

Índice

Resumo/Abstract	2
Abreviaturas	3
1. Nota Introdutória	4
2. Dislipidemias: prevalência, causa e tipos	5
3. Tratamento medicamentoso	7
3.1. Estatinas	7
3.2. Fibratos	8
3.3. Inibidores seletivos da absorção do colesterol (Ezetimiba)	9
3.4. Ácido nicotínico	10
3.5. Resinas	11
4. Tratamento não medicamentoso	12
4.1. Produtos naturais recomendados, com base em evidência científica	12
4.1.1. Óleo de peixe (Ácidos gordos ómega-3)	12
4.1.2. Arroz vermelho fermentado	13
4.1.3. Fitosteróis (esteróis de origem vegetal)	14
4.1.4. Alho (<i>Allium sativum</i>)	14
4.1.5. Soja (<i>Glycine max</i>)	15
4.1.6. Fibras alimentares	15
4.2. Produtos naturais recomendados na internet	16
5. Associação entre produtos naturais e medicamentos: possíveis interações, riscos e benefícios	16
5.1. Estatinas	17
5.2. Alho (<i>Allium sativum</i>)	18
5.3. Fibras alimentares	18
5.4. Flavonóides	18
5.5. Fitosteróis	19
5.6. Arroz vermelho fermentado	19
6. Conclusão	20
7. Bibliografia	21

Resumo

As dislipidemias constituem uma grande preocupação no âmbito da saúde dos dias de hoje, uma vez que são a principal causa da ocorrência de aterosclerose e do aumento do risco cardiovascular.

Com esta monografia pretende-se rever o tratamento farmacológico e não farmacológico de dislipidemias, quais os seus benefícios e riscos, dando ênfase à possível ocorrência de interação entre os mesmos, quando administrados em concomitância.

Na verdade, uma grande parte dos doentes que se encontram a fazer tratamento crónico para a redução dos níveis lipídicos toma, em simultâneo, produtos naturais com a mesma finalidade. Concluímos, assim, que dado o risco elevado da ocorrência de efeitos adversos incitado por interações farmacológicas (medicamento-produto natural), é necessário o profissional de saúde ter um cuidado acrescido com estes doentes e monitorizá-los durante o período de tratamento.

Palavras-chave: dislipidemias, colesterol, estatinas, produtos naturais, interações.

Abstract

The dyslipidemias are a major concern in today's healthcare practise, since/because they are the main cause of the occurrence of atherosclerosis and increased cardiovascular risk.

This monograph intent is to review the pharmacological and non-pharmacological treatment of dyslipidemias, what are its benefits and risks, emphasizing the possible occurrence of interactions, when these products are administered concomitantly.

In fact, a large majority of the patients who are on long term treatment for lowering lipid levels takes, at the same time, natural products for the same purpose. We conclude that given the high risk of adverse effects incited by drug interactions (drug-natural product), it is necessary that health professionals take an extra care with these patients and monitor them during the treatment period.

Keywords: dyslipidemias, cholesterol, statins, natural products, interactions.

Abreviaturas

CYP – Isoenzima Citocromo P450

DCV – Doenças Cardiovasculares

DHA – Ácido Docosahexanóico

EMA – Agência Europeia do Medicamento (*European Medicines Agency*)

EPA – Ácido Eicosapentanóico

HDL - Lipoproteínas de alta densidade (*High Density Lipoprotein*)

HMG-CoA - Hidroximetilglutaril-Coenzima A

INFARMED I.P. – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.

LDL – Lipoproteínas de baixa densidade (*Low Density Lipoprotein*)

MSRM – Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

MNSRM – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

NPC1L1 – Transportador *Niemann Pick C1-like 1*

OMS – Organização Mundial de Saúde

PPAR – Recetores Ativados por Proliferadores de Peroxissomas (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptor*)

VLDL - Lipoproteínas de muito baixa densidade (*Very Low Density Lipoprotein*)

I. Nota Introdutória

As dislipidemias constituem um dos principais problemas de saúde da atualidade. É cada vez maior o número de pessoas que apresentam níveis elevados de colesterol e triglicéridos, sejam em consequência de causas genéticas, sejam como patologias adquiridas.

Por este motivo têm suscitado uma atenção crescente da parte de profissionais de saúde e investigadores, tendo também despertado o nosso interesse e atenção. Procurámos com este estudo aprofundar quais as principais causas do seu aparecimento, quais os tratamentos medicamentosos e não medicamentos existentes no mercado, quais os benefícios e riscos inerentes a cada um deles, e ainda quais os perigos da sua toma concomitante.

Sabe-se hoje sobre esta problemática muito mais do que se sabia no passado e, seguramente, muito menos do que se saberá no futuro. A investigação continua a um ritmo intenso, ampliando continuamente o conhecimento e proporcionando novas perspectivas. Por isso é fundamental ir periodicamente revisitando este tema, incorporando os novos conhecimentos obtidos e promovendo a sua adequada divulgação. Esperamos com este trabalho ter dado algum contributo para tal desígnio.

2. Dislipidemias: prevalência, causa e tipos

As dislipidemias englobam um conjunto de alterações de saúde assintomáticas devidas a uma concentração anormal de lipoproteínas no sangue (CANALIZO-MIRANDA *et al.*, 2013).

Embora algumas tenham causa genética, a maioria é originada por fatores externos, podendo frequentemente ser atenuadas com mudanças no estilo de vida e nos hábitos da pessoa. Com efeito, dependendo dos níveis séricos de colesterol e triglicéridos, pode não ser necessário iniciar de imediato tratamento medicamentoso. Por vezes, bastam alterações nos hábitos alimentares, como a diminuição da ingestão de gorduras, colesterol, ácidos gordos saturados e insaturados, e mudanças de estilo de vida, designadamente a diminuição do sedentarismo e o aumento do exercício físico, a cessação do consumo de álcool e tabaco, a perda e controlo do peso ou ainda a redução do stress e das suas causas (CANALIZO-MIRANDA *et al.*, 2013) (CENEDELLA, 2004).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), as doenças cardiovasculares são a principal causa de morte a nível mundial, estando intimamente ligadas a elevadas concentrações lipídicas séricas, concretamente do colesterol do tipo LDL (CENEDELLA, 2004) (YOUNG & LOUGHREY, 2007). Determinar a sua etiologia e avaliar os seus riscos e probabilidade de ocorrência, deve constituir assim uma preocupação prioritária (CANALIZO-MIRANDA *et al.*, 2013).

Os lípidos são um componente importante no organismo humano e são necessários na dieta pois têm um elevado valor energético, assegurando o desempenho adequado do metabolismo. São armazenados no tecido adiposo, em tecidos subcutâneos e ao redor de alguns órgãos, tendo como função o isolamento dos mesmos (MURRAY *et al.*, 2007). Há várias classes de lípidos: os fosfolípidos, que fazem parte da constituição da membrana celular; o colesterol, também um importante constituinte da membrana celular e precursor de muitas hormonas; os triacilgliceróis, formados por três cadeias de ácidos gordos ligados a uma molécula de glicerol; e os ácidos gordos, saturados ou insaturados (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007). Na sua maioria, são encontrados no organismo em combinação com proteínas (lipoproteínas), como constituintes da membrana celular ou como meio de transporte dos lípidos no sangue.

As lipoproteínas sanguíneas permitem então a solubilização e o transporte dos lípidos, substâncias hidrofóbicas, num meio aquoso, a corrente sanguínea (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007). Podem ser divididas em quatro grandes grupos: quilomicrons, lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL – *very low density lipoprotein*), lipoproteínas de baixa densidade (LDL – *low density lipoprotein*) e lipoproteínas de alta densidade (HDL – *high density lipoprotein*). Os quilomicrons são as maiores e menos densas lipoproteínas plasmáticas e são compostos principalmente por triglicéridos provenientes da dieta. Também as VLDL são essencialmente constituídas por triacilgliceróis, mas estes têm por sua vez origem hepática. As LDL e as HDL são compostas maioritariamente por colesterol, sendo as LDL responsáveis pelo transporte do colesterol sintetizado no fígado para os outros tecidos e as HDL pelo transporte do colesterol dos tecidos periféricos e das outras lipoproteínas para o fígado (o chamado transporte reverso do colesterol) (MURRAY *et al.*, 2007).

Sabe-se que concentrações plasmáticas elevadas de LDL estão diretamente ligadas a um aumento da incidência de aterosclerose e da ocorrência de doença cardíaca coronária,

e que as concentrações plasmáticas de HDL são, por sua vez, inversamente proporcionais à incidência dos mesmos. (COSTA *et al.*, 2003) (YOUNG & LOUGHREY, 2007). O colesterol do tipo LDL e HDL é, por este motivo, comumente designado como o "mau" e "bom colesterol", respetivamente. Já os triglicéridos não têm uma relação tão direta com a ocorrência de aterosclerose e com o aparecimento de doenças cardiovasculares, mas têm uma influência direta no desenvolvimento de pancreatites (YOUNG & LOUGHREY, 2007).

O diagnóstico das dislipidemias tem como base a medição dos níveis séricos de lipoproteínas. Segundo a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED), os níveis de colesterol total devem estar abaixo dos 190 mg/dl para a maioria da população e abaixo dos 175 mg/dl para grupos de risco; já os níveis de colesterol LDL devem ser inferiores a 115 mg/l para a maioria da população e inferiores a 100 mg/dl para grupos de risco. Quanto aos níveis de HDL, são considerados baixos quando estes se encontram em valores inferiores a 40 mg/dl. A análise do perfil lipídico é, na maioria das vezes, suficiente para confirmar a presença da dislipidemia e elege um tratamento.

Os doentes considerados de risco incluem homens com idade acima de 40 anos, mulheres com idade acima dos 50 anos ou após a menopausa, história familiar de doença cardiovascular - fatores não modificáveis - e doentes diabéticos, hipertensos, ou tratados com determinados medicamentos, bem como situações de tabagismo, alcoolismo, sedentarismo, obesidade, stress agudo, maus hábitos alimentares, entre outros - fatores modificáveis (CANALIZO-MIRANDA *et al.*, 2013).

As dislipidemias devem-se à alteração de diferentes parâmetros bioquímicos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007) (UNDERBAKKE & MCBRIDE, 2012):

- Níveis séricos elevados de Colesterol LDL (Hipercolesterolemia): a presença de níveis acima do normal de LDL, com os níveis de triglicéridos normalizados, representa geralmente uma hipercolesterolemia primária ou genética. A hipercolesterolemia primária tem como principais causas a alimentação desequilibrada e a obesidade, sendo a causa genética geralmente uma mutação do gene do recetor das LDL (YOUNG & LOUGHREY, 2007). Manifesta-se habitualmente com uma elevação dos níveis LDL acima dos 180mg/dl em adultos, e acima dos 170mg/dl em crianças.
- Níveis séricos elevados de triglicéridos (Hipertrigliceridemia): os níveis de triglicéridos ultrapassam os 500mg/dl, devido ao aumento dos níveis séricos das VLDL e dos quilomicrons. Esta alteração metabólica tem normalmente uma causa genética, podendo ou não ter uma causa secundária como a diabetes mellitus, alcoolismo, obesidade, hipertensão arterial, doença renal ou abuso de esteróides (CANALIZO-MIRANDA *et al.*, 2013).
- Níveis séricos baixos de HDL: a presença de HDL em níveis baixos é a causa principal de aterosclerose. Esta alteração está associada a fatores genéticos, sexo masculino, tabagismo, obesidade e sedentarismo.
- Dislipidemia mista ou combinada: inclui a alteração dos níveis séricos de várias lipoproteínas, sendo o mais comum a elevação dos níveis de LDL e triglicéridos, associados a uma diminuição dos níveis de HDL.

3. Tratamento medicamentoso de dislipidemias

A principal indicação de terapêutica medicamentosa com antidislipidémicos é a procura da diminuição do aparecimento da placa aterosclerótica e a prevenção de doenças cardiovasculares (YOUNG & LOUGHREY, 2007). O tratamento deve ser iniciado sempre que as medidas não farmacológicas sejam insuficientes para a redução de elevados níveis lipídicos ou em situações em que não haja possibilidade de aguardar pelo efeito das mesmas (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007). A escolha do medicamento e a associação, ou não, de uma ou mais classes, depende sempre das especificidades de cada doente e do tipo de dislipidemia em causa (THOT, 2010).

Existem cinco classes diferentes de medicamentos para o tratamento de dislipidemias: inibidores da hidroximetilglutaril coenzima-A redutase (estatinas), derivados do ácido fibríco (fibratos), inibidores seletivos da absorção do colesterol (ezetimiba), ácido nicotínico e os sequestradores de ácidos biliares (resinas) (CANALIZO-MIRANDA *et al.*, 2013). Faremos seguidamente uma análise de cada um destes grupos, focando prós e contras associados ao seu uso.

3.1. Estatinas

As estatinas fazem parte de uma das classes de medicamentos mais prescritos a nível mundial, sendo o tratamento de primeira linha nas dilipidemias (YOUNG & LOUGHREY, 2007) (THOT, 2010). Em Portugal estão disponíveis a atorvastatina, a fluvastatina, a lovastatina, a pitavastatina, a pravastatina, a rosuvastatina e a sinvastatina. (INFARMED, 2013). Entres elas salienta-se a sinvastatina que, segundo a European Medicines Agency (EMA), é a estatina mais comercializada a nível mundial e também em Portugal.

A escolha de estatinas deve ter como base a relação custo-benefício-segurança. Constituem uma classe de medicamentos bem tolerados e cuja eficácia e segurança está extensivamente comprovada (YOUNG & LOUGHREY, 2007). Segundo inúmeros resultados de ensaios clínicos, o uso de estatinas reduz a placa aterosclerótica, previne a aterosclerose e reduz o risco de ocorrência de eventos cardiovasculares primários e secundários e a mortalidade em geral (CENEDELLA, 2004) (UNDERBAKKE & MCBRIDE, 2012). São o grupo de medicamentos antidislipidémicos mais estudado e também o mais importante no que diz respeito à prevenção de doenças cardiovasculares (ESC/EAS, 2011).

As estatinas fazem parte de um grupo de medicamentos inibidores da enzima Hidroximetilglutaril Coenzima A redutase, envolvida no processo de síntese endógena do colesterol. A HMG-CoA redutase catalisa a conversão do estrato HMG-CoA em ácido mevalónico, um passo inicial e essencial na biossíntese do colesterol (YOUNG & LOUGHREY, 2007). O órgão-alvo deste tipo de medicamentos é o fígado (CENEDELLA, 2004). Induzem a diminuição da síntese hepática de colesterol a qual provoca uma redução dos níveis intracelulares de colesterol, que, por sua vez, induz a expressão dos recetores LDL na superfície dos hepatócitos, aumentando consequentemente a captação do colesterol em circulação e normalizando os níveis lipídicos intracelulares, resultando numa diminuição dos níveis séricos de colesterol LDL e VLDL (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007) (ESC/EAS, 2011). As estatinas são, assim,

mais usadas no tratamento de hipercolesterolemias e de dislipidemias mistas (INFARMED, 2013). Não obstante, as estatinas levam também a uma diminuição moderada dos níveis de triglicéridos (10 a 30%), e também a um pequeno aumento da concentração sérica de HDL (até 10%) (YOUNG & LOUGHREY, 2007).

Todas as estatinas apresentam uma boa absorção oral (VAQUERO *et al.*, 2010). No entanto, têm comportamentos diferentes a nível da biodisponibilidade, distribuição, metabolização, excreção e solubilidade, assim como na eficácia da redução dos níveis de colesterol total e LDL. O tratamento antidislipidémico com estatinas leva a uma diminuição dos valores do colesterol de pelo menos 25%, podendo esta redução ultrapassar os 50% (YOUNG & LOUGHREY, 2007). Podem ser administradas na sua forma ativa ou como pró-fármaco. A maioria delas é metabolizada pela isoenzima CYP3A4, enzima responsável pela metabolização da maioria dos fármacos, como é o caso da lovastatina e sinvastatina (pró-fármacos) e da atorvastatina (forma ativa) (CENEDELLA, 2004) (YOUNG & LOUGHREY, 2007) (FRANCO *et al.*, 2013). A fluvastatina e a rosuvastatina (forma ativa) são principalmente metabolizadas pela isoenzima CYP2C9 (YOUNG & LOUGHREY, 2007). Já a pravastatina (forma ativa) não passa por uma extensa metabolização ao nível destas enzimas (MURILLO & GALLEGOS, 2013) (FRANCO *et al.*, 2013), sendo estas diferenças a nível da metabolização as responsáveis pelos diferentes perfis de interações e pelo aparecimento de reações adversas (ESC/EAS, 2011) (TALBERT, 2006). Deve ter-se em atenção que as interações medicamentosas entre medicamentos que são metabolizados pelas mesmas CYPs podem resultar na indução ou inibição do metabolismo dos fármacos, conduzindo a uma diminuição ou aumento das suas concentrações séricas.

As estatinas devem ser tomadas diariamente, por via oral e numa única toma, sendo muito importante definir a dosagem adequada para cada doente (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007). Das reações adversas mais frequentes salientam-se as dores abdominais, obstipação, flatulência, náuseas, anorexia, dispepsia e astenia. Podem ainda ocorrer câibras, eritema multiforme e perturbações psíquicas, entre outras (INFARMED, 2013). As reações adversas mais raras e mais graves são a hepatite, miosite e rabdomiólise que, habitualmente, se observam num contexto de interação medicamentosa (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007).

Das interações das estatinas devem salientar-se as interações com fibratos, ácido nicotínico, varfarina, ciclosporina, inibidores da protease, e sumo de uva, não devendo pois ser tomadas concomitantemente com nenhum destes produtos (CENEDELLA, 2004) (YOUNG & LOUGHREY, 2007) (THOT, 2010) (INFARMED, 2013).

3.2. Fibratos

Os fibratos são medicamentos antidislipidémicos cujo maior alvo é a diminuição dos níveis de triglicéridos (YOUNG & LOUGHREY, 2007). Esta classe de medicamentos antidislipidémicos tem efeito sobre os recetores alfa ativados pelo proliferador dos peroxissomas (PPAR- α), estimulando-o (CENEDELLA, 2004) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007). Está demonstrado que a utilização de fibratos leva à redução das concentrações sanguíneas de triglicéridos entre 30 a 50%. Têm também a capacidade de aumentar os níveis

de HDL (5-15%) e de reduzir, embora pouco significativamente, os níveis de LDL (YOUNG & LOUGHREY, 2007). A redução dos níveis plasmáticos dos triglicéridos está relacionada com o aumento da atividade da lipoproteína lipase, enzima responsável pela hidrólise dos triglicéridos em circulação na corrente sanguínea (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007).

O clorofibrato foi o primeiro composto desta classe a ser introduzido no mercado, estando hoje em dia também disponíveis o bezafibrato, o ciprofibrato, o etofibrato, o fenofibrato e o gemfibrozil (YOUNG & LOUGHREY, 2007) (INFARMED, 2013).

Têm como principais indicações terapêuticas a hipertrigliceridemia e a dislipidemia combinada, com níveis de HDL particularmente baixos. Não são usados como tratamento de primeira linha, exceto no caso de hipertrigliceridemia grave ou em doentes que não possam tomar estatinas. Também podem ser indicados para doentes diabéticos com alterações dos níveis lipídicos (INFARMED, 2013).

São administrados uma vez por dia, por via oral, apresentando uma boa absorção. Manifestam uma boa capacidade ligação às proteínas plasmáticas tendo, por este motivo, uma elevada distribuição no organismo, e são excretadas pelos rins. Têm como principal via de metabolização as enzimas da CYP P450, pelo que suscitam inúmeras interações com outros medicamentos, suplementos alimentares e alimentos (YOUNG & LOUGHREY, 2007).

Foram já descritas muitas interações com anticoagulantes (como a varfarina) e antidiabéticos orais, entre outros. A sua toma combinada com estatinas pode levar a um risco aumentado de miosite ou rabdomiólise, pelo que a sua associação não é recomendada (CENEDELLA, 2004).

São geralmente bem tolerados, não sendo frequente a ocorrência de reações adversas graves (YOUNG & LOUGHREY, 2007). Os efeitos adversos mais comuns são os distúrbios gastrointestinais, como dores abdominais, náuseas e vômitos. Podem também ocorrer mialgias, exantemas, cefaleias, alterações hepáticas, miosite, prurido, disfunção erétil e litíase biliar (INFARMED, 2013) (CENEDELLA, 2004) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007).

O seu uso é contraindicado na litíase biliar, em doentes hepáticos, doentes com insuficiência renal e em doentes que tomem anticoagulantes orais (INFARMED, 2013).

3.3. Inibidores seletivos da absorção do colesterol (Ezetimiba)

A ezetimiba é um fármaco que inibe seletivamente a absorção intestinal do colesterol, seja a sua origem endógena ou exógena (proveniente da alimentação), sem interferir na absorção dos ácidos gordos, de nutrientes e de vitaminas lipossolúveis (CANALIZO-MIRANDA *et al.*, 2013) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007), (INFARMED, 2013). O seu mecanismo de acção tem como base a inibição do transportador *Niemann Pick C1-like 1* (NPC1L1) (YOUNG & LOUGHREY, 2007), uma proteína muito importante no mecanismo de transporte do colesterol para dentro do enterócito (PHAN *et al.*, 2012). Pode ser utilizada em monoterapia, observando-se reduções dos níveis de LDL de aproximadamente 20% (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007), mas é preferencialmente usada em associação com uma estatina, pois potencia o efeito desta, conseguindo obter-se uma redução adicional dos níveis de LDL de cerca de 20% (YOUNG & LOUGHREY, 2007) e uma diminuição dos níveis de

triglicéridos até 14% (UNDERBAKKE & MCBRIDE, 2012).

Têm como efeito principal o decréscimo das concentrações plasmáticas de LDL, e também uma pequena redução dos níveis dos triglicéridos. Pode, ou não, ocorrer uma alteração dos níveis de HDL (YOUNG & LOUGHREY, 2007).

Está indicada para o tratamento de hipercolesterolemias, com elevados níveis de colesterol LDL (PHAN *et al.*, 2012). É utilizada em monoterapia quando há intolerância ou contraindicação às estatinas e quando os níveis de LDL estão moderadamente acima do limite (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007), e em associação com uma estatina quando o seu uso isolado não é suficiente para atingir os objetivos terapêuticos (YOUNG & LOUGHREY, 2007).

É tomada uma vez por dia (dose única de 10 mg), a qualquer hora, com ou sem alimentos, sendo muito bem tolerada e rapidamente absorvida (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007). Dos poucos efeitos secundários que podem surgir salientam-se as dores abdominais, cefaleias e diarreia. Raramente aparecem alterações a nível do sistema hepático e do sistema músculo-esquelético (YOUNG & LOUGHREY, 2007) (INFARMED, 2013).

A ezetimiba não é metabolizada pelo sistema do citocromo P450, pelo que tem poucas interações com outros medicamentos, suplementos e alimentos que sejam metabolizados por esta via (fibratos, estatinas, entre outros). O seu uso concomitante com fibratos não é recomendado, pois estes aumentam a biodisponibilidade da ezetimina (PHAN *et al.*, 2012) e podem ainda provocar um risco aumentado de doença hepática ou biliar (YOUNG & LOUGHREY, 2007) (INFARMED, 2013). Tem também poucas contra-indicações, sendo apenas desaconselhado nos insuficientes hepáticos (INFARMED, 2013).

3.4. Ácido nicotínico

O tratamento de dislipidemias com ácido nicotínico já é usado há muitos anos. Na verdade, antes do aparecimento das estatinas era o medicamento de eleição para a redução dos níveis de colesterol total e de colesterol LDL (YOUNG & LOUGHREY, 2007). Segundo a EMA, o ácido nicotínico é uma substância natural que, em doses baixas, é utilizado como vitamina, mas em doses elevadas, reduz as concentrações séricas lipídicas através de um mecanismo de ação que ainda não está totalmente esclarecido.

De todos os medicamentos antidilipidémicos existentes no mercado, o ácido nicotínico é aquele que é mais eficaz no aumento dos níveis de colesterol HDL, podendo levar a um aumento até 30% (YOUNG & LOUGHREY, 2007). Este efeito é dose-dependente. A redução dos níveis de colesterol LDL é moderada e varia entre 5 a 20%. Já a redução das concentrações dos triglicéridos é mais acentuada, podendo ir de 10 a 40%, aumentos estes também mais pronunciados quanto maior a dose (YOUNG & LOUGHREY, 2007). O tratamento com ácido nicotínico é usado nas dislipidemias combinadas e nas hipercolesterolemias (YOUNG & LOUGHREY, 2007) (ESC/EAS, 2011). Porém, não é muito utilizado na terapêutica devido aos seus efeitos adversos (CENEDELLA, 2004). Pelo facto de ser um potente vasodilatador o efeito adverso mais comum é o *flush*, que ocorre em cerca de 75% dos doentes que fazem esta terapêutica e que se agrava com a ingestão concomitante de bebidas alcoólicas (YOUNG & LOUGHREY, 2007). Outros efeitos adversos são: tonturas e palpitações, rabdomiólise, hiperglicemia, icterí-

cia, aumento das transaminases, úlcera péptica e gota (INFARMED, 2013).

Nos doentes diabéticos as doses dos tratamentos deve ser ajustadas, pois o ácido nicotínico pode causar a destabilização do controlo dos níveis glicémicos no sangue (INFARMED, 2013) (YOUNG & LOUGHREY, 2007).

É tomado por via oral, geralmente ao deitar, da seguinte forma: na primeira semana, 375 mg/dia; na segunda semana, 500 mg/dia; na terceira semana 750 mg/dia; e a partir da quarta semana, 1000 mg/dia. A dose administrada é bem absorvida por via oral, sofrendo um vasto mas curto efeito de primeira passagem, originando vários metabolitos que são excretados por via urinária (INFARMED, 2013).

O ácido nicotínico está contraindicado em doentes com insuficiência hepática, com úlceras pépticas, doentes alcoólicos e durante a amamentação (INFARMED, 2013).

Segundo a EMA, o ácido nicotínico pode ser usado em associação com uma estatina, para que haja uma sinergia dos seus efeitos, que se manifesta por uma maior redução dos níveis de colesterol LDL acompanhada de uma grande redução também dos níveis de triglicéridos e de um aumento dos níveis de HDL. Assim, esta associação é usada no tratamento da dislipidemia mista e hipercolesterolemia primária.

3.5. Resinas

Esta classe de medicamentos foi uma das primeiras a ser utilizada no tratamento de dislipidemias, destacando-se a colestiramina, ainda hoje comercializada em Portugal (CANALIZO-MIRANDA *et al.*, 2013). Estes compostos são ativos na sua forma de administração oral, e ligam-se aos sais biliares no sistema gastrointestinal impedindo a sua reabsorção. Como tal, haverá um aumento da captação do colesterol LDL em circulação para o fígado de forma a aumentar a produção de sais biliares e, diminuindo conseqüentemente, as concentrações séricas de colesterol LDL. Ocorre também um aumento da produção endógena de colesterol devido a um mecanismo compensatório desencadeado pelo organismo, fazendo com que este medicamento seja pouco eficaz. Nesta perspetiva, apenas é usado quando o doente não tolera nenhuma outra classe de medicamentos antidislipidémicos (YOUNG & LOUGHREY, 2007). Pode haver um aumento dos níveis de triglicéridos, não devendo, assim, ser usado no tratamento de hipertrigliceridemias (YOUNG & LOUGHREY, 2007) (UNDERBAKKE & MCBRIDE, 2012).

Os sequestradores de ácidos biliares podem interferir com a absorção de vitaminas solúveis provenientes da dieta, pelo que pode ser necessário tomar suplementos com vitaminas lipossolúveis A, D e K na sua composição durante o tratamento com doses elevadas deste medicamento (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007) (YOUNG & LOUGHREY, 2007).

Os efeitos adversos mais comuns estão associados ao sistema gastrointestinal, e o efeito adverso mais comum é a obstipação (YOUNG & LOUGHREY, 2007). Podem também surgir desconforto e dores abdominais, flatulência, dispepsia, náuseas, vômitos, hemorroidas, anorexia, exantema e aumento das transaminases (CANALIZO-MIRANDA *et al.*, 2013) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007). Se a sua utilização for prolongada e em doses elevadas, pode provocar acidose hiperclorémica (INFARMED, 2013) (YOUNG & LOUGHREY, 2007).

A sua administração leva a uma diminuição significativa dos níveis de colesterol LDL, entre

15 a 30% e a um pequeno aumento dos níveis de colesterol HDL, de 3-5% (CANALIZO-MIRANDA *et al.*, 2013). As resinas são um tratamento de segunda-linha e podem ser usadas em combinação com estatinas (CANALIZO-MIRANDA *et al.*, 2013) ou com a ezetimiba quando é necessária uma diminuição mais acentuada da concentração do colesterol LDL (até 50%), isto é, no tratamento de hipercolesterolemias graves (CENEDELLA, 2004).

As resinas têm muitas interações e impedem a absorção de outros produtos tomados concomitantemente por via oral, logo, qualquer outra medicação ou suplementação que o doente esteja a fazer deve ser tomada uma hora antes ou 4 horas após a sua administração (CENEDELLA, 2004) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007) (ESC/EAS, 2011).

4. Tratamento não medicamentoso

Atualmente, estão disponíveis no mercado inúmeros suplementos alimentares e alimentos enriquecidos, cuja toma induz efeitos benéficos a nível do sistema cardiovascular. A maioria destes suplementos são particularmente indicados para doentes com dislipidemias, uma vez que estes doentes têm um risco aumentado para o aparecimento de doenças cardiovasculares (DCV) (ESC/EAS, 2011).

No entanto, embora muitos destes produtos possam ter uma ação significativa na alteração dos níveis lipídicos no organismo humano, muitos deles não foram testados em ensaios clínicos, não sendo os efeitos a longo prazo decorrentes do seu uso também conhecidos. Devem, por isso, ser apenas utilizados aqueles cujos efeitos estão bem estudados, apresentando comprovada eficácia, segurança e tolerabilidade (ESC/EAS, 2011).

4.1. Suplementos alimentares e alimentos recomendados

4.1.1. Óleo de peixe (Ácidos gordos ómega-3)

O óleo de peixe é um suplemento alimentar que contém elevadas concentrações de ácidos polinsaturados, nomeadamente dos ácidos docosahexanóico (DHA) e eicosapentanóico (EPA) (YOUNG & LOUGHREY, 2007). O consumo deste tipo de suplementos pode ter múltiplos benefícios para o sistema cardiovascular, sendo um deles a redução dos níveis de triglicéridos, que pode variar entre 10 a 50%, e um pequeno aumento das concentrações plasmáticas de HDL (YOUNG & LOUGHREY, 2007) (UNDERBAKKE & MCBRIDE, 2012). É, portanto, usado no tratamento ou como coadjuvante do tratamento de hipertrigliceridemias (CANALIZO-MIRANDA *et al.*, 2013) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007) (YOUNG & LOUGHREY, 2007). Os estudos apontam para que a sua administração leve à redução da produção de colesterol VLDL no organismo e à diminuição do número de lípidos que estas partículas incorporam. Geralmente, não há alteração dos níveis de colesterol LDL, podendo, no entanto, ocorrer também um aumento destes (YOUNG & LOUGHREY, 2007) (UNDERBAKKE & MCBRIDE, 2012).

Está demonstrado que doses elevadas de EPA e DHA (superiores a 3g/dia) diminuem o risco de desenvolvimento de aterosclerose, baixam a mortalidade em cerca de 20% (CANALI-

ZO-MIRANDA *et al.*, 2013), e reduzem a incidência de DCV por diminuição de alguns fatores de risco, nomeadamente por redução dos níveis plasmáticos de triglicéridos, da pressão arterial, da agregação plaquetar e da inflamação (YANG *et al.*, 2011).

Este suplemento é bem tolerado e os poucos efeitos secundários que podem surgir estão associados a distúrbios no sistema gastrointestinal, envolvendo náuseas, dispepsia (YOUNG & LOUGHREY, 2007), arrotos e hálito a peixe (UNDERBAKKE & MCBRIDE, 2012).

As doses do tratamento podem variar entre 1 a 4g (UNDERBAKKE & MCBRIDE, 2012) Na maioria dos suplementos existentes no mercado as cápsulas são de 1g, podendo o doente ter que ingerir mais de uma cápsula por dia (YOUNG & LOUGHREY, 2007).

Existem inúmeros suplementos de ómega-3 disponíveis no mercado. São vendidos em farmácias, em lojas de produtos naturais e dietéticos e até através da internet. Alguns dos que estão disponíveis no mercado português são o BioActivo Cardio, as cápsulas de Ómega-3 da Arkocapsulas e o My Ómega-3 da Centrum.

O ómega-3 está também presente na composição de vários alimentos como, por exemplo, a soja, os óleos vegetais, a linhaça, as nozes ou as sementes de chia. E certos peixes, como o salmão, o arenque, a cavala, o atum ou a sardinha, entre outros, são extremamente ricos em ómega-3 (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007). Na verdade, com o consumo destes peixes duas a três vezes por semana obtém-se a mesma quantidade de EPA e DHA que se obtém ao tomar 1 ou 2 comprimidos de óleo de peixe por dia (UNDERBAKKE & MCBRIDE, 2012) (ESC/EAS, 2011).

4.1.2. Arroz vermelho fermentado

O arroz vermelho fermentado é obtido através da fermentação do arroz pelo fungo *Monascus purpureus* (FUNG *et al.*, 2012). Na China é usado desde há muitos séculos atrás como conservante, corante e especiaria (UNDERBAKKE & MCBRIDE, 2012). Tem na sua constituição amido, açúcares, esteróis, isoflavonas, pigmentos, ácidos gordos e monacolínes, entre outros. A monacolina mais abundante é a monacolina K, que tem uma estrutura idêntica à lovastatina (FUNG *et al.*, 2012) e é o constituinte responsável pela ação terapêutica do arroz vermelho fermentado, dado o seu mecanismo de ação ser semelhante ao das estatinas (inibidor da HMG-CoA) (UNDERBAKKE & MCBRIDE, 2012). Alguns estudos indicaram que a redução dos níveis de colesterol total e LDL pode atingir os 30% (UNDERBAKKE & MCBRIDE, 2012) (BURKE, 2015) e a diminuição nos níveis de triglicéridos os 19% (UNDERBAKKE & MCBRIDE, 2012). Nos dias de hoje, o arroz vermelho fermentado é utilizado como suplemento alimentar pelos doentes com hipercolesterolemias e hipertrigliceridemias moderadas (FUNG *et al.*, 2012), ou como alternativa à terapêutica com estatinas nos casos de intolerância e manifestação de efeitos adversos (mialgias) (BURKE, 2015).

O arroz vermelho é um suplemento tem sido descrito como sendo bem tolerado, eficaz e seguro (BURKE, 2015). As dosagens deste tipo de suplementos são muito variadas, havendo apresentações com doses indo dos 600 mg aos 3600mg. No entanto, a dose aconselhada é de 1200mg, duas vezes por dia (2400mg/dia) (UNDERBAKKE & MCBRIDE, 2012) (FUNG *et al.*, 2012).

A sua toma concomitante com medicamentos deve ser monitorizada uma vez que tem

na sua constituição compostos inibidores de grande parte dos citocromos da família P450, responsáveis pela metabolização da maioria dos medicamentos: CYP1A3, CYP2C9 e CYP3A4, podendo causar interações graves (UNDERBAKKE & MCBRIDE, 2012) (FUNG *et al.*, 2012).

4.1.3. Fitosteróis (esteróis de origem vegetal)

Os fitosteróis são compostos que fazem parte da constituição dos alimentos vegetais, sendo o β -sitosterol o mais comum (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007).

As funções dos fitosteróis nas plantas são similares às do colesterol no homem. Estes compostos competem com a absorção do colesterol no sistema gastrointestinal. O colesterol proveniente da dieta vai ser maioritariamente excretado nas fezes. Além disso, ocorre também um aumento da excreção dos ácidos biliares (UNDERBAKKE & MCBRIDE, 2012), resultando numa diminuição da concentração plasmática de colesterol total (ABUMWEIS *et al.*, 2014). A diminuição dos níveis de colesterol LDL pode chegar aos 15%, não sofrendo os níveis de colesterol HDL e de triglicéridos alterações significativas, o que torna o consumo de fitosteróis indicado para doentes com hipercolesterolemia (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007).

Os alimentos que contêm fitosteróis na sua composição, como os óleos vegetais, cereais e frutos secos, fornecem cerca de 250 a 500mg de fitosteróis por dia (ABUMWEIS *et al.*, 2014). No entanto, para que possam exercer a sua ação sobre o conteúdo lipídico, é necessária a ingestão de 2g por dia (UNDERBAKKE & MCBRIDE, 2012). É por esta razão que existem suplementos alimentares (comprimidos ou cápsulas) e alimentos enriquecidos com estes compostos (manteiga, iogurtes, leite, queijo, sumos) (UNDERBAKKE & MCBRIDE, 2012) (ABUMWEIS *et al.*, 2014).

O consumo de fitosteróis pode ser feito de forma isolada ou associada ao tratamento medicamentoso antilipidémico. A sua associação com estatinas resulta em reduções equivalentes à administração do dobro da dosagem da estatina. Quando em combinação com a ezetimiba o seu efeito já não é tão acentuado, mas também contribui para uma redução adicional dos níveis de colesterol LDL de cerca de 5%. Ou seja, o uso de fitosteróis como coadjuvantes no tratamento de dislipidemias é benéfico pois a dose dos medicamentos pode ser reduzida, verificando-se, conseqüentemente, menos efeitos adversos (ABUMWEIS *et al.*, 2014) (YOUNG & LOUGHREY, 2007).

Os fitosteróis são normalmente bem tolerados mas, por vezes, podem envolver efeitos adversos, designadamente distúrbios gastrointestinais (indigestão, gases, náuseas, diarreia, obstipação) (UNDERBAKKE & MCBRIDE, 2012).

4.1.4. Alho (*Allium sativum*)

As propriedades medicinais do alho são reconhecidas desde há muito. Exerce efeitos benéficos para a saúde maioritariamente ao nível do sistema cardiovascular: redução da pressão arterial (prevenção e diminuição da hipertensão arterial), inibição da agregação plaquetar (prevenção da ocorrência de eventos trombóticos) e redução dos níveis de colesterol e triglicéridos (redução da formação da placa aterosclerótica e prevenção da ocorrência de acidentes vasculares associados) (YANG *et al.*, 2011) (DIAS & SALGUEIRO, 2009).

Existem suplementos de alho em óleo ou em pó. O uso deste tipo de suplementos pode levar a uma redução das concentrações séricas de colesterol LDL até 10%, pois há uma diminuição da sua produção endógena e da sua absorção (UNDERBAKKE & MCBRIDE, 2012).

O alho tem um efeito antiagregante plaquetar, o que também contribui para diminuir o risco de doença cardiovascular (UNDERBAKKE & MCBRIDE, 2012). No entanto, se o doente for submetido a uma cirurgia terá de parar de o tomar cerca de duas semanas antes devido a essa mesma ação. Do mesmo modo, os doentes que tomam anticoagulantes orais diariamente têm que ter especial cuidado com a toma concomitante de suplementos de alho (YANG *et al.*, 2011).

Os efeitos adversos são escassos e apenas surgem quando a dosagem destes suplementos é elevada. Entre eles salientam-se a azia, mau hálito, flatulência e outros distúrbios gastrointestinais (YANG *et al.*, 2011).

4.1.5. Soja (*Glycine max*)

O consumo regular de proteínas de soja diminui a mortalidade causada por doenças cardiovasculares, nomeadamente por causar a redução das concentrações lipídicas séricas. O seu consumo à refeição provoca um aumento da eliminação por via fecal de esteróis e ácidos biliares. Com a diminuição dos níveis destes compostos no organismo, a síntese de colesterol vai ser direcionada de forma a repô-los, diminuindo os níveis de colesterol (TAKAHASHI, 2011).

Podemos encontrá-la sob a forma de bebida de soja, óleo de soja, tofu, molho de soja, farinha de soja, entre outros. O consumo de pelo menos 25g por dia de proteínas de soja reduz as concentrações séricas de colesterol LDL, pelo que seria aconselhada a inclusão de alimentos com soja na alimentação de doentes hipercolesterolémicos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007). No entanto, pelo facto de em população Caucasiana os efeitos secundários serem relevantes é recomendada muita ponderação na inclusão destes alimentos na dieta (CAMPOS & COSTA, 2012).

4.1.6. Fibras alimentares

As fibras são hidratos de carbono presentes em diversos alimentos, como frutas, leguminosas (feijão, grão, ervilhas), aveia e cevada, e podem ser divididas, de acordo com a sua solubilidade, em fibras solúveis e fibras insolúveis.

As fibras solúveis aceleram a motilidade gastrointestinal e diminuem a absorção do colesterol. Estes compostos podem então ser introduzidos na alimentação de doentes com hipercolesterolemia como coadjuvantes ao tratamento medicamentoso, pois, embora moderadamente, reduzem a concentração do colesterol. Já as fibras solúveis (celulose e hemicelulose) não têm ação sobre o colesterol.

Um adulto deve consumir um total de 20 a 30g de fibras por dia, das quais 5 a 10g devem ser fibras solúveis (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007).

4.2. Produtos naturais aconselhados na internet

De forma a verificar se os produtos à base de plantas e os alimentos que as pessoas consomem para o tratamento da hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia correspondem aos que surgem reconhecidos nos artigos científicos e ensaios clínicos, foi realizada uma pesquisa no sítio da internet da Google, com os seguintes tópicos: “como reduzir o colesterol”, “suplementos para o colesterol”, “fitoterapia para reduzir o colesterol” e “produtos naturais para o colesterol alto”, tendo-se encontrado inúmeros resultados em *websites* de saúde, de nutrição e dieta ou desporto, entre outros, e também em blogs pessoais.

Alguns dos resultados correspondiam aos indicados no ponto 3.1, sendo na maioria das vezes aconselhado o consumo de alho, de fibras alimentares, de óleos de peixe e de soja.

No entanto, em vários *websites* eram também mencionados muitos outros produtos à base de plantas ou alimentos, relativamente aos quais parece não existir qualquer evidência científica de que produzam redução dos níveis lipídicos plasmáticos.

Entre estes destacam-se: a beringela, a alcachofra, a cenoura, o azeite, o abacate, o sumo de uva, o limão, as nozes, a aveia, a linhaça, as bagas de goji, o psílio e as sementes de chia.

Podemos assim concluir que surgem nas pesquisas de internet, como aconselháveis para os fins em vista, produtos e suplementos que, na sua maioria, não correspondem aos que são recomendados e considerados eficazes com base em estudos científicos e evidência clínica.

Tal situação é particularmente preocupante quando sabemos que uma grande parte da população recorre atualmente a meios de pesquisa informática como forma de aconselhamento e aprendizagem, o que pode levar à obtenção de informações incorretas ou com pouca evidência científica, como é o caso dos produtos assinalados. A população pode pois automedicar-se incorretamente e sem aconselhamento médico ou farmacêutico, com potenciais consequências problemáticas em termos da falta de eficácia dos produtos consumidos e que, muitas vezes, envolvem até eventuais interações entre si ou com medicamentos.

5. Associação entre produtos naturais e medicamentos e possíveis interações

Ao longo de toda a história o homem tem utilizado as plantas devido às suas propriedades medicinais. Na sua maioria, os produtos naturais produzidos a partir das mesmas são uma mistura de vários constituintes e, conseqüentemente, de vários princípios ativos (SINGH *et al.*, 2005). No entanto, estes produtos não são absolutamente seguros contrariamente ao que grande parte da população acredita, podendo ter a sua administração com outras substâncias (medicamentos, suplementos alimentares ou outros produtos naturais) graves conseqüências (IZZO & ERNST, 2009). Na verdade, como apresentam na sua maioria diversos constituintes, o risco de ocorrência de interações com outras substâncias é até particularmente elevado. Também alguns alimentos considerados como seguros para consumo pela generalidade das pessoas, podem causar interações com medicamentos e alterar o efeito e características dos mesmos (VAQUERO *et al.*, 2010).

Uma interação farmacológica define-se como a alteração da farmacocinética ou farmacodinâmica de um medicamento, provocada pela administração concomitante de um medicamento,

suplemento alimentar, alimento ou qualquer outro produto natural. Pode, como consequência, ocorrer o aumento, diminuição ou anulação do efeito terapêutico do medicamento, a modificação do mesmo ou um incremento do risco de ocorrência de efeitos adversos e/ou tóxicos (VAQUERO *et al.*, 2010).

A maioria das interações resultam da inibição ou indução das enzimas do sistema do citocromo P450. Estas são as enzimas responsáveis pela metabolização no organismo da maioria dos medicamentos e de outras substâncias (BADYAL & DADHICH, 2001). Trata-se de família que engloba várias isoenzimas, entre as quais estão principalmente envolvidas nos processos de metabolização a CYP1A2, a CYP2C19, a CYP2C9, a CYP2D6, a CYP2E1 e a CYP3A4 (OGU *et al.*, 2000). Destas destaca-se ainda mais particularmente a CYP3A4, uma vez que 40 a 50% dos medicamentos de uso humano são por ela metabolizados. Deve, assim, ter-se especial atenção ao risco de interações entre substâncias que tenham como via de metabolização principal esta mesma enzima, pois há uma maior probabilidade de ocorrência de interações (BADYAL & DADHICH, 2001).

Atualmente, uma parte substancial da população toma concomitantemente medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) e produtos naturais. O uso deste tipo de produtos tem vindo a crescer nos últimos anos, sendo cada vez mais aconselhados na internet, em publicidade e até por profissionais de saúde ou trabalhadores em lojas de produtos naturais (IZZO & ERNST, 2009). Por esta razão, deverá aumentar também a preocupação dos profissionais de saúde em manter uma maior vigilância relativamente ao consumo destes produtos por pessoas medicadas.

5.1 Estatinas

Os inibidores da HMG-CoA redutase, ou estatinas, são o grupo terapêutico mais utilizado no tratamento de hipercolesterolemias e reduzem de forma eficaz o risco de ocorrência de eventos e doenças cardiovasculares. No entanto, como habitualmente são medicamentos de uso prolongado ou crónico, há um grande risco de ocorrência de interações (FRANCO *et al.*, 2013). A administração concomitante de alguns medicamentos, suplementos alimentares, alimentos ou outros produtos naturais com estatinas pode pois alterar a farmacocinética ou a farmacodinâmica do medicamento e aumentar a ocorrência de efeitos adversos ou tóxicos. (VAQUERO *et al.*, 2010)

Na verdade, a sinvastatina está associada a inúmeras interações medicamentosas, o que por vezes leva o doente a descontinuar a terapêutica. Também a atorvastatina e a loastatina são substratos desta enzima, pelo que há um elevado risco de aparecimento das mesmas interações com tais medicamentos (THOMPSON, 2007). A maioria destas interações está associada a um risco acrescido de ocorrência de miopatia e rabdomiólise, derivado de uma interferência no metabolismo da sinvastatina pelas enzimas do citocromo P450, nomeadamente da CYP3A4 (BUSHRA *et al.*, 2011). De facto, as concentrações de sinvastatina e de lovastatina podem aumentar 10 a 20 vezes quando administradas concomitantemente com inibidores da CYP3A4 (FRANCO *et al.*, 2013). Por sua vez a fluvastatina, sendo extensamente metabolizada pela CYP2C9, pode levar à ocorrência de interações com substâncias que interfiram na via de metabolização desta enzima. Já a metabolização da pravastatina pelo sistema do citocromo P450 é

pouco significativa, pelo que este medicamento apresenta poucas interações medicamentosas (THOMPSON, 2007).

O grupo farmacológico dos fibratos, por exemplo, é metabolizado pela CYP3A4, pelo que a sua combinação com estatinas, que têm a mesma via de metabolização, não é recomendada. A toma concomitante de estatinas e fibratos pode levar a que o risco de rabdomiólise aumente cerca de 5 vezes (FRANCO *et al.*, 2013).

Todavia, a associação de produtos naturais com medicamentos pode também ser benéfica e até recomendada. Este é o caso da terapia combinada de estatinas com suplementos de óleo de peixe. Esta resulta numa grande melhoria do perfil lipídico e no aumento da proteção cardiovascular, uma vez que estas substâncias exercem a sua ação através de mecanismos diferentes que se complementam, isto é, as estatinas atuam reduzindo os níveis de colesterol no organismo e o óleo de peixe diminuindo os níveis plasmáticos de triglicéridos. Este tipo de tratamento é bem tolerado, seguro e eficaz, sobretudo para casos de dislipidemias combinadas (NORDØY *et al.*, 1998) (VAQUERO *et al.*, 2010).

5.2. Alho (*Allium sativum*)

O alho é usado no tratamento não farmacológico de dislipidemias e na prevenção da aterosclerose (IZZO & ERNST, 2009). A atividade terapêutica do alho é atribuída aos compostos sulfurados. O alho tem muitos benefícios ao nível do sistema cardiovascular, uma vez que tem ação antihipertensora, antidislipidémica e ainda antitrombótica (DIAS & SALGUEIRO, 2009). No entanto, vários estudos demonstram potencial para a ocorrência de algumas interações através do consumo de suplementos de alho (COLALTO, 2010). Atua como inibidor seletivo da CYP2E1, não devendo a administração de suplementos alimentares de alho ser feita de forma concomitante com medicamentos ou outros suplementos que sejam substratos desta mesma enzima, uma vez que pode resultar no aumento dos níveis plasmáticos dos mesmos, alcançando por vezes níveis tóxicos (COLALTO, 2010) (IZZO & ERNST, 2009).

5.3. Fibras alimentares

Está provado que a inclusão de fibras alimentares na dieta resulta na diminuição dos níveis de colesterol (VAQUERO *et al.*, 2010), sendo muito usadas também para melhorar a função intestinal e reduzir os níveis glicémicos pós-prandiais (COLALTO, 2010). Porém, o seu consumo com medicamentos pode não ter o melhor resultado uma vez que pode condicionar uma menor absorção dos mesmos e, conseqüentemente, suscitar o aparecimento de níveis subterapêuticos e uma menor eficácia do tratamento farmacológico (COLALTO, 2010). Um exemplo disso é a administração concomitante de lovastatina com fibras como a pectina ou aveia, que provocam a redução da absorção intestinal do medicamento e, conseqüentemente, o efeito hipocolesterolémico do fármaco (COLALTO, 2010) (VAQUERO *et al.*, 2010) (BUSHRA, 2011).

5.4. Flavonóides

Os flavonóides pertencem a um grupo de constituintes das plantas, os polifenóis, conhecidos pelas suas propriedades terapêuticas e efeitos benéficos para a saúde. Na verdade, vários estudos

demonstram que a administração de suplementos alimentares ou extratos de plantas com flavonóides resulta na redução do aparecimento de aterosclerose e do risco cardiovascular.

No entanto, a toma conjunta de suplementos com flavonóides e de medicamentos poderá eventualmente levar à ocorrência de interações planta-medicamento, uma vez que, segundo alguns estudos, os flavonóides alteram a expressão e atividade das enzimas e dos transportadores envolvidos na metabolização de muitos medicamentos, nomeadamente da CYP3A4. Por exemplo, o uso concomitante de algumas estatinas com este tipo de suplementos pode aumentar a probabilidade de aparecimento de efeitos secundários relacionados com um aumento da toxicidade do medicamento, tal como rabdomiólise e miopatia, uma vez que os flavonóides podem ter uma ação inibitória da atividade da CYP3A4 (CERMAK *et al.*, 2009).

5.5. Fitosteróis

A administração de suplementos ou alimentos enriquecidos com fitosteróis enquanto o doente se encontra a fazer terapia medicamentosa com uma estatina (por exemplo a pravastatina ou a sinvastatina), leva a uma redução adicional dos níveis de colesterol LDL (THOMPSON, 2005) (GOLDBERG *et al.*, 2006), pois as estatinas agem ao nível da produção endógena de colesterol e os fitosteróis ao nível da absorção do colesterol (VAQUERO *et al.*, 2010) (GOLDBERG *et al.*, 2006).

Deste modo, podemos concluir que a associação destas substâncias com esta medicação é benéfica e tem um efeito sinérgico. Ou seja, os fitosteróis exercem uma ação significativa na redução do colesterol, sendo a sua associação com estatinas recomendada, pois o seu uso concomitante leva a uma redução ainda mais pronunciada dos níveis lipídicos (THOMPSON, 2005), mesmo quando a medicação é crónica (GOLDBERG *et al.*, 2006).

5.6. Arroz vermelho fermentado

O arroz vermelho fermentado contém na sua constituição uma família de substâncias denominadas monacolinas, que têm uma ação antilipidémica semelhante à das estatinas – a inibição da HMG-CoA (UNDERBAKKE & MCBRIDE, 2012). Por este motivo tal suplemento alimentar não deverá desde logo ser tomado por doentes medicados com estatinas, uma vez que estaria a ser efetuada a indução do mesmo mecanismo de ação por meio de duas substâncias diferentes. Tem ainda na sua constituição muitos outros compostos, alguns deles inibidores das isoenzimas da família do citocromo P450 – CYP1A3, CYP2C9 e CYP3A4 (FUNG *et al.*, 2012). Conclui-se assim que se o doente se encontrar a fazer terapêutica medicamentosa, necessita de um cuidado aconselhamento por parte de um profissional de saúde na toma deste suplemento.

6. Conclusão

Estando a hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia entre os problemas de saúde mais graves e mais comuns dos dias de hoje, um correto conhecimento e uso dos medicamentos antidislipídemicos, assume particular importância para o profissional de saúde e para o próprio doente. Foi através do seu uso de tais medicamentos que se conseguiu reduzir significativamente os eventos cardiovasculares e a mortalidade a estes associados.

No entanto, os doentes tomam por vezes produtos naturais que têm efeitos benéficos e redutores dos níveis de colesterol, mas que quando administrados concomitantemente com certos medicamentos podem ter efeito contrário. Deste modo, constitui responsabilidade do médico e do farmacêutico assegurarem-se que têm adequado conhecimento de todos os medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) e de outras substâncias que o doente toma (MNSRM, suplementos alimentares e outros produtos naturais). É também cada vez mais importante clarificar possíveis reações adversas que possam surgir com a administração simultânea dos mesmos.

O farmacêutico desempenha assim um papel fundamental na salvaguardar da saúde dos doentes e na promoção do uso racional de medicamentos e de outros produtos de saúde. Tem como obrigação alertar os doentes para o facto do consumo de suplementos alimentares poder envolver riscos, nomeadamente no contexto da administração conjunta de medicamentos com mecanismos farmacocinéticos e farmacodinâmicos idênticos.

Os profissionais de saúde devem pois estar bem informados sobre estes produtos e procurar que as informações de que dispõem sejam úteis, recentes e completas. Apenas desta forma se conseguirá identificar e prevenir o aparecimento de reações adversas com tal origem.

Diríamos pois, em conclusão, que as interações entre medicamentos e produtos naturais e a falta de conhecimento sobre elas, representa uma verdadeira ameaça à saúde humana. É assim essencial um maior acompanhamento e preocupação por parte de todos os profissionais de saúde relativamente a esta problemática e também um maior cuidado por parte dos próprios doentes. Por outro lado, é igualmente importante a identificação das associações de medicamentos e produtos naturais que podem ser benéficas, explorando-as e desenvolvendo-as, de forma a reduzir as doses terapêuticas (SINGH *et al.*, 2005).

Bibliografía

- ABUMWEIS, S.; MARINANGELI, C.; FROHLICH, J.; JONES, P. – *Implementing Phytosterols Into Medical Practice as a Cholesterol-Lowering Strategy: Overview of Efficacy, Effectiveness, and Safety*. Canadian Journal of Cardiology. Vol. 30 (2014), p. 1225-1232.
- BADYAL, D. K.; DADHICH, A. P. – *Cytochrome P450 and Drug Interactions*. Indian Journal of Pharmacology. Vol. 33 (2001), p. 248-259.
- BURKE, F. – *Red Yeast Rice for the Treatment of Dyslipidemia*. Current Atherosclerosis Reports. Vol. 17, n.º22 (2015), p. 1-6.
- BUSHRA, R.; ASLAM, N.; KHAN, A. – *Food-Drug Interactions*. Oman Medical Journal. Vol. 26, n.º2 (2011), p. 77-83.
- CAMPOS, M. G.; COSTA, M. L. - *Possible Risks in Caucasians by Consumption of Isoflavones Extracts Based*". In: EISSA, A. - *Structure and Function of Food Engineering*. InTech, 2012. ISBN 978-953-51-0695-1. p. 205-224.
- CANALIZO-MIRANDA, E., FAVELA-PÉREZ, E., SALAS-ANAYA, J., GÓMEZ-DÍAZ, R.; JARA-ESPINO, R.; TORRES-ARREOLA, L.; VINIEGRA-OSORIO, A. – *Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias*. Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social. Vol. 51, n.º6 (2013), p. 700-709.
- CENEDELLA, R. – *Hypocholesterolemic Drugs and Coronary Heart Disease*. In: SUN, B. - *Modern Pharmacology with Clinical Applications*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2004, ISBN: 0-7817-3762-1. p. 268-277.
- CERMAK, R.; WEIN, S.; WOLFFRAM, S.; LANGGUTH, P. – *Effects of the flavonol quercetin on the bioavailability of simvastatin in pigs*. European Journal of Pharmaceutical Sciences. Vol. 38 (2009), p. 519-524.
- COLALTO, C. – *Herbal interactions on absorption of drugs: Mechanism of action and clinical risk assessment*. Pharmacological Research. Vol. 62 (2010), p. 207-227.
- COSTA, J.; BORGES, M.; OLIVEIRA, E.; GOUVEIA, M.; CARNEIRO, A. - *Incidência e Prevenção da Hipercolesterolemia em Portugal: Uma Revisão Sistemática da Literatura. Parte I*. Revista Portuguesa de Cardiologia. Vol. 22, n.º4 (2003), p. 569-577.
- DIAS, M. G.; SALGUEIRO, L. – *Interações entre preparações à base de plantas medicinais e medicamentos*. Revista de Fitoterapia. Vol. 9, n.º11 (2009), p. 5-22.
- ESC/EAS - *Guidelines for the management of dyslipidaemias*. European Heart Journal. Vol. 32 (2011), p. 1769-1818.
- FRANCO, D.; HENAO, Y.; MONSALVE, M.; GUTIÉRREZ, F.; HINCAPIE, J.; AMARILES, P. – *Interacciones medicamentosas de agentes hipolipemiantes: Aproximación para establecer y valorar su relevancia clínica*. Revisión estructurada. Farmacia Hospitalaria. Vol. 37, n.º6 (2013), p. 539-557.
- FUNG, W.; SUBRAMANIAM, G.; LEE, J.; LOH, H.; LEUNG, P. – *Assessment of Extracts from Red Yeast Rice for Herb-Drug Interaction by in-vitro and in-vivo assays*. Scientific Reports. Vol. 2, n.º298 (2012), p. 1-6.
- GOLDBERG, A.; OSTLUND R.; BATEMAN, J.; SCHIMMOELLER, L.; MCPHERSON, T.; SPILBURG, C. – *Effect of Plant Stanol Tablets on Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering in Patients on Statin Drugs*. American Journal of Cardiology. Vol. 97 (2006), p. 376-379.

- IZZU, A.; ERNST, E. – *Interaction Between Herbal Medicines and Prescribed Drugs: An Update Systematic Review*. *Drugs*. Vol. 69, n.º 13 (2009), p. 1777-1798.
- MURILLO, F., GALLEGU, R. – *Protocolo terapéutico de las dislipidemias*. *Medicine* 2013, Vol. 11, n.º 32 (2013), p. 2429-2433.
- MURRAY, R.; GRANNER, D.; RODWELL, V. – *Harper Bioquímica Ilustrada*. 27ª Edição. São Paulo: The McGraw-Hill Companies, 2007. ISBN 978-85-7726-009-6.
- NORDØY, A., BØNAA, K.; NILSEN, R.; HANSEN, J.-B.; INGEBRETSEN, O. – *Effects of Simvastatin and omega-3 fatty acids on plasma lipoproteins and lipid peroxidation in patients with combined hyperlipidaemia*. *Journal of Internal Medicine*. Vol. 243 (1998), p. 163-170.
- OGU, C. C.; MAXA, J. L. – *Drug interactions due to cytochrome P450*. *Pharmacology Notes*. Vol. 13 (2000), p. 421-423.
- PHAN, B.; DAYSPRING, T.; TOTH, P. – *Ezetimibe therapy: mechanism of action and clinical update*. *Vascular Health and Risk Management*. Vol. 8 (2012), p. 415-427.
- PORTUGAL. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. *Prontuário Terapêutico*. 11ª Edição. Lisboa: INFARMED I.P., 2013. ISBN: 978-989-8369-11-6. 209-219.
- SINGH, I.; BHARATE S., BHUTANI, K. – *Interactions of herbs and food products with drugs – Grapefruit juice as an example*. *Natural Product Radiance*. Vol. 4, n.º 2 (2005), p. 107-112.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA – *IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia*. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. Vol. 88, n.º 1 (2007), p. 2-19.
- TALBERT, R. – *Safety Issues with Statin Therapy*. *Journal of the American Pharmacists Association*. Vol. 46, n.º 4 (2006), p. 479-490.
- TAKAHASHI, Y. – *Soy Protein and Fish Oil Independently Serum Lipid Concentrations but Interactively Reduce Hepatic Enzymatic Activity and Gene Expression Involved in Fatty Acid Synthesis in Rats*. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*. Vol. 57 (2011), p. 56-64.
- THOMPSON, A. – *Switching statins: potential drug interactions with simvastatin*. *Prescriber* (2007), p. 34-41.
- THOMPSON, G. - *Additive Effects of Plant Sterol and Stanol Esters to Statin Therapy*. *American Journal of Cardiology*. Vol. 96 (2005), p. 37-39.
- THOT, P. – *Drug Treatment of Hyperlipidaemia: A Guide to the Rational Use of Lipid-Lowering Drugs*. *Drugs*. Vol. 70, n.º 11 (2010), p. 1363-1379.
- UNDERBAKKE, G., MCBRIDE, P. - *Dyslipidemias*. In: RAKEL, D. - *Integrative Medicine*. Philadelphia: Elsevier, 2012. ISBN 978-1-4377-1793-8. p. 376-390.
- VAQUERO, M. P.; MUNIZ, F. J.; REDONDO, S. J.; OLIVÁN, P. P.; HIGUERAS, F. J.; BASTIDA, S. – *Major diet-drug interactions affecting the kinetic characteristics and hypolipidaemic properties of statins*. *Nutrición Hospitalaria*. Vol. 25 (2010), p. 193-206.
- YANG, Y.; CHAN, S.; HU, M.; WALDEN R.; TOMLINSON, B. – *Effects of Some Common Food Constituents on Cardiovascular Disease*. *International Scholarly Research Network Cardiology*. (2011), p. 1-16.
- YOUNG, I.; LOUGHREY, B. - *Lipid-Lowering Therapy*. In: LIP, G., HALL, J. - *Comprehensive Hypertension*, Philadelphia: Elsevier, 2007. ISBN 978-0-323-03961-1. p. 1087-1099.