for all Americans: a statement for health professionals by the Committee on Exercise and Cardiac Rehabilitation of the Council on Clinical Cardiology. *American Heart Association*, 94, pp. 857-862.

FRANKLIN, S.; KHAN, S.; WONG, N.; LARSON, M. et al (1999). Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? *The Framingham Heart Study*, 100, pp. 354-360.

Fundação Portuguesa de Cardiologia (2011). Factores de risco para as Doenças Cardiovasculares. Online em Junho de 2011 em: <http://www.fpcardiologia.pt/fact.html>

FUNG, V.; SINCLAIR, F.; WANG, H.; DAILEY, D. (2010). Patients' Perspectives on Nonadherence to Statin Therapy: A Focus-Group Study. *The Permanent Journal*, 14 (1), pp. 4-10.

GARDINER, P.; PHILLIPS, R.; SHAUGHNESSY, A. (2008). Herbal and Dietary Supplement-Drug Interactions in Patients with Chronic Illnesses. *American Family Physician*, 77 (1), pp. 73-78.

GEBHARDT, R. (1998). Inhibition of Cholesterol Biosynthesis in Primary Cultured Rat Hepatocytes by Artichoke (*Cynara scolymus* L.) Extracts. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 286, pp. 1122-1128.

GOLD, K.; DAVINSON, D. (1988). Oat bran as a cholesterol-reducing dietary adjunct in a young, healthy population. *Western Journal of Medicine*, 148, pp. 299-302.

GORINSTEIN, S.; LEONTOWICZ, H.; LEONTOWICZ, M.; DRZEWIECKI, J. et al (2006). Raw and boiled garlic enhances plasma antioxidant activity and improves plasma lipid metabolism in cholesterol-fed rats. *Life Sciences*, 78 (6), pp. 655-663.

HEBER, D.; YIP, I.; ASHLEY, J.; ELASHOFF, D. et al (1999). Cholesterol-lowering effects of a proprietary Chinese red-yeast rice dietary supplement. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 69, pp. 231-236.

HOIE, L.; MORGENSTERN, E.; GRUENWALD, J.; GRAUBAUM, H. et al (2005). A double-blind placebo-controlled clinical trial compares the cholesterol-lowering effects of two different soy protein preparations in hypercholesterolemic subjects. *European Journal of Nutrition*, 44 (2), pp. 65-71 [Abstract].

HUSER, M.; EVANS, T.; BERGER, V. (2005). Medication adherence trends with statins. *Advances in Therapy*, 22 (2), pp. 163-171.

HUTTUNEN, J.; MANNINEN, V.; MÄNTTÄRI, M.; KOSKINEN, P. et al (1991). The Helsinki Heart Study: central findings and clinical implications. *Annals of Medicine*; 23, pp. 155-159.

Instituto Nacional de Estatística (2011). Censos 2011, Resultados Preliminares. Online em Setembro de 2011: http://censos.ine.pt/xportal/xmain?xpid=CENSOS&xpgid=ine_censos_publicacao_det&menuBOUI=13707294&contexto=pu&PUBLICACOESpub_boui=122103956&PUBLICACOESmodo=2&selTab=tab1

ISAACSOHN, J.; MOSER, M.; STEIN, E.; DUDLEY, K. et al (1998). Garlic powder and plasma lipids and lipoproteins: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *Archives of Internal Medicine*, 158, pp. 1189-1194.

JALLINGER, P.; DICKEY, R.; GANDA, O.; MEHTA, A. et al (2002). Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Treatment of Dyslipidemia and Prevention of Atherogenesis [Amended Version]. *Endocrine Practice*, 6 (2), pp. 166-182.

JANIKULA, M. (2002). Policosanol: a new treatment for cardiovascular disease? *Alternative Medicine Review*, 7 (3), pp. 203-217.

JONES, P.; KAFONEK, S.; LAURORA, I.; HUNNINGHAKE, D. (1998). Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (The CURVES Study). *The American Journal of Cardiology*, 81, pp. 582-587.

JÚNIOR, C.; SOEIRO, A.; ARAÚJO, L.; JABOT, B. et al (2010). Lack of Clopidogrel-Statins Interaction in Patients Undergoing Coronary Stent Implantation. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 95 (3), pp. 321-327.

KASSIS, A.; JONES, P. (2008). Changes in cholesterol kinetics following sugar cane policosanol supplementation: a randomized control trial. *Lipids in Health and Disease*, 7 (17), pp. 1-8.

KEYS, A.; MENOTTI, A.; ARAVANIS, C.; BLACKBURN, H. et al (1984). The Seven Countries Study: 2,289 deaths in 15 years. *Preventive Medicine*, 13, pp. 141-154.

KING, M. (2010). The medical biochemistry page. Online em Maio de 2011: <http://themedicalbiochemistrypage.org>

KISHIMOTO, M.; SUGIYAMA, T.; OSAME, K.; TAKARABE, D. et al (2011). Efficacy of ezetimibe as monotherapy or combination therapy in hypercholesterolemic patients with and without diabetes. *The Journal of Medical Investigation*, 58, pp. 86-94.

KLIMEK, M.; WANG, S.; OGUNKANMI, A. (2009). Safety and Efficacy of Red Yeast Rice (*Monascus purpureus*) as an Alternative Therapy for Hyperlipidemia. *Pharmacy & Therapeutics*, 36 (6), pp. 313-327.

KRAUSS, R.; ECKEL, R.; HOWARD, B.; APPEL, L. (2000). AHA Dietary Guidelines, revision 2000: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation*, 102, pp. 2284-2299.

LAPI, F.; GALLO, E.; BERNASCONI, S.; VIETRI, M. (2008). Myopathies associated with red yeast rice and liquorice: spontaneous reports from the Italian Surveillance System of Natural Health Products. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 34 (6), pp. 572-574.

LAU, B. (2006). Suppression of LDL oxidation by garlic compounds is a possible mechanism of cardiovascular health benefit. *Journal of Nutrition*, 136 (3 Suppl), pp. 765S-768S.

LeBLANC, M.; BRUNET, S.; BOUCHARD, G.; LAMIREAU, T. (2003). Effects of dietary soybean lecithin on plasma lipid transport and hepatic cholesterol metabolism in rats. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 14 (1), pp. 40-48.

LI, R.; BENSON, J.; HUTCHINSON, R.; PROVINCE, M. et al (2000). Family risk score of coronary heart disease (CHD) as a predictor of CHD: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study and the NHLBI Family Heart Study. *Genetic Epidemiology*, 18, pp. 236-250.

LIN, C.; LI, T.; LAI, M. (2005). Efficacy and safety of *Monascus purpureus* Went rice in subjects with hyperlipidemia. *European Journal of Endocrinology*, 153, pp. 679-686.

LIN, P. (2003). Drug interactions and polypharmacy in the elderly. *The Canadian Alzheimer Disease Review*, pp 10-14.

Lipid research clinics program (1984). The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results II: The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *The Journal of the American Medical Association*, 251, pp. 365-374.

LIPSY, R.; BOTTORF, M.; DENKE, M.; FREEMAN, E. (2003). Optimizing Dyslipidemia Outcomes: A Novel Pharmacotherapeutic Pathway (Supplement). *Journal of Managed Care Pharmacy*, 9 (1), pp. 4-23.

LIU, J.; ZHANG, J.; SHI, Y.; GRIMSGAARD, S. et al (2006). Chinese red yeast rice (*Monascus purpureus*) for primary hyperlipidemia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chinese Medicine*, 1 (4), pp. 1-13.

MAGALHÃES, M. (2005). Mecanismos de rabiólise com estatinas. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 85 (Suplemento V), pp. 42-44.

MARKEL, A. (2011). The Resurgence of Niacin: From Nicotinic Acid to Niaspan/Laropiprant. *Israel Medical Association Journal*, 13, pp. 368-373.

MARKOWITZ, J.; DEVANE, C.; CHAVIN, K.; TAYLOR, R. et al (2003). Effects of garlic (*Allium sativum* L.) supplementation on cytochrome P450 2D6 and 3A4 activity in healthy volunteers. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 74 (2), pp. 170-177 [Abstract].

MARON, D.; FAZIO, S.; LINTON, M. (2000). Current Perspectives on Statins. *Journal of the American Heart Association*, 101, pp. 207-213.

MATHEW, B.; PRASAD, N.; PRABODH, R. (2004). Cholesterol-lowering effect of organosulphur compounds from garlic: a possible mechanism of action. *Kathmandu University Medical Journal*, 2 (2), pp. 100-102.

Mayo Clinic (2011). Heart Disease, Definition. Online em Maio de 2011: <http://www.mayoclinic.com/health/heart-disease/DS01120>

McBRIDE, P. (1992). The health consequences of smoking: cardiovascular diseases. *Medical Clinics of North America*, 76, pp. 333-353.

McGILL, H. (1968). Introduction to the geographic pathology of atherosclerosis. *Laboratory Investigation*, 18, pp. 465-467.

McGINNIS, B.; OLSON, K.; MAGID, D.; BAYLISS, E. et al (2007). Factors related to adherence to statin therapy. *The Annals of Pharmacotherapy*, 41 (11), pp. 1805-1811.

Monascus purpureus Monograph (2004). *Alternative Medicine Review*, 9 (2), pp. 208-210.

MOURAD, A.; PINCINATO, E.; MAZZOLA, P.; SABHA, M. et al (2010). Influence of Soy Lecithin Administration on Hypercholesterolemia. *Cholesterol*, pp. 1-4.

Natural medicines in the clinical management of hyperlipidemia (2011). Natural Medicines Comprehensive Database. Online em Maio de 2011: <http://naturaldatabase.therapeuticresearch.com/ce/ceCourse.aspx?s=ND&cs=&pc=10%2D105&ce c=1&pm=5>

NEUVONEN, P.; NIEMI, M.; BACKMAN, J. (2006). Drug interactions with lipid-lowering drugs: Mechanisms and clinical relevance. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 80, pp. 565-581.

OLAFSDOTTIR, L.; GUDJONSSON, H.; JONSDOTTIR, H.; THJODLEIFSSON, B. (2011). Natural history of heartburn: A 10-year population-based Study. *World Journal of Gastroenterology*, 17 (5), pp. 639-645.

PELEG, A.; HERSHCOVICI, T.; LIPA, R.; ANBAR, R. et al (2003). Effect of garlic on lipid profile and psychopathologic parameters in people with mild to moderate hypercholesterolemia. *Israel Medical Association Journal*, 5 (9), pp. 637-640.

PEPROTECH (2005). Lipoproteins and Apoproteins. Online em Maio de 2011: <http://www.peprotech.com/content/focusarticles.htm?id=75>

PEREZ-JIMENEZ, J.; SAURA-CALIXTO, F. (2005). Literature may underestimate the actual antioxidant capacity of cereals. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53 (12), pp. 5036-5040 [Abstract].

Portal da Saúde (2009). Doenças Cardiovasculares. Online em Abril de 2011: <http://www.portaldasaude.pt/portal/conteudos/enciclopedia+da+saude/doencas/doencas+do+a+parelho+circulatorio/doencascardiovasculares.htm>

Prontuário Terapêutico (2010). INFARMED, pp. 210-220.

PYÖRÄLÄ, K.; DE BACKER, G.; GRAHAM, I.; POOLE-WILSON, P. (1994). Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Atherosclerosis*, 110, pp. 121-161.

RAHMAN, K. (2001). Historical Perspective on Garlic and Cardiovascular Disease. *Journal of Nutrition*, 131, pp. 977S-979S.

RIDKER, P. (2009). The JUPITER Trial: Results, Controversies, and Implications for Prevention. *Journal of the American Heart Association*, 2, pp. 279-285.

SACKS, F.; MOYÉ, L.; DAVIS, B.; COLE, T. et al (1998). Relationship between plasma LDL concentrations during treatment with pravastatin and recurrent coronary events in the cholesterol and recurrent events trial. *Journal of the American Heart Association*, 97, pp. 1446-1452.

SAVAIANO, D.; BOUSHEY, C.; McCABE, G. (2006). Lactose Intolerance Symptoms Assessed by Meta-Analysis: A Grain of Truth That Leads to Exaggeration. *The Journal of Nutrition*, 136, pp. 1107-1113.

Scandinavian simvastatin survival study group (1994). Randomised trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 344, pp. 1383-1389.

SHELLEMAN, H.; BILKEN, W.; BRENSINGER, C.; WAN, F. et al (2010). Fibrate/Statin Initiation in Warfarin Users and Gastrointestinal Bleeding Risk. *American Journal of Medicine*, 123(2), pp. 1-14.

SHITARA, Y.; HIRANO, M.; SATO, H.; SUGIYAMA, Y. (2004). Gemfibrozil and its glucuronide inhibit the organic anion transporting polypeptide 2 (OATP2/OATP1B1:SLC21A6)-mediated hepatic uptake and CYP2C8-mediated metabolism of cerivastatin: analysis of the mechanism of the clinically relevant drug-drug interaction between cerivastatin and gemfibrozil. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 311, pp. 228-236.

SILVA, A.; COELHO, A.; RODRIGUES, E.; SANTOS, F. et al (2009). Recomendações portuguesas para a prevenção primária e secundária da aterosclerose. Sociedade Portuguesa de Aterosclerose, 2ª Edição, pp. 17-28.

SILVA, P. (2006). 25 Perguntas em Dislipidémias - Parte I. Permanyer Portugal, 1ª Edição, pp. 13-26.

SILVA, P. (2010). Terapêutica redutora intensiva do colesterol: a certeza da segurança. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 29 (9), pp. 1405-1418.

SINGH, D.; LI, L.; PORTER, T. (2006). Policosanol Inhibits Cholesterol Synthesis in Hepatoma Cells by Activation of AMP-Kinase. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 318 (3), pp. 1020-1026.

SMITH, D.; OLIVE, K. (2003). Chinese red rice induced myopathy. *Southern Medical Journal*, 96 (12), pp. 1265-1267.

SOVOVÁ, M.; SOVA, P. (2004). Pharmaceutical importance of *Allium sativum* L. 5. Hypolipemic effects in vitro and in vivo. *Ceska Slov Farm.*, 53 (3), pp. 117-123 [Abstract].

STAESSEN, J.; FAGARD, R.; THIJIS, L.; CELIS, H. et al (1997). Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older persons with isolated systolic hypertension. *Lancet*, 1, pp. 757-764.

STAMLER, J.; WENTWORTH, D.; NEATON, J. (1986). Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356 222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *The Journal of the American Medical Association*, 256, pp. 2823-2828.

STEVINSON, C.; PITTLER, M.; ERNST, E. (2000). Garlic for treating hypercholesterolemia. A meta-analysis of randomized clinical trials. *Annals of Internal Medicine*, 133, pp. 420-429.

The World Health Report (2002). World Health Organization, pp. 114-118.

Third report of the expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (2002). National Cholesterol Education Program. National Heart, Lung, and Blood Institute, pp. II1-II26;II42-II45;VI1-VI20.

TYROLER, H. (2000). Coronary Heart Disease Epidemiology in the 21st Century. *Epidemiologic Reviews*, 22 (1), pp 7-11.

VAN DEN HOOGEN, P.; FESKENS, E.; NAGELKERKE, N.; MENOTTI, A. et al (2000). The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. *The New England Journal of Medicine*, 342, pp. 1-8.

VANDERBERG, B.; ROBINSON, J. (2010). Management of the Patient with Statin Intolerance. *Current Atherosclerosis Reports*, 12, pp. 48-57.

West of Scotland coronary prevention study group (1998). Influence of pravastatin and plasma levels on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation*; 97, pp. 1440-1445.

WILLIAMS, R.; HUNT, S.; HEISS, G.; PROVINCE, M. et al (2001). Usefulness of cardiovascular family history data for population-based preventive medicine and medical research (the Health Family Tree Study and the NHLBI Family Heart Study). *American Journal of Cardiology*, 87, pp. 129-135.

WILSON, P.; D'AGOSTINO, R.; LEVY, D.; BELANGER, A. (1998). Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Journal of the American Heart Association*, 97, pp. 1837-1847.

World Health Organization (2011). Cardiovascular Diseases - Fact Sheet N° 317. Online em Abril de 2011: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html>

YAMADA, K.; TOKUNAGA, Y.; IKEDA, A.; OHKURA, K. et al (1999). Dietary effect of guar gum and its partially hydrolyzed product on the lipid metabolism and immune function of Sprague-Dawley rats. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, 63 (12), pp. 2163-2167.

YU-YAN, Y.; LIU, L. (2001). Cholesterol lowering effect of garlic extracts and organosulfur compounds: Human and animal studies. *Journal of Nutrition*, 131, pp. 989S-993S.

8. Anexos

8.1 Anexo I - Inquérito

Inquérito Estatístico

“Estatinas e fitoterapia em dislipidémias: efeitos secundários e interacções medicamentosas”

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Faculdade
de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior

Catarina Ferreira

Este inquérito é confidencial e anónimo.

Destina-se unicamente à recolha de dados para posterior análise estatística.

1. DADOS DO DOENTE

1.1. Sexo:

Feminino

Masculino

1.2. Idade: ____ anos

1.3. Patologias concomitantes:

1.4. Farmacoterapia:

2. ESTATINAS

2.1. Que estatina toma:

Atorvastatina

Fluvastatina

Lovastatina

Pravastatina

Rosuvastatina

Sinvastatina

Outra _____

2.2. Dose: _____

2.3. Posologia:

2.4. Adesão e cumprimento da terapêutica:

2.5. Há quanto tempo toma este medicamento?

2.6. Desde que toma esta medicação tem sentido algum efeito secundário?

Sim Não

2.7. Se a resposta anterior foi sim, qual ou quais?

Dores abdominais ____

Náuseas ____

Obstipação ____

Flatulência ____

Azia ____

Eritema ____

Cãibras ____

Fraqueza ____

Espasmos ____

Dores musculares ____

Sabor amargo ____

Boca seca ____

Perturbação do sono ____

Dor de cabeça ____

Outros _____

3. FITOTERAPIA

3.1. Toma algum suplemento ou produto natural para o colesterol?

Sim Não

3.2. Se a resposta anterior foi sim, qual?

Chá

Infusão

Cápsula

Comprimido

3.3. Há quanto tempo toma este produto?

Outro _____

3.4. Comunicou a toma do fitoterápico ao médico?

Sim Não

3.5. Desde que toma este produto tem sentido algum efeito secundário?

Sim Não

3.6. Se a resposta anterior foi sim, qual ou quais?

[Escrever texto]