



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Faculdade de Ciências da Saúde



Fitoterapia na abordagem do risco cardiovascular:

**Efeitos do extracto de arroz fermentado por
Monascus purpureus no perfil lipídico**

Por:

Ana Filipa Gonçalves Martins

-Dissertação de mestrado integrado em Medicina-

Covilhã, Maio de 2010



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Faculdade de Ciências da Saúde



Fitoterapia na abordagem do risco cardiovascular:

**Efeitos do extracto de arroz fermentado por
Monascus purpureus no perfil lipídico**

Por: Ana Filipa Gonçalves Martins

Orientador: Prof. Dr. Luís Ribeiro Themudo Barata

Co-orientadores: Prof. Dr.^a Maria da Assunção Morais e Cunha Vaz Patto

Dr. Luís Vitor Clemente de Oliveira

-Dissertação de mestrado integrado em Medicina-

Covilhã, Maio de 2010

Dissertação apresentada para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Medicina, realizada sob a orientação científica do Professor Doutor Luís Ribeiro Themudo Barata, Professor Auxiliar da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, na Covilhã, e sob co-orientação científica da Professora Dra. Maria da Assunção Morais e Cunha Vaz Patto, Professora Auxiliar da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, e do Dr. Luís Vitor Clemente de Oliveira, Assistente convidado da mesma Faculdade.

DECLARAÇÕES

Declaro que esta dissertação é o resultado da minha investigação pessoal e independente, o seu conteúdo é original e todas as fontes consultadas estão devidamente mencionadas no texto, nas notas e na bibliografia.

Declaro ainda que esta dissertação não foi aceite em nenhuma outra instituição para qualquer grau, nem está a ser apresentada para obtenção de um outro grau para além daquele a que diz respeito.

O candidato,

Covilhã, 28 de Maio de 2010

Declaro que, tanto quanto me foi possível verificar, esta dissertação é o resultado da investigação pessoal e independente do candidato.

O orientador,

Covilhã, 28 de Maio de 2010

Os co-orientadores,

Covilhã, 28 de Maio de 2010

AGRADECIMENTOS

À UBI e à FCS, por me acolherem e me formarem.

Ao meu tutor e co-tutores, pelo exemplo que são para mim, pela orientação e pela disponibilidade demonstradas ao longo deste trabalho.

À Professora Doutora Luiza Granadeiro pela pronta disponibilidade em rever este trabalho.

À minha família por serem o meu porto seguro, em especial à minha irmã, sempre presente, e ao meus pais, por tudo o que sou e por tudo aquilo de que abdicaram para que pudesse chegar até aqui.

Aos meus amigos, em especial à Daniela pelos seis anos de amizade.

*“O que sabemos é uma gota,
o que ignoramos é um oceano”*

Isaac Newton

RESUMO

A elevação do colesterol sérico total (sobretudo dos níveis de colesterol LDL) é um factor de risco independente para as doenças cardiovasculares. A redução deste parâmetro mostrou reduzir a incidência destas patologias em indivíduos com dislipidémia, assim como as mortes relacionadas com as mesmas. As recomendações actualmente seguidas na Europa elegem as estatinas como a primeira linha na abordagem da hipercolesterolemia refractária a medidas de alteração de estilos de vida. No entanto, esta classe de hipocolesterolemiantes nem sempre é bem tolerada pelos pacientes. Para além de outras ofertas da medicina tradicional, alguns compostos utilizados como terapias alternativas têm ganho espaço e suscitado o interesse da opinião pública. A Fitoterapia está entre essas *terapias alternativas*, sendo a ciência que estuda a utilização clínica dos produtos à base de plantas medicinais. E, apesar da evidência ainda pouco concreta no que diz respeito à eficácia destes produtos e da regulação confusa do mercado paralelo a que se associa, a verdade é que este é um sector em franco crescimento e um desafio à prática médica. O extracto de arroz fermentado por *Monascus purpureus* é um dos fitomedicamentos hipocolesterolemiantes que esta medicina alternativa oferece.

Os principais objectivos deste trabalho são: perceber o impacto das doenças cardiovasculares; abordar o risco cardiovascular e a forma como a hipercolesterolemia contribui para o processo aterosclerótico; focar a importância das estatinas na abordagem da hipercolesterolemia, assim como as suas limitações; perceber o que é a Fitoterapia e sua metodologia, bases legais e controlo de mercado dos produtos fitoterápicos. Por fim pretende-se analisar a evidência actual sobre o efeito do extracto de arroz fermentado por *M. purpureus* na hipercolesterolemia.

PALAVRAS CHAVE

Doenças cardiovasculares; risco cardiovascular; hipercolesterolemia; terapias alternativas; fitoterapia; RYR; *Monascus purpureus*.

ABSTRACT

The elevation of serum total cholesterol (mainly the levels of LDL cholesterol) is an independent risk factor for cardiovascular disease. The reduction of this parameter has shown the ability to decrease the incidence of this pathology in dyslipidemic subjects, as well as related deaths. Current European guidelines adopt statins as gold standard in the treatment of life changes resistant hypercholesterolemia. However, this class of medication is not always well tolerated by patient. Besides other traditional medicine's drugs, some compounds used as alternative treatment are rising in the market and gaining the interest of the public opinion. Phytotherapy is one of those alternative therapies. This science studies the clinic application of medicinal plants extracts. Besides the little efficacy evidence and the confused market regulation, this is a sector in great expansion and a challenge to medical practice. The extract of rice fermented by *Monascus purpureus* is a phytomedication used to reduce cholesterol offered by this alternative therapy.

The main objectives of this study are: to understand cardiovascular disease impact; to explore the cardiovascular risk and the way hypercholesterolemia contribute to the atherosclerotic process; to highlight the status of statins on management of hypercholesterolemia, as well as their limitations; to understand what is phytotherapy and its methodology, legal issues and market control. At last, the recent evidence about the effect of rice fermented by *M. purpureus* extract in hypercholesterolemia will be analysed.

KEY WORDS

Cardiovascular disease; cardiovascular risk; hypercholesterolemia; alternative therapies; phytotherapy; RYR; *Monascus purpureus*.

LISTA DE SIGLAS

ACAT – Acil-CoA:colesterol acetiltransferase	DCV – Doenças cardiovasculares
AIT – Acidente isquêmico transitório	DM – Diabetes melitus
ALT – Alanina aminotransferase	EAM – Enfarte agudo do miocárdio
AST – Aspartato aminotransferase	EMEA – European Medicines Agency, Agência Europeia do Medicamento
AVC – Acidente vascular cerebral	ES COP – European Scientific Cooperative on Phytotherapy, Cooperativa científica europeia em fitoterapia
BPI-sf – <i>Brief Pain Inventory Short Form</i> , questionário subjectivo validado para interpretação da dor reportada	EUA – Estados Unidos da América
CE – Éster de colesterol	FDA – Food and Drug Administration
CK – Creatina fosfoquinase	GGT – γ -glutamyltransferase
CLAE – Cromatografia líquida de alta performance	HDL – Partículas HDL
CT – Colesterol total	HDL-c – Colesterol HDL
DALYs – Disability adjusted life years, anos de saúde perdidos por morte prematura ou por incapacidade	HMG-CoA – 3-hidroxi-3-metil-glutaril-Coenzima A
DCC – Doença coronária cardíaca	HMPWP – Herbal Medicinal Products Working Party, Grupo de

acessória aos produtos herbais com
utilidade terapêutica

INFARMED – Instituto Nacional do
Medicamento e Produtos de Saúde

IPP – Isopentenil pirofosfato

LDL – Partículas LDL

LDL-c – Colesterol LDL

Lp(a) – Lipoproteína a

Mp – *Monascus purpureus*

NK – Natural killer

OMS – Organização Mundial de
Saúde

PAS – Pressão arterial sistólica

PCR – Proteína C reactiva

RCV – Risco cardiovascular

PDGF – Factor de crescimento
derivado de plaquetas

RYR – Red Yeast Rice, arroz
fermentado pela levedura vermelha

TG – Triglicéridos

VS – Velocidade de sedimentação

XZK – Xuezhikang

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Tabelas

Tabela 1	Factores de risco cardiovascular	8
Tabela 2	Características das diferentes lipoproteínas circulantes	18
Tabela 3	Níveis alvo do colesterol total e LDL-c	21
Tabela 4	Resultados de estudos clínicos com estatinas	28
Tabela 5	Comparação da eficácia hipocolesterolemiantes de estatinas usadas frequentemente na prática clínica	28
Tabela 6	Comparação da eficácia hipocolesterolemiantes das estatinas com outras classes de fármacos hipolipemiantes	29
Tabela 7	Determinantes da qualidade do produto vegetal	44
Tabela 8	Tipos de extractos	46
Tabela 9	Exemplos de princípios activos extraídos a partir de elementos botânicos	59
Tabela 10	Composição do extracto de RYR	63
Tabela 11	Reacções adversas reportadas com o uso de RYR	76
Tabela 12	Síntese dos estudos clínicos analisados	81
Tabela 13	Abordagem das dislipidémias no paciente intolerante a estatinas por mialgias associadas às mesmas	87
Tabela 14	Quantificação das monacolininas no RYR e em produtos comercializados como tal	89

Figuras

Figura 1	Fases evolutivas do processo aterosclerótico	1
Figura 2	Arquitectura da molécula de colesterol	15
Figura 3	Via da síntese do colesterol endógeno	16
Figura 4	Estrutura das lipoproteínas	18
Figura 5	Algoritmo de actuação na hipercolesterolemia no contexto do Risco cardiovascular	23
Figura 6	Método industrial de produção de RYR	62
Figura 7	Perfil das monacolinhas presentes no extracto de RYR obtido por CLAE com radiação UV	63

ÍNDICE GERAL

Agradecimentos	v
Resumo	vii
Abstract	viii
Lista de siglas	ix
Lista de ilustrações	xi
Desenvolvimento	1
CAPÍTULO I – Metodologia	1
1.1. Material e métodos.....	1
1.2. Justificação do tema.....	2
1.3. Objectivos da dissertação.....	3

CAPÍTULO II – Doenças cardiovasculares (DCV).....	5
2.1. O que são doenças cardiovasculares (DCV)?.....	5
2.2. Epidemiologia das DCV.....	6
2.3. Impacto económico das DCV.....	7
2.4. Factores de risco cardiovascular.....	7
2.5. Aterosclerose: a ponte entre os factores de risco e o RCV....	9
2.6. Cálculo do RCV.....	11
2.6.1. Formas de cálculo do RCV.....	11
2.6.2. Quando e a quem está indicado o cálculo do RCV?.....	14
CAPÍTULO III – Hipercolesterolemia, um factor de RCV.....	15
3.1. Dados epidemiológicos.....	15
3.2. Função do colesterol no organismo.....	15
3.3. Biossíntese do colesterol.....	16
3.4. Regulação da síntese de colesterol.....	17
3.5. Circulação sistémica do colesterol e outros lípidos.....	17
3.5.1. Estrutura e classificação das lipoproteínas.....	18
3.5.2. Papel das lipoproteínas no processo aterosclerótico.....	18
3.6. Avaliação laboratorial dos lípidos circulantes e valores alvo do perfil lipídico.....	21
3.7. Abordagem dos lípidos plasmáticos no contexto do RC.....	21
3.8. Tratamentos disponíveis para as alterações dos lípidos circulante.....	23

3.8.1. Tratamento não farmacológico.....	23
3.8.2. Tratamento farmacológico – estatinas.....	24
3.8.2.1. Principais estudos sobre o impacto das estatinas no perfil lipídico e eventos cardiovasculares.....	25
3.8.2.2. Benefícios adicionais das estatinas.....	29
3.8.2.3. Efeitos adversos e interacções medicamentosas.....	30
CAPÍTULO IV– Fitoterapia	33
4.1. O que é a fitoterapia?.....	33
4.2. História da fitoterapia.....	35
4.3. Fitoterapia na era moderna	38
4.4. Panorama da fitoterapia na actualidade.....	40
4.4.1- Quem procura e porque procura os fitomedicamentos.....	40
4.5. Qualidade dos produtos em fitoterapia.....	44
4.5.1. Factores condicionantes.....	44
4.5.2. Controlo da qualidade de um medicamento fitoterápico.....	45
4.5.2.1.Obtenção e acondicionamento da planta...45	
4.5.2.2.Obtenção dos extractos.....	45
4.5.2.3.Standartização dos extractos.....	46
4.5.2.3.1. Amostragem.....	46
4.5.2.3.2. Testes de pureza.....	47
4.5.2.3.3. Identificação e quantificação dos princípios activos	47
4.5.2.3.4. Controlo de contaminantes.....	48
4.5.2.3.5. Conservação do fitomedicamento.....	48
4.6. Enquadramento Legal da fitoterapia.....	49

4.6.1. Fitoterapia na União Europeia.....	49
4.6.2. Fitoterapia em Portugal.....	50
4.7. Aprovação dos medicamentos e entidades reguladoras.....	51
4.7.1. Entidades reguladoras no mundo.....	51
4.7.1.1- Organização Mundial de Saúde (OMS)....	51
4.7.2. Entidades reguladoras na Europa.....	52
4.7.2.1. Agência Europeia do Medicamento (EMA).....	52
4.7.2.2. Grupo de assessoria aos produtos herbais com utilidade terapêutica (HMPWP).....	52
4.7.2.3. Comité dos produtos herbais terapêuticos (HMPC).....	53
4.7.2.4. Cooperativa científica europeia em fitoterapia (ESCOP).....	53
4.7.2.5. Outras entidades.....	54
4.7.3. Entidades reguladoras em Portugal	54
4.8. Formas farmacêuticas.....	57
4.8.1. Chás Medicinais.....	57
4.9. Princípios activos.....	58

CAPÍTULO V - Haverá lugar para o Red Yeast Rice no tratamento
da hipercolesterolemia no contexto das doenças

cardiovasculares?.....	61
5.1. Considerações gerais e perspectiva histórica.....	61
5.2. Produção do RYR.....	62
5.3. Composição e perfil bioquímico do extracto.....	62
5.4. Disponibilidade actual do extracto de RYR.....	64
5.5. Efeitos hipolipemiantes e eventos cardiovasculares.....	67
5.5.1. Estudos laboratoriais.....	67
5.5.1.1. Estudos em sistemas celulares.....	67

5.5.1.2. Estudos em animais.....	68
5.5.2. Estudos clínicos.....	70
5.5.2.1. Efeitos adversos e interacções medicamentosas.....	75
5.5.2.2. Estudos clínicos em indivíduos intolerantes a estatinas.....	78
Discussão.....	82
1. Extracto de RYR.....	82
2. Fitoterapia.....	91
Conclusão.....	98
Limitações.....	98
Perspectivas futuras.....	99
Bibliografia.....	101

DESENVOLVIMENTO

CAPÍTULO I - Metodologia

1.1. Material e Métodos

A pesquisa de artigos realizou-se entre 20 de Julho de 2009 e 20 de Março de 2010, recorrendo-se para tal às bases de dados da *ncbi/PubMed/MEDLINE, e-medicine, Medscape, Interscience*; e aos sites do *“Infarmed”, da “Sociedade Portuguesa de Fitoterapia”, “Sociedade Portuguesa de Cardiologia”, “Wonca Europe”, “Portal de Saúde”, “European Heart Network”, “American Heart”, “Strokecenter”, “European Atherosclerosis Society”, “Framingham Heart Study”, “National Institutes of Health”, “Alto Comissariado para a Saúde- Ministério da Saúde”, “European Society Cooperative on Phytotherapy”, “Manuais de Cardiologia”, “Mayo Clinic.com”, “European Medicines Agency”, “American College of Physicians”, “World Health Organisation”, “DECO”, “Secure Pharmacytimes”.*

As palavras-chave utilizadas foram: cardiovascular risk factors, cardiovascular disease, dyslipidaemia, hypercholesterolemia, statins, atherosclerosis, phytotherapy, herbal medicines, alternative medicines, RYR e *Monascus purpureus*.

Procedeu-se posteriormente à selecção dos artigos, mais relevantes desde 1990 a 2010 em língua inglesa, francesa, espanhola e portuguesa, tendo-se ainda utilizado alguns artigos referenciados noutros trabalhos. Foram incluídos artigos de revisão, artigos de crítica, estudos prospectivos, estudos laboratoriais e ensaios clínicos. Recorreu-se ainda a alguns livros da área da Fitoterapia, Endocrinologia e Medicina interna.

1.2- Justificação do tema

O médico deve adquirir informações e conhecimentos sobre as matérias que necessita para exercer a sua profissão, à luz dos conhecimentos cientificamente provados da medicina baseada na evidência. No entanto, deve também procurar informar-se sobre os temas com os quais não se sente à vontade, mas que inevitavelmente se encontram ligados à “ars medica”, para que possa, mediante o seu senso crítico e informação credível disponível, firmar uma posição, de forma a não cair na ignorância de recusar qualquer coisa simplesmente “porque não”.

Cada vez mais o paciente confronta o médico com alternativas possíveis de tratamento, que já faz ou que gostaria de experimentar. O médico não pode simplesmente negar-lhe esse direito. Tem de saber fundamentar a sua opinião, seja ela contra ou a favor.

É possível estabelecer pontes entre a medicina ocidental e todas as outras medicinas consideradas “alternativas”, muitas delas já na procura da evidência científica para os seus pilares e fundamentos. E é o médico quem está na posição privilegiada para estabelecer esta aproximação, uma vez que adquiriu, através da sua formação, um filtro selectivo. Cabe-lhe a tarefa de traduzir para uma linguagem universal os diferentes dialectos, muitas vezes mal encarados por falta de interpretação à luz dos conhecimentos médico-científicos.

A Fitoterapia é uma “medicina alternativa”, apesar de ser o berço da Medicina e da Farmacologia modernas. Não obstante a sua crescente procura em todo o mundo, a realidade é que esta ainda é uma ciência desconhecida e até desacreditada por muitos profissionais de saúde. Na base deste descrédito

encontram-se sobretudo a falta de informação disponível, a metodologia e rigor científico duvidosos a que muitas vezes se presta, assim como o vazio legal que regulamenta este sector.

As doenças cardiovasculares são actualmente a maior causa de morte nos países industrializados. A aterosclerose é um processo silencioso com etiologia multifactorial e que tem um papel fulcral na ocorrência das doenças cardiovasculares. Estão descritos numerosos factores de risco que aumentam a susceptibilidade a este processo; um dos factores de risco major é o nível plasmático total de colesterol, sobretudo de LDL-c. Sabe-se também que a redução destes lípidos na corrente sanguínea pode reduzir o Risco Cardiovascular, e numerosos esforços têm sido tentados nesse sentido, sendo as estatinas os fármacos de eleição, já que inibem a HMG-CoA redutase, enzima essencial à síntese endógena de colesterol. Apesar da relação risco/benefício para o doente incontestavelmente favorável, a realidade é que cerca de 5% não toleram estes agentes hipocolesterolemiantes devido aos seus efeitos adversos (37).

1.3. Objectivos da dissertação

O presente trabalho pretende dar a conhecer a Fitoterapia, enfatizando a sua regulamentação e métodos. Neste sentido será abordado o caso prático de um fitomedicamento, o extracto de arroz fermentado por *M. purpureus* (RYR), realçando os seus objectivos e problemáticas, bem como a sua utilidade na abordagem da hipercolesterolemia.

Assim os objectivos desta monografia são:

-Perceber o impacto das doenças cardiovasculares;

Fitoterapia na abordagem do risco cardiovascular:
Efeitos do extracto arroz fermentado por *Monascus purpureus* no perfil lipídico

- Abordar o risco cardiovascular e a forma como a hipercolesterolemia contribui para o processo aterosclerótico;
- Focar a importância das estatinas na abordagem da hipercolesterolemia, assim como as suas limitações;
- Perceber o que é a fitoterapia e realçar a metodologia, as bases legais e o controlo de mercado dos produtos fitoterápicos;
- Analisar a evidência actual sobre o efeito do extracto de arroz fermentado por *M. purpureus* na hipercolesterolemia.

Capítulo II – Doenças cardiovasculares (DCV)

2.1. O que são Doenças cardiovasculares (DCV)?

Como o próprio nome indica, as DCV afectam o coração e os vasos sanguíneos (1). Pela natureza aterosclerótica comum e carácter multissistémico podem ser sistematizadas em três grupos principais (1):

-Doença coronária cardíaca, em que o fluxo sanguíneo através da artérias coronárias é reduzido ou impossibilitado por fenómenos oclusivos, comprometendo a viabilidade dos tecidos cardíacos e produzindo quer incapacidade na função da bomba, quer alterações da função eléctrica, que podem culminar com a perda de função e morte.

-Doença cerebrovascular, que afecta as artérias que irrigam os diversos territórios cerebrais. Falamos em concreto de eventos como o AIT (quando ocorre uma perda temporária da irrigação de uma parte do cérebro), o AVC isquémico (quando se verifica uma oclusão permanente de uma artéria ou tronco arterial que irriga uma parte do cérebro por trombo ou êmbolo, culminando na perda da integridade do tecido cerebral) ou o AVC hemorrágico (quando este se deve à rotura da parede de um vaso previamente debilitada pelo processo aterosclerótico);

-Doença vascular periférica – Redução ou oclusão do lúmen das artérias que irrigam outros órgãos que não o coração e cérebro, assim como a dissecação ou rotura da parede das mesmas. As artérias que irrigam os membros inferiores e a artéria aorta são as mais afectadas.

Podem progredir silenciosamente durante anos, manifestando-se em momento tardio, muitas vezes sob a forma de eventos súbitos e inesperados ou mesmo a morte (2).

2.2. Epidemiologia das DCV

As DCV são, na actualidade, a maior causa de morte prematura na Europa, respondendo por 4,3 milhões de óbitos anuais. Apesar da variabilidade entre países, a *European Cardiovascular Diseases Statistics 2008* (3) estima que as DCV tenham sido responsáveis por 54% das mortes no sexo feminino e 43% das mortes no sexo masculino, constituindo a maior causa de mortes femininas nos 48 países europeus, assim como a maior causa de mortes masculinas em 45 (excepção para França, Holanda e Espanha).

Dentro das DCV destacam-se a doença coronária cardíaca (DCC), responsável por 1,92 milhões de mortos anualmente na Europa (21% das mortes em homens e 22% em mulheres), e o acidente vascular cerebral (AVC), responsável por 1,24 milhões (11% das mortes em homens e 17% em mulheres) (3).

Em Portugal a Direcção Geral de Saúde também aponta as DCV como a maior causa de mortalidade no país (4), sendo responsáveis por 40% dos óbitos (2).

As DCV causam ainda incapacidade, sendo-lhes atribuídos cerca de 34 milhões de DALYs por ano (Disability Adjusted Life Years, ou seja, anos de saúde perdidos por morte prematura ou por incapacidade), o que representa 23% do total de DALYs perdidos na Europa (3).

2.3. Impacto económico das DCV

As DCV representam uma fracção cada vez maior dos recursos económicos consumidos em prol da saúde e bem-estar (5).

Em 2006 10% dos €110 biliões gastos em saúde na UE foram atribuídos à DCV. Destes, 54% foram dispendidos em cuidados hospitalares e 28% em medicação. Por gerar morte e incapacidade em cidadãos economicamente activos, a DCV também trouxe perdas de produtividade na ordem dos €41 biliões. Acrescentando a estes os valores gastos com cuidados informais (ou seja, o apoio prestado pelas famílias, instituições, ou redes domiciliárias), a UE pagou €192 biliões/ano pela DCV, representando um custo anual de €391 *per capita* (6).

Em Portugal a DCV também representa um fardo importante. Estima-se que em 2006 foram gastos €1 599 milhões, 10% dos gastos em saúde, representando €151 *per capita* (6).

2.4. Factores de risco cardiovascular

Os factores de risco para uma doença são características, hábitos ou estados inerentes a cada indivíduo que influenciam de forma sinérgica e multiplicativa a probabilidade de vir a sofrer de uma dada patologia. No caso das DCV, estes factores começaram a ser definidos de forma consistente no final da década de 40 do século passado, pelo *Framingham Heart Study*, nos Estados Unidos da América, estando amplamente estudados mais de meio século depois. Não obstante, a definição destas variáveis continua a ser

minuciosamente explorada, surgindo todos os dias na literatura dados que reforçam o papel dos factores de risco de DCV já descritos e que sugerem novos parâmetros potencialmente úteis na estimativa da saúde do aparelho cardiovascular.

As DCV têm etiologia multifactorial. Os factores de Risco Cardiovascular (RCV) podem ser divididos em duas categorias *major*: os não modificáveis e os modificáveis, conforme mostrado na Tabela 1.

Factores de Risco Cardiovascular	
Não modificáveis	Modificáveis
a. Idade e sexo (7,8)	a. Tabagismo (2,11,12,7)
b. Hereditariedade e etnia (7,9)	b. Sedentarismo (2,9,7,11)
c. Menopausa (10)	c. Obesidade –(12,9,7,11)
d. Diabetes mellitus (DM) –(7,9)	d. Maus hábitos alimentares (2,11,9)
	e. Álcool em excesso (7,11,2)
	f. Hipercolesterolemia
	g. Hipertensão arterial (HTA) (2,7,12,9)
	h. Frequência cardíaca (9)
	i. Redução da função renal por doença renal (11)
	j. Stress excessivo (2)
	k. Medicamentos

Tabela 1- Factores de Risco Cardiovascular

É variável o peso de cada um dos factores de risco apresentados para as DCV. (11) Outros factores continuam a ser investigados como possíveis factores de risco para DCV. Entre eles encontramos os níveis de fibrinogénio sérico (11), a PCR (proteína C reactiva) (11), a apolipoproteína B (11) e a homocisteína (11).

2.5. Aterosclerose : a ponte entre os factores de risco e o RCV

Como já foi referido anteriormente, a aterosclerose é o mecanismo integrativo através do qual os diferentes factores de RCV promovem de forma multiplicativa (17) os eventos patológicos que culminam no envolvimento de circulação terminal com dano de órgãos ou mesmo morte.

A palavra aterosclerose deriva do grego *atero* (caldo ou pasta) + *esclerose* (endurecimento). Trata-se de uma doença multifactorial, de evolução lenta e progressiva, que resulta de um conjunto de respostas celulares e moleculares altamente específicas (13). Ao contrário do que se pensou outrora, a aterosclerose não é um processo degenerativo inevitável do envelhecimento, mas sim uma condição inflamatória crónica que pode culminar em eventos patológicos agudos (14).

Napoli et al. (15) afirmam que a aterosclerose pode iniciar-se na fase fetal, intra-uterina (podendo ser potencializada pela hipercolesterolemia materna), progredir lentamente na adolescência e apresentar manifestações clínicas na idade adulta.

O processo aterosclerótico pode ser subdividido em várias etapas divididas por duas fases distintas na evolução da placa aterosclerótica:

a) Fase assintomática, onde, durante décadas e sob influência dos factores de risco aterogénicos clássicos, predomina a formação da lesão aterosclerótica, sem manifestações clínicas (13).

b) Fase sintomática, em que, sob influência dos factores de risco trombogénicos, é precipitada a formação de hemorragia interna na placa aterosclerótica ou trombo local sobre a mesma, ocasionando os eventos clínicos (13).

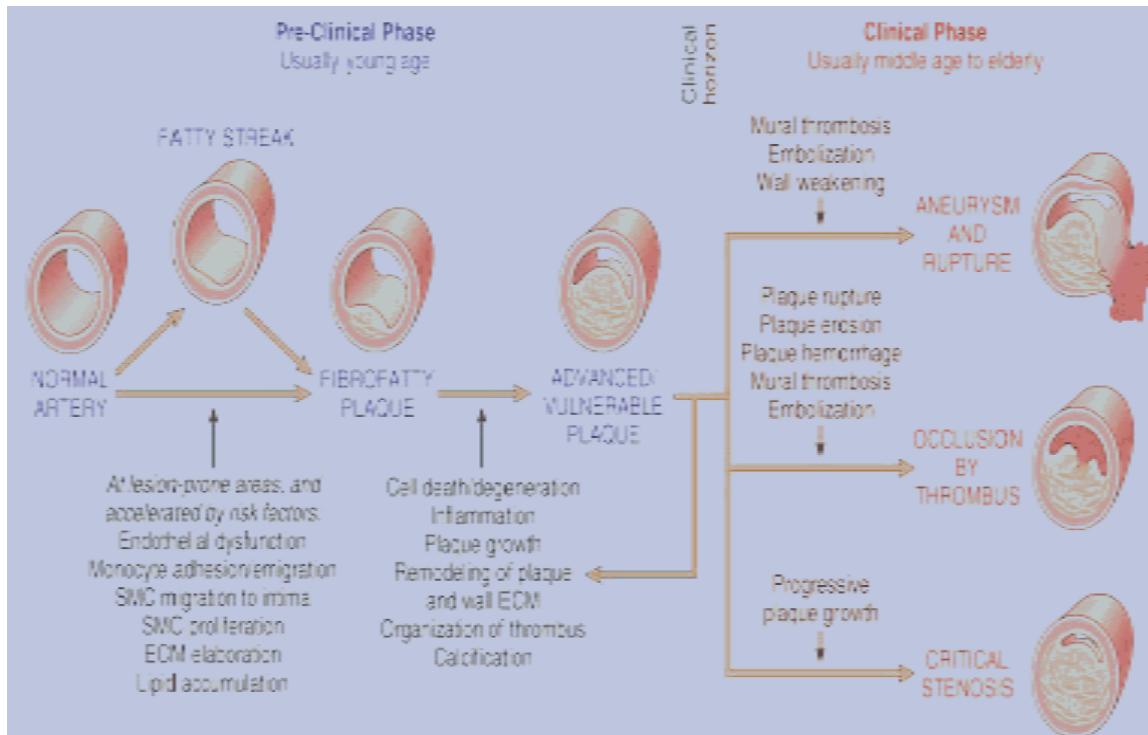


Figura 1- Fases evolutivas do processo aterosclerótico.

Fonte: http://www.unimedic.co.uk/index.php?page=competence_centre

A aterosclerose afecta preferencialmente certas regiões da circulação, gerando manifestações de acordo com o leito circulatório afectado. Assim, quando a afecção atinge as artérias coronárias, o resultado pode ser a angina de peito e o enfarte do miocárdio (16). Quando a circulação cerebral é afectada de forma crítica, essa afecção é evidenciada por acidentes vasculares cerebrais isquémicos ou hemorrágicos, assim como por acidentes isquémicos transitórios (16). Na circulação periférica a aterosclerose pode manifestar-se como claudicação intermitente e/ou gangrena, podendo inclusive ameaçar a viabilidade de um membro (16). A isquémia mesentérica pode resultar do

acometimento da circulação esplâncnica (16). A rotura e dissecção da aorta são outras consequências possíveis deste processo patológico.

Os locais de bifurcação das artérias também são preferencialmente afectados pelo processo aterosclerótico devido à perturbação do fluxo laminar do sangue nestas zonas, que reduz a produção de óxido nítrico pelas células endoteliais. Assim, para além de haver prejuízo da vasodilatação, também é perdida a sua actividade anti-inflamatória local (por ex., na redução da expressão de moléculas de aderência) (13). A perturbação do fluxo laminar também reduz a produção de superóxido dismutase pelas células endoteliais, uma enzima antioxidante (13).

O processo aterogénico ocorre tipicamente ao longo de vários anos, de forma não linear e “silenciosa” (16). As manifestações clínicas podem surgir décadas depois do início do processo aterosclerótico, sob a forma de eventos crónicos (como a angina de peito estável induzida pelo esforço) ou agudos (ex: EAM ou AVC). Não obstante, a maioria dos ateromas não causa sintomas e muitos nunca chegarão a produzir manifestações clínicas (16).

2.6. Cálculo do Risco Cardiovascular

2.6.1. Formas de cálculo do RCV

É possível encontrar na literatura actual várias tabelas ou mesmo calculadoras concebidas com base em diferentes factores de risco cardiovascular que permitem estimar o risco de desenvolvimento de um dado evento prospectivamente.

O *Framingham Heart Study* foi pioneiro no estudo dos factores de risco cardiovascular. Iniciado em 1948, este estudo seguiu 5.209 adultos (30-62 anos) sem sintomas de doença cardiovascular até ao momento em que foram incluídas no estudo. Posteriormente, foram realizados mais dois estudos [*Framingham Offspring Study* (iniciado em 1971) e *New offspring spouse cohort* (iniciado em 2002)], em que se manteve a maior parte do grupo original, sendo acrescentadas as gerações seguintes. O objectivo principal de todos estes estudos foi tentar perceber porque é que as pessoas desenvolviam doenças cardiovasculares (identificar os factores de risco major para esses eventos) e a forma como elas se relacionaram com a morte dos indivíduos (18,19).

A nível Europeu, desde 1994 que várias sociedades de relevo se juntaram nas Joint Task Forces (First Joint Task Force em 1994; second Joint Task Force em 1998), com o objectivo de redigir as recomendações para estimativa e redução do risco de DCC (9). Esses modelos produzidos derivavam do Framingham Study, baseando-se por isso nas características da população americana, com valor incerto para a população europeia. Entre outras limitações também não consideravam a estimativa do risco de manifestações da aterosclerose como AVC e aneurisma da aorta (9).

Dentro deste contexto, foi publicado em 2003 o SCORE Project (20), desenvolvido a partir de 12 estudos populacionais europeus, com o objectivo de criar um sistema de cálculo do risco de DCV em pessoas saudáveis que melhor se adaptasse às características da população do continente europeu (9).

Posteriormente as tabelas de mortalidade por DCV produzidas foram recalibradas em vários países europeus, de forma a melhor se adequarem às

populações em questão, sendo criadas tabelas específicas para países como Bélgica, Alemanha, Grécia, Holanda, Polónia, Espanha ou Suécia. Tabelas específicas para a população portuguesa ainda não estão disponíveis (9).

Em 2007 várias sociedades europeias agruparam-se na formação da *Fourth Joint Task Force* que republicou as recomendações orientativas na prevenção das DCV ateroscleróticas, baseando-se nas tabelas de cálculo do SCORE Project, às quais foram feitas pequenas alterações (9).

Face à realidade portuguesa no contexto das DCV, a DGS emitiu em 18/4/2007 a circular normativa número 06/DSPCS, segundo a qual previa, com base no *Programa Nacional de Prevenção e Controlo das Doenças Cardiovasculares*, a identificação dos portadores de factores de RCV no contexto do exame periódico de saúde. Esta norma, ainda hoje vigente, tem por objectivo o cálculo do risco global cardiovascular em indivíduos com factores de RCV, sem antecedentes de doença clínica conhecida. Para isso, é usada a tabela de cálculo adaptada por peritos de sociedades científicas portuguesas a partir da originária do projecto SCORE. Tal como no estudo original, o objectivo é a previsão da probabilidade de morte em 10 anos por evento do foro cardiovascular (21). A estimativa do risco global cardiovascular através dessas tabelas de cálculo baseia-se em a) sexo, b) idade, c) tabagismo, d) pressão arterial sistólica (PAS) e e) CT ou f) razão CT / HDL-c.

A identificação dos factores de RCV e o cálculo do risco global de eventos deste foro não são os objectivos finais do plano estratégico que dá corpo a esta norma. De nada serve a identificação e caracterização dos indivíduos em risco se não forem postas em prática medidas para promoção de estilos de vida saudáveis e terapêuticas para redução do RCV (21).

2.6.2. Quando e a quem está indicado o cálculo do RCV?

No cálculo do RCV parte-se do princípio que todos aqueles com DCV estabelecida, DM2 ou DM1 com microalbuminúria, e todos aqueles com um factor de risco particularmente elevado já se encontram em risco aumentado de evento aterosclerótico fatal em 10 anos. A todos os outros indivíduos deve ser calculado o RCV através das tabelas SCORE, já que estes últimos podem ter pequenas alterações dos factores de risco individuais, mas que combinados aumentam extraordinariamente o risco total de DCV (9).

CAPÍTULO III – Hipercolesterolemia, um factor de RCV

3.1. Dados epidemiológicos

O RCV correlaciona-se directamente com os níveis de colesterolémia. Infelizmente, o excesso de colesterol é assintomático até uma fase muito tardia da evolução da doença (11). O *World Health Report 2002* estimou que 8% de todas as doenças, 60% das DCC e 40% dos AVC isquémicos em países desenvolvidos estivessem relacionados com o aumento dos níveis de colesterol sanguíneo acima dos níveis teóricos aceites (6). A OMS estima que a nível europeu os níveis médios de colesterolémia variem entre 175 mg/dL na Turquia e 240 mg/dL na Sérvia e Montenegro (nos homens), e 178 mg/dL na Turquia e 236 mg/dL na Noruega (em mulheres) (6). Em Portugal os homens apresentam níveis médios de colesterolémia na ordem das 205 mg/dL, ao passo que as mulheres exibem uma colesterolémia média de 197 mg/dL (6).

3.2. Função do colesterol no organismo

Apesar de estar relacionado com o processo aterogénico, o colesterol é uma molécula biologicamente fundamental à arquitectura das membranas celulares e à produção de hormonas esteróides e ácidos biliares (25). A síntese e uso de colesterol pelo organismo é regulada de forma a evitar a formação de depósitos anómalos (ex: nas estrias lipídicas e placas ateroscleróticas), quer do colesterol, quer das lipoproteínas que o transportam.

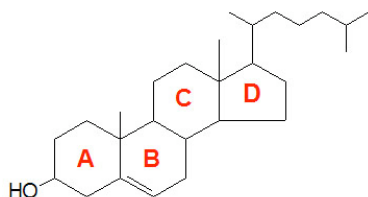


Figura 2- Arquitectura da molécula de colesterol. Fonte: King M. 2010 (23)

3.3. Biossíntese do colesterol

Metade do colesterol presente no organismo é obtida pela dieta. A outra metade provém da biossíntese *de novo* no citoplasma das células hepáticas e do intestino delgado a partir de acetil-CoA (23).

Na biossíntese de colesterol existem 5 passos fundamentais:

1. Conversão de acetil-CoA em 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA (HMG-CoA)
2. Conversão de HMG-CoA em mevalonato
3. Conversão de mevalonato em isopentenil pirofosfato (IPP)
4. Conversão de IPP em escaleno
5. Conversão de escaleno em colesterol

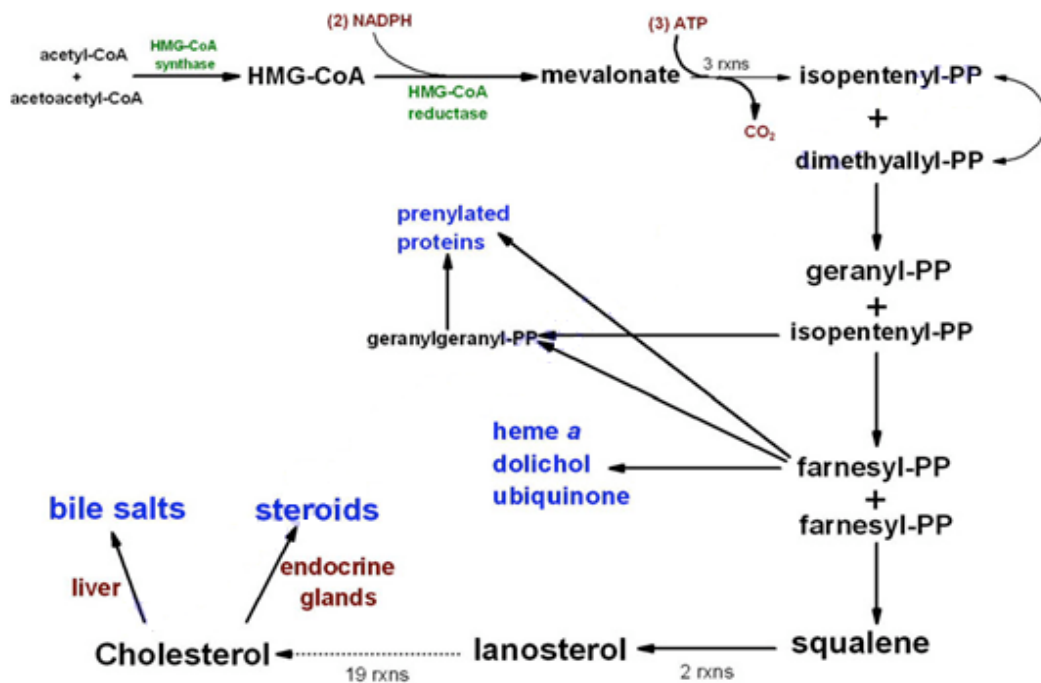


Figura 3- Via da síntese do colesterol endógeno.

Fonte: King M. 2010 (23)

3.4. Regulação da síntese de colesterol

Os adultos saudáveis normais produzem cerca de 1g/dia, quantidade regulada em parte pela ingestão dietética de colesterol (23). Três mecanismos asseguram os níveis necessários ao funcionamento celular (23):

1.Regulação dos níveis e actividade da HMG-CoA redutase

2.Regulação do excesso de colesterol livre intracelular pela ACAT (Acil-CoA:colesterol acetiltransferase) que esterifica o colesterol livre dentro das células, permitindo o seu armazenamento.

3. Regulação dos níveis plasmáticos de colesterol através dos mecanismos de captação mediados por receptores de LDL-colesterol (LDL-c) e transporte reverso mediado por HDL-colesterol (HDL-c).

O próprio excesso de colesterol inibe a HMG-CoA redutase (23).

A homeostase do colesterol depende do balanço entre a síntese hepática, absorção intestinal, eliminação através dos sais biliares e ciclo entero-hepático (24).

3.5. Circulação sistémica do colesterol e outros lípidos

Face à insolubilidade dos lípidos em meios aquosos, estes precisam de se unir a proteínas para circularem no sangue (17). Enquanto os ácidos gordos livres circulam ligados à albumina, todos os outros lípidos circulam em estruturas macromoleculares esféricas complexas, de tamanhos variáveis: as

lipoproteínas. Estas são compostas quer pelos lípidos que transportam, quer por proteínas que controlam o comportamento das mesmas.

3.5.1. Estrutura e classificação das lipoproteínas

Na figura está esquematizada a estrutura de uma lipoproteína. O núcleo é hidrofóbico, contendo, sobretudo, ésteres de colesterol (CE) e triglicéridos (TG). Em torno do núcleo existe uma monocamada de fosfolípidos anfifílicos e colesterol não esterificado (C), na qual estão localizadas as apoproteínas.

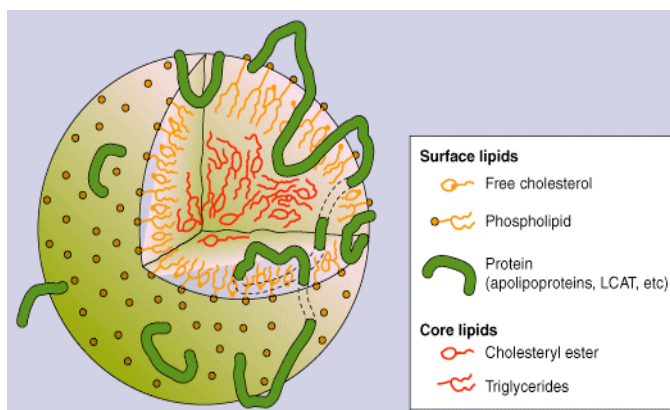


Figura 4- Estrutura das lipoproteínas. LCAT, lecitina:colesterol ac iltransferase.

Fonte: www.cmglinks.com/

Na tabela estão sistematizadas as principais características das lipoproteínas (17):

	Densidade (g/cm ₃)	Lípidos do núcleo	Diâmetro (nm)	Apolipoproteínas por ordem de importância quantitativa
HDL	1,21-1,063	CE	7,5-10,5	A-I,A-II, C, E
LDL	1,063-1,019	CE	21,5	B-100
IDL	1,019-1,006	CE, TG	25-30	B-100, alguns C e E
VLDL	<1,006	TG, CE	39-100	B100, C e E
Quilomicron	<1,006	TG	60-500	B-48, C, E, A-I, A-II, A-IV
Lp(a)	1,04-1,08	CE	21-30	B-100, Lp(a)

Tabela 2- Características das diferentes lipoproteínas. Fonte: Gardner et al 2007 (17)

3.5.2. Papel das lipoproteínas no processo aterosclerótico

Todas as lipoproteínas que contêm a apolipoproteína B-100 são aterogénicas. Todas elas estão sujeitas à oxidação por espécies reactivas de oxigénio presentes nos tecidos e pela lipoxigenase produzida pelos macrófagos presentes nos ateromas (17).

As lipoproteínas têm um papel fundamental na gestão do processo aterogénico, estando a progressão deste tipo de lesões claramente relacionada com o seu papel de transporte de lípidos, entre os quais o colesterol não esterificado e os ésteres de colesterol (17).

Os quilomicra produzidos a nível intestinal a partir dos lípidos ingeridos com a dieta (17,24) interagem com a enzima lipoproteína lipase (LPL) na superfície dos tecidos periféricos (tecido adiposo, músculos), culminando no armazenamento de ácidos gordos livres nestes (24,22,25). Já as VLDL são o meio de transporte através do qual o fígado exporta triglicéridos (sintetizados a partir de ácidos gordos livres obtidos do plasma/sintetizados de novo) até aos tecidos periféricos (25).

Do metabolismo dos quilomicra resultam os quilomicra remanescentes e do metabolismo das VLDL resultam as “VLDL remanescente” (IDL), cujo conteúdo em esteres de colesterol está agora proporcionalmente aumentado (24,25). Estas duas últimas partículas são removidos da corrente sanguínea pelo fígado, através do reconhecimento de apoB-48 e apoB-100, respectivamente.

Com o aumento das IDL em circulação, nem todas podem ser captadas a nível hepático (24). Assim, as que escapam a esta captura são convertidas

em LDL, após remoção de todo o conteúdo de TG pela lipase hepática (24), aumentando o nível destas últimas lipoproteínas em circulação. Desta forma, há sobreexposição das LDL à íntima das artérias, ligação a componentes da matriz extracelular (glicosaminoglicanos), prolongando o tempo de permanência das partículas ricas em lípidos dentro da parede arterial. A esse nível, a sua modificação oxidativa é inevitável (16,14), facto que atrai as células inflamatórias na tentativa mal sucedida de limpar esses “detritos”, com progressão da resposta inflamatória (13, 15, 16,14,17) e consequente disfunção endotelial (13,15) que caracterizam o processo aterogénico.

As HDL recebem fosfolípidos e colesterol livre das VLDL e quilomicra. Obtêm ainda colesterol livre a partir das membranas dos tecidos periféricos através do transportador ABCA1 e dos macrófagos pelo transportador ABCG1. São responsáveis pelo transporte centrípeto do colesterol desde a periferia até ao fígado, onde o colesterol transportado é captado e metabolizado. Existem cerca de dez tipos de HDL, os mais significativos: HDL₂ (que capta o colesterol dos tecidos periféricos) e HDL₃ (que entrega o colesterol ao fígado) (17).

As lipoproteínas A [Lp(a)] são um tipo particular de LDL encontrado nas lesões ateroscleróticas. A apolipoproteína que a caracteriza, apo(a), é estruturalmente semelhante ao plasminogénio, competindo com os receptores deste na célula endotelial (23). Como o plasminogénio é o substrato da fibrina (enzima fibrinolítica), entende-se a inibição da fibrinólise e promoção da trombose ocasionadas pela ligação da Lp(a) às células endoteliais (25).

3.6. Avaliação laboratorial dos lípidos circulantes e valores alvo do perfil lipídico

A avaliação do perfil lipídico na procura de alterações das lipoproteínas responsáveis pelo transporte de colesterol, TG e outros lípidos deve ser feita após 10h de jejum (24).

Através de análises de rotina podemos determinar os valores de colesterol total (esterificado e não esterificado), TG e HDL-c. Os valores de LDL-c e VLDL-colesterol podem ser determinados de forma mais económica mediante fórmulas matemáticas:

a) Equação de Friedewald: LDL-colesterol = colesterol total – (TG/5 + HDL-colesterol)]

b) VLDL-colesterol = TG/5

As recomendações europeias para a prevenção de DCV, elaboradas pela *Fourth Joint Task Force* recomendam concentrações de HDL-c >40mg/dL nos homens e >45mg/dL nas mulheres, assim como TG <150mg/dL. Além disso também estabelecem níveis alvo para o CT e LDL-c séricos: (9)

	População Geral	Indivíduos de alto risco	
		Nível alvo	Nível óptimo
Colesterol total	<190 mg/dL (5mmol/L)	<175 mg/dL (4,5 mmol/L)	<155mg/dL (4 mmol/L)
LDL-colesterol	<115 mg/dL (3mmol/L)	<100 mg/dL (2,5mmol/L)	<80 mg/dL (2 mmol/L)

Tabela 3- Níveis alvo de colesterol total e LDL-c circulantes. Fonte: European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice 2007

3.7. Abordagem dos lípidos plasmáticos no contexto do RCV

A concentração das diferentes lipoproteínas no soro considerada “normal” varia entre diferentes populações. No contexto de uma dislipidemia esse padrão pode sofrer alterações, fazendo variar a concentração total de CT e/ou TG em circulação. As dislipidémias podem resultar da sobreprodução de lipoproteínas, da redução do seu metabolismo ou estar relacionadas com defeitos enzimáticos ou das apoproteínas (23).

Como já foi referido anteriormente, estudos epidemiológicos na Europa e nos Estados Unidos têm mostrado um aumento progressivo no RCV à medida que o nível de colesterol sérico aumenta. A aterogenicidade foi associada sobretudo ao aumento dos níveis de VLDL, IDL e LDL (24).

No contexto da abordagem do RCV global, a *Fourth Joint Task Force* apresenta um protocolo de actuação específico para o parâmetro “lípidos plasmáticos” (Figura 5). Segundo este algoritmo deve começar-se por calcular o RCV e identificar os factores de risco potencialmente modificáveis. Se o risco calculado for <5% e não aumentar na projecção para os 60 anos, deve fazer-se aconselhamento (dieta equilibrada, actividade física regular, cessação tabágica) e recalculer o RCV a cada 5 anos. Se o risco calculado for ≥5% OU tomar este valor na projecção para os 60 anos deve fazer-se aconselhamento para estilo de vida e, após 3 meses, avaliar analiticamente o perfil lipídico e recalculer o RCV. Se o CT estiver <190mg/dL, o LDL-c <115mg/dL e o RCV <5%, deve fazer-se vigilância anual; se se verificar RCV ≥5% devem introduzir-se fármacos redutores de lípidos sanguíneos e tornar mais estrito o alvo dos valores lipídicos.

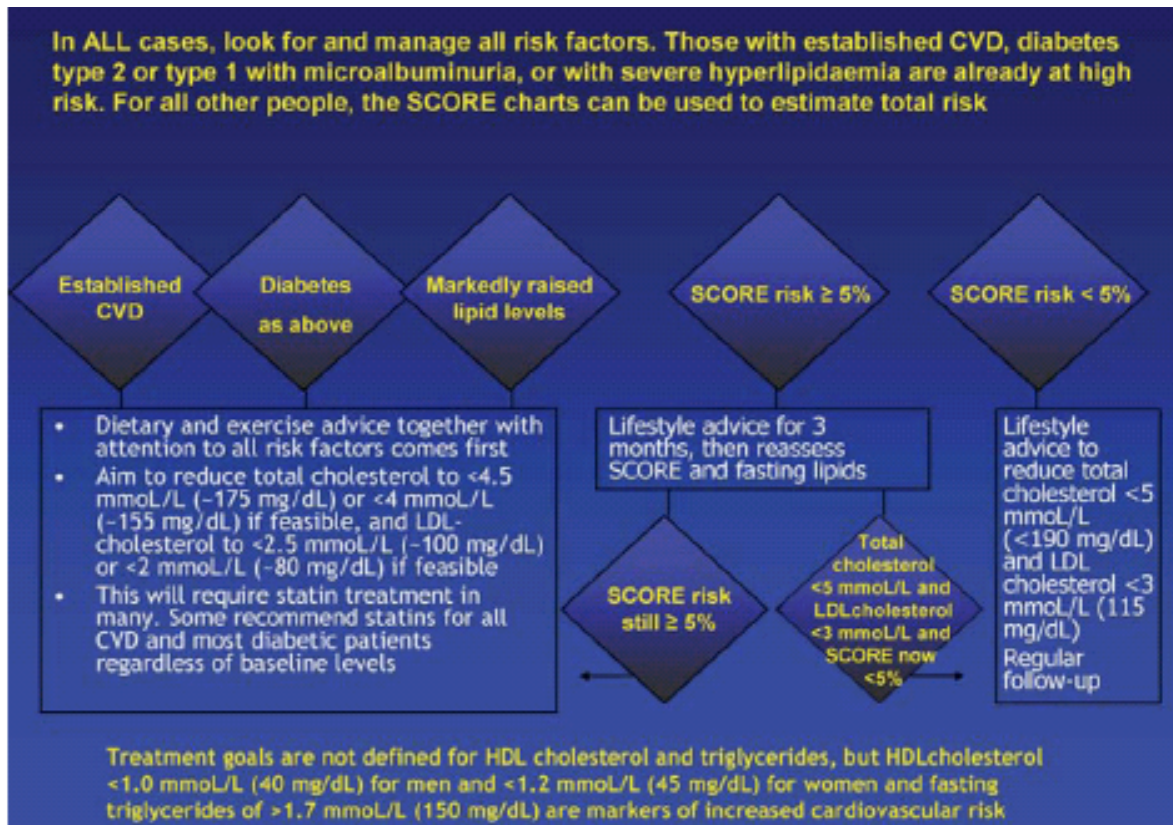


Figura 5- Algoritmo de actuação na hipercolesterolémia no contexto do risco cardiovascular.
Fonte: European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice 2007

3.8. Tratamentos disponíveis para as alterações dos lípidos circulantes

O objectivo primário de qualquer intervenção que vise reduzir as lipoproteínas plasmáticas e/ou colesterol é a redução do risco aterosclerótico e subsequente DCV (23).

3.8.1. Tratamento não farmacológico

Como referido no algoritmo acima, qualquer intervenção deve começar por alterar estilos de vida errados, salientando ao doente a necessidade de (26):

-Redução do consumo de colesterol e gorduras, sobretudo saturadas e trans (sendo as metas de consumo diferentes consoante se trate de prevenção primária ou secundária – respectivamente dieta de Fase I e dieta de Fase II);

-Aumento do consumo de frutas e vegetais, ricos em fibras solúveis, fibras insolúveis, antioxidantes (ex: flavenóides) e fitosteróis (ex: β -sitosterol, que compete com a absorção de colesterol);

-Restrição da ingestão de álcool (importante sobretudo na redução dos TG sanguíneos);

-Perda de peso (se excesso);

-Actividade física regular e

-Evicção de hábitos tabágicos.

3.8.2.Tratamento farmacológico - Estatinas

O uso de agentes farmacológicos é considerado sempre que as intervenções não farmacológicas se mostram ineficazes (23).

Nesta categoria, são vários os fármacos disponíveis na actualidade para a redução de lípidos. No entanto, a primeira linha na redução do colesterol total plasmático e LDL-c são os Inibidores da hidroxil-3-metil-glutaril-CoA redutase (ou HMG-CoA redutase), mais conhecidos por **estatinas** (9). Esta classe pode ser usada tanto na prevenção primária de doença arterial como na prevenção secundária de enfarte do miocárdio e AVC em pacientes com doença aterosclerótica sintomática (22).

Conforme já explicado acima, a HMG-CoA redutase converte a HMG-CoA em mevalonato, tratando-se, por isso, da enzima que limita a síntese de colesterol (22). As estatinas inibem este processo de forma competitiva (27), específica e reversível no órgão onde este processo se desenrola em maior

extensão: o fígado (22,23), culminando no aumento dos receptores de LDL neste órgão, de forma a obter colesterol da corrente sanguínea e tecidos periféricos (27). Assim, as estatinas reduzem as concentrações plasmáticas de LDL-c. Além disso, também reduzem os TG séricos de forma proporcional aos níveis circulantes e aumentam de forma modesta as HDL (22,27).

3.8.2.1. Principais estudos sobre o impacto das estatinas no perfil lipídico e nos eventos cardiovasculares

Shepherd et al apresentaram em 1995 um estudo randomizado duplamente cego de prevenção primária de DCV com 6595 homens (45-64 anos) hipercolesterolémicos (272 ± 23 mg/dL) que receberam pravastatina (40mg/dia) ou placebo durante 4,9 anos (29). Os autores verificaram redução do colesterol plasmático total em 20%, redução do LDL-c em 26% e aumento do HDL-c em 5%. Além disso, ocorreu uma redução do risco relativo de eventos coronários de 31% ($p < 0,001$), para além da redução de 32% no risco de morte por doença cardiovascular ($p = 0,033$). Reduziu ainda a necessidade de coronariografia (31%), da realização de angioplastia ou de cirurgia de revascularização (37%). Embora sem significância estatística, o grupo tratado apresentou também: redução do risco relativo de mortes por doença aterosclerótica coronária (28%) e da mortalidade total (22%, $p = 0,051$), assim como menor risco de AVC fatais e não-fatais (11%). Não houve correlação entre a percentagem de redução do LDL-c e a frequência de eventos, embora a redução do risco desses eventos fosse mais acentuada (45%) com a diminuição de 24% de LDL-c.

Em 1998 Downs et al (31) publicaram um estudo randomizado, duplamente cego e controlado por placebo em que compararam a lovastatina (20-40mg/dia) com placebo na prevenção do primeiro evento coronário major em pacientes sem evidência de doença cardiovascular aterosclerótica. Mostraram que ao fim de 5,2 anos de tratamento os pacientes reduziram o LDL-c em 25% e aumentaram o HDL-c em 6%. Além disso, reduziram o risco de eventos cardiovasculares em 25% ($p=0,003$).

No âmbito da prevenção secundária de eventos cardiovasculares, o *Scandinavian Simvastatin Survival Study Group* publicou em 1994 um estudo randomizado duplamente cego pioneiro com 4444 doentes coronários cardíacos (Angina de peito ou EAM prévio), com Hipercolesterolemia (213-310mg/dL) e TG ≤ 220 mg/dL (28). Neste estudo de prevenção secundária os participantes foram tratados durante 5,4 anos com sinvastatina (20-40mg) ou placebo uma vez por dia. Foi verificada uma redução do colesterol total em 25%, redução do LDL-c em 35% e aumento do HDL-c em 8%. Os investigadores verificaram que 28% dos pacientes no grupo placebo e 19% dos pacientes no grupo tratado com sinvastatina sofreram durante este período ≥ 1 evento coronário major, concluindo, por isso, uma redução de risco no segundo grupo de 34% ($p < 0,00001$). O risco de eventos cerebrovasculares foi reduzido em 30% e o risco relativo de morte no grupo tratado reduziu 30% ($p=0,0003$).

Um ano depois Waters et al (1995) (32) realizaram um estudo duplamente cego, controlado com placebo, envolvendo 331 pacientes (21-50 anos) com DCC documentada, desde que não submetidos a angioplastia recente nem com quadro instável. Estes foram seguidos durante 24 meses, sendo tratados com dieta mais lovastatina (20-80mg/dia – dose média de 34.3

mg nas mulheres e 35.9 mg nos homens) ou placebo. Houve redução do CT de 21% e de LDLc e 29% no grupo tratado. A progressão angiográfica da placa aterosclerótica foi significativamente menor no grupo tratado (0,05mm vs 0,09mm do diâmetro mínimo) ($p=0,003$). Também diminuiu o número de lesões novas no grupo tratado ($p=0,001$), mas neste estudo não foi demonstrada regressão dessas mesmas lesões.

Sacks et al publicaram em 1996 o estudo randomizado duplamente cego CARE (*Cholesterol and Recurrent Events*) (30). Neste foram administrados 40 mg/dia de pravastatina ou placebo durante 5 anos a 4159 indivíduos com enfarte miocárdico prévio e colesterol plasmático médio de 209mg/dL, assim como LDL-c médio 139mg/dL. Foi verificada redução do risco de eventos cardíacos fatais e não fatais em 34% ($p=0,003$) no grupo em tratamento com a pravastatina (vs placebo). No grupo em tratamento com a pravastatina verificou-se ainda redução da necessidade de revascularização coronária em 23% ($p=0,01$) e redução da frequência de AVC em 31% ($p=0,03$). Os autores verificaram ainda que a redução dos níveis de LDL-c na ordem dos 32%, sendo tanto maior quanto maior o valor basal.

Ballantyne et al (2008) avaliaram angiograficamente o efeito da rosuvastatina na progressão das estenoses por lesões ateroscleróticas nas artérias coronárias (33). Neste estudo que ficou conhecido como ASTEROID, 292 pacientes com um total de 613 estenoses dos segmentos coronários foram tratados durante 24 meses com 40 mg/dia de rosuvastatina. Para além da redução do LDL-c em 53,3% e aumento do HDL-c em 13,8%, o diâmetro das estenoses reduziu significativamente de $37.3\pm 8.4\%$ para $36.0\pm 10.1\%$

($p < 0.001$). Além disso, o diâmetro luminal mínimo das artérias estenosadas aumentou de 1.65 ± 0.36 mm para 1.68 ± 0.38 mm ($p < 0.001$).

Maron et al (2000) (27) sumarizaram os resultados de alguns dos estudos referidos acima:

Study, n (% Women)	Intervention	Baseline LDL, mg/dL	% LDL Reduction	On-Trial LDL* mg/dL	% Reduction in Total Mortality	% Reduction in Coronary Events	% Reduction in CABG and PTCA	NNT
Secondary-prevention trials								
4S, ¹⁵ 4444 (19)	Simvastatin 20–40 mg/d	188	35	120	30 ($P=0.003$)	34 ($P < 0.0001$)	37 ($P < 0.0001$)	15
CARE, ²¹ 4159 (14)	Pravastatin 40 mg/d	139	32	95	9 ($P=NS$)	24 ($P=0.003$)	27 ($P < 0.001$)	33
LIPID, ³³ 9014 (17)	Pravastatin 40 mg/d	150	25	113	22 ($P < 0.0001$)	24 ($P < 0.0001$)	22† ($P < 0.001$)	28
Primary-prevention trials								
WOSCOPS, ²⁰ 6595 (0)	Pravastatin 40 mg/d	192	26	142	22 ($P=0.051$)	31 ($P < 0.001$)	37 ($P=0.009$)	42
AFCAPS/TexCAPS, ²² 6605 (15)	Lovastatin 20–40 mg/d	150	25	113	0 ($P=NS$)	37 ($P < 0.001$)	33 ($P=0.001$)	24

Tabela 4- Resultados de estudos clínicos com estatinas. Fonte: Maron e tal 2007 (27)

Os mesmos autores sumarizaram ainda a eficácia e potência hipolipemiantes comparativas de diversas estatinas, afirmando que estes fármacos não reduzem os níveis de Lp(a) nem alteram o tamanho ou densidade das LDL.

Statin Drug, mg						Change in Lipid and Lipoprotein Levels			
Atorvastatin	Simvastatin	Lovastatin	Pravastatin	Fluvastatin	Cerivastatin	Total	LDL	HDL	Triglycerides
...	10	20	20	40	0.2	-22%	-27%	4–8%	-10–15%
10	20	40	40	80	0.4	-27%	-34%	4–8%	-10–20%
20	40	80	-32%	-41%	4–8%	-15–25%
40	80	-37%	-48%	4–8%	-20–30%
80	-42%	-55%	4–8%*	-25–35%

Tabela 5- Comparação da eficácia hipocolesterolemiantes de estatinas usadas frequentemente na prática clínica. Fonte: Maron e tal 2007 (27)

Klotz (2003) (35) também comparou a potência das várias estatinas disponíveis no mercado e concluiu que as doses necessárias para reduzir 30% das LDL plasmáticas são necessários 5 mg/dia de atorvastatina, 10 mg/dia de sinvastatina, 40 mg/dia de lovastatina, 40 mg/dia de pravastatina ou 60 mg/dia de fluvastatina.

Na tabela abaixo também são mostradas as equivalências entre estatinas. Para além disso, é acrescentada a informação sobre a potência de outros fármacos com capacidade hipocolesterolemiantes (36).

Alterações percentuais estimadas no perfil lipídico em jejum com diversos agentes farmacológicos			
Fármaco	LDL-c	HDL-c	Triglicéridos
Atorvastatina	↓37-51	↑2-6	↓20-28
Fluvastatina	↓22-36	↑3-11	↓12-25
Lovastatina	↓21-42	↑2-9	↓6-27
Pravastatina	↓20-30	↑3-6	↓8-13
Rosuvastatina	↓46-55	↑8-10	↓19-26
Sinvastatina	↓28-46	↑5-7	↓11-18
Niacina	↓~25	↑15-30	↓35-50
Genfibrozil	↓0-20	↑~15	↓35-50
Fenofibrato	↓0-31	↑10-23	↓24-55

Tabela 6- Comparação da eficácia hipocolesterolemiantes das estatinas com outras classes de fármacos hipolipemiantes. Fonte: <https://secure.pharmacytimes.com/> (36)

3.8.2.2. Benefícios adicionais das estatinas

Existem outros efeitos benéficos adicionais associados às estatinas, estando relatada a influência na produção da COX-2 (enzima responsável pela

produção não só de prostaglandinas (PG) e tromboxanos (TX), mas também lipoxinas e resolvinas), com benefícios anti-inflamatórios e anti-agregantes (22). Foi ainda mostrada a redução da disfunção endotelial por aumento da transcrição do gene que codifica a iNO-sintase (27,22). A Pravastatina provou reduzir os níveis de proteína C reactiva (PCR) (27) e exercer efeitos imunomoduladores (22) ao reduzir a citotoxicidade na células *natural-killer* (NK) e a rejeição de órgão em transplantados de cardíacos e renais (27). A esta classe de fármacos é ainda reconhecida a capacidade de inibir a proliferação das células musculares lisas na placa (27), aumentar as células progenitoras endoteliais circulantes (22), aumentar a neovascularização do tecido isquémico (22), estabilizar a placa aterosclerótica (22), exercer acção antitrombótica e potenciadora da fibrinólise (22), induzir a regressão da placa aterosclerótica coronária quando administrada em altas doses (9), melhorar os sintomas associados a doença arterial periférica e reduzir a mortalidade cirúrgica, quando necessária nestes casos (9).

3.8.2.3. Efeitos adversos e interacções medicamentosas

Não obstante os efeitos benéficos verificados, Vandenberg et al (2010) afirmam que os efeitos adversos são experienciados com frequência durante o tratamento com estatinas, podendo resultar na descontinuação das mesmas (37).

Os principais efeitos adversos associados ao uso de estatinas são as toxicidades muscular e hepática (27). Cerca de 1 a 3 % dos pacientes em tratamento com estatinas apresenta sintomas musculares relacionados com estes fármacos (37), que ocorrem por norma nos primeiros 6 meses de terapia,

embora também se possam verificar meses ou anos após o início do tratamento (37).

As mialgias são o efeito adverso mais frequentemente verificado com o uso das estatinas, sendo percebidas pelo paciente como peso, câibra ou fraqueza persistente ou intermitente (38), sem que laboratorialmente se verifique aumento da creatina fosfoquinase (CK) (37).

A miopatia [definida pelo aumento da CK 10 vezes acima do valor normal (≥ 2000 UI/L) com ou sem sintomas musculares] ocorre em 0,01-0,1% dos usuários e a rabdomiólise (definida pelo aumento da CK superior a 10 000 UI/L, normalmente com compromisso renal e mioglobulinúria) em 0,002% (27,37).

A nível hepático pode verificar-se o aumento das transaminases (9,22,37). Quando existe é leve e dose-dependente (37). O aumento das transaminases 3 vezes acima do normal é verificado em $\leq 1\%$ dos usuários de estatinas (27,37).

Outros efeitos adversos mais raros passam por: neuropatia periférica (37), distúrbios gastrointestinais (náusea, obstipação, anorexia, flatulência, dispepsia) (22, 52), insónia (22), exantema (22), angioedema (22) ou perturbações psíquicas (52).

Certas condições também aumentam a susceptibilidade aos efeitos adversos das estatinas, nomeadamente: disfunção hepática, insuficiência renal, hipotireoidismo, idade avançada ou infecção (27).

Foram propostos vários mecanismos possíveis para os efeitos adversos induzidos por estatinas: bloqueio da síntese de ubiquinona, coenzima Q-10 e isoprenóides (metabólitos também provenientes da via da HMG-Co-A redutase)

necessários ao normal funcionamento do miócito esquelético, disfunção mitocondrial (pela redução da coenzima Q-10) ou a alteração das vias de sinalização que tornam a fibra muscular mais susceptível a stress mecânico (37).

Nas interacções com outros fármacos é necessário ter em conta as propriedades farmacocinéticas destes agentes, tomando atenção à administração concomitante de fármacos metabolizados por pelas mesmas vias das estatinas (27,37). A lovastatina, a sinvastatina e a atorvastatina são catabolizadas pela CYP3A4 (27,37), pelo que deve ser tida em conta a potencial interacção com fármacos como ciclosporina, eritromicina, claritromicina, nefazodona, antifúngicos azóis, inibidores das proteases ou mibefradil. Também estão descritas interacções entre a sinvastatina e a amiodarona (38). A fluvastatina e a rosuvastatina são metabolizadas pela CYP2C9, e a Pravastatina é metabolizada em pequena extensão pelas vias do CYP-450. As estatinas são secretadas maioritariamente pela via biliar para as fezes, pelo que as patologias que acometem este órgão podem aumentar a miotoxicidade das estatinas (37). A toranja, alguns antibióticos, antifúngicos, antidepressivos e imunossuppressores interagem potencialmente com todas as estatinas (38).

Os fibratos e a niacina também aumentam o risco de miopatia induzida por estatinas através de mecanismos não relacionados com o aumento da concentração sérica de estatinas (27).

CAPÍTULO IV - Fitoterapia

4.1. O que é a fitoterapia?

A fitoterapia é uma ciência com bases milenares que se baseia no uso de agentes activos extraídos de plantas inteiras ou de partes delas (39). Keller definiu em 1996 o termo fitomedicamento como produto medicinal cujos componentes farmacologicamente activos consistem exclusivamente em materiais vegetais (40). No entanto, e embora etimologicamente não faça muito sentido, a fitoterapia também abrange o uso de leveduras e produtos de fermentação das mesmas sobre a matéria vegetal. É utilizado preferencialmente o extracto bruto do produto ou de parte dele (ex: caule, folhas), embora por vezes também se usem os agentes activos isolados. Existem várias técnicas de extracção, abordadas noutro capítulo desta tese (39).

Schulz afirma que oitenta por cento dos fitomedicamentos usados actualmente são produzidos a partir de extractos (40) e, segundo o próprio, é no uso destes que o autor acredita residir uma das grandes vantagens da fitoterapia sobre os medicamentos tradicionais, uma vez que a planta medicinal ou o fungo contém, para além dos constituintes activos, outros compostos que podem influenciar a sua acção, protegendo, por exemplo, os constituintes activos de alterações (oxidação, hidrólise, ...) ou melhorando a sua absorção pelo organismo (ao facilitar a passagem por membranas ou inibir os sistemas enzimáticos) (41). No entanto, não deve ser esquecido, que existem processos bioquímicos endógenos (como as reacções de oxi-redução hepáticas de fase I) fundamentais à homeostasia e potenciais alvos destas outras moléculas. Em suma, estes agentes secundários interferem com a estabilidade e a

biodisponibilidade dos agentes activos principais, tornando-se o medicamento vegetal um sistema de componentes múltiplos e de composição complexa (40). Não obstante, é também nesta composição múltipla que reside parte da problemática em torno dos fitomedicamentos, sobretudo quando se encontram juntos vários princípios activos num mesmo preparado, uma vez que a maior quantidade de princípios activos pode resultar em maior iatrogenia intra e inter medicamentos.

A definição de **fitoterápico** é dada aos medicamentos originados exclusivamente de matéria-prima vegetal integral ou seus extractos usados com o objectivo de tratamento médico. Já o **fitofármaco** é a substância medicamentosa isolada de extractos de plantas (42). Por uma questão de simplificação, estes três termos (fitoterápico, fitofármaco, fitomedicamento) serão usados indistintamente ao longo da exposição.

Já a União Europeia elaborou a Directiva 91/507/CEE, na qual consta sobre os medicamentos à base de plantas (41):

- Serem produtos com actividade farmacológica, contendo como substâncias activas partes aéreas ou subterrâneas de plantas, ou de matéria vegetal e as suas combinações no estado natural ou após transformação galénica;
- O material vegetal inclui plantas fragmentadas ou em pó, sumos, tinturas, gomas, extractos, óleos, essências e qualquer outro material desta natureza, ou produtos que sejam obtidos por processos que envolvam fraccionamento, purificação ou concentração;
- Para além dos produtos activos, os medicamentos à base de plantas podem conter excipientes;

-Medicamentos contendo produtos de origem vegetal combinados com produtos químicos activos farmacologicamente, mesmo que sejam isolados de plantas, não são considerados medicamentos à base de plantas.

Mais tarde, na Directiva 2004/24/CE, foi definido sobre o medicamento vegetal (143):

- Ser todo o fitomedicamento com uma ou mais substâncias activas;
- Poder incluir um ou vários preparados vegetais.

Como afirma Grünwald, o fitomedicamento tem também uma ampla margem de segurança, pelo que, segundo o autor, é difícil ou quase impossível ingerir uma dose tóxica ou letal, ainda que isso não salvaguarde a completa segurança do paciente que os toma inadvertidamente (39,40).

Por definição, a maioria dos fitomedicamentos não produz efeitos imediatos. Apesar de alguns fitomedicamentos poderem apresentar efeitos agudos, a eficácia terapêutica frequentemente só é relatada ao fim de algumas semanas. Por isso, salvo raras excepções, os fitomedicamentos não estão indicados no tratamento de doenças agudas ou de emergências médicas, pelo que a sua aplicação se estende, sobretudo, ao nível dos cuidados primários de saúde (40).

4.2. História da Fitoterapia

O uso de plantas medicinais acompanha o homem desde os primórdios. Desde cedo ele percebeu, intuitiva e empiricamente e até por imitação dos

animais, que a Natureza lhe oferecia uma infinita gama de plantas que ele procurou explorar e seleccionar, de forma a tratar as suas maleitas. (39,41,42)

O “papiro de Ebers” e o “papiro de Smith”, que datam de 1700 a.C., já reuniam informação sobre o diagnóstico e tratamento concreto das doenças, descrevendo a aplicação de substâncias herbais e minerais em 700 medicamentos descritos, alguns dos quais ainda usados nos nossos dias (como por exemplo: o ricínio enquanto laxante) (39,42).

Data do século III a.C. o compêndio *Ben Lao* , com 365 medicamentos de plantas, das quais constam, por exemplo, a efedra, o ruibarbo, o ginseng e a canela, ainda hoje usadas pela medicina tradicional chinesa (39).

Aristóteles realizou vários estudos botânicos e Teofrasto de Ereso (372-322 aC), seu pupilo, escreveu *História das plantas*, onde descreveu o efeito de inúmeras plantas e apoiou a farmacologia numa base racional (39).

Foi também na Grécia que surgiu o termo *pharmakon*, que significava filtro mágico, veneno ou medicamento (39).

O médico grego Pedanius Dioscórides (40-90 dC) escreveu o livro *Materia medica*, onde descrevia mais de 600 plantas curativas, que ainda hoje é consultado no Oriente (39-42).

Galeno (130-200 dC) elaborou formulações com inúmeras plantas, usando métodos por si criados para misturar, extrair e refinar drogas, dando lugar aos medicamentos de qualidade reproduzível, usados por mais de 1500 anos (39).

A partir do século VI os mosteiros tornaram-se locais de referência para os cuidados médicos, surgindo os médicos monges, os boticários dos mosteiros e os enfermeiros (*infirmarium*).

O livro de ervas mais difundido na Idade Média foi o *Macer floridus* (“O renascido Macer”) que descrevia a aplicação de cerca de 60 plantas.

Após a descoberta das Américas, as trocas mercantis de produtos herbais entre o Novo e o Velho Mundos massificaram-se. À Europa chegaram plantas que ajudaram a curar o escorbuto e a malária. A saparrilha trouxe uma nova abordagem ao tratamento da sífilis, até então tratada com mercúrio (39,42).

Com o crescimento da medicina académica surgiu no século XII uma obra fundamental da fitoterapia: *Circa instans*, com 270 monografias, nas quais eram descritas as plantas e os medicamentos delas derivados, assim como os seus fins. O alquimista Paracelso (1490-1541) usou plantas nos remédios que produziu, tentando isolar princípios activos através de processos químicos (39).

Otto Brufels ordenou as plantas por família botânica e, no século XVIII, o botânico sueco Carl von Linné sugeriu o sistema de classificação que ainda hoje usamos (39).

Durante a revolução industrial e com a preocupação em diferenciar os princípios activos de cada planta e esclarecer os seus efeitos nasceu a Química Orgânica. Esta trouxe mais um trampolim à fitoterapia, tendo o farmacêutico alemão Friedrich Wilhelm Adam Sertürner conseguido isolar o princípio activo do ópio: a morfina no início do século XIX. Também o quinino foi isolado da casca de quina, permitindo dar um passo de gigante no tratamento da malária (39).

Ainda no século XIX, Friedrich Wohler sintetizou a ureia a partir de uma substância inorgânica (o cianato de amónia), inaugurando a indústria de síntese química (42). Começaram assim a ser produzidas substâncias puras

em larga escala. Tínhamos entrado na era da indústria farmacêutica. Estas substâncias tinham a vantagem de ter qualidade idêntica em todos os produtos assim como uma dose exacta. Com a modificação sintética destas moléculas naturais foi ainda possível melhorar a tolerância, absorção e estabilidade. Assim, ao longo do século XIX, a grande ambição foi de estudar as plantas com efeitos potentes (alcalóides e glicósidos), de forma a poder isolar os seus princípios activos. As plantas com efeitos menos potentes quase caíram no esquecimento (39,41).

4.3. Fitoterapia na era moderna

Os produtos de síntese lideraram todo o século XX, encaixando, de uma forma geral, as plantas medicinais numa categoria “inferior”. No entanto, os principais produtos sintéticos de 1ª linha continuaram a surgir do meio natural (ex: penicilina, aspirina, alcalóides de ergot, beladona, digital, vincristina, atropina, reserpina, etc.) (42). Nos anos 60 do século XX, sobretudo na Alemanha, França, Reino Unido e América do Norte, assistiu-se a um novo impulso na fitoterapia, potenciado, sobretudo, por: a) Progressos na área da farmacologia e aprofundamento dos conhecimentos sobre os princípios activos das plantas, b) Realização de maior número de ensaios clínicos com estes compostos, c) Aparecimento de novas formas de administração dos remédios vegetais (ex: comprimidos, cápsulas, nebulizados), d) Desenvolvimento de métodos analíticos que garantem um melhor controlo de qualidade de matéria-prima e dos medicamentos, e) Aumento da automedicação, na qual os fitoterápicos são mais seguros (mas não totalmente) por serem menos tóxicos

e f)Elaboração de medicamentos à base de plantas com qualidade, eficácia e segurança (41).

Foram descobertas plantas medicinais de amplo uso na actualidade, como a *Equinacea sp*, *Taxus bacata*, *Hypericum perforatum*, *Ginkgo biloba* ou *Panax ginseng* (42).

A publicação dos estudos sobre estas plantas deixou de se confinar apenas às revistas especializadas em Fitoterapia e, hoje em dia, já é possível ler artigos sobre este tema em revistas tão credíveis como a *Circulation* ou disponíveis na própria *Medline*.

No fundo, procura-se, hoje em dia, que os medicamentos fitoterápicos passem pelos mesmos processos de creditação e farmacovigilância que os medicamentos sintéticos, de acordo com padrões internacionais e directivas europeias (39). O grande motor para a pesquisa científica nesta área tem sido sobretudo a pressão social condicionada pelo aumento da procura, de forma a certificar a segurança e a qualidade dos compostos (44), numa perspectiva de garantia da saúde pública. Assim, a investigação científica começa em sistemas celulares e animais, sendo posteriormente realizados testes em humanos, e só depois é pedida a aprovação do fitomedicamento, após comprovação da segurança e da eficácia (39). É este um dos argumentos mais importantes na distinção entre a Fitoterapia e outras medicinas tidas como alternativas, como a homeopatia ou a medicina antroposófica, que também usam plantas nos seus métodos terapêuticos (39). Também é neste ponto que se distingue a Fitoterapia “Tradicional” da Fitoterapia “Racional”. Esta última exige, na produção dos seus medicamentos, o teste, a documentação e a supervisão que regem a elaboração dos medicamentos sintéticos, o efeito

farmacológico e a eficácia clínica demonstrados, assim como a segurança apoiada em estudos toxicológicos (39). No entanto, ainda não existe um suporte normativo rigoroso sobre a certificação, comercialização e farmacovigilância de “produtos naturais”, o que impede um controlo apertado de toda a oferta do mercado, desprotegendo o consumidor (45). Já a Fitoterapia “Tradicional” não se baseia em documentação científica nem pode ser usada no tratamento de doenças graves. Ao contrário daquilo que se possa julgar, a colheita de plantas espontâneas já não é defendida pela dificuldade em standardizar o conteúdo químico das plantas obtidas desta maneira e em controlar possíveis contaminações com pesticidas e herbicidas (41).

Também bastante relacionada com este uso em vários locais do mundo de plantas farmacologicamente activas, surgiu, nos anos 60 do século passado, a etnofarmacologia. Esta disciplina recente resulta da acção conjunta da antropologia, da botânica, da zoologia, da farmacologia e da medicina. O seu objectivo é investigar as plantas usadas de forma tradicional por populações autóctones, procurando observar, identificar, descrever e fazer investigação experimental com os princípios biologicamente activos dessas espécies vegetais (39).

4.4. Panorama da Fitoterapia na actualidade

4.4.1- Quem procura e porque procura os Fitomedicamentos

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que aproximadamente 80% da população mundial busque práticas médicas tradicionais como forma de abordagem primária dos seus problemas de saúde (45).

O uso de fitomedicamentos reveste-se de impulsos diferentes consoante o país a que nos referimos. Em países como Argentina, Cuba, Brasil, China, Tailândia e México, em que os cuidados de saúde ainda são deficitários e de difícil acesso, a fitoterapia tornou-se num meio pelo qual as autoridades de saúde conseguem garantir os cuidados mínimos de saúde, estando incorporada nos serviços de Saúde Primários. Além disso, permite a criação de novos pólos produtivos regionais que incorporam mão-de-obra local (44).

No entanto, até mesmo nas sociedades industrializadas, o consumo de medicamentos à base de plantas tem crescido de ano para ano (44). Em 1997 foram vendidos na União Europeia sete biliões de euros de medicamentos de origem vegetal (46), sendo a Alemanha e a França responsáveis pelo gasto de 2/3 deste valor. A Alemanha é, sem dúvida, a líder deste ranking, consumindo 40% dos fitofármacos vendidos em toda a Europa (39).

Em Portugal, existe uma enorme tradição relacionada com o uso de plantas medicinais autóctones e o volume de mercado ocupado pelos fitomedicamentos é ainda muito restrito e constituído, sobretudo, por produtos importados comercializados na maioria das vezes como suplementos alimentares (29). Os produtos vendidos como medicamentos podem passar pelo regime normal de qualquer medicamento, ou optar pelo estatuto dos produtos de uso tradicional à base de plantas, explicado mais à frente (39).

Num inquérito realizado pela DECO Proteste no final de 2007 a 6474 indivíduos belgas, italianos, espanhóis e portugueses com idades compreendidas entre os 18 e os 74 anos, esta associação pretendeu avaliar o panorama actual do uso de terapias alternativas e complementares, retirando

algumas conclusões interessantes (47). Destes 4 países a Bélgica apresentou a taxa mais alta de procura deste tipo de terapias (19%), ao passo que 4% dos portugueses inquiridos (n=1574) admitiu fazê-lo. As mulheres com níveis de instrução altos e com idades entre os 35 e os 44 anos foram quem mais procurou este tipo de terapias. O estudo mostrou que em 67% dos casos este tipo de práticas foi a segunda escolha de quem teve uma experiência negativa com a medicina convencional. Além disso, 53% dos portugueses que tinham procurado estas terapias alternativas nos 3 anos anteriores admitiam ter recorrido simultaneamente à medicina convencional para tratar o mesmo distúrbio. Quando questionados acerca do tipo de medicina alternativa a que mais tinham recorrido no último ano, a Homeopatia recolheu a preferência dos Europeus (12% dos inquiridos), ao passo que em Portugal a Fitoterapia foi a mais procurada (por 1,7% dos inquiridos). O estudo concluiu ainda que em Portugal apenas 1% dos pacientes a fazer um tratamento alternativo avisa o médico sobre o mesmo e que estas terapias movimentam anualmente 45.000.000€.

Os medicamentos vegetais usados em Fitoterapia têm com característica básica o amplo intervalo terapêutico, tratando-se por isso de medicamentos que Schulz (40) caracteriza como “brandos”, que podem ser consumidos com alguma segurança. O facto de serem identificados como “produtos naturais”, aumenta ainda mais o interesse do consumidor, que os associa a compostos seguros (embora essa designação não exclua definitivamente a possível toxicidade, interações, contra-indicações e efeitos secundários). São por isso um alvo preferencial quando falamos em auto-medicação. E, se por um lado é relativamente tranquilizador que os cidadãos

se automediquem com fármacos inofensivos em termos agudos, por outro lado não pode ser ignorada a possibilidade de efeitos nefastos próprios da toma indiscriminada de substâncias desconhecidas ao organismo, da mesma forma que não podem ser esquecidos os temidos riscos de reacções adversas com outros medicamentos que o paciente esteja a fazer.

Grünwal justifica ainda este aumento na procura com (39):

- Crescente sensibilização da população relativamente à importância da prevenção,
- Custo dos medicamentos à base de plantas face aos medicamentos sintéticos,
- Grande disponibilidade e publicidade a estes produtos, com crescente visibilidade das lojas que os comercializam,
- Aumento do número de estudos clínicos sobre estes produtos,
- Necessidade de alternativas terapêuticas.

Já segundo Barata (45) o consumo de produtos de origem vegetal com fim terapêutico é uma realidade emergente e crescente no mundo moderno que, segundo o próprio, parece preencher uma lacuna de ordem cultural e psicológica onde a medicina convencional não conseguiu penetrar, não significando, necessariamente, um processo de rotura com a medicina convencional.

Das centenas de plantas medicinais oficialmente reconhecidas na Europa, apenas 10 movimentam 1/3 do mercado: a ginkgo biloba, a erva de são João, o ginseng, o sabal, a equinácia, a valeriana, o alho, o castanheiro-da-índia, o cardo mariano e o espinheiro branco (39). Nos Estados Unidos, apenas 10 plantas perfazem 55% das vendas (40). As perturbações orgânicas onde mais se empregam estes medicamentos são as doenças

Fitoterapia na abordagem do risco cardiovascular:
Efeitos do extracto arroz fermentado por *Monascus purpureus* no perfil lipídico

cardiovasculares, seguidas das rinites e problemas digestivos, assim como plantas que aumentam a tonicidade geral do organismo (stress, cansaço físico ou psíquico, etc.) (39).

4.5. Qualidade dos produtos em Fitoterapia

4.5.1. Factores condicionantes

Vários factores influenciam a qualidade de um produto vegetal (42):

Factor	
Planta silvestre ou cultivada	A maioria das plantas silvestres contém maior quantidade de princípios activos.
Clima e solo	Fundamentais à formação dos princípios activos
Órgão/parte de planta utilizada	Distribuição dos produtos activos varia dentro da mesma planta
Época da colheita	Também influencia a concentração dos princípios activos

Tabela 7- Determinantes da qualidade do produto vegetal. Fonte: Alonso J 2008 (42)

Por este e outros factores, é cada vez maior a preocupação em normalizar os constituintes activos de cada planta, de forma a obter efeitos terapêuticos finais cada vez mais reproduzíveis. É por isso aconselhável (41):

- Seleccionar cada planta de acordo com os tipos de compostos responsáveis pela sua acção,
- Cultivar a planta de forma a ter a menor variabilidade possível, em culturas controladas e zonas climáticas semelhantes (42),
- Colher a planta na altura em que ela apresenta maior concentração do(s) composto(s) de interesse.

4.5.2. Controlo da qualidade de um medicamento fitoterápico

As matérias-primas usadas em fitoterapia são controladas em vários pontos-chave do processo da elaboração dos fitomedicamentos, de forma a garantir a qualidade e segurança do produto final. Entre eles destaca-se a obtenção, a quantificação e qualificação dos constituintes activos, a determinação das acções farmacológicas e reacções adversas, assim como a elaboração de preparações galénicas (quando ainda usadas) (41).

4.5.2.1.Obtenção e acondicionamento da planta

Após o crescimento e amadurecimento da planta (cujas condições a controlar foram elucidadas acima), a colheita da planta também deve obedecer a critérios determinantes na qualidade. Para além da época do ano, a própria altura do dia em que a planta é colhida influencia a sua constituição. Também existem fases de crescimento da planta durante as quais, ocorrida aí a colheita, optimizamos a qualidade do produto (39).

Após a colheita, a planta tem de passar por um processo de secagem que varia de planta para planta, rondando a T° máxima os 80°C (39,41).

O armazenamento deve ser feito em local fresco, seco e escuro (39).

4.5.2.2.Obtenção dos extractos

A extracção é o processo que visa extrair as substâncias de interesse das plantas. Os extractos vegetais daí resultantes são preparados concentrados obtidos com a ajuda de dissolventes, a partir de material vegetal seco e fragmentado (42). Esses dissolventes são escolhidos com base na polaridade dos princípios activos que se pretende extrair. Assim, podem ser

usados dissolventes como a água para extrair princípios activos polares; dissolventes como o etanol, a acetona ou o isopropanol para extrair substâncias não polares; ou misturas de ambos (39).

Podemos distinguir várias formas de extractos (40,42):

Extracto seco	Preparado sólido devido à evaporação completa do dissolvente, com menos de 5% do último.
Extracto viscoso	Produto semi-líquido do qual o sedimento constitui mais de 70%.
Extracto fluido	Resulta da mistura do dissolvente com a matéria-prima seca, tendo o resultado final a forma líquida. Normalmente estas preparações contêm extracto fluido e droga na proporção 1:1 (peso/peso ou volume/peso). Esta proporção (dissolvente/droga) não deve ser confundida com a proporção droga/extracto, que se refere ao número de partes de droga bruta que é necessário processar para obter uma parte de extracto.
Extracto oleoso	Obtido após tratamento da droga com óleos vegetais (azeite, coco, girassol).
Extracto glicólico e hidroglicólico	Obtidos por tratamento da droga com glicol ou glicol e água.

Tabela 8- Tipos de extractos em Fitoterapia. Fonte: Schulz V et al 2001 (40) e Alonso J 2008 (42)

4.5.2.3. Standartização dos extractos

Existem alguns passos que devem ser seguidos de forma a garantir que os extractos são qualitativa e quantitativamente semelhantes (42):

4.5.2.3.1. Amostragem

Trata-se da análise de uma pequena porção em cada lote, representativa do mesmo. Esta amostra é analisada micro e macroscopicamente e comparada com uma amostra padrão.

4.5.2.3.2. Testes de pureza

Para determinar outras partículas indesejáveis na amostra, por exemplo: fungos, matéria orgânica, larvas, insectos, resíduos de pesticidas, argila, terra, cinza e até mesmo humidade. Este último ponto reveste-se de importância fulcral, uma vez que o excesso de água (>10% na maioria das farmacopeias) pode activar enzimas, alterar constituintes e permitir o crescimento de microrganismos (41).

4.5.2.3.3. Controlo de contaminantes

Estes contaminantes/elementos tóxicos podem ser:

-Tipo intrínseco – Junto a alguns princípios activos, próprios da espécie. Como exemplo temos a necessidade de remoção dos ácidos ginkgólicos potencialmente alergénicos presentes no extracto bruto de Ginkgo biloba.

-Tipo extrínseco – presentes durante as etapas de elaboração e conservação, por acidente ou adulteração.

Existem valores estipulados para o nº de UFC/g (Unidades Formadoras de Colónias por grama) de vários microrganismos permitidos para as diferentes vias de administração e preparações medicamentosas. É obrigatório declarar o método de esterilização no produto, que hoje em dia é feita com radiações ionizantes com potencial para alterar os constituintes (41).

Outros contaminantes possíveis são os herbicidas e pesticidas usados nas culturas das plantas; os metais pesados (chumbo, cádmio, arsénio, mercúrio, etc.) sobretudo quando os terrenos de cultivo se localizam junto a vias rodoviárias (41); agentes desinfectantes; ou substâncias radioactivas (ex:

ruténio₁₀₃). Não existem limites precisos descritos para qualquer uma destas substâncias.

4.5.2.3.4. Identificação e quantificação dos princípios activos

Esta etapa passa pela análise macroscópica, microscópica e organoléptica de amostras colhidas na região em diferentes épocas do ano; testes físico-químicos para caracterização de grupos químicos; e teste de quantificação dos princípios activos, sobretudo com análises cromatográficas, mas também por outras técnicas, como espectroscopia. O objectivo é conhecer a actividade biológica de cada planta através de técnicas modernas de isolamento de moléculas e seu conhecimento estrutural, seguidas de testes capazes de comprovar a sua actividade biológica (41).

4.5.2.3.5. Conservação do fitomedicamento

Certas condições podem alterar o fitomedicamento. A luz, nomeadamente os raios UV podem alterar os constituintes. A temperatura pode impedir a conservação de óleos voláteis. A humidade facilita a actividade enzimática e a contaminação por microrganismos. Com os fitofármacos na forma de pó levanta-se a questão da maior superfície exposta (tenuidade) que facilita oxidação e perda de óleos voláteis (41).

Na conservação do fitomedicamento também é preciso ter em conta o material de que é constituído o recipiente em que ele é guardado. O papel, o cartão e o plástico permitem trocas com o meio exterior, sendo as bolsas em folha de alumínio aconselhadas (mas caras) e o vidro impermeável (41).

Por último, há salientar que ainda não existe uma cobertura universal para todos os produtos herbais disponíveis ao cidadão, no que se refere ao processo de controlo da qualidade. É preciso estar-se ciente que natural é diferente de seguro (41).

4.6. Enquadramento Legal da Fitoterapia

4.6.1. Fitoterapia na União Europeia

No âmbito europeu, foi aprovada a 31 de Março a Directiva 2004/24/CE, que estabeleceu uma aprovação simplificada para os medicamentos tradicionais à base de plantas após comprovação científica da qualidade, eficácia e segurança [alínea 1), Artigo 16ºA, Capítulo 2A]. Esta Directiva, ainda vigente, dispensa a apresentação dos resultados pré-clínicos e clínicos quando puderem ser apresentadas referências pormenorizadas à literatura científica publicada, à eficácia reconhecida e à segurança aceitável do(s) constituintes(s) (43,48). Para os medicamentos que não atingem este último objectivo, esta directiva permite uma inscrição simplificada especial (em vez do processo de autorização completo), baseada na longa tradição de uso da planta, cuja utilização terapêutica na comunidade seja suficientemente longa (43). Não obstante, é sempre preferível a existência de monografias nas farmacopeias europeia ou de cada estado-membro para garantia de qualidade, uma vez que esta mesma Directiva reconhece que a longa tradição no uso do medicamento à base de plantas não exclui possíveis receios em relação à segurança do mesmo (43,48).

Já nos Estados Unidos, a maioria dos fitomedicamentos são vendidos como suplementos alimentares, pelo que não podem conter na bula ou na

embalagem as indicações terapêuticas. Pode até existir uma nota sobre o efeito do produto, mas deve seguir-se a esta a informação de que não foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) e que o produto não tem por objectivos diagnosticar, tratar, curar ou prevenir qualquer doença (40).

4.6.2. Fitoterapia em Portugal

Foi há bem pouco tempo que o Estado português se manifestou quanto ao enquadramento das medicinas alternativas no nosso país. Assim, a **Lei nº 45/2003 de 22 de Agosto** abordou a Acupunctura, a Fitoterapia, a Naturopatia, a Osteopatia, a Homeopatia e a Quiroprática, reconhecendo a autonomia técnica e deontológica dos profissionais que praticam estas terapias. Esta Lei não especifica, no entanto, quem pratica e como pratica estas terapias, permitindo a infiltração de falsos profissionais não habilitados para a prática destas medicinas (39).

Modulado de acordo com as directivas da União Europeia, o Decreto-Lei nº 176/2006 de 30 de Agosto veio estabelecer o Estatuto do Medicamento em Portugal, tendo já em consideração os medicamentos à base de plantas, definidos neste mesmo documento como “qualquer medicamento que tenha exclusivamente como substâncias activas uma ou mais substâncias derivadas de plantas, uma ou mais preparações à base de plantas ou uma ou mais substâncias derivadas de plantas em associação com uma ou mais preparações à base de plantas” (49). O documento estabelece o regime jurídico a que obedece o fabrico, a importação e exportação, a comercialização, a rotulagem e informação, a publicidade, a farmacovigilância,

a inspecção, assim como a autorização de introdução no mercado dos medicamentos através de um sistema de registo simplificado que abrange não só os medicamentos à base de plantas, mas também os medicamentos homeopáticos. A Secção VI do Capítulo VIII é inteiramente dedicada aos medicamentos à base de plantas, estabelecendo quais os produtos que estão sujeitos a um procedimento de registo de utilização tradicional (Artigo 141º), assim como os dados necessários a esta classificação e requisitos para o registo de utilização (identificação do fabricante, indicações terapêuticas, contra-indicações e reacções adversas, posologia e via de administração, apresentação e prazo de validade, descrição do fabrico e métodos de controlo, resultados dos ensaios farmacêuticos, revisão bibliográfica dos dados de segurança, entre outros parâmetros) (Artigo 142º). É ainda estabelecido que no rótulo e folheto informativo, para além das informações exigidas para os demais medicamentos, deve constar que se trata de um medicamento tradicional à base de plantas para usar nas situações ali aconselhadas, que no caso de persistência de sintomas ou reacções adversas deve ser consultado um médico ou outro profissional de saúde, e que existe uma tradição associada ao medicamento (39,49).

4.7. Aprovação dos medicamentos e entidades reguladoras

4.7.1. Entidades reguladoras no mundo

4.7.1.1- Organização Mundial de saúde (OMS)

A OMS publica monografias sobre plantas em todo o mundo e tem promovido várias reuniões internacionais em prol deste tema face à sua importância (39,41).

Foi em meados dos anos 80 que a OMS promoveu a aceitação e implementação das chamadas terapias alternativas, dando especial ênfase à investigação e prescrição de medicamentos vegetais. Esta aceitação surgiu, sobretudo, pela constatação das diferenças no acesso aos cuidados de saúde entre os países industrializados e os países subdesenvolvidos (42).

Em 1995 a OMS elaborou um documento no qual descreveu os requisitos de qualidade, eficácia e segurança das plantas curativas que se usam em todo o mundo (50). Em 1996 veio a confirmar que 80% da população mundial dependia das plantas medicinais para os seus cuidados de saúde primários (42).

No ano 2000 publicou directrizes sobre o método de investigação na medicina tradicional, na tentativa de obter dados reproduzíveis (39).

Hoje, a OMS reconhece que 28% das espécies vegetais têm aplicação médica (39).

4.7.2. Entidades reguladoras na Europa

4.7.2.1. Agência Europeia do Medicamento (EMA)

A EMA (*European Medicines Agency*), criada em 1995 é quem assessoria os Estados-membro em questões de qualidade, eficácia e rigor dos medicamentos; apoia a indústria farmacêutica na investigação; e procura harmonizar os requisitos de autorização a nível internacional (39).

4.7.2.2. Grupo de assessoria aos produtos herbais com utilidade terapêutica (HMPWP)

O HMPWP (*Herbal Medicinal Products Working Party*) é um grupo de âmbito administrativo que trabalha sob supervisão da EMEA e estabelece directrizes para avaliar a eficácia, rigor e qualidade dos fitomedicamentos que se baseiam nas monografias da ESCOP e da OMS. Publica dados que são postos à disposição das autoridades e requerentes nos processos de aprovação europeus descentralizados (39).

4.7.2.3. Comité dos produtos herbais terapêuticos (HMPC)

O HMPC (*Herbal Medical Products Committee*) foi criado em Setembro de 2004 pela EMEA a partir da HMPWP. Este comité fornece aos Estados-membro da EU e a instituições europeias o seu parecer científico relacionado com produtos medicinais herbais. Um dos seus principais objectivos é elaborar monografias, de forma a promover uma abordagem mais científica aos produtos derivados de plantas usados na EU e elaborar uma lista comunitária com documentos relativos ao uso de substâncias e preparações herbais (48,49,77).

4.7.2.4. Cooperativa científica europeia em fitoterapia (ESCOP)

A ESCOP (*European Scientific Cooperative on Phytotherapy*) é uma organização que se tem preocupado em expandir e actualizar a informação existente sobre plantas herbais. Fundada em 1989, tem como principais objectivos uniformizar e tornar criterioso o acesso a fitomedicamentos, apoiar a pesquisa científica e contribuir para a aceitação da fitoterapia a nível europeu (50). Em 2003 publicou a segunda edição do “*ESCOP Monographs*”, uma colectânea de monografias sobre plantas terapêuticas, onde eram enfatizados

dados farmacológicos, clínicos e toxicológicos. Já em 2009, a ESCOP editou um Suplemento com novas monografias. Enquanto fonte de informação científica, a ESCOP visa ser útil a reguladores, produtores, académicos, investigadores, profissionais de saúde, entre outros (48).

4.7.2.5. Outras entidades

Existem ainda outras entidades reguladoras e de supervisão, governamentais e não governamentais, que têm contribuído de forma significativa para o crescimento da fitoterapia racional, publicando monografias de fármacos de origem vegetal. A Comissão E é um corpo científico criado pela Agência Federal Alemã de Saúde (agora Instituto Federal das Drogas e dos Dispositivos Médicos) e validou a utilidade de várias centenas de fitoterápicos. Parte das monografias da Comissão E resultam de investimento privado, pelo que não podem servir como referência (40).

4.7.3. Entidades reguladoras em Portugal

Em Portugal, a regulação, supervisão e fiscalização do sector dos medicamentos está a cargo do INFARMED, associado ao Ministério da Saúde. Cabe a esta entidade pública garantir a qualidade e a segurança dos medicamentos, autorizar a sua comercialização, e estar alerta para possíveis efeitos adversos que se verifiquem durante a utilização dos mesmos, tendo autoridade para os retirar do mercado caso os benefícios não compensem os efeitos secundários (39).

É também a cargo do INFARMED que se encontra, actualmente, a responsabilidade da publicação da *Farmacopeia portuguesa*, actualmente a

VIII. Nesta obra são sistematizadas as normas e métodos que visam garantir a qualidade do medicamento. Assim, são aqui descritos os requisitos a que devem obedecer os fármacos, matérias-primas e outras substâncias de uso farmacêutico, assim como os métodos analíticos a usar na caracterização e doseamento.

Ao contrário do que se sucede, por exemplo, com os medicamentos homeopáticos, usados pela Medicina Halopática, outra medicina alternativa, no site do INFARMED (51) é feita muito pouca menção aos fitomedicamentos. É feita apenas referência ao Decreto-Lei n.º 176/2006 de 30 de Agosto, onde consta a definição de «Medicamento à base de plantas». Neste mesmo local é também esclarecido que o fabrico e comercialização destes produtos deve obedecer à legislação nacional aplicável aos medicamentos de uso humano, assim como às orientações da EMEA e da Eudralex.

Consultando o prontuário terapêutico disponível on-line no site do INFARMED (52), é possível encontrar descritos preparações terapêuticas à base de extractos de plantas já usadas pela medicina tradicional e comercializados nas Farmácias Comunitárias.

Numa pequena nota introdutória ao extracto de valeriana (na secção dos ansiolíticos, sedativos e hipnóticos) o INFARMED reconhece o papel das plantas medicinais como base do desenvolvimento da Farmacopeia Portuguesa actual. Refere, no entanto, que pelo avanço da ciência e da tecnologia se prefere hoje o uso de medicamentos qualitativa e quantitativamente bem determinados. Não obstante, não lhe é alheia a preferência de alguns sectores das sociedades ocidentais pelo consumo de produtos ditos naturais e o dilema que esta preferência tem colocado às

entidades governamentais. Assim, apesar de considerar que a falta de estudos e a variabilidade entre lotes não permitem reunir as condições necessárias para serem licenciados como medicamentos, o INFARMED informa que as entidades reguladoras têm procurado conferir um estatuto especial a estes produtos. Este organismo alerta ainda que “Enquanto este [estatuto especial] não é efectivado, algumas firmas têm conseguido obter para extractos de plantas um licenciamento, como medicamentos, enquanto outros são comercializados sem qualquer licenciamento, considerando-se produtos de consumo corrente” (52).

Assim o INFARMED descreve vários extractos de plantas ao longo dos vários capítulos do *Prontuário Terapêutico* “apenas a título informativo”, por considerar que, em alguns casos, os estudos disponíveis têm falhas metodológicas importantes, não têm perfil de eficácia e segurança documentados ou há falta de dados sobre eficácia comparativa com outros fármacos com o mesmo fim (52).

Também existem fármacos descritos no *Prontuário* para os quais já é feita referência sobre possíveis interações com produtos de origem vegetal, como por exemplo a interação entre as pílulas anticoncepcionais e o hipericão (52).

4.8. Formas farmacêuticas

As formas farmacêuticas sob as quais os fitomedicamentos se apresentam podem ser subdivididas em dois grandes grupos (40,42):

a) Formas líquidas, dentro das quais encontramos: tinturas, gliceritos e produtos relacionados; xaropes; óleos medicinais; alcoolatos e sumos de plantas.

b) Formas farmacêuticas sólidas, que permitem o armazenamento dos extractos em pó e concentrados de forma mais resguardada do oxigénio, da luz e da humidade, visto permitirem uma menor área de exposição ao ambiente. Elas podem ser diferenciadas em: grânulos; comprimidos não revestidos; comprimidos revestidos; cápsulas e pastilhas.

Para além destas duas categorias que se referem a fórmulas para administração oral, contamos ainda com formas semi-sólidas para uso externo, como as pomadas, unguentos, cremes e géis. Também é possível encontrar fitomedicamentos sob a forma de supositórios e óvulos, preparações inalatórias e de pulverização, colóides, enemas, batons, etc.

4.8.1. Chás Medicinais

O chá é, sem dúvida, a forma mais conhecida pela população em geral de apresentação dos fitomedicamentos. O seu uso atravessou gerações, constituindo não só uma forma terapêutica, como também um hábito bastante enraizado em algumas culturas.

A toma de chá enquanto bebida social data da Dinastia de Tang (618-907) (53). Com origem na China, a palavra chá começou por ser usada para designar apenas as folhas secas a partir das quais a bebida era produzida. Os

ingleses ampliaram um pouco o sentido da palavra: primeiro para se referirem à bebida produzida a partir dessas ervas secas e mais tarde a todas as plantas a partir das quais é possível obter infusões potáveis (40). Os Portugueses foram os primeiros Europeus a contactar com o chá, em 1560, quando chegaram ao Japão, popularizando a bebida na Europa, sobretudo quando por volta de 1660 Catarina de Bragança, princesa portuguesa que casou com Carlos II de Inglaterra e que promoveu as “Tea parties” em Inglaterra (53).

Na Europa há alguma relutância por parte dos médicos que receitam esta terapia em prescrever chás exóticos vindos da Índia ou da China, face à dificuldade em garantir a qualidade do produto farmacêutico (40). Os entendidos também não recomendam que se combinem na mesma preparação mais de 4 a 7 ervas diferentes (40).

Na realidade não existe nenhum estudo clínico feito com chás, em grande parte pela dificuldade em controlar o placebo, já que estas preparações têm características específicas (cor, sabor, cheiro) que permitem o seu reconhecimento (40). Além disso, não deve ser esquecido que o chá contém taninos na sua constituição, moléculas que retardam a absorção de sedativos, hipnóticos, antidepressivos e tranquilizantes; reduzem a eficácia da metformina; e ainda inibem a absorção de minerais da dieta: ferro, cálcio e magnésio (40).

4.9. Princípios activos

O princípio activo define-se por ser o grupo químico presente na droga vegetal, responsável pelos efeitos terapêuticos pretendidos. No entanto, Alonso afirma que esse efeito é muitas vezes facilitado e sinergizado por outros

compostos presentes na planta, que podem servir de veículo, ou até reduzir efeitos adversos (42). Existem certos casos, no entanto, em que o extracto vegetal não mostra maior eficácia que o princípio primário isolado, optando-se aqui por usar apenas o último (39).

Os métodos químicos e analíticos foram usados pela primeira vez na extracção de princípios activos de plantas quando no início do século XIX a morfina foi isolada a partir do ópio. Da casca do salgueiro foi obtida a salicina, e desta o ácido acetilsalicílico. Com a modificação da atropina, nasceu o brometo de ipratrópio e o grupo de analgésicos da miperidina. Estes são alguns exemplos de componentes de plantas que são modificados na tentativa de obter medicamentos mais úteis (40).

Uma grande parte dos medicamentos usados actualmente deriva directa ou indirectamente de princípios activos que foram isolados de plantas. Alguns exemplos podem ser vistos na tabela 9:

Componente	Origem	Componente	Origem
Atropina	Beladona	Kawain	Kava
Cafeína	Arbusto do café	Morfina	Papoila do ópio
Cocaína	Folhas da coca	Penicilina	<i>Penicillium spp.</i>
Colchicina	Cólchico	Pilocarpina	Folhas de jaborandi
Digoxina	Dedaleira	Quinidina	Casca da quina
Efedrina	Efedra	Quinina	Casca da quina
Emetina	Ipeca	Reserpina	Rauwolfia
Ergotamina	Esporão do centeio	Salicina	Casca do salgueiro
Escopolamina	<i>Datura spp.</i>	Taxol	Casca do teixo
Fisostigmina	Fava do Calabar	Teofilina	Arbusto do chá

Tabela 9- Exemplos de princípios activos extraídos a partir de elementos botânicos. Fonte: Schulz V et al 2001 (40)

A maioria dessas substâncias não ocorre isoladamente na planta, mas em grupos de compostos, como por exemplo a cafeína no grupo das metilxantinas, ou a morfina no grupo dos alcalóides do ópio. Estes compostos isolados, por norma, produzem um efeito forte e imediato, não sendo por isso classificados como fitomedicamentos no sentido estrito (40).

Actualmente, já é possível à indústria farmacêutica sintetizar um constituinte isolado em determinada planta, sendo este o método usado sempre que se mostre mais barato. Tem ainda a vantagem de tornar possível alterar a estrutura básica da molécula, permitindo aumentar a sua efectividade ou torná-la mais específica (41). Para além disso, torna praticável a padronização de uma fórmula, assim como a garantia que apenas um componente previamente seleccionado e numa concentração estipulada entre dentro do organismo humano (no caso) (42).

CAPÍTULO V – Haverá lugar para o Red Yeast Rice no tratamento da hipercolesterolemia no contexto das doenças cardiovasculares?

5.1. Considerações gerais e perspectiva histórica

O arroz fermentado pela levedura vermelha (RYR, *Red Yeast Rice*) é obtido a partir do arroz depois deste ter sido fermentado pelo fungo *Monascus purpureus* (54), que pertence à família Aspergillaceae. Também é conhecido por outras designações, tais como “bolor vermelho do arroz”, “hung-chu” ou “Hongqu”. (54)

O extracto de RYR foi usado durante vários séculos pelo chineses como corante e conservante alimentar, especiaria e ingrediente em pratos e bebidas (55), assim como na produção de vinho de arroz (56). Ele induz a fermentação de celulose, maltose, frutose e glucose, e degrada o glicogénio em moléculas mais simples (56). As suas propriedades farmacológicas já eram referidas na Farmacopeia chinesa *BenCaoGangMu-DanShiBuYi* (57), publicada durante a Dinastia de Ming (1368-1644) (58), sendo-lhe reconhecidas as capacidades de “aliviar a diarreia e a digestão”, assim como “melhorar a circulação” (57).

O fungo *Monascus*, extraído do arroz fermentado, tornou-se conhecido pela primeira vez pelas Sociedades Ocidentais, quando um grupo de cientistas alemães percebeu, em 1884, que era usado em Java pelas indicações descritas acima (59). Em 1895 a espécie isolada ficou conhecida como *Monascus purpureus*, devido à sua coloração (55,59).

Actualmente conhecem-se mais de 30 cepas de *Monascus* (59).

Ainda hoje a levedura de arroz é usada comumente na China, Japão, e pelas comunidades asiáticas nos Estados Unidos. No primeiro país é um tratamento aceite nas dislipidémias (56).

5.2. Produção do RYR

O método tradicional de produção de RYR resulta da fermentação deste fungo sobre o arroz integral cozinhado, em local resguardado (59). No entanto, este método já foi industrializado para produzir suplementos dietéticos, como o Cholestin® (59). Para essa forma de produção o arroz é fermentado durante 9 dias com uma cepa específica de levedura vermelha: *Monascus purpureus* Went à temperatura de 25°C e a pH entre 5 e 6 (60). Este arroz é depois seco ao ar e embalado em cápsulas de gel, as quais contêm apenas o arroz, o fungo e os produtos da fermentação (59).

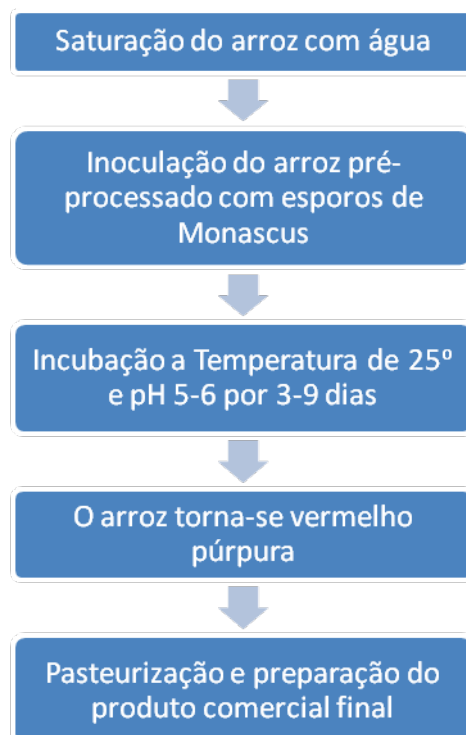


Figura 6- Método industrial de produção do RYR. Fonte: Kalaivani et al 2009 (55), Journoud et al 2004 (60)

5.3. Composição e perfil bioquímico do extracto

Em 1999 Heber et al analisaram a composição bioquímica do extracto de RYR, observando que da sua composição faziam parte 9 constituintes activos principais, quimicamente semelhantes às estatinas: as monacolinhas

(34). Actualmente sabe-se que as monacolininas são produzidas por 124 espécies do género *Monascus* (59). Segundo Yong-guo et al, são metabólitos secundários da biossíntese durante a fermentação destas leveduras (61), tendo todas em comum a capacidade hipocolesterolemizante (61). Os mesmos autores analisaram o extracto de RYR através de

Composição do RYR	
Proteínas	5,8%
Amido	73,4%
Fibras	0,8%
Água	3-6%
Pigmentos totais	<0,33%
Ácidos gordos saturados	<0,5%
Ácidos gordos mono e poliinsaturados	<1,5%
Elementos vestigiais	
-Fósforo	0,44%
-Inibidores da HMG-CoA redutase totais	0,4%

Tabela 10- Composição do extracto de RYR. Fonte: Heber e tal 1999 (34)

cromatografia líquida de alta performance (CLAE) e ensaio de detecção de fotodiodo e espectrometria de massa, tendo identificado um total de 14 monacolininas, das quais caracterizaram o perfil bioquímico: Monacolininas K (Mevinolina, MK), J(MJ), L(ML), M(MM), X(MX), as formas hidroxí ácidas das anteriores(MKA, MJA, MLA, MMA, MXA), assim como Dihidro monacolina K(DMK), Dihidromonacolina L(DML), Compactina(P1) e 3 α -hidroxí-3,5-dihidromonacolina L (HDML) (61).

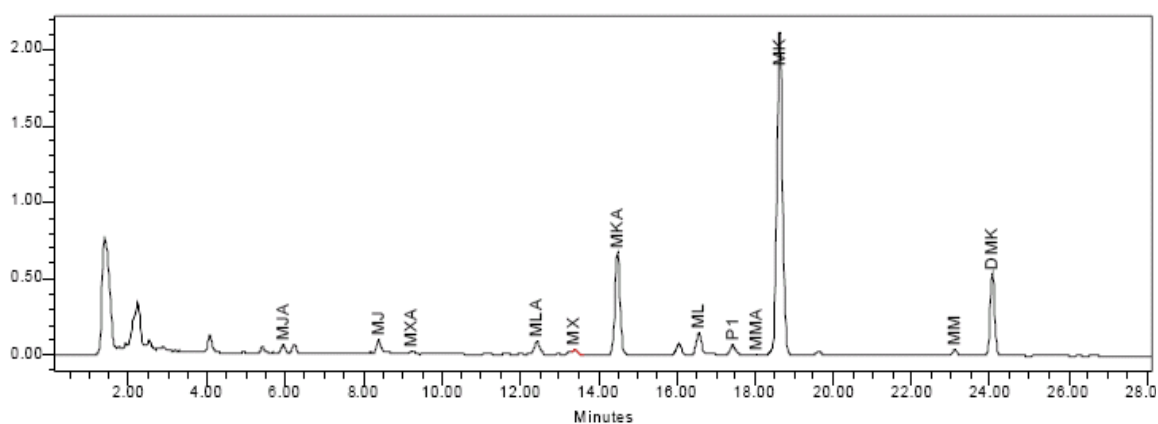


Figura 7- Perfil de monacolininas do extracto de RYR obtido por CLAE com radiação UV. Fonte: Li Y et al 2004 (61)

De todas as monacolininas presentes no extracto, Heber et al destacaram a Monacolina K, não só pela sua presença quantitativamente mais expressiva [a monacolina K e a sua forma hidroxilada contribuem para 90% do total de monacolininas (61)], como pela sua semelhança com a lovastatina, um inibidor da HMG-CoA redutase até então isolado a partir do fungo *Aspergillus terreus* ou sintetizado laboratorialmente (55).

A Monacolina K já havia sido descrita em 1989 por Endo (61). O investigador reconheceu a sua semelhança com a lovastatina (Mevinolina), extraídas a partir de *Monascus ruber* e *Aspergillus terreus*, respectivamente (62,63).

Outros compostos presentes neste produto consistem em monasfluor A e monasfluor B, esteróis (β -sitosterol, campesterol, estigmasterol, sapogenina), isoflavonas, ácidos gordos monoinsaturados (55,63), selénio e zinco (57).

5.4. Disponibilidade actual do extracto de RYR

No final da década de 90 do século passado várias companhias de suplementos alimentares começaram a comercializar o extracto de arroz fermentado pela levedura vermelha, depois de mostrada evidência em como este composto tinha capacidade de reduzir a actividade da HMG-CoA redutase (60). Na Europa e outros países do mundo estes preparados comerciais continuam a ser vendidos (60).

Fazendo uma breve pesquisa pela internet, nas páginas de Portugal, utilizando como discriminantes as palavras *Red Yeast Rice* ou *Monascus purpureus* juntamente com o verbo *comprar*, surgem-nos vários produtos acessíveis a qualquer um:

Fitoterapia na abordagem do risco cardiovascular:
Efeitos do extracto arroz fermentado por *Monascus purpureus* no perfil lipídico

- **Vendrell Colesteroven®**, Laboratórios Vendrell, 2 comprimidos/dia, 150mg de *M. purpureus* por dose diária, entre muitos outros componentes.

(http://www.viver.pt/catalogo/detalhes_produto.php?id=1386)

- **Kyolic 107®** – Red Yeast Rice (300mg) + Extracto de alho envelhecido (300mg), embalagem 80 cápsulas, 2 cápsulas 2 vezes ao dia.

(<http://www.naturalsauade.com/index.php?act=viewProd&productId=105>)

- **Topeda plus®**, suplemento alimentar, Novapharma, 250mg, 60 cápsulas, 2-4 cápsulas/dia, entre outros componentes.

(<http://www.celaquime.com/diabetes-topeda-plus.html>)

- **Transfer Factor Cardio®**, 120 cápsulas, 4 cápsulas por dia, sem especificação que quantidade de RYR por cápsula, muitos outros constituintes por cápsula. (<http://portimao.olx.pt/4life-bcv-cardio-iiid-15754077>)

- **Now food® Red Yeast Rice**, 1,2g, 120 cápsulas, 1 cápsula 2 vezes ao dia. (<https://www.prozis.com/br/now-foods/red-yeast-rice-com-coq10-120-caps-now-foods?cPath=250>)

- **Red Yeast Rice Good'n Natural®**, 600mg, 60 cápsulas, 2 cápsulas até 2 vezes/dia. (<http://data.calendula.pt/pdf/5857.pdf>)

Ao estender a pesquisa a todas as páginas da Web, muitos outros produtos nos são oferecidos. A título de exemplo:

-**Monaless®**, 600mg de extracto Seco de *Oryza sativa* fermentado por *Monascus purpureus*, embalagem com 30 e 60 cápsulas para uso oral, cada cápsula contendo, com 0,4 a 0,6% de Monacolina K. (<http://www.bulas.med.br/p/monaless-31153.html>)

-Choledrene®, embalagem com 90 cápsulas, 3 cápsulas/dia, contendo muitos outros compostos.

(<http://www.bellezaydietas.com/theproducts.cfm?cat=63&master=5980&owner=739>)

-Rexall®, 600 mg, 300 cápsulas. (<http://thepolicosanol.info/monascus-purpureus/>)

-Spring Valley® – Red Yeast Rice (600mg, 120 cápsulas). É salientado o facto de ser totalmente natural, ser fácil de integrar na dieta e ser mais barato que qualquer hipocolesterolemiantes de prescrição médica.

(<http://thepolicosanol.info/monascus-purpureus/>)

Muitos destes produtos são compostos por múltiplos agentes além do RYR. Grande parte não refere qual o mecanismo de acção e que alterações são expectáveis no perfil lipídico. A maioria não é acompanhada de informações como “Reacções adversas”, “Interacções” ou “contra-indicações”. Os dois últimos consultados dizem-se “totalmente naturais, mais baratos que as estatinas e sem necessidade de prescrição médica”.

Weia et al refere que Ma et al determinaram laboratorialmente em 2000 a composição das cápsulas de Cholestin®, fitomedicamento amplamente utilizado nos estudos clínicos disponíveis até à data. Verificaram que era composto por 73,2% de amido, 5,8% de proteínas, menos de 2% de lípidos e por 0,4% de monacolininas (4,8mg de monacolina K/cápsula) (58), além de 2-6% de ácidos gordos, ácido palmítico, ácido oleico e ácido esteárico. Segundo Heber et al (2001) o conteúdo em monacolina K da maioria dos preparados vendidos no mercado varia entre 0,15-5mg por cápsula (59).

Este fitomedicamento está disponível ao consumidor em todo o mundo, com excepção dos EUA (63). Isto porque em 1998 a FDA entendeu que à luz

do *Dietary Supplement Health and Education Act de 1994*, que postulava que nenhum produto comercializado como suplemento alimentar poderia conter qualquer agente activo previamente aprovado e comercializado pela indústria farmacêutica como molécula activa (excepto se o produto já fosse comercializado antes da aprovação do fármaco) (63,64). Como a lovastatina, o principal ingrediente activo do *Red Yeast Rice*, já havia sido aprovado como um novo fármaco em 1987 pela FDA [Mevacor®] (88), o Cholestin® perdeu a licença de circulação (63). Este fitomedicamento ainda se encontra disponível como suplemento alimentar no Canadá, Europa e Ásia (63). Nos Estados Unidos foi reformulado. Deixou de ter RYR para passar a conter flavonas polimetoxiladas extraídas de Cítricos, geraniol (um álcool) e óleo de peixe, sendo neste momento desconhecido se altera ou não o perfil lipídico (63).

Para além do Cholestin®, o Xuezhikang® (XZK) é outro extracto de RYR (produzido pela mistura de arroz, levedura vermelha e álcool, à qual é retirada posteriormente o glúten) frequentemente utilizado em estudos clínicos (55), também proibido nos EUA.

5.5.Efeitos Hipolipemiantes e outcomes cardiovasculares

5.5.1. Estudos laboratoriais

5.5.1.1. Estudos em sistemas celulares

Man et al (2002) estudaram a capacidade do RYR reduzir a síntese hepática de colesterol medindo directamente o conteúdo de CT em células Hepáticas HepG2 incubadas *in vitro* e tratadas com Cholestin® (25-100 µg/mL) (65). O Cholestin® é um suplemento alimentar, tomado em doses de

2400mg/dia, das quais 0,4% são monacolínicas (65), como referido anteriormente.

Os autores verificaram uma redução significativa no conteúdo de CT (81-45% do controlo, com $p < 0,05$ e $0,005$, respectivamente), redução atribuída à menor síntese e secreção de colesterol não esterificado e CE (65). Neste mesmo estudo a fluvastatina (10 $\mu\text{g/mL}$) foi usada como controlo positivo, tendo reduzido os níveis de colesterol intracelular para 61% (65).

Verificou-se uma redução significativa ($p < 0,05$) dos níveis de colesterol não esterificado intracelular em 54-31% dos níveis do controlo, tendo secretado significativamente menos colesterol não esterificado (33-14%) (65). Constatou-se ainda uma inibição significativa ($p < 0,05$) da síntese de ésteres de colesterol em 18-6% do controlo, tendo reduzido significativamente a secreção dos mesmos (37-19%) (65).

Já as células incubadas com fluvastatina também reduziram significativamente a síntese de colesterol não esterificado (21%) e de ésteres de colesterol (3%) (65). A secreção também foi reduzida de forma significativa quer de colesterol não esterificado (7%), quer de ésteres de colesterol (20%) (65).

5.5.1.2. Estudos em Animais

Wei et al (2003) avaliaram os efeitos do Cholestín® no perfil lipídico e gravidade da aterosclerose induzida experimentalmente em coelhos alimentados durante 200 dias com dieta contendo 0,25% de colesterol. Para isso, os coelhos foram divididos por 5 grupos: 1) controlo com dieta normal, 2) controlo com dieta aterogénica, 3) dieta aterogénica + 0,4 g RYR/kg/dia (1,6

mg/kg/dia de Monacolina K), 4) dieta aterogénica + 1,35 g RYR/kg/dia (5,4 mg/kg/dia de Monacolina K) e 5) dieta aterogénica + lovastatina 2,36 mg lovastatina/kg/dia (58).

No grupo em dieta aterogénica ao qual foi administrado Cholestin® o nível de CT reduziu 25 e 43% com a dose mais baixa e a dose mais alta do extracto ($p < 0,05$), e 47% quando administrada lovastatina ($p < 0,05$) (58). Na mesma sequência de tratamentos, o LDL-c reduziu 7, 24 e 44% ($p < 0,05$) (58). Assim, comparativamente com os grupos controlo, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre os tratamentos com Cholestin® e lovastatina no que diz respeito a estes dois parâmetros. Os níveis de TG reduziram com as três formas de tratamento, não diferindo significativamente dos controlos submetidos a dieta. Já os níveis de HDL-c aumentaram de forma significativa nos grupos tratados com Cholestin® (52 e 55%), o que não aconteceu no grupo tratado com lovastatina (28%), tendo este grupo também falhado na redução do índice aterosclerótico (colesterol não HDL/ HDL-c), que reduziu significativamente em 47 e 48% no grupo com a dose mais baixa e no grupo com a dose mais alta de Cholestin®, respectivamente (58).

Mesmo a dose mais baixa de Cholestin® reduziu a gravidade da aterosclerose (em 63%) (área sudanofílica) de forma significativa quando comparada com o grupo em dieta ($p < 0,05$) (30), não havendo diferenças estatisticamente significativas na redução da aterosclerose entre os grupos tratados com a dose mais alta de Cholestin® e a lovastatina (79 e 89%, respectivamente) (58).

5.5.2. Estudos clínicos

A atenção da comunidade científica o RYR aumentou consideravelmente após a publicação, em 1999 do estudo de Hebers et al. Nesse estudo prospectivo, randomizado, duplamente cego e controlado por placebo, os autores analisaram os efeitos do RYR em 83 americanos (idades entre os 34 e os 78 anos) com hipercolesterolemia não tratada farmacologicamente (CT entre 204-338 mg/dL, LDL-c entre 128-277mg/dL, TG entre 55-246mg/dL, HDL entre 30-95mg/dL) que fazia dieta fase I (AHA) (59). O grupo de estudo foi tratado com 2,4 g de extracto durante 12 semanas e ambos os grupos receberam instrução para fazer uma dieta com 30% de energia proveniente de gorduras, das quais menos de 10% saturadas e com ingestão de menos de 300mg de colesterol por dia (59).

Às 12 semanas os níveis de colesterol total reduziram claramente nos dois grupos, no entanto no grupo tratado com RYR a redução foi de 250 para 210 mg/dL (16,8%), valor estatisticamente significativo ($p < 0,001$) quando comparado com o do grupo placebo (254 para 250 mg/dL) (59). Os níveis de LDL-c às 12 semanas reduziram 22,3% no grupo tratado com RYR, quando comparado com os níveis basais. O nível de TG também diferiu significativamente entre um grupo e outro na avaliação feita às 8 semanas de tratamento (124 ± 44 mg/dL versus 146 ± 47 mg/dL), mas não na avaliação à 12ª semana ($p > 0,054$) (59). O aumento do nível de HDL-c não variou significativamente entre os 2 grupos nem entre os níveis basais e ao níveis às 12 semanas de tratamento com RYR. (59).

Cada cápsula continha 0,2% de monacolinhas, ou seja, 5mg por dose (59). Dessa forma, e tendo em mente as doses de 20 ou 40 mg praticadas com

a lovastatina de síntese laboratorial, os autores sugeriram que, apesar da quantidade de Monacolina K ser manifestamente a predominante no extracto, ela não explica totalmente a capacidade hipolipemiante do RYR (59).

Quatro anos antes, num estudo com 324 pacientes hipercolesterolémicos tratados com Xuezhikang® (XZK) , um extracto de arroz fermentado por levedura vermelha, (1,2g/dia, com 13,5 mg de monacolinas) durante 8 semanas, Wang et al (1995) obtiveram uma redução dos níveis de CT em 23%, do LDL-c em 31% e de TG em 36,5% (25). Além disso, os níveis de HDL aumentaram 19,6% (66).

Um ano depois Shen et al publicavam um estudo controlado por placebo realizado com 101 pacientes hipercolesterolémicos, cujo grupo de estudo foi tratado com 10-13 mg de monacolinas, e que mostrou uma redução do CT em 19,55% e dos TG em 36,1%, com aumento do HDL-c em 16,7% (67)

Num estudo multicêntrico de Wang et al (1997), os autores randomizaram 446 pacientes (idade média de 56 anos) hiperlipidémicos (CT \geq 230mg/dL e/ou LDL-c \geq 130mg/dL e/ou TG \geq 200-400mg/dL) em dois grupos. Um dos grupos foi tratado com extracto alcoólico de RYR 0,6g duas vezes por dia (1,2g/dia) (57). Os pacientes foram ainda aconselhados a manter o seu estilo de vida e mantiveram toda a medicação habitual que não interferia com o perfil lipídico (32). Ao fim de 8 semanas de tratamento o CT sérico havia reduzido significativamente em 22,7% (menos 62,8 mg/dL, $p<0,001$) e o LDL-c em 30,9% (menos 58,2mg/dL, $p<0,001$) nos pacientes tratados com o extracto de *M. purpureus* (Mp) (57). O HDL-c também foi aumentado significativamente

Fitoterapia na abordagem do risco cardiovascular:
Efeitos do extracto arroz fermentado por *Monascus purpureus* no perfil lipídico
em 19,9% ($p < 0,001$) e os níveis de TG significativamente reduzidos em 34,1%
($p < 0,001$) (57).

No estudo levado a cabo por Cicero et al (2005) (68), 111 pacientes com baixo risco cardiovascular também foram tratados com Dif1stat® [200mg de extracto seco de Mp (3mg de mevinolina) + 10 mg de AAL (álcoois alifáticos lineares, com efeito sinérgico ao RYR) + 27 mg niacina (com efeitos redutores nos TG)] e comparados com 20 pacientes que tomaram pravastatina em baixas doses. Ambos os grupos mostraram uma redução significativa nos níveis de CT, LDL-c e TG.

Já no estudo aberto e randomizado com grupos paralelos levado a cabo por Stefanutti et al (2009) pretendeu-se avaliar o impacto de Dif1stat® (1 cápsula/dia)+dieta na hipercolesterolemia moderada em comparação com a dieta isolada (56). Nesse sentido foram seguidos 240 indivíduos (Idade média de $56,5 \pm 9$ anos e IMC médio de $22,3 \pm 8,5$ kg/cm², em contexto de prevenção primária de DCV) por 8 meses (56). No grupo tratado apenas com dieta, verificou-se, ao final de 8 meses, uma redução estatisticamente significativa ($p \leq 0,001$) de 22% no CT e 30% no LDL-c (56). Já no grupo tratado com dieta+ Dif1stat®, ao final do mesmo período houve redução significativa ($p \leq 0,001$) de 29,4% no CT e 38% no LDL-c (56).

A grande vantagem ($p \leq 0,001$) entre a dieta isolada e a dieta+Dif1stat® verificou-se apenas ao nível da redução dos TG (8,4% vs 33%) (56). Todas as reduções nos outros parâmetros do perfil lipídico não se mostraram significativamente diferentes entre os grupos (56). Tendo em conta que o preparado comercial já incluía niacina com o objectivo de reduzir os TG

séricos, e que o grupo que fez o fitomedicamento também fez dieta, os autores concluíram que o RYR teve um papel escasso ou nulo na redução do colesterol sérico.

Noutro estudo clínico randomizado, duplamente cego, controlado por placebo, prospectivo e multicêntrico (65 Hospitais) publicado em 2008 Lu et al pretendem avaliar a eficácia do Xuezhikang® (XZK) no perfil lipídico e na redução de eventos cardiovasculares em 4870 indivíduos orientais (3986 homens e 884 mulheres, entre os 18 e os 70 anos) com enfarte do miocárdio prévio (69). O fitomedicamento foi administrado diariamente (300mg 2vezes/dia) por quatro anos e meio (1). Cada cápsula continha 2,5 a 3,2 mg de monacolina K, entre outros componentes (ácido hidróxi de lovastatina, esteróis vegetais, isoflavonas, glicósidos de isoflavonas) (69).

Os critérios de inclusão foram EAM (documentado por aumento dos níveis séricos de creatina quinase) nos últimos 60 meses, CT 170-250 mg/dL e LDL-c >180mg/dL (69).

Após verificada a homogeneidade para os factores de risco entre os dois grupos, ambos foram sujeitos a um período de dieta de 4 semanas, durante o qual foram descontinuados os medicamentos hipolipemiantes (69), mantendo todos os outros medicamentos (69). No decorrer do estudo os indivíduos foram avaliados duas vezes por ano, com determinação do perfil lipídico (69).

A redução no CT no grupo tratado com XZK foi significativa ($p < 0,001$), verificando-se uma redução de 13% (207 para 180mg/dL) relativamente aos níveis basais, significativamente menor ($p < 0,001$) que os 2% (208 para 202mg/dL) no grupo placebo (69). Também houve redução significativa

($p < 0,001$) nos níveis de LDL-c cujo nível basal era 129mg/dL (20% vs 3,5%, 103 vs 125mg/dL) (69) e aumento significativo nos níveis de HDL ($p < 0,001$) de 4,2% (48 vs 46mg/dL). Também foi verificada uma redução significativa dos níveis dos TG ($p < 0,001$) no grupo tratado com XZK.

A grande novidade deste estudo esteve na avaliação dos eventos cardiovasculares após toma do extracto de RYR. No final do estudo os pacientes tratados com XZK tiveram menor frequência de eventos coronários major ($p < 0,001$), tendo ocorrido 10,4% no grupo placebo e 5,7% no grupo tratado (69). Verificou-se uma redução relativa de 62% na ocorrência de enfartes do miocárdio não fatais (30 eventos) e redução de 32% nos eventos coronários fatais (17 eventos) (69). A necessidade de revascularização coronária foi de 2,8% no grupo de tratamento activo, comparativamente com 4,2% no grupo placebo (69).

A taxa de enfarte do miocárdio não fatal foi de 4,9% no grupo placebo, ao passo que no grupo tratado com XZK este valor foi de 1,9%, verificando-se uma redução do risco relativo de 62% ($p < 0,0001$) (69). A incidência de AVC fatal e enfarte do miocárdio fatal não mostrou diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos (69). Os pacientes tratados também reduziram o risco de mortalidade cardiovascular em 70% ($p = 0,005$) (69).

Segundo os autores, este estudo mostrou que o tratamento com XZK em pacientes com enfarte miocárdico prévio produz alterações significativas no perfil lipídico e na recorrência de eventos coronários, e que os seus efeitos se mostram superiores aos das estatinas em monoterapia em estudos semelhantes realizados no ocidente (69). Os mesmos autores ressaltaram que

estas diferenças não deveriam ser interpretadas só à luz das diferenças étnicas e dos factores de risco individuais de cada indivíduo no momento de entrada no estudo, como também nos componentes não-estatina presentes no extracto e que poderão alterar favoravelmente o perfil lipídico e o RCV (69).

5.5.2.1. Efeitos adversos e interacções medicamentosas

Wang et al (1997) relataram efeitos adversos leves (flatulência, tontura) em poucos pacientes (57).

Outros estudos consultados registaram a incidência de ligeiro desconforto intestinal ou mesmo aumento das transaminases e creatina quinase séricas (utilizadas como parâmetros de segurança) (69,70,56,71). No entanto, a incidência destes efeitos e alterações laboratoriais não diferiu de forma significativa dos observados nos grupos placebo (69,70,56,71).

Apesar de aparentemente bem tolerado, é essencial a vigilância médica no decurso do tratamento, já que não estão totalmente isentos de efeitos adversos. Prova disso são alguns *case reports* descritos na literatura:

Lapi et al (2008) sistematizaram várias reacções adversas verificadas em indivíduos nos quais outras etiologias possíveis para as manifestações foram estudadas e excluídas (72):

Patient/ sex/age (y)	Product; red yeast rice dosage	ADR	Time to reaction onset
1/F/53	Colestat; 1 tablet per day ^a	CPK, ALT, AST, GGT elevated	2 months
2/M/49	Statinat crinos; 5mg, 1 tablet per day	CPK, ALT, AST, total cholesterol elevated	2 months
3/F/43	Red yeast rice; 400mg, 1 tablet three times daily	CPK elevated, muscle pain	6 months
4/F/60	Armolid plus ^b ; 200mg, 1 tablet per day	CPK, AST, ALT elevated	6 months

^a Red yeast rice dosage not clearly stated
^b also contains berberine extract 500mg per tablet
CPK: creatine phosphokinase; GGT: γ -glutamyl transferase

Tabela 11- Reacções adversas reportadas com o uso de RYR.

Fonte: Lapi et al 2008 (72)

Polsani et al (2008) (73) alerta para o facto dos medicamentos alternativos (nos quais se incluem os fitomedicamentos) não estarem isentos de interacções medicamentosas. O mesmo autor publicou o caso de homem caucasiano de 46 anos, intolerante a estatinas, ao qual foram detectadas dores musculares generalizadas e CK= 1988 U/L (Normal: 25–200 U/L) após ter iniciado 8 meses antes RYR 600 mg 2vezes por dia (aproximadamente 10 mg/dia de lovastatina), niacina 1000 mg uma vez por dia, ácidos gordos ómega3 e guggulipid (extracto de *Commiphora mukul*) 1000 mg uma vez por dia (73). No entanto, o paciente tinha iniciado a toma de clotrimazol duas semanas antes (metabolizado pela mesma CYP que a lovastatina, aumentando o nível sérico da última) e estava a tomar concomitantemente niacina (que também pode precipitar miosite) (73). Segundo o autor, não há na literatura relatos de problemas musculares precipitados por guggulipid, o qual é extraído da planta *Commiphora mukul* (73).

Grieco et al (2009) descreveram a ocorrência de Hepatite Aguda (ALT: 1760 U/L, AST: 1046 U/L, GGT: 157 U/L) em paciente do sexo feminino com 63 anos de idade após iniciar toma 6 meses antes de Equisterol® (Comprimido de 30 mg 1vez/dia), um produto hipolipemiante alternativo contendo extracto de mirra (derivado da planta *Commiphora mukul*, da medicina Ayurvedica), sistosterol, ácido clorogénico, policosanol, vitamina C, vitamina E, vitamina B6, niacina, coenzima Q10 e 1-17g de *Monascus purpureus* (equivalente a aproximadamente 15mg de monacolina) (62). O produto havia-lhe sido prescrito para tratamento de hipercolesterolemia, por ter desenvolvido hepatotoxicidade (com Transaminases 1,5 vezes superiores ao limite superior da normalidade) após 6 meses com lovastatina 20mg/dia (62). A biopsia hepática revelou alterações necroinflamatórias lobulares com infiltrado eosinofílico (62). Foram excluídas outras causas tóxicas, infecciosas, metabólicas ou autoimunes de hepatite, tendo ainda sido estudadas as vias hepáticas e biliares através de exames de imagem (62).

Segundo os mesmos autores, não existiam até à data relatos de casos de hepatotoxicidade relacionada com o extracto de *Commiphora myrrha* (também conhecida por mirra) (62). No entanto, o facto de não existirem relatos de toxicidade relacionada com esse extracto pode dever-se simplesmente à falta de estudos. Além disso, a niacina em altas doses também pode provocar hepatite tóxica, apesar de este não ser um dos seus efeitos adversos mais frequentes (22). Para terminar, só a quantidade de RYR foi descrita, ficando o leitor sem saber qual a quantidade de cada um dos outros agentes nas cápsulas. Além disso eram demasiados os compostos presentes em cada cápsula, um dos grandes inconvenientes apontados à fitoterapia.

Roselle et al 2008 (74) também relataram um caso de hepatite grave (AST: 211 U/L, ALT: 1034 U/L e VS: 60 mm/h) numa paciente do sexo feminino que se auto-medicava com RYR (600mg 2vezes/dia). A doente em causa também tomava monteucaste, um antagonista dos leucotrienos também metabolizado pela CYP3A4, e fluoxetina, um inibidor da recaptação da serotonina que também bloqueia de forma significativa a enzima CYP3A4.

Até ao momento está descrito apenas um caso de rabdomiólise assintomática em paciente a tomar extracto de arroz fermentado por *Monascus purpureus* (Mp) (56). No entanto este paciente era um transplantado renal a fazer ciclosporina, fármaco que aumenta a citotoxicidade de outros compostos de degradação hepática por inibir a CYP3A4 (75).

5.5.2.2. Estudos clínicos em indivíduos intolerantes a estatinas

Constatado o tipo e a baixa frequência de efeitos adversos observados nos pacientes a tomar RYR, alguns investigadores colocaram a hipótese deste extracto ser melhor tolerado que as estatinas pelos pacientes. Como descrito mais atrás, uma das maiores toxicidades das estatinas é a muscular, podendo inclusive condicionar o abandono deste tipo de tratamento hipocolesterolemizante. Segundo Hansen et al (2005), mesmo para os pacientes que experimentam trocar de estatina, a recorrência das mialgias ocorre em 57% dos casos (76).

Face aos dados apresentados, surgiu muito recentemente o interesse em estudar a eficácia e tolerância ao RYR nesta situação particular. O primeiro estudo randomizado, duplamente cego, controlado por placebo para avaliar a eficácia e segurança do RYR em pacientes com história de mialgia induzida por

estatinas foi realizado por Becker et al (2009) (71). Os autores pretenderam avaliar a eficácia e tolerância ao RYR com alteração dos estilos de vida concomitantes no tratamento de dislipidémias em 62 pacientes (21-80 anos de idade) intolerantes a estes fármacos. Os pacientes já tinham tomado pelo menos uma estatina, com média no grupo placebo de 1,7 e média no grupo tratado com RYR de 2 estatinas (71). Nesse sentido os participantes receberam 1800mg de RYR ou placebo duas vezes por dia, durante 24 semanas (71). Além disso, todos os participantes receberam um programa de formação em estilos de vida (nutrição, exercício, relaxamento e DCV) de 3,5 h/semana durante 12 semanas (71).

O grupo que recebeu RYR reduziu o seu LDL-c em 35mg/dL, em comparação com o grupo placebo que reduziu 15 mg/dL, existindo diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ($p=0,011$) (71). O mesmo aconteceu para o nível de colesterol total, que reduziu nos dois grupos, mas com diferença estatisticamente significativa a favorecer o grupo que recebeu RYR ($P=0,016$) (71).

Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os níveis basais e os níveis às 24 semanas de HDL-c, TG, enzimas hepáticas, CK ou pontos no questionário subjectivo validado para interpretação da dor reportada [*Brief Pain Inventory Short Form (BPI-sf)*] (71).

Dois voluntários do grupo tratado tiveram de abandonar o estudo por dor muscular, ao passo que no grupo placebo sucedeu o mesmo com um indivíduo (71). Assim, e não havendo diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos no que diz respeito aos efeitos adversos observados, os

investigadores concluíram que o *Red Yeast Rice* poderia ser útil a doentes que não podem tomar estatinas (71).

Halbert et al (2010) também compararam num estudo bastante recente a tolerância a RYR (2,400mg 2vezes/dia) com a tolerância a pravastatina (20 mg 2vezes/dia) durante 12 semanas em intolerantes a estatinas por desenvolverem mialgias (79). Segundo os autores, foi escolhida a pravastatina devido às suas propriedades hidrofílicas, menos susceptíveis de causar alterações intracelulares (neste caso musculares) (79). Este estudo duplamente cego conduzido em Filadélfia contou com 43 adultos, que seguiram concomitantemente um programa de alteração de estilos de vida (3,5h/semana, 12 semanas) (79). Foi ainda controlado o diário alimentar e de actividade física (79). Os pacientes foram avaliados pelo relato de dor muscular, preenchimento do questionário de gravidade de dor, enzimas musculares e perfil lipídico (79). Cinco por cento dos pacientes a tomar RYR (1/21) e 9% dos pacientes medicados com pravastatina (2/22) abandonaram o estudo por surgimento de mialgias (79). Além disso 67% (14/21) dos indivíduos tratados com RYR e 68% (15/22) dos indivíduos tratados com pravastatina relataram dor em algum momento do estudo (79). Os níveis de LDL-c reduziram 30% nos pacientes a fazer RYR e 27% nos pacientes a fazer pravastatina, não sendo verificada diferença estatisticamente significativa entre ambos (79).

Desta forma, os autores concluíram que o RYR foi tão tolerado como a pravastatina e que ambos reduziram os níveis de LDL-c de forma estatisticamente semelhante (79).

Assim, os autores afirmam que ambos os tratamentos apresentaram baixa incidência de descontinuação por mialgias, sem qualquer evidência de fraqueza muscular e redução semelhante dos níveis de LDL-c (79).

Os autores salientam que a redução do risco absoluto foi mais favorável ao RYR em 14%, sendo da opinião dos mesmos que este ponto deve ser investigado em estudos futuros (79).

A tabela seguinte sumariza as principais características dos estudos abordados ao longo deste capítulo, assim como as alterações do perfil lipídico obtidas em cada um deles.

Síntese dos estudos clínicos analisados								
Autores	Características do estudo	Número de participantes	Dose de RYR/dia	Duração	↓CT	↓ LDL -c	↑HDL -c	↓TG
Hebers et al 1999	P,R,D,CP,CD	n=83	2,4g (5mg mk)	12 semanas	16,8 %	22,3 %	ns	ns
Wang et al 1995	P	n=324	1,2g (13,5mg mk)	8 semanas	23%	31%	19,6 %	36,5 %
Shen et al 1996	P, CP	n=101	? (10-13mg mk)		19,55 %		16,7 %	36,1 %
Wang et al 1997	P,CD	n=446	1,2g	8 semanas	22,7 %	30,9 %	19,9 %	34,1 %
Stefanutti et al 2009	P,CD	n=240	0,2g (3 mg mk)	8 meses	29,4 %	38%		33%
Lu et al 2008	P,R,D,CP,CD	n=4870	0,6g/dia (5 a 6,4 mg mk)	4,5 anos	13%	20%	4,2%	
Becker et al 2009	P,R,CP,CD	n=62	3,6g/dia (6,12mg mk)	24 semanas	14,9 %	21,3 %	ns	ns
Halbert et al (2010)	P,R,D,CP,CD	n=43	4,8g/dia (10mg mk)	12 semanas	23%	30,2 %		

Tabela 12- Síntese dos estudos clínicos analisados. P: prospectivo; CP: controlado por placebo; CD: mantidos em dieta; R: randomizado; D: duplamente cego; mk: monacolina k por dia; ns: não significativo

Discussão

1. Extracto de *Monascus purpureus*

Não obstante ao facto das recomendações actuais recomendarem as estatinas como primeira linha na terapia redutora do LDL-c e prevenção de eventos cardiovasculares, a verdade é que muitos pacientes que iniciam estes fármacos experimentam efeitos adversos, os quais promovem frequentemente a descontinuação do tratamento, atitude com impacto extremamente nefasto na progressão do RCV (37). Algumas estratégias alternativas para controlar esta intolerância passam por alterar o tipo de estatina, intensificar as modificações de estilos de vida ou usar outros agentes redutores de LDL-c (ex: ezetimiba, sequestrantes de ácidos biliares, aférese de LDL) (37). Outras medidas mais controversas passam pelas terapias alternativas como a fitoterapia, na qual se destaca o extracto de *Monascus purpureus* (37).

A escolha do extracto em questão como tema para a presente monografia não foi ao acaso: ele é um protótipo dos fitomedicamentos já que os seus múltiplos componentes parecem oferecer vantagens não verificadas com o composto activo principal usado de forma isolada. O facto da sua circulação estar proibida nos EUA e ele circular livremente no resto do mundo espelha as diferenças entre países na regulamentação dos fitomedicamentos. Além disso, este extracto reúne consenso científico no que diz respeito às suas acções hipolipemiantes, facto não verificado com muitos outros extractos investigados que reuniam evidência contraditória na maioria dos casos.

Os estudos clínicos publicados actualmente não deixam dúvidas quanto à capacidade do RYR aliado a alterações do estilo de vida conseguirem reduzir

de forma significativa o LDL-c (56,57,59,66,67,68,69). Assim, as reduções de CT variaram entre 13% (2,5 a 3,2 mg de monacolina K) e 23% (13,5mg de monacolina K), ao passo que o LDL-c reduziu entre 20% (2,5 a 3,2 mg de monacolina K) e 31% (com 13,5mg de monacolina K). Mesmo aqueles em que um grupo de controlo foi tratado com estatinas, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas nos valores do perfil lipídico alterados durante os estudos (79). Já Houston et al (2009) afirmaram que o RYR reduz significativamente o colesterol total em 16 a 31% e o LDL-c em 22 a 32% (63). A título comparativo salienta-se que nos estudos clínicos com lovastatina sintética descritos anteriormente as reduções obtidas no CT e no LDL-c foram de 21-32% e 25-38%, respectivamente, com doses desse fármaco entre 20 e 80 mg. Journould et al (2004) afirmam que 2,4g de RYR têm efeito hipolipidémico semelhante ao de 10-40mg de lovastatina (60), não especificando, no entanto, a que dose de monacolina K corresponde esta dose de RYR. Segundo Thomas Lee, não é o poder hipocolesterolémico do extracto de *Monascus purpureus* que está em causa, mas sim o seu estatuto enquanto substituto de uma vulgar estatina (84).

Depois de vários outros estudos terem mostrado a necessidade de doses quantitativamente menores de monacolina K que de lovastatina comercial para um mesmo efeito, as atenções voltaram-se não só para as outras monacolinas presentes no extracto, como também em outros compostos encontrados no mesmo: esteróis vegetais (beta-sitosterol, campesterol, estigmasterol, saponinas e sapogeninas), isoflavonas, selénio e zinco (60). Assim, é aceite na literatura que os efeitos hipolipemiantes do extracto de RYR não se devem apenas à monacolina K, mas ao conjunto de monacolinas (60).

Da mesma forma, julga-se que os outros compostos além das monacolíinas também poderão desempenhar algum papel neste efeito hipocolesterolemizante (57,60,73,88). Esta mera especulação deverá passar disso mesmo para que o RYR possa ser levado a sério pelo mundo científico e chegar ao estatuto de credibilidade ocupado pelas estatinas neste momento.

Maior controvérsia há no efeito do RYR sobre os níveis de HDL-c e os níveis de TG. Nos estudos clínicos consultados o primeiro parâmetro apresentou aumentos que variaram entre níveis não significativos a 19,9%. Já o segundo parâmetro reduziu de forma não significativa em alguns estudos, enquanto que noutros reduziu 36,5%. Esta falta de unanimidade deve ser esclarecida por estudos futuros metodologicamente claros que ponham um ponto final a esta falta de consistência que não abona a favor da credibilidade em toda esta área.

Apenas um único estudo realizado até à actualidade avaliou os eventos cardiovasculares a longo prazo com a toma de RYR (69). Nesse estudo verificou-se uma redução relativa de 62% na ocorrência de enfartes do miocárdio não fatais e redução de 32% nos eventos coronários fatais (69). A necessidade de revascularização coronária foi de 2,8%, comparativamente com os 4,2% do grupo placebo (69). A redução do risco enfartes do miocárdio não fatais no grupo tratado com XZK foi de 38%, enquanto a incidência de AVC fatal e enfarte do miocárdio fatal não mostrou diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos (69). Os pacientes tratados com o extracto de RYR também reduziram o risco de mortalidade cardiovascular em 70% (69).

Apesar de bastante animadores, não pode ser ignorado o facto deste estudo ter sido realizado na população chinesa, cujos hábitos e susceptibilidade a patologia cardiovascular diferem da população ocidental. Assim é urgente a avaliação destes ganhos na população ocidental.

Kalaivani et al referem que o RYR dispõe de excelente capacidade hipolipemiante comparável à das estatinas com baixa incidência de efeitos adversos. (55) Os estudos clínicos consultados mostraram até que o efeito hipocolesterolemia do RYR é conseguido sem que se verifiquem efeitos adversos significativos, incluindo aumento da CK ou dor muscular em pacientes intolerantes a estatinas, assim como alteração significativa da enzimologia hepática. Esta observação motivou a realização de estudos clínicos em pacientes previamente intolerantes a estatina (70,71,79).

Assim, no estudo realizado por Becker et al (2009) os pacientes previamente intolerantes a estatinas reduziram os níveis de CT e LDL-c de forma estatisticamente significativa com a toma de RYR (6mg de monacolina K), sem que às 24 semanas de tratamento fossem detectadas diferenças estatisticamente significativas entre o grupo que recebeu RYR e o grupo placebo no que diz respeito a enzimas hepáticas, CK ou os pontos no questionário subjectivo validado para interpretação da dor reportada [*Brief Pain Inventory Short Form (BPI-sf)*] ou efeitos adversos observados (71). A taxa de reincidência de mialgias com a toma de RYR foi de 7% (71). Karpman comenta na revista *Internal Medicine Alert* a taxa de reincidência de mialgias em indivíduos que tentam uma segunda estatina é semelhante (78), embora Hansen et al (2005) tenham verificado a recorrência das mialgias em 57% dos pacientes que experimenta trocar de estatina (80) e Halbert et al (79) tenham

concluído que poucos estudos de troca de estatina em intolerantes às mesmas avaliaram a taxa de mialgias, sendo descritas taxas que variam entre 0 e 57%. Karpman (78) comenta ainda que estatinas como a atorvastatina e a rosuvastatina, que têm semi-vidas plasmáticas de 15 e 20 horas, respectivamente, podem ser tomadas em regime de dias alternados, com efeitos adversos mínimos. Refere que a toma de atorvastatina 18mg em dias alternados (vs 12mg/dia) consegue reduzir o LDL-colesterol em 35% sem desenvolvimento de miopatia. No entanto, o autor baseia-se num estudo publicado em 2002 por Matalka et al (81), o qual durou apenas 12 semanas e no qual participaram 12+14 indivíduos. (78) Além disso, a gravidade da miopatia é diferente da gravidade da mialgia.

Não está claro o motivo pelo qual o RYR foi melhor tolerado que as estatinas (70,71). No entanto, no estudo de Becker et al. de RYR usada foi de 3,6 g/dia, segundo os autores com o equivalente a uma dose diária de 6mg de lovastatina (quando a dose terapêutica desta se situa entre 20-40 mg/dia), pelo que Becker et al sugerem que, hipoteticamente, a dose usada não seja suficiente para atingir o limiar a partir do qual se verificam mialgias (71). Mais uma vez o perfil farmacodinâmico das outras monacolininas e componentes não-monacolinina presentes no extracto de RYR poderá explicar a melhor tolerância ao extracto em questão. Mas também mais uma vez estamos a especular, pelo que se impõe a necessidade de pesquisa laboratorial e correcta caracterização do perfil farmacocinético e farmacodinâmico de todos estes componentes do extracto.

Face a estes resultados animadores Jacobson (2008) (82) incluiu o RYR no seu algoritmo de abordagem do paciente intolerante a estatinas:

Abordagem dos pacientes intolerantes a estatina
1. Iniciar ou intensificar as alterações do estilo de vida
2. Reduzir a dose da estatina
3. Descontinuar a estatina e voltar a tentar mais tarde
4. Reduzir a dose da estatina e adicionar Ezetimibe
5. Usar uma estatina diferente ou um suplemento semelhante
Fluvastatina 80 mg/dia
Rosuvastatina 1-2 vezes/ semana ou em dias alternados
Atorvastatina 10-40 mg 3vezes/semana
RYR 1800mg 2vezes/dia
6. Trocar a classe de agentes hipolipemiantes
Ezetimibe
Ezetimibe + Colesevelam
7. Verificar os níveis de vitamina D e corrigir se necessário
8. Aferese do LDL-c
9. Coenzima Q10 (ubiquinona), 200 mg/dia + estatina

Tabela 13- Abordagem da dislipidemia no paciente intolerante a estatinas por mialgias associadas. Fonte: Jacobson e tal 2008 (82)

Por outro lado, no estudo de Halbert et al (2010) em intolerantes a estatinas por desenvolverem mialgias as taxas de abandono do estudo por mialgias não diferiram de forma significativa entre os dois grupos de tratamento (RYR 2,400mg, 2vezes/dia vs pravastatina, 20mg, 2vezes/dia), os quais obtiveram reduções de LDL-c estatisticamente semelhantes (79). Assim, reforça-se a urgência na uniformização metodológica e resolução destas dicotomias.

Relativamente a este e outros efeitos adversos, aparentemente o RYR oferece segurança superior à oferecida pelas estatinas. Em 2004 Journould et al compararam os efeitos adversos relatados com a toma de RYR em vários estudos clínicos, concluindo que poucos efeitos nefastos haviam sido relatados em comparação com as estatinas. O mesmo não significa que o RYR provoque

menos efeitos indesejáveis, já que o número de estudos e a duração dos mesmos nos quais as estatinas foram testadas são muito superiores aos estudos feitos até ao momento para o RYR. Estes dois factos podem atribuir uma falsa segurança a este extracto, já que, segundo Becker et al (71) estão descritas mialgias induzidas por estatinas ao fim de 48 meses de tratamento.

Além disso, vários casos reportados confirmam a susceptibilidade do extracto de RYR ao desenvolvimento de interacções com fármacos que partilham as mesmas vias de metabolização (56,62,72-74). É prudente esperar do RYR efeitos adversos e interacções medicamentosas semelhantes às das estatinas (sobretudo a lovastatina), pelo menos até que ensaios clínicos maiores e mais longos estejam disponíveis, já que estamos perante moléculas estrutural e funcionalmente semelhantes (60,37,83).

Em suma, os estudos disponíveis são claros na demonstração dos efeitos benéficos do RYR no perfil lipídico e nos eventos cardiovasculares. No entanto, não pode ser ignorada a controvérsia dos mesmos pela falta de estudos melhor desenhados que sustentem os benefícios aparentes: a maioria dos estudos clínicos é de pequena dimensão, realizados num único centro e de curta duração (56,57,59,70,71). Além disso, apenas um estudo avaliou os eventos cardiovasculares proporcionados pelo RYR (69).

Outro aspecto a ressaltar é a composição química das cápsulas usadas nos vários estudos. Apesar de esta ser controlada em todos eles (sendo enviada quase sempre uma amostra para determinação laboratorial do conteúdo total e específico de monacolinhas e contaminantes), reconhece-se a falta de controlo de muitos dos produtos obtidos de diferentes produtores (78).

Nos seus estudos, Li et al analisaram por cromatografia líquida 10 produtos finais comercializados com RYR, concluindo que apenas 2 respeitavam o perfil identificado como standard (61).

Batch		MJA	MJ	MXA	MLA	MX	MKA	ML	P1	MMA	MK	MM	DMK	total
Ref (powder)	µg/g	7.08	12.64	3.64	15.36	4.74	103.23	23.32	12.14	0.72	362.37	5.19	72.22	622.65
CP1	µg/capsule	–	–	–	–	–	3.57	–	–	–	302.48	–	1.03	307.08
Cp2	µg/capsule	–	–	–	–	–	2.81	–	–	–	93.65	–	1.74	98.2
Cp3	µg/capsule	–	–	–	–	–	6.9	–	–	–	112.76	–	22.68	142.34
CP4	µg/capsule	–	–	–	–	–	3.44	–	–	–	126.61	–	5.63	135.68
CP5	µg/tablet	–	–	–	–	–	6.75	–	–	–	10.52	–	–	17.27
CP6	µg/tablet	1.11	–	–	–	–	12.8	–	–	–	–	–	–	13.91
CP7	µg/tablet	–	–	–	–	–	19.60	4.48	1.75	–	112.00	0.91	15.05	155.68
CP8	µg/capsule	–	–	–	–	–	11.55	–	–	–	3.4.19	–	7.14	18.69
CP9	µg/capsule	4.33	7.22	2.08	8.86	2.75	63.48	13.47	6.97	0.44	198.65	3.01	46.5	357.76
CP10	µg/tablet	5.62	8.56	3.12	9.23	2.94	82.66	18.46	8.23	0.52	259.32	3.22	59.68	461.56

–, Not detectable. MJA, monacolins J hydroxy acid; MJ, monacolin J; MXA, monacolin X hydroxy acid; MLA, monacolin L hydroxy acid; MX, monacolin X; MKA, monacolin K hydroxy acid; ML, monacolin L; P1, compactin; MMA, monacolin M hydroxy acid; MK, monacolin K; MM, monacolin M; DMK, dehydroxymonacolin K, etc. Ref (powder), red yeast rice powder; CP1–CP10, commercial products 1–10.

Tabela 14- Quantificação das monacolininas no RYR e em produtos comercializados como tal. Fonte: Li Y e tal 2004 (61)

avaliados, o conteúdo total de monacolininas variou entre 0-58% ou 0,15-3,37 mg de lovastatina (63).

Heber et al (1999) alertam ainda para a presença de citrinina em algumas preparações disponíveis no mercado (59). Esta molécula é uma micotoxina produzida ao mesmo tempo que as monacolininas e pode causar nefrotoxicidade aquando do consumo a longo prazo deste produto (55, 59,79,84). Segundo Thomas Lee a análise de 10 extractos diferentes pela *Consumer Labs* revelou não só que a quantidade de monacolininas variava mais de 100 vezes entre os produtos analisados, como também que em 4 foi encontrada citrinina (84).

Salienta-se ainda que a produção tradicional apresenta maior variabilidade na sua composição que os extractos produzidos comercialmente, já que o processo caseiro não permite seleccionar as cepas específicas de levedura (*M. purpureus*). Este facto pode ter consequências na actividade

hipolipemiante dos produtos (60). A solução para a uniformização da composição dos extractos e segurança dos mesmos no que diz respeito aos contaminantes poderia passar pela garantia de qualidade oferecida pelas grandes indústrias farmacêuticas, ao invés das condições oferecidas pela indústria de suplementos alimentares.

Apesar do indiscutível efeito hipocolesterolemia, há ainda aspectos a esclarecer e melhorar:

- É necessário garantir que as preparações do extracto de *Monascus purpureus* comercializadas são standardizadas, com quantidade de produto activo mais precisa e com caracterização exacta dos restantes elementos do extracto (84);
- O perfil do extracto deverá ser correctamente caracterizado. A funcionalidade das outras monacolininas, assim como das moléculas não-monacolina deverá ser estudada.
- É essencial a realização de estudos mais amplos, multicêntricos, por períodos mais longos para determinar se o RYR é ou não uma solução segura e efectiva, assim como o seu impacto na evolução das placas ateroscleróticas, prevenção de eventos Cardiovasculares e aumento da sobrevida, tal como acontece com as estatinas (84,71);
- Apesar de aparente benefício em pessoas intolerantes a estatinas pelos seus efeitos adversos, estão descritos na literatura casos de pessoas intolerantes ao RYR precisamente pelo motivo da intolerância das mesmas a estatinas (84). Mais estudos são necessários nesta área de forma a confirmar se os intolerantes a estatinas poderão ou não beneficiar do extracto de RYR;
- A relação custo-efectividade dos extractos de RYR deverá ser determinado;

-É necessário avaliar se o RYR é efectivo em pacientes que não cumprem programas de alteração de estilos de vida;

-São necessários estudos controlados por grupo terapêutico com estatinas, para além dos estudos controlados com placebo mais amplos. (78)

2. Fitoterapia

A Fitoterapia é ainda uma ciência desconhecida para um grande número de profissionais de saúde. Não obstante das suas lacunas, a realidade é que esta “velhinha” farmacologia ainda é vista com grande cepticismo. E se por um lado este cepticismo se compreende à luz do pilar fundamental da medicina hipocrática (*primum no nocere*), a realidade é que o uso destes produtos tem vindo a crescer de forma exponencial, tornando-se uma realidade difícil de ignorar. Ao médico pede-se que conheça não só a evidência disponível sobre os resultados favoráveis deste tipo de terapia, mas também os falsos mitos, as interações e toxicidade dos compostos, de forma a saber lidar, na sua prática clínica, com a diversidade de tratamentos disponíveis ao cidadão comum, podendo aconselhá-lo de forma crítica, de acordo com a boa prática da medicina holística.

Parte do descrédito dado a estas medicinas deve-se à falta de formação técnico-científica dos profissionais (ou não) que as praticam. Os médicos, enquanto interface serviços de saúde-paciente, devem aprofundar de forma criteriosa os seus conhecimentos nestas áreas, de forma a sedimentar uma base crítica e racional para essas práticas, útil ao aconselhamento terapêutico ao paciente. Além disso, devem estar aptos a auxiliar os seus pacientes face ao marketing que todos os dias os bombardeia, no que diz respeito a

fitomedicamentos, suplementos alimentares e produtos apelidados de “naturais” (85).

A fitoterapia é uma das medicinas alternativas que mais tem procurado fundamentar-se em bases científicas, existindo farmacêuticos e médicos a trabalhar com este intuito há já vários anos. A boa prática de fitoterapia exige a boa formação médica em fitoterapia.

Como parece ter um grande potencial na abordagem (preventiva e terapêutica) da doença, a fitoterapia poderá ser vista como mais uma arma a juntar ao arsenal terapêutico actual, não se querendo sobrepor a ele, mas sim colaborar com ele. Ainda sobre o potencial preventivo, salientam-se as características implícitas à própria definição de fitomedicamentos, as quais incluem os efeitos “brandos” e cumulativos, adequados a patologias de carácter crónico.

A OMS afirmava em 1998 que era urgente a necessidade de implementação de legislação sobre a classificação e venda de fitomedicamentos (50). Doze anos depois esta necessidade mantém-se e justifica-se ainda mais. Não obstante a todas as entidades europeias empenhadas no controlo e na uniformização deste sector, a verdade é que ainda se verificam grandes diferenças entre os vários países tanto na Europa como no resto do mundo. Estas diferenças começam desde logo na denominação e definição dos preparados (fitomedicamentos, produtos herbais, paramedicamentos, remédios naturais, remédios tradicionais), passando pelos mínimos exigidos no controlo e licenciamento, assim como na disponibilidade e acesso a estes produtos (50).

É urgente a correcta classificação, regulamentação e uniformização desta área. Este ainda é um território de ninguém, em que os compostos potencialmente úteis são abandonados ao descrédito, ao mesmo tempo que preparados sem qualquer utilidade comprovada persistem e aumentam no mercado. Mesmo em países em que os medicamentos herbais já são regularizados, existem subterfúgios onde os compostos não aprovados se escondem. A Alemanha é um destes casos: apesar do sector dos fitomedicamentos ser dos mais controlados da Europa, os compostos excluídos podem ser vendidos como “Produtos tradicionais” (50). Veja-se ainda o caso do Cholestin®, disponível na Europa, Canadá, Ásia e em qualquer parte do mundo através da Internet (60), mas é um fármaco não autorizado nos EUA, onde a FDA exige que sejam realizados estudos de longo prazo e ensaios clínicos que comprovem a segurança para que o extracto de RYR possa ser aprovado como um novo fármaco (60).

Segundo a legislação vigente, os fitomedicamentos podem ser usados por qualquer pessoa, com ou sem prescrição médica. E, apesar da ampla margem de segurança, (e por isso menor risco para o paciente) podem, à semelhança de qualquer fármaco sintético, ter efeitos adversos que importa conhecer. O aumento da automedicação na actualidade é uma realidade que não pode ser negada, sendo os medicamentos à base de plantas e conhecidos como “naturais” - muitas vezes interpretados como “inócuos” - os preferidos na hora de decidir sem pedir conselhos. Assim, torna-se ainda necessário garantir a segurança do consumidor, estudando cientificamente o perfil destes produtos e repensando o livre acesso aos mesmos, assim como o actual sistema de aprovação facilitada destes produtos.

Para alguns fitomedicamentos, a contribuição de compostos químicos específicos para a eficácia terapêutica é especulativa ou desconhecida. Assim, os extractos são ajustados para certos compostos marcadores (com ou sem eficácia terapêutica em testes farmacológicos ou estudos clínicos), a fim de garantir a qualidade farmacêutica. Esta standardização pressupõe a existência de uma correlação conhecida entre a presença destes compostos marcadores e a presença de compostos farmacologicamente activos (44). Neste sentido, algumas técnicas como a cromatografia líquida de alta eficácia (CLAE) têm sido usadas no controlo analítico da qualidade, já abordado anteriormente. Esta técnica produz um registo comparável à “impressão digital” da planta e mostra-se bastante vantajosa para os componentes dos medicamentos vegetais, uma vez que estes se caracterizam, na maioria das vezes por princípio activo multicomponente, parte deles até desconhecidos. Assim, este tipo de métodos qualitativos e semi-quantitativos facilitam a análise do perfil do fitomedicamento, tornando possível comparar o registo de um lote padrão com o registo de um lote teste. No entanto, como o real valor desta correlação entre os compostos marcadores e os compostos farmacologicamente activos é ainda desconhecido, este é um campo que precisa ser investigado (40).

Paralelamente ao aumento do interesse pelas plantas medicinais, também se tem verificado um aumento no relato de interacções associadas ao uso concomitante de fitofármacos e medicamentos (45,86). Estas interacções são uma das maiores preocupações não só dos interessados pela fitoterapia, como também dos médicos em geral: os que se servem e, inclusive, os que não recorrem à fitoterapia como arma terapêutica. Estas interacções são

frequentes, podem desencadear complicações graves e, segundo Dias e Salgueiro, poderiam ser prevenidas, em alguns casos, pela descrição nos rótulos e /ou partilha desta informação com os profissionais de saúde e consumidores (86). Este risco potencial torna-se ainda maior pelo facto de muitas vezes o paciente omitir ao médico a toma de fitofármacos, facto que pode ter complicações fatais, sobretudo quando o paciente inicia um novo fármaco com janela terapêutica estreita (ex: varfarina, digoxina, teofilina) (8). Além disso, a variedade de compostos activos presentes nos extractos, a susceptibilidade da variação quantitativa entre lotes e o desconhecimento parcial da composição qualitativa dos preparados potenciam ainda mais este risco. Acresce-se ainda a iatrogenia atribuída à venda livre de produtos não certificados, que circulam à margem das normas da farmacovigilância (45).

É necessário que aumente o número de estudos clínicos na área da fitoterapia. Curiosamente, neste campo é comum os teste clínicos precederem a pesquisa farmacológica. Também existe dificuldade em determinar os dados da farmacocinética dos fitomedicamentos, uma vez que frequentemente não se conhece a composição completa dos extractos. A investigação e o desenvolvimento de medicamentos à base de plantas deve procurar passar do mero uso da prova do uso tradicional e dos estudos observacionais abertos a estudos duplamente ou triplamente cegos, aleatórios, controlados por placebo, ao maior nível da investigação clínica. (87)

O efeito placebo é outro grande obstáculo. Curiosamente, e ao contrário da desconfiança da comunidade científica, a maioria dos cidadãos sente-se mais segura com estes medicamentos (considerando erroneamente que não têm efeitos adversos), ao mesmo tempo que acreditam na sua efectividade.

Assim, as diferenças entre os grupos de estudo duplamente cegos controlados com placebo são tendencialmente reduzidas.

Outro obstáculo à pesquisa de fitomedicamentos é a dificuldade em patentear estas preparações, o que afasta o interesse das grandes farmacêuticas, cativando apenas companhias mais pequenas e universidades, sem fundos suficientes para investir nestas pesquisas, por si só caras pela constituição complexa do extracto vegetal.

Para além disso, como as farmacêuticas não estão dispostas a investir os milhões de dólares ou euros que normalmente empreendem nas pesquisas dos fármacos sintéticos, o regime de aprovação simplificada dos fitomedicamentos exige prova absoluta de segurança, mas apenas certeza razoável de eficácia, desprezando a obrigatoriedade das evidências científicas e clínicas que tornaria o processo de validação do fitomedicamento mais caro (40).

Outra limitação à pesquisa e correcto uso dos fitomedicamentos prende-se com as desigualdades ainda existentes em alguns países no que respeita às exigências processuais na garantia da qualidade destes produtos. Isto porque, enquanto que existem produtos mais modernos que são submetidos às várias etapas para garantia da segurança e eficácia, outros há que são vendidos com “indicações tradicionais”, não passando por nenhum processo de aprovação, mas frequentemente com maior peso no mercado e de maior eleição para os que se automedicam, incentivando ainda menos as pesquisas sérias nesta área.

Provavelmente a fitoterapia também terá de saber contornar lóbis. Afinal, ser de origem herbal não significa ser seguro e ter moléculas biologicamente

activas não significa ser eficaz (45). Mais que tudo, a investigação séria em fitoterapia prende-se com a garantia da saúde pública.

Para finalizar, é urgente a correcta caracterização do perfil profissional do Fitoterapeuta. A DGS já se manifestou neste sentido com a elaboração de um documento para discussão pública em 2008 onde são apontadas as competências mínimas do fitoterapeuta, objectivos e área de intervenção da Fitoterapia (89). No entanto a Sociedade Portuguesa de Fitoterapia (SPFito) é da opinião que este documento contém conceitos cientificamente inadequados e inconsistentes, não se fundamenta em obras de referência credíveis, não reconhece a capacidade terapêutica deste produtos (apenas a preventiva), confunde a fitoterapia com outras terapias alternativas (como é o caso da homeopatia) e mostra desconhecimento das noções regulamentares e técnico-científicas básicas (90).

Conclusão:

O extracto de RYR apresentou resultados favoráveis no tratamento da hipercolesterolemia e redução do LDL-c comparáveis aos das estatinas. Esses resultados deverão ser confirmados em estudos a longo prazo. Da mesma maneira deverá ser investigado o benefício desta redução no que diz respeito à ocorrência de eventos cardiovasculares a longo prazo.

Num âmbito geral, e apesar das tentativas levadas a cabo nos últimos anos, a fitoterapia é um polímero de carbono em bruto que merece investigação científica credível que permita não só identificar “diamantes” úteis à prática médica, como “carvões” que ameaçam a saúde pública. Exige-se ainda legislação clara e políticas de mercado que protejam o consumidor.

Limitações

No decorrer da elaboração desta monografia surgiram várias limitações à sua elaboração.

Por um lado a informação credível disponível ainda é muito limitada, sobretudo quando falamos do panorama desta medicina em Portugal. Não existem registos oficiais do que são estes produtos, quem os consome ou que mercado movimentam. Falta legislação clara e estudos epidemiológicos.

Existe ainda uma grande falta de uniformidade no que diz respeito a definições. Esta divergência parece advir não só da diferente legislação entre os vários países, como também da falta dela.

Foi notória alguma incoerência e falta de rigor em algumas fontes bibliográficas consultadas. Mesmo as obras de referência apresentavam lacunas, dando por certos alguns factos que a pesquisa mais aprofundada contrariou.

Não foi abordada a Fitoterapia no âmbito da medicina tradicional chinesa.

Uma vez que um dos argumentos para o consumo de fitomedicamentos é o seu preço mais baixo, seria de todo lógico analisar a relação custo-efectividade no que diz respeito ao tratamento da hipercolesterolemia com extracto de RYR, o que não foi feito.

Por fim, alguns artigos não puderam ser consultados por se apresentarem noutras línguas que não o português, o francês, o espanhol e o inglês.

Perspectivas futuras

Face à necessidade de formação e informação de todos os que trabalham em prol da saúde, existe desde já o interesse no enquadramento desta matéria no curriculum de formação dos alunos a frequentar o Mestrado Integrado em Ciências Farmaceuticas pela Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, a convite da Ex^{ma}. Professora Auxiliar da mesma faculdade Luíza Augusta Teresa Gil Breitfeld Granadeiro.

Bibliografia

- (1) European Joint Task Force IV. Prevention of Cardiovascular Disease, WONCA perspective- general practice, 2007 Guidelines. Available from: <http://www.woncaeurope.org/Web%20documents/European%20Joint%20Task%20Force/Vienna%20Walma-Gjelsvik%20JTF%20IV%20presentation%20.pdf>
- (2) Portal de saúde do Ministério da Saúde [Online]. [cited 2010 Fevereiro]; Available from: <http://www.portaldasaude.pt/portal/conteudos/enciclopedia+da+saude/doencas/doencas+do+aparelho+circulatorio/doencascardiovasculares.htm>
- (3) European Cardiovascular Disease Statistics [serial online] 2008 Feb 13 [cited 2008 Oct 21]; Available from: URL: <http://www.ehnheart.org/files/EU%20stats%202008%20final-155843A.pdf>
- (4) Department of Public Health, University of Oxford. European Cardiovascular Disease Statistics 2008 [serial online] 2008 [cited 2008 Oct 17]; 103-105. Available from: URL: <http://www.ehnheart.org/files/statistics%202008%20web-161229A.pdf>
- (5) European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation [Online] 2007 Sep [cited 2008 Oct 21]; 14 suppl 2:E1-E40. Available from: URL: [http://www.escardiocontent.org/periodicals/ejcp/issues/contents?issue_key=S1741-8267\(07\)X1492-0](http://www.escardiocontent.org/periodicals/ejcp/issues/contents?issue_key=S1741-8267(07)X1492-0)
- (6) Ministério da Saúde Direcção Geral de Saúde Portugal. Ganhos em saúde em Portugal: o ponto de situação: relatório do Director Geral e Alto Comissário da Saúde. 1º Semestre 2002
- (7) American Heart Association [Online]. 2010 [cited 2010 Fevereiro]; Available from: <http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=4726>

(8) Stroke statistics [Online]. 2010 [cited 2010 Fevereiro] Available from:
<http://www.strokecenter.org/patients/stats.htm>

(9) Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Executive summary. *Atherosclerosis* 2007;194:1–45. Available from:
<http://www.eas-society.org/upload/Files%20-%202009/2007%20European%20Guidelines%20on%20CVD%20prevention.pdf>

(10) Decherney A, Nathan L, Goodwin T, Laufer N. Current diagnosis & treatment – obstetrics & gynecology. 10th edition. MacGrowHill: 2007. p. 965-967

(11) Patient UK newspaper - Preventing Cardiovascular Diseases [Online]. 2008 [cited 2010 Fevereiro]; Available from:
<http://www.patient.co.uk/health/Preventing-Cardiovascular-Diseases.htm>

(12) National Institutes of Health, How Are Overweight and Obesity Diagnosed?
http://www.nhlbi.nih.gov/health/dci/Diseases/obe/obe_diagnosis.html

(13) Gottlieb M, Bonardi G, Moriguchi E. Fisiopatologia e aspectos inflamatórios da aterosclerose. *Scientia Medica* 2005 Jul./Set;15(3)

(14) Berliner J, Navab M. Atherosclerosis: Basic Mechanisms - Oxidation, Inflammation, and Genetics. *Circulation* 1995;91:2488-2496.

(15) Napoli C, D'Armiento PF, Mancini PF. Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia. Intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede

monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. J Clin Invest. 1997;100:2680-90.

(16) Wiener C, Fauci A, Braunwald E, Kasper D, Hauser S, Longo D, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th edition. United States: McGraw-Hill; 2008.

(17) Gardner D, Shoback D. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology. 8th edition. New York: McGraw-Hill; 2007, p. 771-95

(18) American Heart Association - Framingham Heart Study [Online] 2010 [cited 2010 Janeiro]; Available from: <http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=4666>

(19) The Framingham Heart Study [Online]. 2010 [cited 2010 Janeiro]; Available from: <http://www.framinghamheartstudy.org/about/index.html>

(20) Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, Backer G. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE Project. European Heart Journal 2003;24:987-1003. Available from: <http://www.scopri.ch/EU-SCORE.pdf>

(21) Direcção geral de saúde, Circular Normativa Nº: 06/DSPCS: Risco Global Cardiovascular ; 18/04/07. Available from: <http://www.acs.min-saude.pt/wp-content/uploads/2007/12/cnriscoglobalcardiovascular.pdf>

(22) Rang HP, Dale MM. Farmacologia. 5ª edição. Rio de Janeiro: ELSEVIER; 2004, p. 349-357

(23) King M. The medical biochemistry page. [Online]. 2010. Available from: <http://themedicalbiochemistrypage.org> .[cited Março 2010]

(24) Johnson, L.R.. *Gastrointestinal physiology*. 6th Edition. Mosby, St. Louis: Mosby; 2001.

(25) Understanding the Essentials of Blood Lipid Metabolism: The Function of Serum Lipids. [Online]. Available from: http://www.medscape.com/viewarticle/451762_3. [cited Março 2010]

(26) Mano R. *Manuais de cardiologia*. [Online]. Maio 2009. Available from: <http://www.manuaisdecardiologia.med.br/Dislipidemia/Lipid1.htm>. [cited Março 2010]

(27) Maron DJ, Fazio S, Linton MF, et al. Current Perspectives on Statins. *Circulation* 2000;101:207-213. Available from: <http://circ.ahajournals.org/cgi/reprint/101/2/207>

(28) Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344: 1383–1389.

(29) Shepherd J; Cobbe SM; Ford I; Isles CG; Lorimer AR; MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med*. 1995; 333(20):1301-7

(30) Sacks FM; Pfeffer MA; Moye LA; Rouleau JL; Rutherford JD; Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels- Trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335(14):1001-9

(31) Downs JR; Clearfield M; Weis S; Whitney E; Shapiro DR; Beere PA, et al. 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. *JAMA* 1998;279(20):1615-22

(32) Waters D, Higginson L, Gladstone P, Boccuzzi SJ, Cook T, Lespérance J. Effects of cholesterol lowering on the progression of coronary atherosclerosis in women: a Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention Trial (CCAIT) substudy. *Circulation* 1995;92:2404-10

(33) Ballantyne C, Raichlen J, Nicholls S, Erbel R, Tardif J, Brener S, et al. Effect of Rosuvastatin Therapy on Coronary Artery Stenoses Assessed by Quantitative Coronary Angiography in ASTEROID. *Circulation* 2008; 117:2458-2466. Available from: <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/short/CIRCULATIONAHA.108.773747v1>

(34) Heber D, Yip I, Ashley JM, Elashoff DA, Elashoff RM, Go VL. Cholesterol-lowering effects of a proprietary Chinese red-yeast-rice dietary supplement. *Am J Clin Nutr* 1999;69:231–236.

(35) Klotz U. Pharmacological comparison of the statins. *Arzneimittelforschung* 2003;53(9):605-11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14558433>

(36) Estimated percentage changes in the fasting lipid profile by pharmacologic agent. Available from: <https://secure.pharmacytimes.com/lessons/images/200610-01/20061001t3.gif>

(37) Vandenberg B, Robinson J. Management of the Patient with Statin Intolerance, *Curr Atheroscler Rep* 2010;12:48–57. Available from: <http://www.springerlink.com/content/h30885556752p828/fulltext.pdf>

DOI 10.1007/s11883-009-0077-8

(38) MayoClinic.com - Statin side effects: Weigh the benefits and risks. 2010 [cited 2010 Março]; Available from: <http://www.mayoclinic.com/health/statin-side-effects/MY00205>

(39) Grünwald J, Jänicke C, Wobst B, Werschkun B, Brendler T, et al. A farmácia verde. 1ª edição. München: Everest editora; 2009. p 9-67, 70-9.

(40) Schulz V, Hänsel R, Tyler V, et al. Fitoterapia Racional. 4ª edição. Berlin Heidelberg: Manole; 2001. p 1-38, 107-69

(41) Cunha AP, Silva AP, Roque OR, et al. Plantas e produtos vegetais em fitoterapia. 3ª edição. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian; 2009. p 9-61.

(42) Alonso JR. Fitomedicina- curso para profissionais da área da saúde. 1ª edição. São Paulo: Pharmabooks; 2008. p 9-53, 81-99

(43) Legislação europeia da Fitoterapia [Online]. [cited Outubro 2009]; Available from: http://www.spfито.com/index.php?option=com_content&task=view&id=43&Itemid=47

(44) Alonso JR. Viejos remedios para nuevas dolencias- Actualidad de los fitofarmacos. Revista de Fitoterapia 2009 Out;9 Supl 1:23-7.

(45) Barata J. Terapêuticas Alternativas de origem botânica – Efeitos Adversos e Interações Medicamentosas. 1ª edição. Lisboa: LIDEL; 2008. p1-12

(46) Calixto JB. Efficacy, safety, quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicines (phytotherapeutic agents). Braz J Med Biol Res 2000;33(2):179-89. Available from: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sciarttext&pid=S0100-879X2000000200004&lng=en&nrm=iso#Text>

- (47) Inquérito sobre terapias alternativas e complementares. Revista Teste Saúde- Deco Proteste 2007 Out/Nov;69:9-13
- (48) The European Scientific Cooperative on Phytotherapy [Online]. 2000 [cited Novembro 2009]; Available from: <http://www.escop.com>.
- (49) Legislação nacional da Fitoterapia [on line]. [cited Outubro 2009]; Available from: http://www.spfito.com/index.php?option=com_content&task=view&id=43&Itemid=47
- (50) Zhang X. Regulatory Situation of Herbal Medicines- A worldwide Review [Online]. 1998 [cited Fevereiro 2010]; Available from:<http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/whozip57e/whozip57e.pdf>
- (51) INFARMED [Online]. 2009 [cited Dezembro 2009]; Available from: <http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED>
- (52) INFARMED. Prontuário terapêutico [Online]. 2009 [cited Janeiro 2010]; Available from: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/PRONTUARIO/prontuario_terapeutico.pdf
- (53) Sato CA. Chá- um histórico geral. Cultura Japonesa [serial online] 2006 [cited Janeiro 2010]. Available from: <http://www.culturajaponesa.com.br/>
- (54) Zhanga Y, Wangbc Y, Zhangd X, Wua D, Zhangbc X, Yeabc W, et al. A new decalin derivative from red yeast rice. J Asian Nat Prod Res 2009;11(9):792–795. Available from: http://pdfserve.informaworld.com/694163_778384746_914960549.pdf
- (55) Kalaivani M, Sabitha R, Kalaiselvan V, Rajasekaran A. Health Benefits and Clinical Impact of Major Nutrient, Red Yeast Rice: A Review. Food

Bioprocess Technol 2009 Fev. Available from:
<http://www.springerlink.com/content/61751m5857317775/fulltext.pdf>
DOI 10.1007/s11947-009-0197-8

(56) Stefanutti C, Mazza F, Vivencio A, Giacomo S, Perrone G, Serra M. Treatment with Dif1stat® and Diet Reduce Plasma Lipid Indicators of Moderate Hypercholesterolemia More Effectively than Diet Alone: A Randomized Trial in Parallel Groups. Lipids 2009;44:1141–1148. Available from:
<http://www.springerlink.com/content/g830q5574006186x/fulltext.pdf>

(57) Wang J, Lu Z, Chi J. Multicenter clinical trial of the serum lipid-lowering effects of monascus purpureus (red yeast) rice preparation from tradicional chinese medicine. Curr Ther Res 1997 Dez;58(12):964-78. Available from:
http://www.sciencedirect.com/science?_ob=MIimg&_imagekey=B6VS8-445RB5C-CP-1&_cdi=6256&_user=2459667&_pii=S0011393X9780063X&_orig=search&_coverDate=12%2F31%2F1997&_sk=999419987&view=c&wchp=dGLbVzW-zSkzV&md5=8a5d4fbfc187764e7f419c7dd24d9faa&ie=/sdarticle.pdf

(58) Weia W, Lia C, Wanga Y, Sua H, Zhub J, Kritchevskyc D. Hypolipidemic and anti-atherogenic effects of long-term Cholestin (*Monascus purpureus*-fermented rice, red yeast rice) in cholesterol fed rabbits. J Nutr Biochemistry 2003;14: 314–318. Available from:
http://www.sciencedirect.com/science?_ob=MIimg&_imagekey=B6T8P-4924JF6-3-1&_cdi=5092&_user=2459667&_pii=S0955286303000512&_orig=search&_coverDate=06%2F30%2F2003&_sk=999859993&view=c&wchp=dGLbVtz-zSkzS&md5=f5ee8e08ef64aa9cd8a3b0cd41b7857c&ie=/sdarticle.pdf

(59) Heber D, Herbs and Atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2001; 3:93–96.

Available from: <http://www.springerlink.com/content/363uhn6817428572/fulltext.pdf>

(60) Journoud M, Jones PJ. Red yeast rice: a new hypolipidemic drug. *Life Sciences* 2004;74:2675–2683. Available from:

http://www.sciencedirect.com/science?_ob=MIimg&_imagekey=B6T99-4BRPT16-1-1&_cdi=5109&_user=2459667&_pii=S0024320504000840&_orig=search&_coverDate=04%2F16%2F2004&_sk=999259977&view=c&wchp=dGLzVzz-zSkzS&md5=5f2838acb8f652a5682e54345de9403b&ie=/sdarticle.pdf

(61) Li Y, Zhang F, Wang Z, Hua Z. Identification and chemical profiling of monacolins in red yeast rice using high-performance liquid chromatography with photodiode array detector and mass spectrometry. *J Pharma Biomed Anal* 2004;35:1101–1112. Available from:

http://www.sciencedirect.com/science?_ob=MIimg&_imagekey=B6TGX-4CPVT6N-1-T&_cdi=5266&_user=2459667&_pii=S0731708504001839&_orig=search&_coverDate=09%2F03%2F2004&_sk=999649994&view=c&wchp=dGLzVlz-zSkWz&md5=790d10986e9f35f2bde469a53b92276b&ie=/sdarticle.pdf

(62) Grieco A, Miele L, Pompili M. Acute hepatitis caused by a natural lipid-lowering product: When “alternative” medicine is no “alternative” at all. *Journal of Hepatology* 2009;50:1273–1277. Available from:

http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6W7C-4VYMMDS-1&_user=2459667&_coverDate=06%2F30%2F2009&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_sort=d&_docanchor=&view=c&_acct=C000057390&_version=1&_urlVersion=0&_userid=2459667&md5=a9afc1c29cbb94645a17ec3e60c3a70

- (63) Houston MC, Fazio S, Chilton FH, Wise DE, Jones KB, Barringer TA, Bramlet DA. Nonpharmacologic Treatment of Dyslipidemia. *Progress in Cardiovascular Diseases* 2009;52: 61–94. Available from: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=MIimg&_imagekey=B75BG-4X4H7HJ-2-5&_cdi=12982&_user=2459667&_pii=S0033062009000140&_orig=search&_coverDate=10%2F31%2F2009&_sk=999479997&view=c&wchp=dGLbVIW-zSkzV&md5=8c7ecd8a809c947961617652c4e2e2da&ie=/sdarticle.pdf
- (64) McGowan MP, Proulx S. Nutritional Supplements and Serum Lipids: Does Anything Work? *Curr Atheroscler Rep* 2009;11:470–476. Available from: <http://www.springerlink.com/content/r880556614575jj4/fulltext.pdf>
- (65) Man R, Lynn E, Cheung F, Tsang P, Karmin O. Cholestin inhibits cholesterol synthesis and secretion in hepatic cells (HepG2). *Molecular and Cellular Biochemistry* 2002;233: 153–158. Available from: <http://www.springerlink.com/content/96hat3md6j4ynum2/fulltext.pdf>
- (66) Wang J, Su M, Lu Z, *et al.*: Clinical trial of extract of *Monascus purpureus* (red yeast) in the treatment of hyperlipidemia. *Chinese J Exp Ther Prepared Chinese Med* 1995,12:1–5
- (67) Shen Z, Yu P, Su M, *et al.*: A prospective study on Zhitai capsule in the treatment of primary hyperlipidemia. *Nat Med J China* 1996,76:156–157
- (68) Cicero A, Brancaleoni M, Laghi L, Donati F, Mino M. Antihyperlipidaemic effect of a *Monascus purpureus* brand dietary supplement on a large sample of subjects at low risk for cardiovascular disease: a pilot study. *Complement Ther Med* 2005;13(4):273–278
- (69) Lu Z, Kou W, Du B, Wu Y, Zhao S, Brusco O, Morgan J. Effect of Xuezhikang, an Extract From Red Yeast Chinese Rice, on Coronary Events in a

Chinese Population With Previous Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 2008;101:1689 –1693. Available from:

http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T10-4S8B33H-3&_user=2459667&_coverDate=06%2F15%2F2008&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_sort=d&_docanchor=&view=c&_acct=C000057390&_version=1&_urlVersion=0&_userid=2459667&md5=59d35ff61b00ff4cf32c53b62de40a4c

(70) Borden W. Red Yeast Rice for Dyslipidemia in Statin-Intolerant Patients. *Curr Atheroscler Rep* 2010;12:11–13. Available from: <http://www.springerlink.com/content/50721p5m8gq45632/fulltext.pdf>

(71) Becker DJ, Gordon RY, Halbert SC, French B, Morris PB, Rader DJ. Red Yeast Rice for Dyslipidemia in Statin-Intolerant Patients- a Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2009;150:830-839. Available from: http://content.ebscohost.com/pdf23_24/pdf/2009/AIM/16Jun09/41990398.pdf?T=P&P=AN&K=41990398&EbscoContent=dGJyMNxb4kSep7U4y9fwOLCmr0iep7FSsKe4TLsWxWXS&ContentCustomer=dGJyMOzprkiuqLdluePfgex%2BEu3q64A&D=a9h

(72) Lapi F, Gallo E, Bernasconi S, Vietri M, Menniti-Ippolito F, Raschetti R, et al. Myopathies associated with red yeast rice and liquorice: spontaneous reports from the Italian Surveillance System of Natural Health Products. *British J Clin Pharmacol* 2008 Oct;66(4):572-574. Available from: <http://content.ebscohost.com/pdf9/pdf/2008/ZZF/15Nov08/35376480.pdf?T=P&P=AN&K=35376480&EbscoContent=dGJyMNxb4kSep7U4y9fwOLCmr0iep7FSsKe4TLsWxWXS&ContentCustomer=dGJyMOzprkiuqLdluePfgex%2BEu3q64A&D=a9h>

(73) Polsani VR, Jones PH, Ballantyne CM, Nambi V. A case report of myopathy from consumption of red yeast rice. *J Clinical Lipidology* 2008;2:60–62. Available from:

http://www.sciencedirect.com/science?_ob=MIimg&_imagekey=B72JB-4RJ3WK1-2-1&_cdi=10794&_user=2459667&_pii=S1933287408000032&_orig=search&_coverDate=02%2F29%2F2008&_sk=999979998&view=c&wchp=dGLzVzz-zSkWz&md5=2b6e189b0848c930fab6116218681764&ie=/sdarticle.pdf

(74) Roselle H, Ekatan A, Tzeng J, Sapienza M, Kocher J. Symptomatic Hepatitis Associated with the Use of Herbal Red Yeast Rice. *Ann Intern Med* 2008 Oct;149:516-517. Available from:

<http://www.annals.org/content/149/7/516.full.pdf+html>

(75) Prasad GV, Wong T, Meliton G, Bhaloo S. Rhabdomyolysis due to red yeast rice (*Monascus purpureus*) in a renal transplant recipient. *Transplantation* 2002;74(8):1200–1201

(76) Hansen KE, Hildebrand JP, Ferguson EE, Stein JH. Outcomes in 45 patients with statin-associated myopathy. *Arch Intern Med* 2005;165:2671-6.

(77) European Medicines Agency [Online]. 2009 [cited Novembro 2009]; Available from:

<http://www.ema.europa.eu/htms/general/contacts/HMPC/HMPC.html>

(78) *Karpman* HL. Red Yeast Rice — Still Alive and Kicking. *Intern Med Alert* 2009 Aug 29, p123-124. Available from:

http://content.ebscohost.com/pdf23_24/pdf/2009/13T/29Aug09/44138639.pdf?T=P&P=AN&K=44138639&EbscoContent=dGJyMNxb4kSep7U4y9fwOLCmr0iep7FSsKe4TLOWxWXS&ContentCustomer=dGJyMOzprkiuqLdluePfgexy%2BEu3q64A&D=a9h

- (79)** Halbert SC, French B, Gordon RY, Farrar JT, Schmitz K, Morris PB, et al. Tolerability of Red Yeast Rice (2,400 mg Twice Daily) Versus Pravastatin (20 mg Twice Daily) in Patients With Previous Statin Intolerance. *Am J Cardiol* 2010;105:198–204. Available from: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=MIimg&_imagekey=B6T10-4XT0T3B-2-6&_cdi=4876&_user=2459667&_pii=S000291490902325X&_orig=search&_coverDate=01%2F15%2F2010&_sk=998949997&view=c&wchp=dGLbVtz-zSkzk&md5=e0e953ae32e9e03b10acbcd7ce7d08db&ie=/sdarticle.pdf
- (80)** Hansen KE, Hildebrand JP, Ferguson EE, Stein JH. Outcomes in 45 patients with statin-associated myopathy. *Arch Intern Med*. 2005;165:2671-6.
- (81)** Matalka MS. Is alternate daily dose of atorvastatin effective in treating patients with hyperlipidemia? The Alternate Day Versus Daily Dosing Atorvastatin Study (ADDAS). *Am Heart J* 2002;144:674-677.
- (82)** Jacobson TA. Toward “pain-free” statin prescribing: clinical algorithm for diagnosis and management of myalgia. *Mayo Clin Proc* 2008;83:687-700.
- (83)** Carter M, O'Keefe J. Is Red Yeast Rice a Suitable Alternative for Statins? *Mayo Clin Proc*. 2008 Nov;83:(J1): 1294-1301. Available from: <http://content.ebscohost.com/pdf9/pdf/2008/1GK/01Nov08/35131936.pdf?T=P&P=AN&K=35131936&EbscoContent=dGJyMNxb4kSep7U4y9fwOLCmr0iep7FSsKe4TLswxWXS&ContentCustomer=dGJyMOzprkiuqLdluePfgexx%2BEu3q64A&D=a9h>
- (84)** Lee T. Can I take red yeast rice instead of a statin to lower my cholesterol? *Harvard Heart Letter* 2009 Dez; p.8. Available from: http://content.ebscohost.com/pdf23_24/pdf/2009/HHR/01Dec09/45162589.pdf?T=P&P=AN&K=45162589&EbscoContent=dGJyMNxb4kSep7U4y9fwOLCmr0i

ep7FSsKe4TLKWxWXS&ContentCustomer=dGJyMOzprkiuqLdluePfgex%2BEu3q64A&D=a9h

(85) McGowan M, Proulx S. Nutritional Supplements and Serum Lipids: Does Anything Work? *Curr Atheroscl Rep* 2009;11:470–476

(86) Dias MG, Salgueiro L. Interações entre preparações à base de plantas medicinais e medicamentos. *Revista de Fitoterapia* 2009 Jun;9(1):5-22

(87) Cañigüeral S. Bases para el desarrollo racional de la Fitoterapia. *Revista de Fitoterapia* 2009 Out; 9 Suppl 1:17-20.

(88) *Hermann M.* Six smart supplements that promise protection for your heart health. *Environmental nutrition* 2008;31(12):1-4. Available from: <http://content.ebscohost.com/pdf9/pdf/2008/ENN/01Dec08/35405191.pdf?T=P&P=AN&K=35405191&EbscoContent=dGJyMNxb4kSep7U4y9fwOLCmr0iep7FSsKe4TLWxWXS&ContentCustomer=dGJyMOzprkiuqLdluePfgex%2BEu3q64A&D=a9h>

(89) Nunes JM. *Proposta de Perfil Profissional do Fitoterapeuta* 2008 Abril [cited Abril 2010]; Available from: [http://www.apmi.com.pt/webcatalog/websitedocs/3_legislacao_fitoterapia_\(caracterizacao_e_perfil\).pdf](http://www.apmi.com.pt/webcatalog/websitedocs/3_legislacao_fitoterapia_(caracterizacao_e_perfil).pdf)

(90) Sociedade Portuguesa de Fitoterapia- Parecer da SPFito sobre a proposta de Perfil Profissional do Fitoterapeuta. 2008 Junho [cited Abril 2010]; Available from: http://www.spfито.com/index.php?option=com_wrapper&Itemid=70