



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**TERAPÊUTICAS ALTERNATIVAS PARA REDUÇÃO DO
COLESTEROL COMO FATOR DE RISCO CARDIOVASCULAR**

Trabalho submetido por
Ana Sofia Carrera Bastos
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Prof.^a Doutora Maria Deolinda F Santos Auxtero

Fevereiro de 2016

Agradecimentos

Em primeiro lugar gostaria de agradecer aos meus pais, pois sem eles não teria sido possível realizar este sonho. Foi graças a todo o vosso apoio dado ao longo destes anos que me foi possível concluir mais uma etapa da minha vida académica. Nestes últimos dois anos, sem a vossa ajuda, não teria conseguido pois foi fundamental para mim saber que o meu bebé estaria sempre bem.

Ao meu marido, Luís, pela paciência, incentivo e apoio mesmo nos momentos mais difíceis. Obrigada por teres sempre acreditado em mim e no meu valor.

Ao meu filho, Duarte, pois por ti vale a pena o meu esforço, dedicação e sacrifício.

Aos meus irmãos e cunhadas, Pedro e Carla e João e Joana, dando especial destaque ao meu irmão Pedro por ter sido um apoio enorme e pelos conhecimentos transmitidos, tanto durante o curso como na elaboração desta monografia. Contigo continuo a aprender o que é querer saber mais e lutar para fazer sempre melhor.

À minha orientadora, Prof^a Doutora Deolinda Auxtero, por toda a amizade, confiança, apoio, disponibilidade, conhecimentos transmitidos e orientação que demonstrou para comigo. Obrigada pela oportunidade de ter podido colaborar diretamente consigo e de ter aprendido muito mais acerca de farmacocinética. Falta ainda agradecer a paciência que teve nesta fase final.

À Doutora Dulce Laúdo pelo apoio, disponibilidade e conhecimentos transmitidos ao longo, principalmente, deste último ano.

Ao Instituto Superior de Ciências de Saúde Egas Moniz e a todos os professores pelos ensinamentos.

Ao meu colega e amigo Filipe Botas por toda a amizade, apoio e confiança. A teu lado foi muito mais fácil percorrer e completar este percurso.

Por fim, quero deixar o meu agradecimento à minha querida amiga e colega Mariana Esteveira, que caminhou ao meu lado ao longo dos nossos dois cursos superiores. Sem o teu incentivo não sei se neste momento estaria a concluir esta etapa. Obrigada pela amizade, apoio, incentivo e compreensão constantes.

Resumo

As Doenças Cardiovasculares (DCV) representam a maior causa de morte no mundo, incluindo Portugal. Incluem diversas patologias, sendo uma das principais causas a aterosclerose, um processo patológico que possui, entre outros, a hipercolesterolemia como fator de risco. Apesar do facto de alterações da dieta e do estilo de vida poderem reduzir de forma significativa o risco destas patologias, a prevalência e incidência das mesmas continuam a ser elevadas. Como tal, o tratamento é uma estratégia fundamental e, quanto mais abordagens terapêuticas houver, maior a probabilidade de controlarmos uma camada mais alargada da população, onde se incluem os indivíduos com comportamentos de risco e os pacientes com DCV. Nesse sentido, existe uma procura crescente de terapias alternativas às farmacológicas, uma vez que estas últimas são, na sua maioria, pertencentes à classe de fármacos estatinas, que podem produzir efeitos adversos significativos. O destaque das terapêuticas alternativas vai para os suplementos alimentares (SA), que aparentemente são mais bem tolerados que os fármacos, atuam por vários mecanismos e alguns apresentam resultados promissores. São, portanto, uma alternativa válida a explorar, existindo já vários estudos acerca do seu papel nas DCV. No entanto, nem todos apresentam resultados conclusivos e dos que o fazem, apenas os esteróis e estanois vegetais, a levedura do arroz vermelho, as fibras solúveis e os ácidos gordos ómega-3 apresentam evidência científica de qualidade elevada. Ainda assim, é necessário que se façam mais ensaios clínicos para se entender melhor o papel destes SA na prevenção e tratamento destas patologias, com vista à definição das doses terapêuticas, margens de segurança, efeitos adversos e eventuais interações com medicamentos.

O objetivo desta monografia é rever os vários mecanismos fisiopatológicos envolvidos nas DCV e analisar a evidência científica para o uso de SA na prevenção e tratamento das mesmas, com destaque para o seu papel na hipercolesterolemia.

Palavras-chave: doenças cardiovasculares, risco cardiovascular, hipercolesterolemia, suplementos alimentares

Abstract

Cardiovascular Disease (CVD) represents the leading cause of death in the world, including Portugal. CVD includes a diverse group of diseases, which have atherosclerosis as its main underlying pathophysiological mechanism. Notwithstanding the fact that lifestyle and dietary changes can significantly reduce the risk of these diseases, its prevalence and incidence rates are still high. As so, treatment remains an important focus. Since one of the main risk factors for atherosclerosis is dyslipidemia, especially hypercholesterolemia, the most frequent treatment strategy is a class of drugs called statins. Because these and other drugs commonly used in CVD patients can induce various adverse effects, there is an increased interest in safer alternative therapies, such as dietary supplements (DS). DS are frequently perceived by the public as being safer and are apparently better tolerated than drugs. Moreover, they affect multiple pathways involved in atherosclerosis. Nevertheless, only a few DS have moderate to high quality evidence from randomized controlled trials, namely plant sterols and stanols, red yeast rice, some soluble fibers and long-chain omega-3 fatty acids. And there is still much to learn about effective dosages, safety limits, adverse effects and drug interactions.

Therefore the purpose of this monography is to review the various pathophysiological mechanisms underlying CVD, especially hypercholesterolemia, and to analyze the evidence for or against the use of specific DS for CVD risk reduction and treatment.

Keywords: cardiovascular diseases, atherosclerosis, dietary supplements, hypercholesterolemia

Índice geral

Agradecimentos	2
Resumo	3
Abstract.....	4
Índice geral	5
Índice de figuras	6
Índice de tabelas	7
Lista de abreviaturas.....	8
1. Introdução	9
2. Colesterol.....	11
2.1. Bioquímica do colesterol.....	11
2.2. Metabolismo das lipoproteínas.....	15
2.3. Dislipidemias.....	30
3. Risco Cardiovascular.....	32
3.1. Fatores de RCV	32
3.2. Avaliação do RCV.....	33
3.3 Dislipidemias como fator de RCV	34
4. Tratamento farmacológico das dislipidemias.....	41
5. Terapêuticas alternativas para redução do colesterol como fator de RCV.....	44
5.1 Enquadramento legal dos SA	44
5.2 Redução dos níveis de colesterol LDL.....	46
5.3 Aumento dos níveis de HDL funcionante	61
5.4 Prevenção e tratamento da aterosclerose.....	66
5.5 Formas de apresentação dos SA	76
6. Conclusão	76
7. Bibliografia.....	79

Índice de figuras

Figura 1 - Distribuição das principais causas de morte no mundo.....	9
Figura 2 – Estrutura do colesterol.....	11
Figura 3 - Síntese de colesterol.....	12
Figura 4 - Regulação do conteúdo celular de colesterol.....	13
Figura 5- Componentes estruturais de uma lipoproteína.....	15
Figura 6 - Metabolismo dos quilomicras.....	21
Figura 7 - Metabolismo endógeno das lipoproteínas VLDL e LDL.....	23
Figura 8 – Formação das partículas de LDL pequenas e densas.....	25
Figura 9 - Metabolismo das HDL.....	28
Figura 10 - Papel protetor da PON-1 na aterosclerose.....	29
Figura 11 - Principais fatores de risco causadores de morte.....	33
Figura 12 – Tabela SCORE Europeu de baixo risco – RCV a 10 anos de DCV fatal em populações de países europeus de baixo risco de DCV (Portugal) por sexo, idade igual ou superior a 40 anos, pressão arterial sistólica, colesterol total e estado de tabagismo.....	34
Figura 13 - Mapa mundial representando a prevalência de hipercolesterolemia (colesterol total \geq 5 mmol/L ou 190 mg/dL ou sob medicação) em homens com idade superior a 25 anos.....	35
Figura 14 - Mapa mundial representando a prevalência de hipercolesterolemia (colesterol total \geq 5 mmol/L ou 190 mg/dL ou sob medicação) em mulheres com idade superior a 25 anos.....	35
Figura 15 - Fases da aterosclerose.....	40
Figura 16 – Consumo de antilipidêmicos em Portugal de 2000 a 2013.....	43
Figura 17 – Transportadores envolvidos na absorção e re-exportação do colesterol e esteróis e estanois das plantas.....	49
Figura 18 - Estrutura básica dos flavonóides (I), naringina (II) e naringenina (III).....	52
Figura 19 - Estrutura de um segmento de glucomanano com unidades repetidas de glucose e manose.....	58
Figura 20 - Mecanismos propostos do licopeno no metabolismo das lipoproteínas HDL.....	62
Figura 21 - Mecanismo da quercetina descrevendo o aumento da expressão da ABCA1.....	64
Figura 22 - Estrutura química do licopeno.....	71

Índice de tabelas

Tabela 1- Características principais das maiores classes de lipoproteínas.....	16
Tabela 2 – Valores recomendados de colesterol total, LDL, HDL e triglicéridos..	31
Tabela 3 - Resumo das classes de fármacos antidislipidémicos.....	41
Tabela 4 - SA comercializados em Portugal.	76

Lista de abreviaturas

ACAT: acil-CoA colesterol aciltransferase

ALA: ácido alfa-linolénico

Apo: apolipoproteínas

AVC: acidente vascular cerebral

CoA: coenzima A

CT: colesterol total

CV: cardiovascular

DHA: ácido docosahexanóico

DCV: Doenças cardiovasculares

EM: enfarte do miocárdio

EPA: ácido eicosapentanóico

FXR: recetor farnesóide

HDL: lipoproteínas de elevada densidade

HMG: 3-hidroxi-3-metil-glutaril

ICAM-1: molécula de adesão intercelular nas células endoteliais

LCAT: lecitina colesterol acil transferase

LDL: lipoproteínas de baixa densidade

LXR: recetor hepático X

LPL: lipoproteína lipase

MCP-1: proteína quimiotática de monócitos-1

NO: óxido nítrico

eNOs: enzima óxido nítrico sintase

PAH-AH: fator ativador das plaquetas acetilhidrolase

PON: paraoxonase

PPAR: recetor ativado por proliferadores de peroxissomas

SCAP: proteína ativadora da clivagem do SREBP2

RCV: risco cardiovascular

RXR: recetor retinóide X

SRE: elemento regulador de esteróis

SREBP2: proteína de ligação ao elemento regulador de esteróis tipo 2

VCAM-1: molécula de adesão celular vascular

VLDL: lipoproteínas de muito baixa densidade

1. Introdução

As Doenças Cardiovasculares (DCV) incluem diversas patologias do sistema circulatório, nomeadamente doença cardíaca coronária (enfarte do miocárdio [EM]), doença cerebrovascular (acidente vascular cerebral [AVC]), doença arterial periférica, doença reumática cardíaca, doença cardíaca congénita, insuficiência cardíaca e hipertensão arterial. (Van Horn et al., 2008) (Stone, 2013) O EM e AVC são geralmente eventos agudos e são causados por um bloqueio do fluxo sanguíneo, impedindo que este chegue ao miocárdio ou sistema nervoso central, respetivamente. A principal causa é a aterosclerose, um processo patológico no qual uma pré-disposição genética individual e vários fatores de risco, como a hipercolesterolemia, obesidade, hipertensão, diabetes e tabagismo, convergem. (Bibiloni, Salas, Pons, & Tur, 2014) (World Health Organization, 2015) (Torres, Guevara-Cruz, Velázquez-Villegas, & Tovar, 2015) (Steptoe & Kivimäki, 2013) (Carlsson et al., 2013) (Brostow, Hirsch, Collins, & Kurzer, 2012) (Ilaria Zanotti, 2014)

As DCV são a maior causa de morte no mundo, incluindo Portugal. (Bibiloni, Salas, Pons, & Tur, 2014) (World Health Organization, 2011) (Cahill, Bertoia, Aroner, Mukamal, & Jensen, 2015) (Jankovic et al., 2015) (DGS,2014) Estima-se que em 2011, mundialmente, 17,5 milhões de indivíduos morreram de DCV, representando 31% do total de mortes (**Figura 1**) (World Health Organization, 2015) Destas mortes, 7,4 milhões foram devidas ao EM e 6,7 milhões ao AVC. (World Health Organization, 2015) A projeção para 2030 é que o número de mortes mundiais causadas por DCV seja superior a 23,6 milhões de indivíduos. (Johnston, Moreno, & Foreyt, 2014)

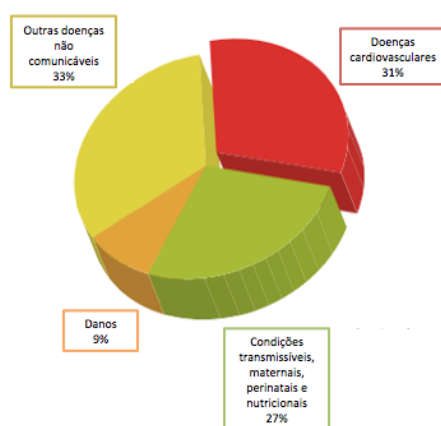


Figura 1 - Distribuição das principais causas de morte no mundo. Adaptado de (World Health Organization, 2011)

A maioria das DCV pode ser prevenida através da mudança de comportamentos de risco, como tabagismo, dieta inadequada, sedentarismo e alcoolismo. (Menotti, Puddu, Maiani, & Catasta, 2015) (Konidari et al., 2014) (Luisi et al., 2015) (Chiuve et al., 2014) (Bock, Diehl, Schneider, Diehm, & Litaker, 2012) (Del Gobbo et al., 2015) Assim, e tendo em conta que a prevenção das DCV é uma das políticas de saúde pública mais importantes, quanto mais abordagens terapêuticas houver, maior a probabilidade dos indivíduos com os comportamentos de risco referidos poderem vir a alterá-los (Konidari et al., 2014) (Bock et al., 2012), sendo que estes levam a alterações metabólicas e fisiológicas, nomeadamente, hipertensão arterial, hiperglicémia, dislipidemia, excesso de peso e obesidade. Estes parâmetros podem ser avaliados em instituições primárias de saúde e indicam um risco aumentado dos indivíduos virem a ter EM, AVC, insuficiência cardíaca ou outras patologias cardiovasculares (CV). (World Health Organization, 2015) (Bock et al., 2012)

As dislipidemias são um dos principais fatores de risco cardiovascular (RCV) modificáveis (Savolainen, Kautiainen, Niskanen, & Mäntyselkä, 2015), sendo que o objetivo desta monografia é avaliar as terapêuticas alternativas à terapêutica farmacológica das dislipidemias, nomeadamente os suplementos alimentares (SA). Uma vez que os mecanismos de ação dos mesmos são vastos e complexos, proceder-se-á, previamente, a uma descrição detalhada do metabolismo das lipoproteínas e de que modo estas influenciam o RCV.

Refira-se que, apesar de no âmbito desta monografia apenas serem incluídos os SA, as modificações do estilo de vida dos indivíduos (alimentação saudável, prática de exercício físico, cessação tabágica, entre outras) são um ponto crucial na promoção de saúde e da redução do RCV e devem ser efetuadas antes ou em associação com as terapias farmacológicas ou alternativas para redução dos níveis de colesterol. (Stone, 2013)

2. Colesterol

2.1. Bioquímica do colesterol

O colesterol é o principal esteróide em humanos. A sua estrutura consiste em quatro anéis ligados entre si, três com seis carbonos e um com cinco carbonos, conforme se pode observar na **Figura 2**. (Rosenthal & Glew, 2011)

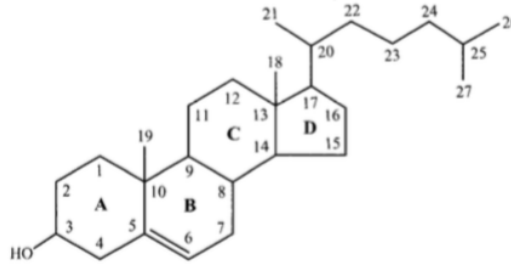


Figura 2 – Estrutura do colesterol. (Rosenthal & Glew, 2011)

O colesterol pode ser de fonte dietética ou sintetizado de novo no organismo. (Frayn, 2009)

2.1.1 Síntese de colesterol

A síntese de colesterol pode ocorrer, virtualmente, em todas as células do organismo, exceto nos eritrócitos, mas no adulto ocorre essencialmente no fígado, intestino, córtex adrenal, cérebro e tecidos reprodutivos, como ovários, testículos e placenta. (Rosenthal & Glew, 2011) A síntese ocorre no interior das células, no citoplasma e retículo endoplasmático. (Rosenthal & Glew, 2011)

O colesterol é sintetizado a partir do seu precursor acetil-Coenzima A (CoA), através de uma via complexa com 25 passos enzimáticos (**Figura 3**). (Ilaria Zanotti, 2014)

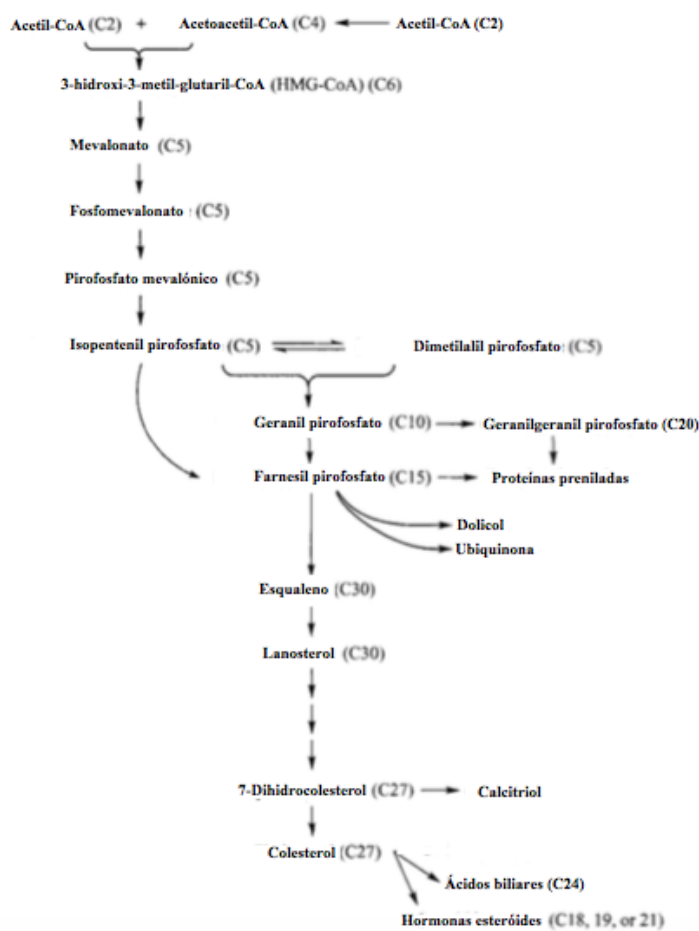


Figura 3 - Síntese de colesterol. Adaptado de (Rosenthal & Glew, 2011)

A enzima limitante na síntese de colesterol é a enzima 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA (HMG-CoA) redutase, que catalisa a reação de conversão do HMG-CoA em mevalonato. Ao inibir a ação desta enzima, reduz-se a síntese de colesterol. (van der Wulp, Verkade, & Groen, 2013) A enzima esqualeno monoxigenase, que catalisa a reação que leva à formação do esqualeno, tem sido sugerida como sendo um segundo passo limitante na síntese do colesterol, a seguir à HMG-CoA redutase. (van der Wulp et al., 2013)

O conteúdo celular em colesterol é controlado pelo sistema SCAP-SREBP2 (proteína ativadora da clivagem [SCAP] da proteína de ligação ao elemento regulador de esteróis tipo 2 [SREBP2]), representado na **Figura 4**. Este regula a expressão génica, inibindo a síntese de mais recetores de LDL e das enzimas que participam na síntese de colesterol, incluindo a HMG-CoA redutase, quando o conteúdo é elevado, e estimulando-a quando o conteúdo é baixo. (Frayn, 2009) (Trapani, Segatto, Incerpi, & Pallottini, 2011)

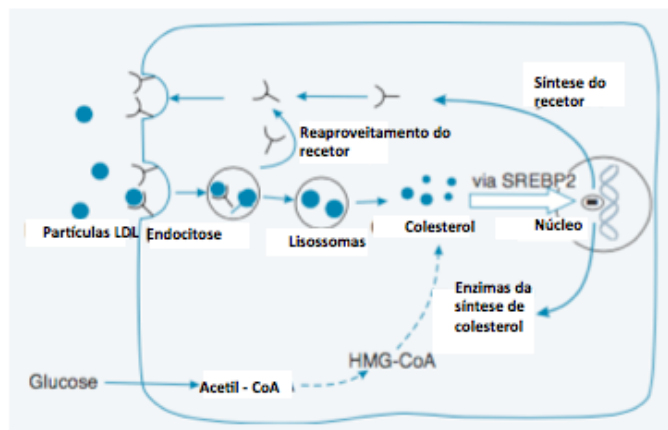


Figura 4 - Regulação do conteúdo celular de colesterol. Adaptado de (Frayn, 2009)

Quando o conteúdo celular em colesterol é elevado, o SREBP2 está localizado no retículo endoplasmático num complexo SCAP-SREBP2. Quando o conteúdo de colesterol é baixo, o complexo vai para o aparelho de Golgi, onde é clivado, libertando parte da proteína da membrana. O SREBP2 entra no núcleo, liga-se ao elemento responsivo a esteróis (SRE) na região promotora de vários genes envolvidos na síntese de colesterol e ativa a sua transcrição. (van der Wulp et al., 2013) (Trapani et al., 2011)

2.1.2 Funções do colesterol

O colesterol tem diversas funções no organismo humano, nomeadamente, componente estrutural das membranas celulares, produção dos ácidos e sais biliares e precursor das hormonas esteróides. (Rosenthal & Glew, 2011)

2.1.2.1 Componente estrutural das membranas celulares

O colesterol é um componente essencial das membranas das células dos mamíferos. Está também presente em pequenas quantidades na membrana exterior das mitocôndrias. Encontra-se em quantidades maiores nas estruturas de mielina no sistema nervoso central, sendo que, 25% do colesterol total no organismo se encontra no cérebro. Nas membranas celulares encontra-se maioritariamente sob a forma livre. (Frayn, 2009) (van der Wulp et al., 2013)

2.1.2.2 Produção dos ácidos e sais biliares

Os sais e ácidos biliares são derivados do colesterol e são sintetizados no fígado. São moléculas anfipáticas, com uma estrutura em anel predominantemente apolar, mas com

um grupo ácido altamente polar (especialmente na forma conjugada). (Rosenthal & Glew, 2011) (Ferrebee & Dawson, 2015) (Porez, Prawitt, Gross, & Staels, 2012)

O primeiro passo na síntese de ácidos biliares a partir do colesterol é a hidroxilação do carbono 7, pela enzima colesterol 7- α -hidroxilase. Esta enzima é um membro da família de proteínas heme, conhecidas, de um modo genérico, por citocromo P-450, mais especificamente a CYP7A1. (Frayn, 2009) (Porez et al., 2012) A expressão da CYP7A1 é controlada primariamente pelos níveis relativos de colesterol e de ácidos biliares no hepatócito, através de dois recetores/fatores de transcrição. Estes são o LXR (recetor hepático X), que responde aos níveis dos derivados de colesterol oxisteróis e ativa a expressão da CYP7A1, e o FXR (recetor farnesóide), que responde aos níveis de ácidos biliares e inibe a expressão da CYP7A1. (Frayn, 2009) (Ferrebee & Dawson, 2015) (Porez et al., 2012)

A este passo de hidroxilação do carbono 7 seguem-se mais 14 passos, formando o ácido biliar, que poderá ser conjugado com glicina ou taurina. (Rosenthal & Glew, 2011)

Os sais biliares são secretados do fígado para a vesícula biliar e desta para o duodeno, onde exercem a sua função. (Rosenthal & Glew, 2011)

Os ácidos biliares não são absorvidos no intestino com os conteúdos das micelas mistas. Em vez disso, são absorvidos pela parte terminal do íleon, através de um processo que requer energia. Entram na veia porta e são reutilizados no fígado (circulação enterohepática). (van der Wulp et al., 2013) (Ferrebee & Dawson, 2015) Os ácidos biliares ao retornarem ao fígado inibem, através da ação do LXR, a conversão de mais colesterol em ácidos biliares. Se a reabsorção dos ácidos biliares for interrompida, eles são excretados, através de modificações por bactérias do cólon, nas fezes. A consequência é que a expressão da CYP7A1 aumenta e mais colesterol é convertido, no fígado, em ácidos biliares, diminuindo o *pool* de colesterol no organismo. (Rosenthal & Glew, 2011) (Ferrebee & Dawson, 2015) (Porez et al., 2012)

2.1.2.3 Produção das hormonas esteróides

No córtex adrenal e nas gónadas produzem-se hormonas esteróides a partir do colesterol, nomeadamente, pregnenolona, progesterona, cortisol, aldosterona, androgénios (dehidroepiandrosterona, androstenediona e testosterona), estrogénios (estradiol e estrona). (Rosenthal & Glew, 2011)

O colesterol utilizado no córtex adrenal e gónadas para produção das hormonas esteróides é, na sua maioria, derivado das lipoproteínas de baixa densidade (LDL), mas também pode ser sintetizado de novo. (Rosenthal & Glew, 2011)

2.2. Metabolismo das lipoproteínas

Os triglicéridos são compostos hidrofóbicos e constituem o maior depósito de energia no organismo. Outras moléculas hidrofóbicas têm um papel importante na função celular, especialmente o colesterol e os seus ésteres. (Frayn, 2009) (Rosenthal & Glew, 2011) (Lucero et al., 2014)

Os ácidos gordos não esterificados são transportados no plasma ligados à albumina. O transporte dos triglicéridos e colesterol é feito através de estruturas macromoleculares especializadas, designadas por lipoproteínas. (Yuan Li et al., 2014) (Miller et al., 2011) (Lucero et al., 2014) Algumas vitaminas lipossolúveis também são transportadas pelas lipoproteínas, particularmente a vitamina E. (Frayn, 2009) (Rosenthal & Glew, 2011)

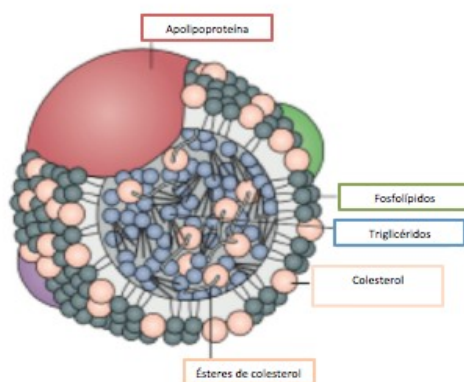


Figura 5- Componentes estruturais de uma lipoproteína. Adaptado de (Ridker, 2014)

As lipoproteínas têm um interior lipídico altamente hidrofóbico (*core*), composto por triglicéridos e ésteres de colesterol, e uma superfície exterior relativamente hidrofílica, com fosfolípidos e colesterol livre, como evidenciado na **Figura 5**. (Miller et al., 2011)

Os fosfolípidos, moléculas anfipáticas, e o colesterol estabilizam a partícula no ambiente aquoso do plasma, mantendo a cabeça hidrofílica voltada para fora e as caudas hidrofóbicas para dentro da partícula. (Frayn, 2009)

Cada partícula de lipoproteína tem associada a si uma ou mais proteínas, designadas por apolipoproteínas (apo). (Miller et al., 2011) Estas proteínas possuem domínios hidrofóbicos, que ficam ancorados ao *core* da partícula, enquanto que os domínios hidrofílicos ficam expostos à superfície, participando também na estabilização da

partícula no ambiente aquoso do plasma. (Yuan Li et al., 2014) (Miller et al., 2011) Desempenham também um papel fundamental na regulação dos lípidos plasmáticos e no transporte das lipoproteínas. (Miller et al., 2011)

As lipoproteínas consistem num grupo heterogêneo de partículas com diferentes composições proteicas e lipídicas e com tamanhos diferentes, conforme se apresenta na Tabela 1. (Miller et al., 2011) (Ridker, 2014) (Frayn, 2009)

Tabela 1- Características principais das maiores classes de lipoproteínas. Adaptado de (Frayn, 2009)

Fração	Densidade (g/mL)	Diâmetro (nm)	Principais lípidos	Principais proteínas
Quilomicra	< 0,950	80 – 1000	Triglicéridos da dieta	B48, AI, AIV, C, E
Lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL)	0,950 – 1,006	30 – 80	Triglicéridos endógenos (do fígado)	B100, C, E
Lipoproteínas de baixa densidade (LDL)	1,019 – 1,063	20 – 25	Colesterol e ésteres de colesterol	B100
Lipoproteínas de elevada densidade (HDL)	1,063 – 1,210	9 – 15	Ésteres de colesterol e fosfolípidos	AI, AII, C, E

As quilomicra e as VLDL são relativamente ricas em triglicéridos e a principal função de ambas é distribuir triglicéridos nos tecidos. As partículas mais pequenas são as LDL e as HDL e estas estão envolvidas no transporte de colesterol de e para as células. (Ridker, 2014) (M. Miller et al., 2011)

2.2.1 Principais apolipoproteínas envolvidas no metabolismo das lipoproteínas

As principais apolipoproteínas encontradas são as AI, AII, AIV, B (48 e 100), CI, CII, CIII, D e E. Podem existir sobre a forma livre de lípidos no plasma ou associadas às lipoproteínas e podem trocar entre os vários tipos de lipoproteínas. (Frayn, 2009)

2.2.1.1 Apolipoproteínas AI, AII, AIV

Das apo A conhecidas, destaca-se a apo AI, que é produzida nas células do intestino delgado e no fígado, tendo duas funções principais no metabolismo das lipoproteínas: 1) ativa a enzima lecitina colesterol acil transferase (LCAT), enzima presente na HDL, que permite a esterificação do colesterol da mesma; 2) tem um papel importante na interação com as membranas celulares e na recolha de colesterol das células, devido às suas propriedades anfipáticas que permitem que se ligue a várias classes de lípidos, incluindo fosfolípidos e colesterol. (Yuan Li et al., 2014) (T. Wu, Fu, Yang, Zhang, & Han, 2009) (Miller et al., 2011)

2.2.1.2 Apolipoproteína B

É uma grande proteína encontrada nas quilomicras, VLDL e LDL. (Miller et al., 2011) (Sundaram & Yao, 2010) Existem duas isoformas, a B48 e a B100. A apo B48 representa 48% da molécula a apo B100. São produzidas pelo mesmo gene. (Miller et al., 2011) (Wu et al., 2009) (Sundaram & Yao, 2010)

A apo B48 é produzida nas células do intestino e incorporada nas quilomicras, enquanto que a apo B100 é produzida no fígado e incorporada nas VLDL. Uma vez que as LDL são produzidas na sua maioria por VLDL, as partículas LDL também contêm apo B100. (Miller et al., 2011) (Wu et al., 2009)

Só há uma molécula de apolipoproteína B (B100 ou B48) por partícula, envolvendo-se à volta da partícula e funcionando como um recetor de ligandos. (Yuan Li et al., 2014) (Miller et al., 2011) (Yao, Zhang, & Ji, 2014)

2.2.1.3 Apolipoproteínas CI, CII e CIII

A apo CII é a mais bem estudada, sendo composta por 78 aminoácidos e produzida no fígado. É um ativador essencial da enzima lipoproteína lipase (LPL). (Yuan Li et al., 2014) A LPL é sintetizada pelas células do parênquima de diversos tecidos, particularmente o tecido adiposo, músculo esquelético e cardíaco. Também é expressa noutras células e tecidos, como macrófagos, sistema nervoso, fígado, rins, adrenais, pâncreas e pulmões. Liga-se às cadeias de glucosaminoglicanos de carga negativa presentes na superfície das células do parênquima, como por exemplo, o heparano sulfato. Para a LPL atuar nas partículas de lipoproteínas ricas em triglicéridos, como quilomicra e VLDL, é necessário que seja translocada para o lúmen vascular, onde se liga às cadeias de glucosaminoglicanos de carga negativa presentes na superfície das

células endoteliais, onde hidrolisa os triglicéridos presentes nas partículas de lipoproteínas, libertando ácidos gordos livres e glicerol, para serem utilizados nos tecidos. (Yuan Li et al., 2014) (Miller et al., 2011) Os ácidos gordos livres conseguem entrar no tecido para sofrerem esterificação (e posterior armazenamento, especialmente no tecido adiposo) ou oxidação (no músculo ou coração). Para exercer a sua função é essencial que as partículas de lipoproteínas contenham a apo CII. (Yuan Li et al., 2014) (Miller et al., 2011)

A apo CIII é um componente importante das lipoproteínas ricas em triglicéridos e inibe a eliminação plasmática das mesmas e inibe também a atividade da LPL. (Yuan Li et al., 2014) Inibe ainda a ligação das partículas de lipoproteínas aos seus recetores, mascarando a apo E. (Miller et al., 2011)

2.2.1.4 Apolipoproteína E

A apo E é uma proteína constituída por 299 aminoácidos e tem três variantes genéticas comuns (E2, E3 e E4). Cada indivíduo possui dois alelos, como por exemplo, E2/E3. Funciona como um ligando de recetores. (Yuan Li et al., 2014) Está associada às partículas de lipoproteínas ricas em triglicéridos, quilomicra e VLDL, mas também às partículas HDL. É sintetizada em diversos tecidos, mas o principal é o fígado. (Frayn, 2009)

2.2.2 Metabolismo das quilomicras

O metabolismo das quilomicras é também designado por via exógena do metabolismo das lipoproteínas, uma vez que nesta via transportam-se lípidos provenientes do exterior, isto é, lípidos provenientes da dieta. (Miller et al., 2011) (Yao et al., 2014)

A maioria dos lípidos da dieta são triglicéridos contendo três cadeias longas de ácidos gordos (normalmente entre 16 e 20 carbonos) esterificados com o glicerol. Os produtos animais também possuem colesterol livre e colesterol esterificado. (Rosenthal & Glew, 2011)

A digestão e absorção de gordura depende da emulsificação dos triglicéridos (processo no qual as gotas lipídicas grandes se dispersam em gotas mais pequenas, permitindo a ação das enzimas hidrolíticas) e da formação de micelas. Os principais agentes emulsificantes são os sais e ácidos biliares, moléculas anfipáticas secretadas na biliar. (Frayn, 2009) (Rosenthal & Glew, 2011)

Gradualmente, são formados grupos de moléculas mais pequenas, designados por micelas mistas, por conterem ácidos biliares e outras moléculas, particularmente ácidos gordos e monoacilgliceróis. Estas micelas são muito pequenas, com diâmetro compreendido entre 4 e 6 nm. Conseguem mover-se rapidamente pelo conteúdo intestinal aquoso, levando os produtos da hidrólise dos triglicéridos, ácidos gordos e monoacilgliceróis, até à superfície dos enterócitos, de modo a serem absorvidos. (Rosenthal & Glew, 2011) (Murray, Bender, Botham & Kennelly., 2012)

Uma vez dentro do enterócito, os ácidos gordos e os monoacilgliceróis são re-esterificados para formarem novas moléculas de triglicéridos, que são colocadas nas quilomicras. (Frayn, 2009) (Rosenthal & Glew, 2011) (Miller et al., 2011)

Nem todos os ácidos gordos são re-esterificados para formarem triglicéridos. Os que têm cadeia mais curta, abaixo de 12 a 14 carbonos, não são bons substratos para esterificação, por não possuírem o local necessário para a ação da acil-CoA sintase. Entram diretamente no capilar plasmático sob a forma de ácidos gordos não esterificados ou livres. (Frayn, 2009) (Sundaram & Yao, 2010)

No entanto, a maior parte dos ácidos gordos da dieta são de cadeia longa (mais de 16 carbonos) e entram na corrente sanguínea sob a forma de triglicéridos, incorporados nas quilomicras. (Miller et al., 2011)

As outras formas de lípidos da dieta, como os fosfolípidos e ésteres de colesterol, após sofrerem hidrólise, originam ácidos gordos, monoacilgliceróis e colesterol livre, que são incorporados nas micelas mistas. (Frayn, 2009)

Aproximadamente metade do colesterol proveniente da dieta incorporado nas micelas mistas é que entra nos enterócitos, através dos transportadores de colesterol, nomeadamente ABC-G5, ABC-G8, ABC-A1 e NPC1L1. Todas estas proteínas são expressas nos enterócitos e a ABC-A1 pode ser expressa noutros tecidos, onde têm um papel crucial no correto funcionamento das lipoproteínas HDL. (Chen, Ma, Liang, Peng, & Zuo, 2011) (Frayn, 2009)

O colesterol e outros esteróis dietéticos (derivados das plantas) entram nos enterócitos através do transportador NPC1L1 e são re-exportados para o lúmen intestinal pelos transportadores ABC-G5 e ABC-G8, com seletividade aparente para a captação de colesterol. (Rosenthal & Glew, 2011) (Golzarand, Mirmiran, Bahadoran, Alamdari, & Azizi, 2014) O influxo de colesterol do lúmen intestinal para os enterócitos resulta de um balanço entre a absorção mediada pelo transportador NPC1L1 e o efluxo de colesterol através dos transportadores ABC-G5 e ABC-G8. (Ilaria Zanotti, 2014)

Dentro dos enterócitos, algum do colesterol é esterificado com ácidos gordos de cadeia longa pela ação da enzima acil-CoA colesterol aciltransferase (ACAT), para formar ésteres de colesterol. Existem duas isoformas desta enzima, a ACAT 1 e a ACAT 2. (Chen et al., 2011) São responsáveis não apenas pela esterificação do colesterol dietético no enterócito (para ser incorporado nas quilomicras, tal como referido), como também pela formação de reservas de ésteres de colesterol nas células e pela disponibilização de ésteres de colesterol para a produção hepática das VLDL. A ACAT 1 é amplamente expressa, enquanto que a ACAT 2 é expressa principalmente nos enterócitos e no fígado, fornecendo colesterol esterificado para as quilomicras e VLDL, respetivamente. (Frayn, 2009) (Chen et al., 2011)

Tanto o colesterol livre como o colesterol esterificado são incorporados nas quilomicras e entram na circulação sanguínea, enquanto que o colesterol remanescente no intestino é perdido nas fezes. (Miller et al., 2011)

As partículas de quilomicras produzidas consistem num *core* composto por ésteres de colesterol e triglicéridos (80 a 95% de triglicéridos), com uma superfície contendo colesterol livre, fosfolípidos e apolipoproteínas, nomeadamente a B48, AI e alguma AIV. São produzidas no enterócito em torno da proteína apo B48, que permanece com a partícula durante o seu tempo de vida. (Miller et al., 2011) (Rosenthal & Glew, 2011) (Yao et al., 2014)

Deixam os enterócitos e fluem lentamente para o sistema linfático e entram para a circulação sanguínea na junção das veias jugular interna e subclávia. (Miller et al., 2011) Na circulação sanguínea interagem com outras partículas e algumas das apolipoproteínas mais pequenas passam para outras partículas e vice-versa, sendo assim que as quilomicras adquirem a apo CII, que as torna substratos para a ação da enzima LPL à medida que passam pelos capilares dos tecidos que expressam esta enzima, e assim distribuem triglicéridos do fígado para outros tecidos. (Miller et al., 2011)

A expressão de LPL pode ser influenciada por hormonas e nutrientes, nomeadamente a insulina, que tem grande efeito estimulador da sua atividade, em especial no tecido adiposo. (Yuan Li et al., 2014)

A partícula de quilomicra, à medida que vai perdendo os triglicéridos (devido à hidrólise dos mesmos pela LPL), vai reduzindo de tamanho, perdendo também algum colesterol livre, fosfolípidos e algumas apolipoproteínas, como a apo CII, que são captados pelas partículas HDL. (Ilaria Zanotti, 2014) Estas partículas quilomicras de

tamanho reduzido são designadas por quilomicras remanescentes e são relativamente ricas em ésteres de colesterol, uma vez que perderam a maior parte dos seus triglicéridos. (Miller et al., 2011) As apolipoproteínas que permanecem na sua superfície vão adquirindo uma nova conformação, tornando-se ligandos para o recetor hepático LRP (proteína relacionada com o recetor de LDL), recetor de LDL, lipase hepática e proteoglicanos da superfície das células, fazendo com que sejam captadas pelo fígado. (Miller et al., 2011) (Ilaria Zanotti, 2014) O metabolismo das quilomicras está representado na **Figura 6**.

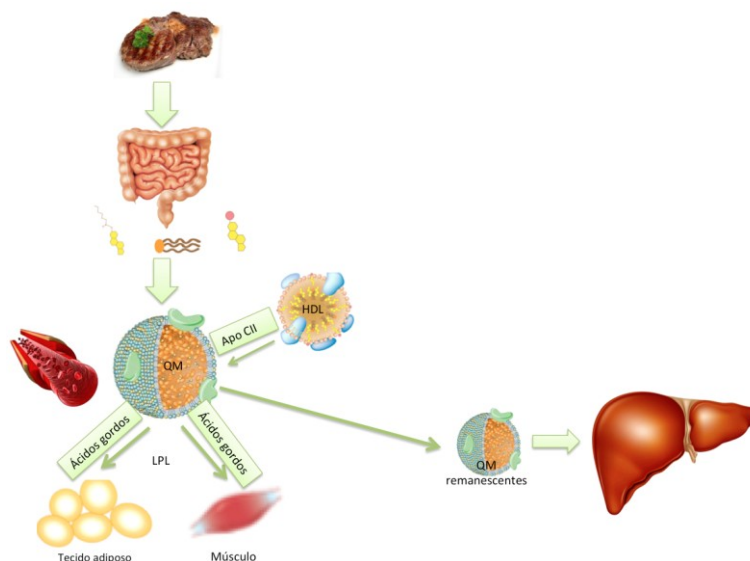


Figura 6 - Metabolismo dos quilomicras. Adaptado de (Miller et al., 2011) (Frayn, 2009) (van der Wulp et al., 2013) (Yao et al., 2014)

2.2.3 Metabolismo das VLDL – via endógena

Em contraste com o metabolismo das quilomicras, existe uma via endógena no metabolismo das lipoproteínas, na qual os triglicéridos e colesterol esterificado sintetizados no fígado são distribuídos deste para outros tecidos. (Frayn, 2009) (Rosenthal & Glew, 2011) (Yao et al., 2014)

As partículas VLDL são sintetizadas no fígado e contêm triglicéridos, ésteres de colesterol, apolipoproteína B100 e pequenas quantidades de apolipoproteínas E e C. Cada partícula contém uma molécula de apo B100, que permanece com a partícula até ao seu fim de vida. (Frayn, 2009) (Rosenthal & Glew, 2011) (Miller et al., 2011) (Sundaram & Yao, 2010) Os ésteres de colesterol das partículas de VLDL são provenientes da esterificação do colesterol livre efetuada pela enzima ACAT 2. (Frayn, 2009) (Chen, Jiao, & Ma, 2008)

Os triglicéridos que constam das partículas derivam da combinação de glicerol com ácidos gordos que foram recolhidos do plasma, sejam ácidos gordos ligados à albumina ou provenientes da hidrólise dos triglicéridos das partículas de lipoproteínas remanescentes, ou sintetizados de novo no fígado. (Frayn, 2009) (Miller et al., 2011) O colesterol incorporado nas partículas VLDL ou é sintetizado no fígado a partir do acetato ou é recolhido pelo fígado das lipoproteínas remanescentes (essencialmente quilomicras). (Miller et al., 2011) (Yao et al., 2014) Tal como todas as lipoproteínas, as partículas VLDL possuem uma superfície externa de fosfolípidos e colesterol livre. O conteúdo em apo E e C rapidamente aumenta no plasma, através da transferência de outras lipoproteínas, nomeadamente as HDL. (Miller et al., 2011)

As VLDL também são substrato para a ação da enzima LPL. As partículas podem sofrer várias vezes ação por parte da enzima, à medida que vão passando pelos tecidos. Isto leva a uma redução de tamanho do *core* da partícula e à transferência de algum colesterol livre, fosfolípidos e apolipoproteínas para outras partículas, nomeadamente as HDL. (Frayn, 2009) (Rosenthal & Glew, 2011) Formam-se assim partículas de VLDL ricas em colesterol esterificado e podem ser captadas pelo fígado e outros tecidos que possuam o recetor LDL, cuja ligação se dá através das apo B100 e E, entregando colesterol esterificado aos tecidos, ou podem seguir uma via alternativa que é permanecerem em circulação, continuando a reduzir de tamanho pela ação da LPL e também da lipase hepática (esta enzima encontra-se presente no fígado, tem afinidade para partículas pequenas e consegue hidrolisar tanto fosfolípidos como triglicéridos) e transformam-se nas partículas IDL (lipoproteínas de densidade intermédia). As IDL não são todas removidas pelo fígado e continuam a sofrer a ação da LPL até perderem todos os componentes da sua superfície, exceto a apo B100 e uma camada de fosfolípidos e colesterol livre, com um *core* rico em colesterol esterificado, e transformam-se nas partículas de LDL. (Frayn, 2009) (Rosenthal & Glew, 2011) (Miller et al., 2011)

A figura abaixo (**Figura 7**) representa o metabolismo endógeno das lipoproteínas VLDL e LDL.

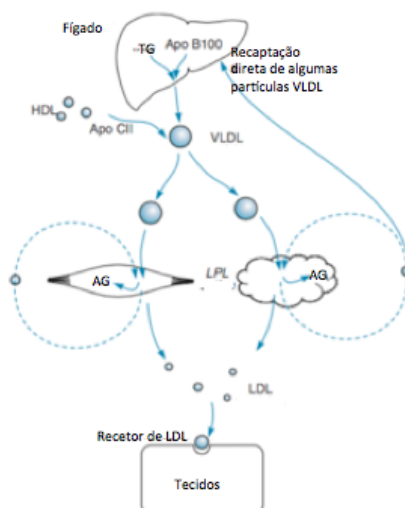


Figura 7 - Metabolismo endógeno das lipoproteínas VLDL e LDL. Adaptado de (Frayn, 2009)

2.2.4 Metabolismo das LDL

As partículas LDL têm uma semi-vida relativamente longa, aproximadamente três dias. Durante este tempo as partículas são relativamente estáveis do ponto de vista metabólico. (Frayn, 2009)

As partículas deixam a circulação, principalmente através da captação por parte dos tecidos que expressam o recetor LDL, distribuindo colesterol aos tecidos. Este recetor é expresso na maioria das células nucleadas, mas a captação de LDL é mais ativa no fígado e nos tecidos que necessitam de colesterol para o seu metabolismo, nomeadamente, as adrenais e as gónadas, onde é utilizado como precursor da síntese das hormonas esteróides. (Ridker, 2014) As partículas de LDL ligam-se ao seu recetor e entram na célula por endocitose. O colesterol esterificado presente nas mesmas é hidrolisado nos lisossomas, libertando o colesterol, que irá fazer parte do *pool* celular de colesterol. (Ridker, 2014)

Algumas células, especialmente os macrófagos, expressam recetores diferentes, nomeadamente os recetores de remoção, designados de *scavenger*, que conseguem captar as partículas de LDL, e não são alvo de um controlo por *feedback* negativo, como os recetores de LDL. Em indivíduos com uma concentração plasmática de LDL elevada, os macrófagos podem tornar-se excessivamente ricos em colesterol.

No entanto, estes recetores *scavenger* não têm grande afinidade para as partículas de LDL nativas, mas sim para as partículas que sofreram alterações químicas, sendo as principais alterações a oxidação ou glicação dos lípidos e da apo B100 que a partícula possui. (Frayn, 2009) (Rosenthal & Glew, 2011)

As partículas de LDL possuem vários tamanhos. As de menor tamanho são mais aterogênicas que as maiores, uma vez que são mais facilmente captadas pelo tecido arterial e possuem maior ligação aos proteoglicanos, que têm um papel importante no desenvolvimento da aterosclerose, como será explicado no capítulo 3.3.1. (Song et al., 2015) (Badimon & Vilahur, 2012)

As partículas de LDL pequenas e densas formam-se quando um conjunto de situações ocorre no organismo, nomeadamente, em situações de hipertrigliceridemia e em situações de resistência à insulina, em que as partículas de lipoproteínas ricas em triglicéridos formadas, como as quilomicra e VLDL, são maiores e mais ricas em triglicéridos. (Kaur, 2006) (Yao et al., 2014) Se a ação da LPL estiver normal, isto é, não estiver inibida, esta irá hidrolisar os triglicéridos quando as partículas passarem pelos diferentes tecidos, como por exemplo, o tecido adiposo, transformando-as em partículas menores até originarem as partículas remanescentes, que serão captadas por recetores específicos hepáticos. Se a ação da LPL estiver diminuída, como ocorre, por exemplo, na resistência à insulina, as partículas permanecem mais tempo em circulação, não distribuem os triglicéridos para o tecido adiposo e podem sofrer a ação de uma outra enzima, a CETP (proteína de transferência de ésteres de colesterol), que irá permitir que as partículas VLDL e quilomicra troquem triglicéridos com as partículas de LDL e HDL e recebam delas ésteres de colesterol. (Douglas & Channon, 2014) (Frayn, 2009) As partículas de LDL ficam mais ricas em triglicéridos e perdem colesterol esterificado. Quando estas partículas passam pelo fígado, a enzima lipase hepática irá hidrolisar os triglicéridos das mesmas, originando partículas de LDL cada vez menos ricas em triglicéridos e com algum colesterol esterificado até se tornarem partículas mais pequenas e mais densas (**Figura 8**). (Kaur, 2006) (Frayn, 2009) (Douglas & Channon, 2014)

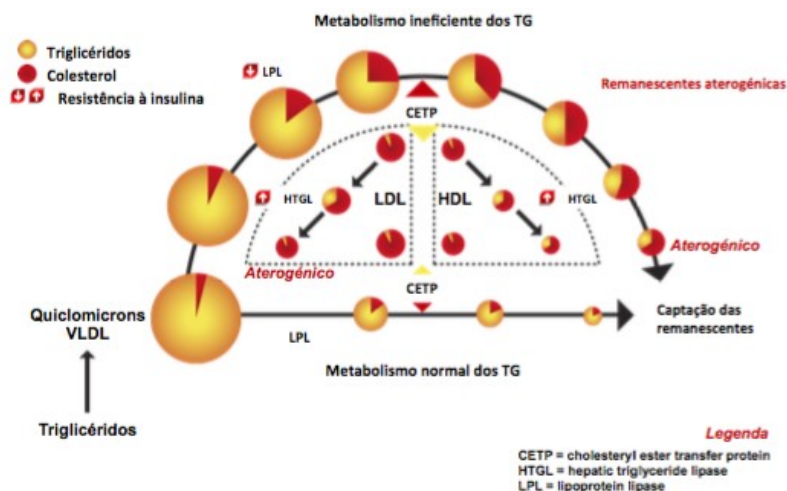


Figura 8 – Formação das partículas de LDL pequenas e densas. Adaptado de (Kaur, 2006) (Fraysn, 2009) (Douglas & Channon, 2014)

Estas partículas de LDL mais pequenas e densas são as mais aterogênicas, pois têm menor afinidade para os recetores de LDL, permanecendo mais tempo em circulação, aumentando a possibilidade de sofrerem alterações químicas, nomeadamente oxidação e glicação. (Kaur, 2006) Por serem mais pequenas têm mais facilidade em atravessar o endotélio, aquando de qualquer lesão do mesmo, desencadeando o processo aterogénico. (Song et al., 2015) Um ambiente fisiológico com elevado stress oxidativo promove a formação das partículas de LDL oxidadas. (Andersen & Fernandez, 2013) Estas partículas pequenas e densas são mais facilmente oxidadas, por possuírem um teor menor em vitamina E e maior teor em colesterol, que é mais facilmente oxidado. (Badimon & Vilahur, 2012) (Ridker, 2014)

Além da oxidação, as partículas de LDL podem, tal como referido, sofrer glicação. Quando existe maior número de produtos avançados da glicação em circulação, como ocorre em situações de hiperglicémia recorrente, a apo B das partículas pode ser glicada. Esta partícula alterada que se forma, faz com que deixe de ser reconhecida pelos recetores de LDL a nível hepático, passando mais tempo em circulação, podendo atravessar o endotélio, aquando da lesão do mesmo (do mesmo modo que as partículas de LDL pequenas e densas oxidadas) e promover o fenómeno aterogénico. (Douglas & Channon, 2014)

2.2.5 Metabolismo das HDL

Enquanto as LDL regulam o conteúdo celular de colesterol através da distribuição do mesmo, as HDL removem o colesterol dos tecidos, que será transportado para o fígado

para a sua excreção, uma vez que este é o único órgão capaz de o fazer, através da excreção direta na biliar ou da sua conversão em sais biliares. (Rohatgi et al., 2014) (Brewer, 2004) (Rosenson et al., 2015) (Bilhorn, Luo, Lee, & Wong, 2012) (Speer, Zewinger, & Fliser, 2013) (Annema & Tietge, 2012) (Kingwell, Chapman, Kontush, & Miller, 2014)

As partículas de HDL iniciam a sua composição através das apolipoproteínas A-I secretadas no fígado e intestino, adquirindo de seguida fosfolípidos através do transportador ABCA1 (*ATP-binding cassette transporter A1*), expresso pelos hepatócitos e enterócitos. (Rader & Hovingh, 2014) Estas partículas nascentes são designadas por pré- β HDL. (Brewer, 2004) (Rader & Hovingh, 2014) À medida que adquirem mais fosfolípidos e colesterol, formam uma molécula de forma discóide. (Brewer, 2004) (Rader & Hovingh, 2014) (Wang & Peng, 2011) Os seus componentes lipídicos são fosfolípidos, colesterol, ésteres de colesterol, triglicéridos e os proteicos incluem as apo A-I, que corresponde a 70% do conteúdo em apolipoproteínas, A-II, C-I, C-III e E. (Badimon & Vilahur, 2012) Estas conseguem adquirir colesterol de duas formas distintas: 1) através da interação com as células e recolha do seu colesterol em excesso; 2) através da interação com as restantes lipoproteínas, que perdem o seu conteúdo em colesterol livre. (Brewer, 2004) (Rader & Hovingh, 2014) (Wang & Peng, 2011)

As partículas de HDL adquirem o colesterol das células periféricas, incluindo macrófagos e células espumosas na parede arterial, interagindo com uma proteína membranar, designada por proteína ABCA1, transferindo colesterol das membranas celulares para as partículas de HDL. A enzima lecitina-colesterol acil transferase (LCAT) tem um papel fundamental, uma vez que ao esterificar o colesterol nas partículas de HDL mantém o gradiente de concentração, permitindo que mais colesterol possa ser captado pela partícula. (Brewer, 2004) (Rosenson et al., 2015) (Wang & Peng, 2011) A enzima LCAT está associada às partículas de HDL, formando o *core* rico em ésteres de colesterol das partículas de HDL maduras. (Brewer, 2004) (Rader & Hovingh, 2014)

É produzida no fígado e encontrada no plasma. Associa-se às partículas que contêm a apo A-I, que a ativa. Faz a transferência de um ácido gordo na posição 2 do fosfolípido fosfatidilcolina (presente na HDL) para o colesterol não esterificado, formando um éster

de colesterol. A lisofosfatidilcolina remanescente é transferida para a albumina e é rapidamente removida do plasma. (Frayn, 2009)

As partículas de HDL podem ainda trocar lípidos, como ésteres de colesterol e triglicéridos, com outras lipoproteínas, sendo esta reação catalisada pela proteína de transferência de ésteres de colesterol (CETP). (Rader & Hovingh, 2014) (Wang & Peng, 2011) (Torres et al., 2015) Quando a concentração plasmática de triglicéridos é elevada, especialmente pelo aumento das partículas de VLDL, a enzima CETP permite a transferência de ésteres de colesterol das partículas de HDL para as lipoproteínas ricas em triglicéridos, enquanto que os triglicéridos são transferidos para as partículas de HDL. (Rader & Hovingh, 2014) (Wang & Peng, 2011) (Torres et al., 2015) Os ésteres de colesterol permanecem com as lipoproteínas ricas em triglicéridos até estas serem captadas pelo fígado (partículas remanescentes). As partículas de HDL tornam-se ricas em triglicéridos, podendo ser hidrolisadas pela lipase hepática, formando partículas de HDL mais pequenas, sem ésteres de colesterol, designadas por HDL₃, que podem entrar novamente no ciclo de captação de colesterol dos tecidos periféricos e transporte reverso do mesmo. No entanto, as partículas de HDL mais pequenas são mais facilmente removidas pelos recetores hepáticas e são também mais instáveis, pois acabam por perder a apo A-I, que sofre desintegração. (Rosenson et al., 2015) (Rohatgi et al., 2014) (Frayn, 2009) (Rader & Hovingh, 2014)

Este complexo metabolismo resulta em várias partículas de HDL de densidades, tamanhos e composições diferentes, designadamente HDL₂ (partículas maiores) e HDL₃ (partículas menores). (Rader & Hovingh, 2014) (Andersen & Fernandez, 2013) (Frayn, 2009) (Wang & Peng, 2011)

As partículas de HDL maduras devolvem o colesterol ao fígado através da sua ligação a um recetor *scavenger* SR-BI, expresso no fígado e em outros tecidos, com destaque para as glândulas adrenais e gónadas, entrando, assim, o colesterol no *pool* celular. A partícula de HDL sem colesterol desliga-se do recetor para entrar novamente no ciclo de recaptação de colesterol e transporte reverso do mesmo. (Brewer, 2004) (Rader & Hovingh, 2014) (Wang & Peng, 2011) O metabolismo das partículas de HDL está representado na **Figura 9**.

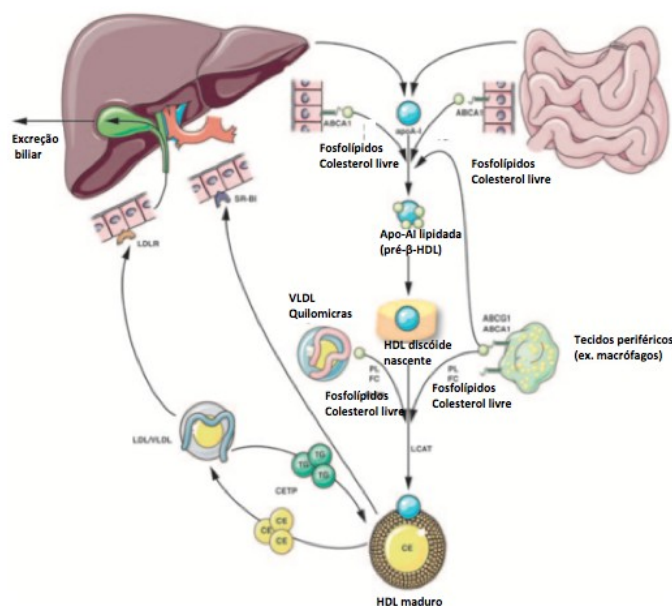


Figura 9 - Metabolismo das HDL. Adaptado de (Speer et al., 2013)

As partículas de HDL têm ainda na sua composição enzimas associadas a si, nomeadamente a paraoxonase (PON) e o fator ativador das plaquetas acetilhidrolase (PAF-AH). (Rosenson et al., 2015) (Camps et al., 2012) A família PON inclui 3 enzimas, a PON-1, PON-2 e PON-3. A PON-1 e PON-3 são expressas em muitos tecidos e encontram-se associadas às HDL. (Rosenson et al., 2015) (Bilhorn et al., 2012) (Camps et al., 2012)

As partículas de HDL têm muito mais propriedades funcionais que conferem proteção CV para além do transporte reverso de colesterol, nomeadamente, estimulação do efluxo do colesterol dos macrófagos, capacidade de transformar a LDL oxidada em LDL nativa, diminuição da expressão das moléculas de adesão endotelial, propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e anti-trombóticas e reparação endotelial. (Rosenson et al., 2015) (Rohatgi et al., 2014) (Fernandez et al., 2010) (Rader & Hovingh, 2014) (Badimon & Vilahur, 2012) (Cahill et al., 2015) (Andersen & Fernandez, 2013) (Annema & Tietge, 2012) (Kingwell et al., 2014) (Lüscher, Landmesser, Eckardstein, & Fogelman, 2014)

As partículas de HDL têm um papel importante na função endotelial, uma vez que induzem a expressão da enzima óxido nítrico sintase (eNOS, responsável pela produção de óxido nítrico [NO]) nas células endoteliais e reduzem o stress oxidativo endotelial. (Rosenson et al., 2015) (Speer et al., 2013) (Andersen & Fernandez, 2013) (Lüscher et al., 2014)

Inibem também a apoptose das células endoteliais provocada pelas partículas de LDL oxidadas, VLDL e TNF- α e estimulam o processo de reparação do endotélio, através da promoção da proliferação e migração de células endoteliais e do recrutamento das células progenitoras endoteliais. (Badimon & Vilahur, 2012)

As propriedades antioxidantes das partículas de HDL estão associadas à composição lipídica e proteica das mesmas. Podem prevenir a oxidação das partículas de LDL, mas também tornar a LDL oxidada em LDL nativa novamente, através da degradação dos compostos bioativos modificados das partículas de LDL modificadas. (Badimon & Vilahur, 2012) Para tal, têm na sua composição diversas enzimas antioxidantes, como a PON-1, PAF-AH, LCAT e glutathione selenoperoxidase reduzida. (Badimon & Vilahur, 2012) (Andersen & Fernandez, 2013) As apo A-I também desempenham um papel antioxidante, removendo os fosfolípidos oxidados das partículas de LDL, tanto em circulação como na parede arterial, que serão posteriormente eliminados pelo fígado. (Andersen & Fernandez, 2013) (Lüscher et al., 2014)

A HDL, especificamente a PON-1, previne a produção de lipoperóxidos durante a oxidação das partículas de LDL. A PON-1 protege as partículas de LDL e HDL da peroxidação lipídica, através da degradação de ésteres de colesterol e fosfolípidos oxidados contidos nas lipoproteínas oxidadas. Inibem ainda a produção da proteína quimiotática de monócitos (MCP-1) induzida pela LDL oxidada. Impede ainda a transformação do macrófago em célula espumosa, impedindo a formação da placa de ateroma. (Camps et al., 2012) (Lüscher et al., 2014) Todas estas funções da PON-1 estão esquematizadas na **Figura 10**.

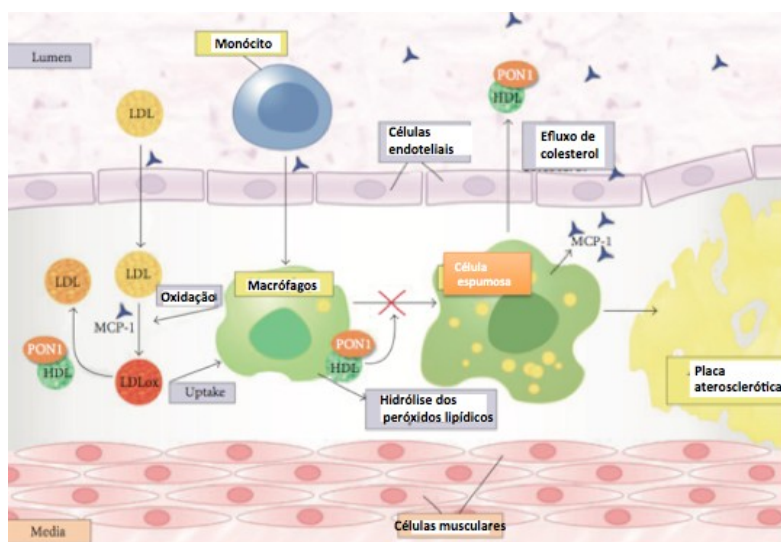


Figura 10 - Papel protetor da PON-1 na aterosclerose. (Camps et al., 2012)

As propriedades anti-inflamatórias das partículas de HDL fazem com que haja uma redução na expressão das moléculas de adesão VCAM-1 (molécula de adesão celular vascular) e ICAM-1 (molécula de adesão intercelular nas células endoteliais), que têm um papel importante na formação da placa aterosclerótica. (Speer et al., 2013) (Lüscher et al., 2014)

As partículas de HDL também possuem atividade antitrombótica, através da inibição da agregação plaquetária, dos fatores de coagulação X, Va, VIIIa e fator tecidual, que promovem a coagulação sanguínea. (Andersen & Fernandez, 2013) Esta ação antitrombótica deve-se à presença na sua composição de fosfolípidos com propriedades anticoagulantes, nomeadamente cardiolipina e fosfatidiletanol-amina. (Andersen & Fernandez, 2013)

Alterações nos conteúdos proteicos e lipídicos, originando partículas de HDL disfuncionais, diminuem a capacidade do efluxo do colesterol e as propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, anti-apoptóticas e reparação do endotélio. (Andersen & Fernandez, 2013) (Rosenson et al., 2015) (McEneny et al., 2013) (Lüscher et al., 2014) A HDL pode tornar-se disfuncional pela oxidação dos seus fosfolípidos, por aumento da quantidade de triglicéridos, por modificação da estrutura da apo A-I (glicação ou oxidação), diminuição da quantidade de apo A-I e diminuição da quantidade de PON-1 e PON-3. (Rosenson et al., 2015) (McEneny et al., 2013) A oxidação dos fosfolípidos das HDL aumentam a polaridade nos domínios lipídicos, permitindo a entrada de água na membrana celular, alterando a ligação e orientação da apo A-I, resultando numa diminuição da capacidade de estimular a atividade da PON-1 e LCAT. (Rosenson et al., 2015) (Fernandez et al., 2010) (Lüscher et al., 2014) A partícula de HDL disfuncional torna-se pro-aterogénica. (McEneny et al., 2013)

2.3. Dislipidemias

As dislipidemias caracterizam-se por uma quantidade anormal de lípidos (colesterol e ácidos gordos) e/ou lipoproteínas no sangue, podendo estar relacionadas com outras doenças (dislipidemia secundária) ou com uma interação entre predisposição genética e fatores ambientais, como má alimentação, sedentarismo e obesidade. (Bibiloni, Salas, Pons, & Tur, 2014b) (Steptoe & Kivimäki, 2013)

Dislipidemia pode ser definida como “um excesso de colesterol transportado nas lipoproteínas aterogénicas contendo apo B, onde as lipoproteínas LDL predominam,

2. Colesterol

relativamente ao colesterol transportado nas lipoproteínas não aterogénicas HDL contendo apo A-I". (Gylling et al., 2014)

Os valores recomendados de colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL e triglicéridos estão representados na **Tabela 2**.

Tabela 2 – Valores recomendados de colesterol total, LDL, HDL e triglicéridos. (Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, 2001)

	Valores recomendados (mg/dL)
Colesterol total	<200 – Desejável 200-239 - Limite superior ≥ 240 – Elevado
Colesterol LDL	< 100 – Ótimo 100-129 – Próximo do ótimo 130-159 - Limite superior 160-189 - Elevado ≥ 190 – Muito elevado
Colesterol HDL	< 40 no homem – Baixo < 45 na mulher – Baixo ≥ 60 - Elevado
Triglicéridos	< 150 – Normal 150-199 – Limite superior 200-499 – Elevado ≥ 500 – Muito elevado

3. Risco Cardiovascular

A aterosclerose, principal causa de mortalidade por DCV, é um fenómeno patológico multifatorial com muitos intervenientes, como fatores genéticos, ambientais, dietéticos, metabólicos, hemodinâmicos e inflamatórios, sendo que estes fatores podem interagir entre si, levando a que exista um certo grau de incerteza nas relações causais entre os diversos fatores e a doença em si, fazendo com que as relações causais sejam de tipo probabilístico (risco). (DGS, 2013)

Assim sendo, é muito pouco provável que algum indicador de risco individualmente possa prever com grande eficácia o risco de eventos cardiovasculares futuros.

Desta forma, foram desenvolvidos algoritmos multivariados no sentido de integrar a informação de vários fatores de risco num índice com utilidade clínica e mais poderoso na previsão de doença vascular do que cada parâmetro de forma singular. (DGS,2013) (Stone, 2013)

Segundo a norma nº 005/2013 da Direção-Geral de Saúde, "o cálculo do risco CV global, como estimativa do sinergismo derivado da presença simultânea dos diversos fatores de risco individuais, permite não só identificar os utentes com um risco alto assim como modelar a intensidade de intervenção terapêutica no controlo efetivo dos fatores de risco, motivar os utentes numa estratégia de intervenção com o pleno cumprimento das medidas modificadoras de estilos de vida e farmacológicas, realçando o grau de risco e os ganhos potenciais das intervenções propostas e valorizar devidamente a necessidade e a efetividade de alguns tratamentos. Por outro lado, o objetivo da prevenção das doenças CV na prática clínica deve consistir em reduzir o risco CV global, isto é, os médicos tratam utentes e não fatores de risco isolados. Se não for possível atingir o objetivo com um fator de risco, ainda será possível reduzir o risco CV global abordando de modo mais intensivo os restantes fatores". (DGS, 2013)

3.1. Fatores de RCV

Os fatores de RCV são vários, nomeadamente, sexo masculino, história familiar, adiposidade central, obesidade, sedentarismo, dieta inadequada, tabagismo, hipertensão arterial, diabetes mellitus, dislipidemia (colesterol HDL baixo, colesterol LDL elevado, colesterol LDL oxidado elevado, hipertrigliceridemia e lipoproteína [a] elevada), idade, hiperhomocisteinemia, fibrinogénio elevado e poluição ambiental. (Jensen et al., 2014) (Menotti et al., 2015) (Eilat-Adar et al., 2013) (Hoebeeck et al., 2011) (Hallikainen et

al., 2013) (Luisi et al., 2015) (Aljefree & Ahmed, 2015) (Baudet & Daugareil, 2014) (Rangel-Huerta, Pastor-Villaescusa, Aguilera, & Gil, 2015)

Ao nível mundial, o fator de RCV que originou um maior número de mortes é a hipertensão arterial (13%), seguindo-se o tabagismo (9%), hiperglicémia (6%), sedentarismo (6%) e excesso de peso e obesidade (5%), conforme se pode verificar na **Figura 11**. A hipercolesterolemia representa menos de 5%. (World Health Organization, 2011)

Estes fatores de risco normalmente coexistem no mesmo indivíduo e atuam sinergicamente para aumentar o risco individual de vir a desenvolver eventos vasculares agudos, como EM ou AVC. (World Health Organization, 2011)

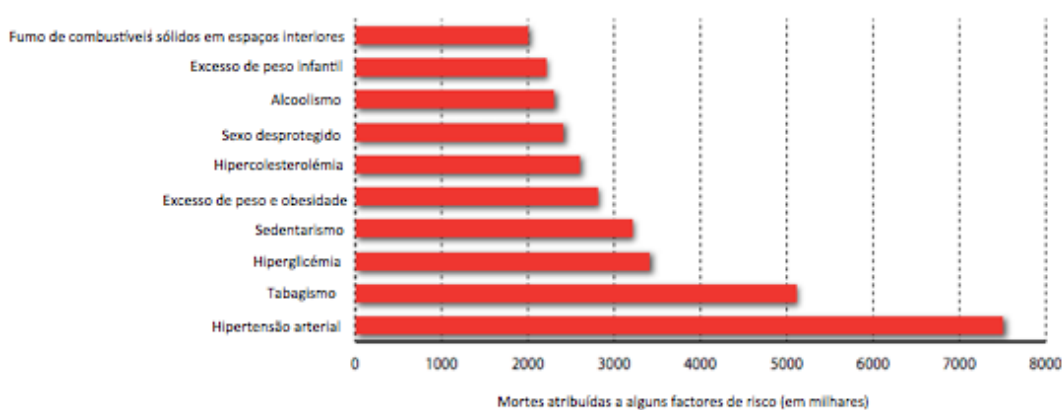


Figura 11 - Principais fatores de risco causadores de morte. Adaptado de (World Health Organization, 2011)

3.2. Avaliação do RCV

O método de estimativa de RCV através dos modelos é fortemente recomendado, não só para determinar os indivíduos com risco elevado, mas também os indivíduos sem fatores de RCV, como estratégia contra a incidência elevada de DCV. (Georgousopoulou, Panagiotakos, Pitsavos & Stefanadis, 2014)

Na Europa, o sistema de estimativa de RCV utilizado é o SCORE (*Systematic Coronary Risk Evaluation*), que se baseia nos dados de 12 estudos de coorte europeus com 2,7 milhões de anos de acompanhamento (utentes-ano). (DGS, 2013) É utilizado como prevenção primária e, para o cálculo do RCV, deve ser considerado que a estimativa de risco absoluto a 10 anos se baseia nas variáveis sexo, idade, tabagismo, pressão arterial sistólica e colesterol total (mg/dL ou mmol/L). (DGS, 2013) (Hallikainen et al., 2013) O risco é classificado em sete categorias, desde inferior a 1% até 15% ou superior, cada

um com uma cor correspondente, conforme tabela SCORE (Figura 12). Com base no risco fatal cardiovascular a 10 anos, considera-se de risco alto um risco absoluto igual ou superior a 5%. (DGS, 2013) (Hallikainen et al., 2013) (Georgousopoulou et al., 2014)

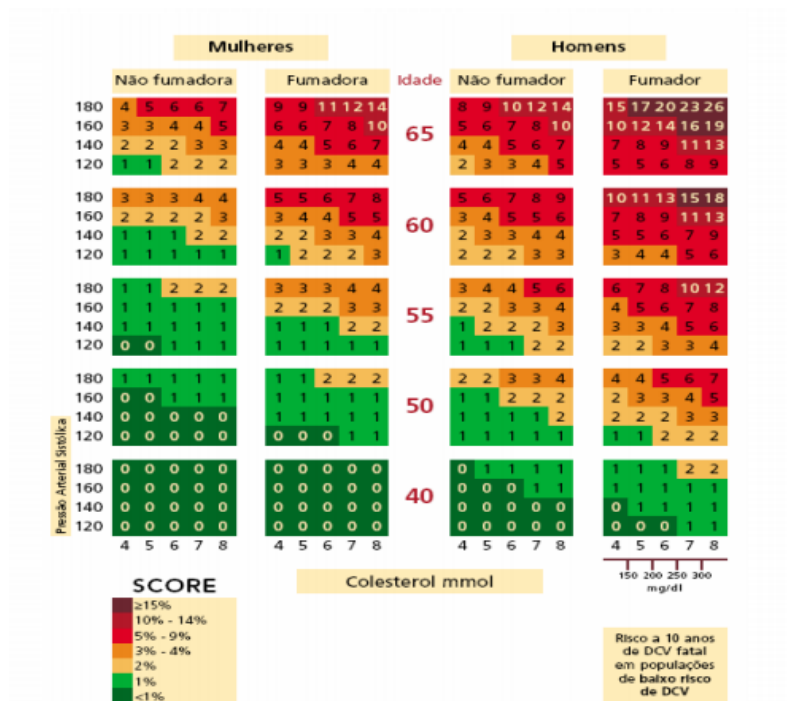


Figura 12 – Tabela SCORE Europeia de baixo risco – RCV a 10 anos de DCV fatal em populações de países europeus de baixo risco de DCV (Portugal) por sexo, idade igual ou superior a 40 anos, pressão arterial sistólica, colesterol total e estado de tabagismo. Adaptado de (DGS, 2013)

A função de risco do SCORE foi validada utilizando diferentes conjuntos de dados externos. Todavia, este sistema de predição de risco de eventos CV fatais a 10 anos está definido para o escalão da prevenção primária, isto é, pessoas assintomáticas sem o diagnóstico de DCV. Se confirmada, os fatores de risco devem ser avaliados, mas sem necessidade de utilizar a tabela SCORE, se se tratar de utentes de RCV alto ou muito alto. (DGS, 2013)

3.3 Dislipidemias como fator de RCV

As dislipidemias são um dos principais fatores de RCV modificáveis, segundo evidência de ensaios clínicos e de estudos epidemiológicos. (Savolainen et al., 2015) A hipercolesterolemia promove o desenvolvimento da aterosclerose e, por isso, representa um risco major de DCV. (van der Wulp et al., 2013)

3. Risco Cardiovascular

Globalmente, um terço das causas da doença isquêmica cardíaca deve-se ao colesterol elevado, que se estima que cause 2,6 milhões de mortes (4,5% do total). (World Health Organization, 2011) Em 2008, a prevalência mundial de hipercolesterolemia foi de 39% (37% em homens e 40% em mulheres). (Golzarand et al., 2014)

Nas figuras abaixo está representada a prevalência global de hipercolesterolemia em homens (Figura 13) e mulheres (Figura 14) em 2008, respectivamente. (World Health Organization, 2011)

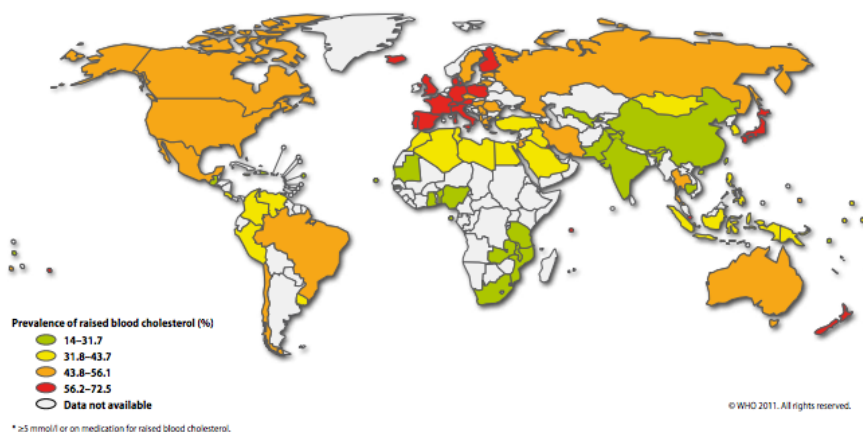


Figura 13 - Mapa mundial representando a prevalência de hipercolesterolemia (colesterol total ≥ 5 mmol/L ou 190 mg/dL ou sob medicação) em homens com idade superior a 25 anos (World Health Organization, 2011)

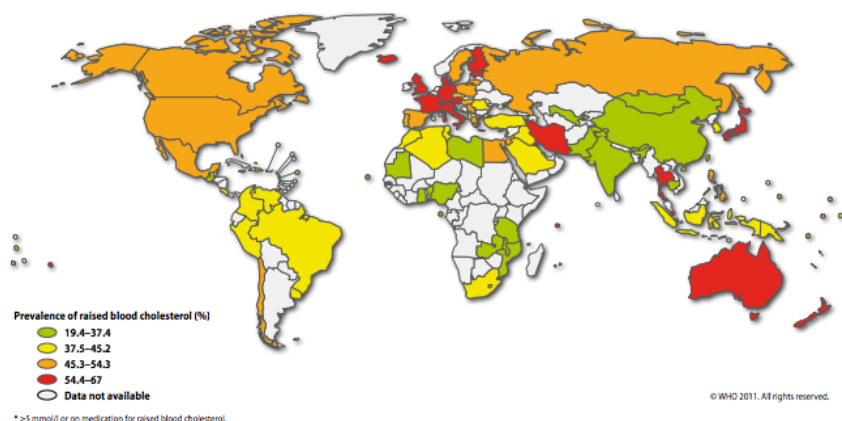


Figura 14 - Mapa mundial representando a prevalência de hipercolesterolemia (colesterol total ≥ 5 mmol/L ou 190 mg/dL ou sob medicação) em mulheres com idade superior a 25 anos. (World Health Organization, 2011)

Níveis elevados de colesterol em lipoproteínas VLDL e LDL estão associados a um RCV aumentado, enquanto que em lipoproteínas HDL estão associados a um RCV diminuído. (Jensen et al., 2014) (Andersen & Fernandez, 2013) (Hallikainen et al.,

2013) (Adamsson et al., 2010) (Chen et al., 2011) (Zoungas, Curtis, McNeil, & Tonkin, 2014)

Uma redução de 1 mmol/L (40 mg/dL) nos níveis plasmáticos de LDL está associada a uma redução do risco de eventos vasculares de 22%, sugerindo que uma redução de 2-3 mmol/L corresponderia a uma redução do risco de 40 a 50%. (Kühnast, Fiocco, van der Hoorn, Princen, & Jukema, 2015) Quanto aos níveis plasmáticos de HDL, um aumento de 1 mg/dL foi associado a uma redução de 2 a 3% do RCV. (Kühnast et al., 2015) (Zoungas et al., 2014)

Embora os níveis de colesterol total, LDL, HDL e triglicéridos sejam indicativos, existem índices mais precisos para a avaliação de risco e previsão de eventos agudos cardiovasculares, nomeadamente, o rácio CT/HDL-C (colesterol total/colesterol HDL). No entanto, este indicador não tem em conta outros fatores importantes, como a dimensão das partículas das lipoproteínas no plasma. Uma predominância de LDL de pequenas dimensões está relacionada com um risco aumentado de doença coronária, enquanto que HDL de grandes dimensões tem uma relação inversa. (Chen et al., 2015) (Dobiášová & Frohlich, 2001) (Kannel, Vasan, Keyes, Sullivan, & Robins, 2008)

Níveis elevados de triglicéridos estão relacionados com um aumento das partículas de LDL pequenas e densas e da transferência de ésteres de colesterol para lipoproteínas apoB, através da ação da enzima CETP, interferindo também com as partículas HDL no plasma, que sofrem uma redução de tamanho. (Bittner et al., 2009) (Chen et al., 2015) (Liu et al., 2013) O índice que relaciona os triglicéridos e as partículas de HDL designa-se de Índice Aterogénico do Plasma (AIP), que pode ser calculado através da equação

$$AIP = \log_{10} \left(\frac{TG}{HDL - C} \right)$$

em que as concentrações são expressas em mmol/L. (Dobiasova & Frohlich, 2001)

3.3.1 Dislipidemias como causa de Aterosclerose

A aterosclerose é um fenómeno patológico inflamatório da parede arterial que subjaz muitas das causas comuns das DCV, incluindo doença coronária, doença cerebrovascular e doença arterial periférica. (Badimon & Vilahur, 2012) (Douglas & Channon, 2014) (Torres et al., 2015) Os principais fatores de risco da aterosclerose incluem o tabaco, hipertensão arterial, diabetes mellitus, níveis plasmáticos de

colesterol HDL baixos e níveis plasmáticos de colesterol total, colesterol LDL e triglicéridos elevados. (Wang & Bennett, 2012) (Torres et al., 2015)

É uma doença das artérias de médio e grande calibre, caracterizada pela disfunção endotelial, inflamação vascular e acumulação de lípidos modificados, células inflamatórias, imunitárias e seus detritos em placas na parede vascular. Estas placas localizam-se normalmente em locais específicos, nomeadamente, curvaturas e bifurcações, caracterizadas pelo fluxo sanguíneo diminuído. (Badimon & Vilahur, 2012) (Douglas & Channon, 2014) Em condições normais, o endotélio vascular controla o tónus vascular, mantém o equilíbrio entre trombose e fibrinólise e regula o recrutamento de células inflamatórias para a parede vascular, sendo estes efeitos provocados por várias moléculas, nomeadamente, o NO, prostaciclina e endotelina-1. (Badimon & Vilahur, 2012) (Douglas & Channon, 2014) O NO tem múltiplos efeitos, promovendo o relaxamento e inibição da proliferação das células musculares lisas da camada média, regulação do tónus vascular, inibição da ativação e agregação plaquetária e inibição da adesão e migração de células inflamatórias. (Torres et al., 2015)

A aterosclerose pode ser dividida em três fases, sendo a primeira a formação da placa, a segunda a progressão da placa e a última, que nem sempre ocorre, as complicações trombóticas. (Frayn, 2009) (Wang & Bennett, 2012) Nos locais onde as placas ateroscleróticas normalmente se formam (curvaturas e bifurcações), as células endoteliais, por estarem submetidas a um maior stress, diminuem a produção de NO e aumentam a produção de espécies reativas de oxigénio, como o radical superóxido, que reage rapidamente com o NO formando o radical peroxinitrito, que provoca danos nos lípidos e proteínas e diminui as quantidades de NO dos vasos. (Badimon & Vilahur, 2012) (Douglas & Channon, 2014) Tudo isto irá resultar num aumento do *turnover* das células endoteliais, aumento da permeabilidade do endotélio e possível acumulação lipídica no espaço sub-endotelial. (Badimon & Vilahur, 2012) Quando há um aumento da permeabilidade, as células endoteliais tendem a separar-se e facilita-se a passagem de substâncias, como partículas de LDL ou monócitos, para a camada íntima ou média, iniciando o desenvolvimento da placa. (Douglas & Channon, 2014) A disfunção endotelial também pode ocorrer por exposição a stress metabólico ou químico, como por exemplo, exposição a níveis elevados de LDL, que diminui a disponibilidade de NO através da inibição da enzima eNOs, ou pela exposição a níveis elevados de espécies

reativas de oxigênio, como o superóxido, pelo aumento da degradação do NO. (Douglas & Channon, 2014) (Badimon & Vilahur, 2012) (Torres et al., 2015)

A produção das espécies reativas de oxigênio também é induzida pelos componentes oxidados das partículas de LDL oxidadas, nomeadamente oxisteróis, ácidos gordos oxidados e aldeídos. (Torres et al., 2015)

3.3.1.1 Formação da placa aterosclerótica

A formação da placa aterosclerótica inicia-se com a disfunção endotelial e segue-se a entrada de partículas de LDL na camada íntima da artéria. Uma vez na camada íntima, os proteoglicanos da matriz extracelular retêm e agregam as partículas de LDL, que podem então sofrer alterações químicas provocadas por substâncias oxidantes aí presentes, nomeadamente lipoxigenase, mieloperoxidase e radicais livres, enzimas proteolíticas (metaloproteínases), enzimas lipolíticas (fosfolipase A2) ou enzimas hidrolíticas (esterase), produzindo partículas de LDL modificadas, sendo a principal modificação a oxidação. (Douglas & Channon, 2014) (Badimon & Vilahur, 2012) As partículas de LDL nativas são captadas pelas células endoteliais através dos recetores aí expressos, como recetor de LDL (mediando a endocitose das partículas) e os recetores *scavenger* tipo A (SR-A), tipo B (CD36) e tipo E (LOX-1). (Badimon & Vilahur, 2012) O recetores SR-A são na sua maioria expressos nos macrófagos, mas também nas células endoteliais e células musculares lisas vasculares. (Badimon & Vilahur, 2012) O receptor CD36 é expresso nos monócitos, macrófagos, plaquetas, células endoteliais, adipócitos e células musculares lisas vasculares. O recetor LOX-1 é expresso pelas células endoteliais, macrófagos e células musculares lisas vasculares. Os três tipos de recetores reconhecem partículas de LDL modificadas, nomeadamente, partículas de LDL oxidadas. (Badimon & Vilahur, 2012) (Douglas & Channon, 2014)

Tanto as partículas de LDL nativas como as partículas de LDL modificadas em circulação (oxidadas ou glicadas) podem invadir o endotélio. (Douglas & Channon, 2014) As partículas de LDL pequenas e densas modificadas são as que mais irão invadir o endotélio. (Kaur, 2006) A migração de monócitos circulantes para o espaço intravascular desempenha um papel importante na formação da placa. Os monócitos são produzidos na medula óssea e circulam no sangue. Em resposta à presença de partículas de LDL modificadas na camada íntima, há um aumento da expressão e secreção de compostos quimiotáticos, como a MCP-1 e interleucina 8 (IL-8), que por sua vez

estimulam a expressão de moléculas de adesão, como a ICAM-1 e VCAM-1, que são expostas à superfície das células endoteliais e favorecem o recrutamento, adesão e migração dos monócitos. (Douglas & Channon, 2014) (Badimon & Vilahur, 2012) (Fraysn, 2009) A entrada dos monócitos é feita nas junções entre as células endoteliais, por diapedese, ou em zonas onde encontrem micro-lesões endoteliais, sendo que irão preferir as áreas em que a lâmina basal está cheia de partículas de LDL modificadas. (Douglas & Channon, 2014) (Badimon & Vilahur, 2012) (Tall & Yvan-Charvet, 2015) As partículas de LDL modificadas presentes na camada íntima também induzem a maturação dos monócitos a macrófagos. Os macrófagos, que expressam os recetores de remoção CD36 e LOX-1, reconhecem as partículas de LDL modificadas (oxidadas ou glicadas) e fagocitam-nas, transformando-se em células espumosas, ricas em moléculas de colesterol e ésteres de colesterol das partículas de LDL. (Badimon & Vilahur, 2012) (Douglas & Channon, 2014) As células espumosas secretam citocinas pró-inflamatórias, fatores de crescimento, fator tecidual, interferão- δ , metaloproteinases e espécies reativas de oxigénio, que mantêm o estímulo quimiotático para a adesão e migração de mais monócitos, maturação a macrófagos, expressão dos recetores de remoção e fagocitose das partículas de LDL modificadas, aumentando o núcleo lipídico da placa de ateroma. (Badimon & Vilahur, 2012) (Douglas & Channon, 2014) (Tall & Yvan-Charvet, 2015)

3.3.1.2 Progressão da placa aterosclerótica

Na fase de progressão vai formar-se a capa do núcleo lipídico. Todas as substâncias produzidas pelas células espumosas induzem a proliferação e migração das células musculares lisas da camada média para a camada íntima, envolvendo o núcleo lipídico da placa. As células musculares lisas na camada íntima expressam recetores de captação de colesterol, como o LRP1, fazendo com que mais lípidos se acumulem no núcleo da placa e sintetizam proteínas, como o colagénio e elastina, que formam a matriz extracelular, formando uma capa fibrosa à volta do núcleo lipídico. (Badimon & Vilahur, 2012) (Douglas & Channon, 2014) Esta placa permanecerá estável enquanto o endotélio e capa fibrosa se mantiverem intactos, isolando o núcleo lipídico da circulação. (Douglas & Channon, 2014)

3.3.1.3 Fase final da placa aterosclerótica

A aterosclerose pode ter como possíveis complicações CV o EM, AVC e falha isquêmica cardíaca. (Wang & Bennett, 2012)

A placa aterosclerótica não é uma lesão fixa nem estática, mas sim uma lesão dinâmica e modificável. (Douglas & Channon, 2014) A maioria das placas são estáveis e assintomáticas, dependendo a estabilidade das mesmas da espessura da capa fibrosa e do seu grau de inflamação. (Wang & Bennett, 2012) Assim, podem tornar-se instáveis como resultado da perda de capacidade dos macrófagos em recolher as partículas de LDL e de sofrerem apoptose, o que origina alterações rápidas na composição e estrutura celulares, nomeadamente, aumento da secreção de citocinas pro-inflamatórias e substâncias pro-coagulantes (factor tecidual), metaloproteínases, que degradam o colagénio da capa fibrosa ou apoptose das células musculares lisas. (Douglas & Channon, 2014) (Torres et al., 2015)

As placas instáveis têm um núcleo lipídico grande, uma capa fibrosa fina com mais macrófagos do que células musculares lisas e um baixo conteúdo em colagénio. (Douglas & Channon, 2014) A rutura da placa leva ao contato do núcleo lipídico com o sangue, levando à agregação de plaquetas e formação do trombo. A expansão e propagação do trombo pode resultar em oclusão, causando EM. No entanto, se a oclusão coronária não ocorrer ou o fluxo sanguíneo for restabelecido, a placa pode tornar-se novamente estável, tendo as células musculares lisas vasculares reparado a rutura e reorganizado o trombo associado. (Douglas & Channon, 2014) (Wang & Bennett, 2012) As fases da aterosclerose estão representadas na **Figura 15**.

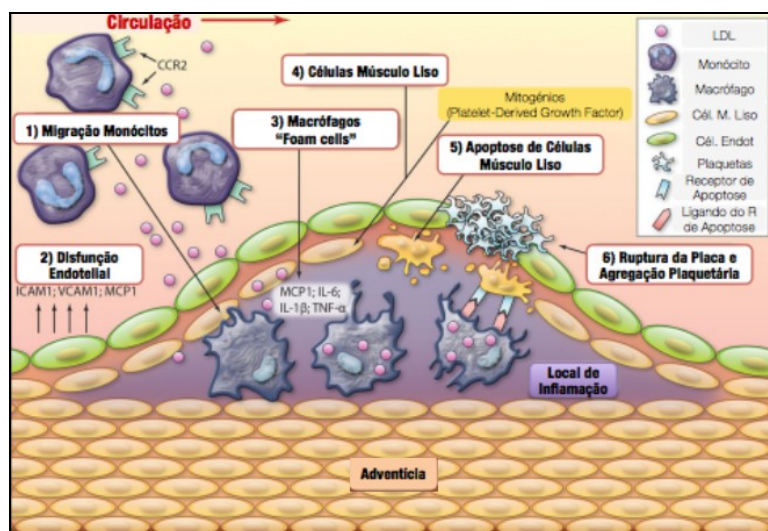


Figura 15 - Fases da aterosclerose. Adaptado de (J. C. Wang & Bennett, 2012)

4. Tratamento farmacológico das dislipidemias

O consumo de antidislipidémicos em Portugal em 2013 foi de 104 DDD (Dose diária definida) por 1000 habitantes Dia (DHD). (INFARMED)

As diferentes classes de fármacos antidislipidémicos englobam as estatinas ou inibidores da enzima HMG-CoA redutase, resinas sequestradoras de ácidos biliares, ácido nicotínico, fibratos e inibidores seletivos da absorção de colesterol. (Zoungas et al., 2014) (van der Wulp et al., 2013) (Golomb & Evans, 2008)

Na Tabela 3 estão representadas as diferentes classes de fármacos antidislipidémicos.

Tabela 3 - Resumo das classes de fármacos antidislipidémicos. (van der Wulp et al., 2013) (Golomb & Evans, 2008) (Zoungas et al., 2014) (Hegele et al., 2015) (Chapman & Redfern, 2011) (MacKay, Hathcock, & Guarneri, 2012)

	Fármaco	Mecanismo de ação	Efeitos nos lípidos e lipoproteínas	Efeitos adversos	Contraindicações
Estatinas	Atorvastatina Fluvastatina Pitavastatina Pravastatina Rosuvastatina Sinvastatina	Inibição competitiva da enzima HMG-CoA redutase	↓ conteúdo celular de colesterol ↑ recetores LDL ↓ LDL 18 a 55% ↓ VLDL ↓ TG 7 a 30% → ou ↑ HDL 5 a 15%	Gastrointestinais, ↑ transaminases hepáticas, cefaleias, rashes cutâneos, insónias, neuropatias periféricas, parestesias, câibras, miopatias, hepatotoxicidade, rabdomiólise e teratogenicidade	Doença hepática Gravidez Lactação
Resinas sequestradoras de ácidos biliares	Colestiramina Colestipol	Ligam-se aos ácidos biliares no lúmen intestinal, impedindo a sua reabsorção	↓ LDL 15 a 30% = ou ↑ TG ↑ HDL 3 a 5%	Efeitos gastrointestinais: flatulência dispepsia anorexia náuseas vómitos obstipação ↓ absorção vit. lipossolúveis	Níveis plasmáticos TG > 400mg/dl

	Fármaco	Mecanismo de ação	Efeitos nos lípidos e lipoproteínas	Efeitos adversos	Contraindicações
Fibratos	Fenofibrato Gemfibrozil Bezafibrato Ciprofibrato Etofibrato	Aumentam a oxidação muscular e hepática dos ácidos gordos	↓TG 20 a 50% ↓LDL 5 a 20% ↑HDL 10 a 20%	Efeitos gastrointestinais (dispepsia, diarreia) Litíase biliar Fraqueza muscular	Litíase biliar Doença hepática Insuficiência renal Gravidez e lactação
Ácido nicotínico	Ácido nicotínico	Inibe a mobilização dos ácidos gordos livres dos tecidos periféricos para o fígado Diminui a atividade da enzima CETP Diminui a remoção hepática da apo-AI	↓TG 20 a 50% ↓LDL 5 a 25% ↑HDL 15 a 35%	Flush, ocasionalmente acompanhado de palpitações e tonturas Conjuntivite, congestão nasal Diarreia Hiperglicémia Icterícia Aumento do valor das transaminases hepáticas	Insuficiência hepática Úlcera péptica Alcoolismo Lactação
Inibidores da absorção de	Ezetimiba	Inibição seletiva da absorção de colesterol (NPC1L1)	↓conteúdo hepático de colesterol ↑receptores LDL ↓LDL 15 a 20%	Cefaleias Efeitos gastrointestinais (dores abdominais e diarreia)	

As estatinas corresponderam a 90% do consumo de antilipidémicos em Portugal, passando de 8,7 DHD, no ano 2000, para 92,6 DHD, em 2013. Os restantes antilipidémicos (11,4 DHD em 2013) corresponderam, na sua quase totalidade, aos fibratos (10,4 DHD) (Figura 16) (INFARMED)

Em Portugal estão atualmente comercializadas seis estatinas: Atorvastatina, Fluvastatina, Pitavastatina, Pravastatina, Rosuvastatina e Sinvastatina, sendo esta última a mais utilizada. (INFARMED)

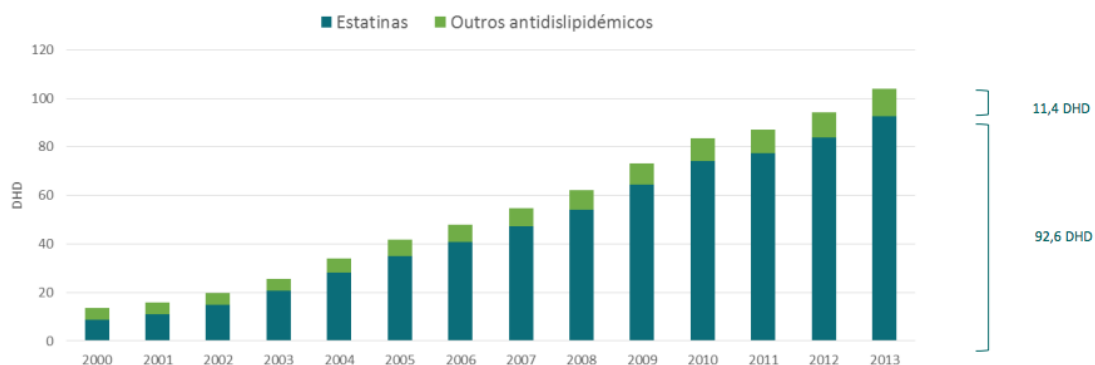


Figura 16 – Consumo de antidiispidémicos em Portugal de 2000 a 2013. (INFARMED)

Dada a importância das estatinas em Portugal e, embora a maior parte dos pacientes tratados com estatinas tolere bem a terapêutica, nenhum fármaco é isento de efeitos adversos. Existe a necessidade de alertar tanto para os riscos como para os benefícios de todos os fármacos, especialmente aqueles, como as estatinas, que são usados em larga escala, onde os efeitos adversos podem traduzir um impacto significativo na saúde pública. (Golomb & Evans, 2008)

5. Terapêuticas alternativas para redução do colesterol como fator de RCV

As terapêuticas alternativas para redução do colesterol, nomeadamente os SA, são uma alternativa válida para os pacientes intolerantes às estatinas e às outras classes de fármacos, que possuem diversos efeitos adversos, e para os que preferem um tratamento não farmacológico. (Chen et al., 2011) (Torres et al., 2015) (Stone, 2013). Devem, assim, ser consideradas em todos os indivíduos, tanto em prevenção primária como em prevenção secundária, sobretudo em indivíduos com dislipidemia isolada e/ou RCV aumentado. (Chen et al., 2011) (Gotto & Moon, 2012) Em ambos os casos, as modificações no estilo de vida, incluindo a nutrição e exercício físico, deverão ter um papel primordial no tratamento das dislipidemias, independentemente da terapia farmacológica, exceto nos casos em que possam existir interações. (Savolainen et al., 2015) (Gotto & Moon, 2012)

5.1 Enquadramento legal dos SA

O objetivo inicial dos SA era suprir o défice nas substâncias, como macronutrientes, vitaminas e minerais em indivíduos com essas deficiências, mas atualmente têm-se vindo a desenvolver produtos que possuem moléculas com ação potencialmente benéfica em diversas patologias e com bioatividade comprovada por ensaios clínicos, sendo que existe uma procura significativa pelos mesmos por parte dos consumidores. (Fernandes, 2009) (Fernandes, 2012) (Savolainen et al., 2015) (Gotto & Moon, 2012)

A definição de SA, segundo a alínea a) do artigo 3º é “os géneros alimentícios que se destinam a complementar e ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes ou outras com efeito nutricional ou fisiológico, estremes ou combinadas, comercializadas em forma doseada, tais como cápsulas, pastilhas, comprimidos, pílulas e outras formas semelhantes, saquetas de pó, ampolas de líquido, frascos com conta-gotas e outras formas similares de líquidos ou pós que se destinam a ser tomados em unidades medidas de quantidade reduzida.” (Decreto-Lei nº 136/2003, 2003) De acordo com o mesmo documento, os SA podem conter na sua composição vitaminas, minerais, aminoácidos, ácidos gordos essenciais, fibras e várias plantas e extratos de ervas. Todas as substâncias presentes nos SA devem satisfazer condições de qualidade, segurança, eficácia e garantir um elevado nível de protecção dos consumidores. (Decreto-Lei nº 136/2003, 2003)

Em Portugal, para se comercializarem SA, o fabricante ou o responsável pela colocação no mercado, só tem que informar o Gabinete de Planeamento e Políticas do Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas dessa comercialização, enviando um modelo de rótulo utilizado para esse produto. (Fernandes, 2012) (Decreto-Lei nº 296/2007, 2007)

Os SA podem conter no seu rótulo alegações de saúde e alegações de redução de um risco de uma doença, sendo estas definidas, de acordo com as alíneas 5 e 6 do ponto 2 do artigo 2º do Capítulo I, “qualquer alegação que declare, sugira ou implique a existência de uma relação entre uma categoria de alimentos, um alimento ou um dos seus constituintes e a saúde” e “qualquer alegação de saúde que declare, sugira ou implique que o consumo de uma categoria de alimentos, de um alimento ou de um dos seus constituintes reduz significativamente um factor de risco de aparecimento de uma doença humana”, respetivamente. (Regulamento nº 1924/2006, 2006) O Regulamento tem por objetivo assegurar que qualquer alegação feita acerca de um SA seja clara, e baseada em evidência científica. (Regulamento nº 1924/2006, 2006)

Os SA são maioritariamente adquiridos em farmácias (mais de 70%), seguindo-se, com cerca de 28%, a aquisição em lojas de produtos naturais e, com cerca de 10%, a aquisição em grandes superfícies e/ou supermercados. (Fernandes, 2012) O facto de serem adquiridos na farmácia e de os SA serem apresentados nas mesmas formas farmacêuticas que os medicamentos, pode levar a que os consumidores tenham dificuldade em distingui-los. No entanto, a distinção entre SA e medicamentos é clara e os SA, ao contrário dos medicamentos, não podem ter atribuídas propriedades profiláticas, de tratamento ou cura de doenças, nem fazer referência a essas propriedades. Enquanto géneros alimentícios, são abrangidos pela legislação relativa à segurança dos alimentos independentemente da sua composição. Assim sendo, não são sujeitos à intervenção e controlo pela Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED), que apenas garante a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos, sendo controlados pela Autoridade de Segurança Alimentar e Económica (ASAE). (Fernandes, 2012) (Pinto & Romano, 2010)

Os critérios dos SA deveriam ser equivalentes aos dos medicamentos, em termos de qualidade, eficácia e segurança. Enquanto a legislação vigente não for modificada, cabe ao profissional de saúde que recomenda um suplemento alimentar escolher um fabricante que, em termos de qualidade, cumpra as Boas Práticas de Fabrico e tenha implementado o Sistema HACCP (Análise de Perigos e Pontos Críticos de Controlo) e

que comprove a eficácia do seu produto. Deveria constar da rotulagem ou informação anexa ao produto, a referência às reações adversas, contraindicações e interações com outros suplementos, medicamentos ou alimentos (Fernandes, 2012) (Pinto & Romano, 2010)

À semelhança do que acontece com os medicamentos, existe um sistema semelhante ao sistema de monitorização de efeitos adversos dos medicamentos (Farmacovigilância), que é o sistema VIGIA que permite detetar, avaliar, gerir e prevenir a ocorrência de acontecimentos adversos relacionados com a utilização de SA. O objetivo é garantir a monitorização contínua dos SA integrados no sistema, durante todo o seu ciclo de vida, conferindo um elevado nível de protecção para os consumidores (VIGIA, 2016).

Toda a pesquisa efetuada no âmbito desta monografia, permitiu agrupar as terapêuticas alternativas, à base de SA, tendo em conta o seu mecanismo de ação para redução dos níveis de colesterol LDL, aumentar os níveis de colesterol HDL e melhorar a sua funcionalidade, redução dos níveis de TG plasmáticos e das partículas VLDL e prevenção ou tratamento da aterosclerose, através da redução da inflamação, stress oxidativo e resposta imunitária. A utilização de diferentes substâncias com diferentes mecanismos de ação para a prevenção e tratamento das dislipidemias resulta numa redução do RCV, de acordo com resultados de diversos ensaios clínicos.

5.2 Redução dos níveis de colesterol LDL

5.2.1 Redução da absorção de colesterol dietético e dos sais biliares no enterócito

Os compostos que reduzem a absorção de colesterol dietético e dos sais biliares no enterócito, seja por competição com o colesterol no lúmen intestinal para serem absorvidos pelo transportador NPC1L1 ou por competirem com o colesterol para serem incorporados nas micelas mistas e assim reduzir a sua solubilidade e, consequentemente, a sua absorção. (Narayan et al., 2014) (Castellanos-Jankiewicz, del Bosque-Plata, & Tejero, 2014) (Cohn, Kamili, Wat, Chung, & Tandy, 2010) (Houston et al., 2011) Daqui resulta uma menor incorporação de colesterol esterificado nas partículas quilomicras e uma redução no aporte de colesterol até ao fígado, o que se traduz num aumento compensatório da síntese hepática de colesterol e da expressão de recetores de LDL, por forma a captar mais colesterol das LDL em circulação. Este aumento na síntese de colesterol tem um impacto inferior ao decréscimo da absorção, pelo que se reduzem os níveis de colesterol LDL circulantes. (Houston, 2012) (Nijjar,

Burke, Bloesch & Rader, 2010) (Torres et al., 2015) (Golzarand et al., 2014) (Castellanos-Jankiewicz et al., 2014) (Cohn et al., 2010) A redução do conteúdo de colesterol hepático também reduz a produção de VLDL e a conversão destas em LDL, o que pode também contribuir para a redução dos níveis plasmáticos de LDL. (Cohn et al., 2010) (Houston et al., 2011)

5.2.1.1 Competição com o colesterol para absorção pelo transportador NPC1L1

- **Fitoesteróis e estanois**

Os esteróis das plantas (fitoesteróis) são estruturalmente semelhantes e quimicamente relacionados com o colesterol e os mais comuns são β -sitosterol, campesterol e stigmasterol. (Van Horn et al., 2008) (Chen et al., 2008) (Chen et al., 2011) (Langella, Naviglio, Marino & Gallo, 2015) (Sialvera et al., 2012) Os esteróis encontram-se presentes em alimentos, como frutas e vegetais, óleos vegetais e oleaginosas. (Sialvera et al., 2012) (Castellanos-Jankiewicz et al., 2014) (Hansel, Courie, Bayet, Delestre, & Bruckert, 2011) Quanto aos estanois, o principal existente nas plantas é o sitostanol, que é um derivado saturado do sitosterol. (Van Horn et al., 2008) (Rangel-Huerta, et al., 2015) (Langella et al., 2015) (Cohn et al., 2010)

O consumo de 0,7 a 2,5g/dia de esteróis e estanois diminui o colesterol total e colesterol LDL, sendo este efeito maior se for associado a uma dieta pobre em gordura saturada, gordura *trans* e colesterol dietético. (Van Horn et al., 2008) (Hallikainen et al., 2013) (Adamsson et al., 2010) (Langella et al., 2015) Estudos clínicos indicam uma redução de 9-15% do colesterol LDL com um consumo diário de 1-3g de fitoesteróis. (Sialvera et al., 2012) (Houston, 2012) (Badimon, Vilahur, & Padro, 2010) (Wu et al., 2009) (Cohn et al., 2010) (Ramprasath et al., 2014) O seu efeito hipocolesterolemia acontece rapidamente, atingindo o pico máximo ao fim de duas semanas com um consumo regular, sendo que esse efeito parece manter-se no tempo, de acordo com um ensaio clínico de longo prazo (85 semanas). (Hansel et al., 2011)

A dose diária recomendada é de 2 a 2,5g. (Houston, 2012) De facto, doses superiores a 2,5g/dia não parecem incrementar o efeito, embora a partir de 9g/dia ocorra um aumento do efeito. No entanto, parecem ser necessários mais estudos para confirmar estes resultados e a segurança do seu consumo em doses elevadas. (Badimon et al., 2010) (Torres et al., 2015) (Castellanos-Jankiewicz et al., 2014) (Hansel et al., 2011) (Gylling et al., 2014)

Em pacientes pediátricos de idade superior a 6 anos com hipercolesterolemia familiar e que necessitam de terapia antilipídica, existe evidência para se considerar a suplementação diária com fitoesteróis/estanois em conjunto com aconselhamento nutricional e, se necessário, com terapia farmacológica.

No entanto, são necessários mais estudos para avaliar a segurança a longo prazo neste grupo de pacientes. (Gylling et al., 2014)

Os fitoesteróis e estanois são bem tolerados, não parecendo existir evidência de ocorrência de efeitos adversos significativos, exceto a redução dos níveis plasmáticos das vitaminas lipossolúveis e carotenóides, podendo estes possíveis decréscimos ser prevenidos com uma dieta rica nestes nutrientes. (Van Horn et al., 2008) (Langella et al., 2015) (Ramprasath et al., 2014) (van der Wulp et al., 2013)

Não obstante o exposto quanto à segurança dos esteróis e estanois, é importante mencionar que existe uma doença autossômica recessiva rara designada de sitosterolemia ou fitosterolemia, que se caracteriza pela absorção intestinal aumentada de esteróis e pela excreção reduzida dos mesmos (a absorção é de 15-60% em vez da habitual 0,4-3,5%). (van der Wulp et al., 2013) (Houston, 2012) (Escolà-Gil et al., 2014) (Hansel et al., 2011) Quando existem mutações nos transportadores ABC-G5 e ABC-G8, a re-exportação dos esteróis e estanois do enterócito para o lúmen intestinal não ocorre e os esteróis das plantas entram no plasma (**Figura 17**). (Frayn, 2009) (Golzarand et al., 2014) Assim, os níveis plasmáticos dos mesmos elevam-se, podendo atingir concentrações superiores a 50 mg/dL no caso dos esteróis e superiores a 8 mg/dL no caso dos estanois, em vez das usuais concentrações (0,3-1,0 mg/dL no caso dos esteróis e 0,002-0,012 mg/dL no caso dos estanois). (Gylling et al., 2014) As manifestações clínicas incluem xantomas, aterosclerose prematura, anemia hemolítica e macrotrombocitopenia. (Nijjar et al., 2010) (Talati, Sobieraj, Makanji, Phung, & Coleman, 2010) (Escolà-Gil et al., 2014) (Hansel et al., 2011) (Gylling et al., 2014)

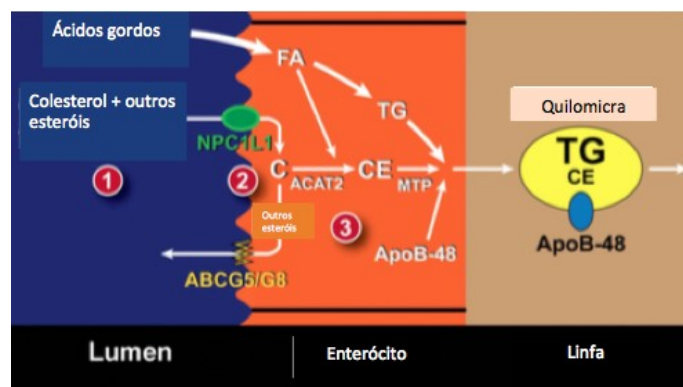


Figura 17 – Transportadores envolvidos na absorção e re-exportação do colesterol e esteróis e estanois das plantas. Adaptado de (Gylling et al., 2014)

Os estudos efetuados em humanos demonstraram que os fitoesteróis reduzem os níveis de colesterol LDL, mas ainda não foram realizados estudos para associar diretamente essa redução pelo consumo de fitoesteróis e o benefício clínico CV. Esse benefício é uma suposição tendo em conta os diversos ensaios clínicos prospectivos efetuados que mostram a relação entre a hipercolesterolemia e o risco de desenvolver uma DCV. (Hansel et al., 2011) (Gylling et al., 2014)

5.2.1.2 Competição com o colesterol para incorporação nas micelas mistas

- **Fitoesteróis e estanois**

Os esteróis e estanois conseguem reduzir os níveis de colesterol total e colesterol LDL por mais do que um mecanismo, sendo um deles a competição com o colesterol para serem absorvidos pelo transportador NPC1L1 e o outro mecanismo é através da redução da absorção do colesterol dietético e do colesterol dos sais biliares, por competirem com o colesterol para a incorporação nas micelas mistas. (Van Horn et al., 2008) (Golzarand et al., 2014) (Nijjar et al., 2010) (Houston, 2012) (Talati et al., 2010) Este último mecanismo é o seu principal mecanismo de ação. (Castellanos-Jankiewicz et al., 2014) Os esteróis das plantas têm maior biodisponibilidade que os estanois, o que pode sugerir diferenças no grau de deslocação do colesterol das micelas mistas e, conseqüentemente, no poder de redução de absorção do colesterol. (Talati et al., 2010)

Vários estudos clínicos indicam uma redução de 9-15% do colesterol LDL com um consumo diário de 1-3g de fitoesteróis. Esta redução poderá ser uma ação sinérgica dos vários mecanismos de ação dos fitoesteróis e não apenas do que está a ser discutido. (Sialvera et al., 2012) (Badimon et al., 2010) (Sialvera et al., 2012) (Houston, 2012) (Wu et al., 2009) (Cohn et al., 2010) (Ramprasath et al., 2014)

A dose diária recomendada e os efeitos adversos estão descritos no ponto 5.2.1.1.

- **Fibras solúveis**

As fibras solúveis são resistentes à digestão e à absorção no intestino delgado e incluem a aveia (β -glucanos), *psyllium*, pectina, sementes de linhaça, glucomanano e goma guar. Vários estudos observacionais mostraram que uma dieta rica em fibras está associada a um RCV diminuído. (Nijjar et al., 2010) (Narayan et al., 2014) (Jenkins et al., 2008) (Rahbar, Mahmoudabadi, & Islam, 2015) (Castellanos-Jankiewicz et al., 2014) (Guardamagna, Abello, Cagliero & Visioli, 2013) (Salas-Salvadó et al., 2008) (Whitehead, Beck, Tosh, & Wolever, 2014) (Othman, Moghadasian, & Jones, 2011) Ensaio clínico demonstraram que uma ingestão diária de 5 a 15g de fibras solúveis reduz os níveis de LDL-C entre 5 a 13%, tanto em homens como em mulheres. (Nijjar et al., 2010) (Torres et al., 2015) (Cohn et al., 2010) As fibras que demonstraram ter maior efeito hipocolesterolémico foram o *psyllium*, os β -glucanos e o glucomanano. (Castellanos-Jankiewicz et al., 2014) (Chearskul et al., 2007) (Whitehead et al., 2014) Quanto aos efeitos adversos, o mais descrito é a flatulência, resultante da fermentação da fibra pelas bactérias do cólon. (Torres et al., 2015) Para limitar o aparecimento dos sintomas indesejáveis, recomenda-se aumentar o consumo de líquidos e variar entre as diferentes fibras solúveis, uma vez que umas são mais fermentáveis que outras. (Torres et al., 2015)

- **Catequinas do chá verde**

O chá verde deriva da planta *Camellia sinensis* e parece possuir efeitos protetores CV significativos, devidos na sua maioria às suas catequinas, um dos seus principais componentes. As catequinas incluem a epicatequina, epigalocatequina, epicatequina galato e epigalocatequina galato (principal catequina do chá verde [50-80%]), fazendo as mesmas parte da maioria dos extratos de chá verde comercializados. (Liu et al., 2014) (Houston, 2012) (Ilaria Zanotti, 2014) (Mazzanti et al., 2009) Estas catequinas parecem reduzir o colesterol LDL por mecanismos de ação diferentes, sendo um deles a redução da absorção do colesterol. (Suliburska et al., 2012) (Koutelidakis et al., 2014) (Basu et al., 2010) Ensaio clínico sugerem uma redução dos níveis de colesterol LDL e colesterol total em 2 mg/dL e 7 mg/dL, respetivamente, com uma dose de 500mg de extrato de chá verde. A dose diária recomendada é de 500 a

700mg. (Houston, 2012) (Ilaria Zanotti, 2014) No entanto, com uma dose de 400mg de extrato de chá verde (80 a 98% de catequinas e 50 a 75% de epigallocatequina galato) observou-se uma redução de 6,6% nos níveis de colesterol LDL. (Wu et al., 2012)

Os extratos de chá verde comercializados podem possuir de 25 a 97% de polifenóis (catequinas) no seu conteúdo. (Sarma et al., 2008) (Hsu et al., 2008)

No que se refere aos efeitos adversos observados, estes são dose-dependentes e incluem efeitos gastrointestinais (flatulência e náuseas), hepatotoxicidade, efeitos neurológicos (insônias, cefaleias, parestesias e tremores) e efeitos CV (palpitações). (Liu et al., 2014) (Sarma et al., 2008) (Yellapu, Mittal, Grewal, Fiel, & Schiano, 2011) (Mazzanti et al., 2009) (Hsu et al., 2008)

No entanto, nem todos os estudos reportam quaisquer tipos de efeitos adversos, pelo que mais estudos são necessários para estabelecer a segurança dos extratos de chá verde. Assim, face a essa falta de evidência, várias revisões sugerem que a toma destes SA seja efetuada com alimentos, uma vez que em condições de jejum a sua biodisponibilidade aumenta e, conseqüentemente, as suas concentrações plasmáticas também. Recomenda-se ainda a sua descontinuação se surgirem sintomas relacionados com hepatotoxicidade, como dores abdominais, urina escura ou icterícia. (Sarma et al., 2008) (Yellapu et al., 2011) (Mazzanti et al., 2009)

5.2.2 Inibição da enzima ACAT 2

Os compostos que inibem a atividade da enzima ACAT 2, enzima responsável pela esterificação de colesterol no enterócito, conseguem reduzir a absorção de colesterol, através da redução das partículas de quilomicras. (Torres et al., 2015) Reduzem também a atividade desta enzima no fígado, diminuindo, assim, a quantidade de colesterol esterificado que seria incorporado nas partículas VLDL. Deste modo, reduzem as partículas de VLDL produzidas e, conseqüentemente, as partículas LDL no plasma. (Chen et al., 2008)

- **Flavonóides dos citrinos**

Os flavonóides são uma classe de moléculas polifenólicas presentes nos alimentos, como frutas, vegetais e produtos derivados de plantas, como chá, café e vinho. (Assini, Mulvihill, & Huff, 2013) (Rangel-Huerta et al., 2015) (Yamagata, Tagami & Yamori, 2015) Um dos flavonóides presentes nos citrinos é a naringenina, que apresenta efeitos

hipocolesterolêmicos, sendo um deles a inibição da enzima ACAT 2 (Figura 18). (Mulvihill et al., 2010)

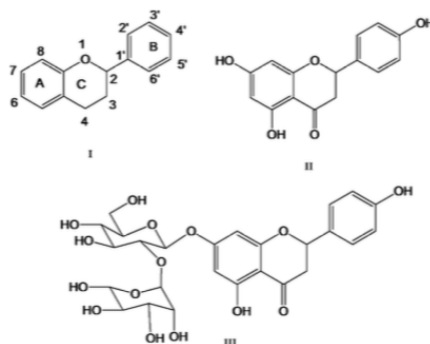


Figura 18 - Estrutura básica dos flavonóides (I), naringina (II) e naringenina (III). (Alam et al., 2014)

Ensaio clínico demonstraram que a administração de 400mg/dia e de 1000 mg/dia de naringenina reduz o colesterol LDL plasmático em 14% e 36%, respectivamente. (Assini et al., 2013) (Houston, 2012) (Demonty et al., 2010). Até doses de 1000mg/dia não parecem existir efeitos adversos. (Demonty et al., 2010) (Alam et al., 2014) No entanto, os estudos em humanos efetuados ainda são limitados e terão que se efetuar mais ensaios clínicos para avaliar a segurança e eficácia dos flavonóides dos citrinos. (Toh, Tan, Lim, Lim, & Chong, 2013)

• Licopeno

O licopeno é um carotenóide presente, principalmente, em frutas, nomeadamente, tomate, toranja, melancia e papaia. (Torres et al., 2015) (Ried & Fakler, 2011) É um pigmento natural vermelho sintetizado por plantas e microrganismos. É um isómero acíclico do β -caroteno sem atividade da provitamina A. (Burton-Freeman & Sesso, 2014) (Ried & Fakler, 2011)

Possui diversos efeitos hipocolesterolemiantes, sendo um deles a inibição da enzima ACAT 2. (Torres et al., 2015) (Shidfar et al., 2010)

A biodisponibilidade do licopeno em suplemento é elevada, similar ao que se obteria com o consumo de tomate cozinhado (após submetido ao calor) e processado. O licopeno possui dois isómeros, o *cis* e *trans*, sendo que o licopeno *cis* é o que apresenta maior biodisponibilidade, uma vez que a sua conformação permite uma melhor incorporação nas micelas mistas no lúmen intestinal, nas quilomicras nos enterócitos e nas partículas VLDL no fígado. Na natureza o que é predominante é o isómero *trans*. É necessário que ocorra a isomerização *trans-cis* para aumentar a biodisponibilidade do

licopeno e esta isomerização ocorre em condições ácidas ou se o tomate for submetido ao calor. A gordura alimentar também aumenta a biodisponibilidade do licopeno, aconselhando-se a sua toma com uma refeição rica em gordura. (Burton-Freeman & Sesso, 2014) (Ried & Fakler, 2011) (Cohn et al., 2004) (Arranz et al., 2015)

Num ensaio clínico, a ingestão de 60 mg/dia de licopeno na forma de SA reduziu os níveis de LDL em 14%. Possivelmente, esta redução é provocada pela soma dos seus mecanismos de ação. (Silaste, Alfthan, Aro, Kesäniemi, & Hörkkö, 2007)

Com a suplementação de licopeno não foram encontrados efeitos adversos nos ensaios reportados nas publicações consultadas, exceto em doses superiores a 200mg/dia, onde se verificou o aparecimento de uma situação rara mas reversível (licopenémia), caracterizada pela descoloração das palmas das mãos de laranja. (Zou et al., 2013) (Jacob, Periago, Böhm, & Berruezo, 2007) (Gajendragadkar et al., 2014) (Ried & Fakler, 2011)

5.2.3 Inibição da reabsorção dos sais biliares

Os inibidores da reabsorção dos sais biliares ligam-se aos sais biliares no intestino, impedindo que estes sejam reabsorvidos para a circulação entero-hepática, gerando um complexo insolúvel que será excretado nas fezes. O aumento da excreção dos sais biliares leva a um aumento na produção de novos sais biliares no fígado, através do aumento da atividade da enzima colesterol 7- α -hidroxilase e, para tal, é necessário utilizar o colesterol hepático, fazendo com que os seus níveis diminuam. Esta redução irá levar a um aumento da expressão de recetores de LDL, para retirar mais colesterol da circulação através das partículas de LDL. O efeito geral é a redução dos níveis de LDL circulantes. (Chen et al., 2008) (Castellanos-Jankiewicz et al., 2014) (Guardamagna et al., 2013) (Ferrebee & Dawson, 2015)

Para se decidir a posologia mais adequada à inibição da reabsorção dos sais biliares, seria interessante ter em conta o ritmo circadiano na síntese de ácidos biliares. A enzima CYP7A1, que catalisa a reação de síntese de ácidos biliares, apresenta uma variação diurna marcada, com um pico próximo das 13 horas e outro próximo das 21 horas. No entanto, a síntese de ácidos biliares sofre uma variação inter-individual grande atribuída aos níveis plasmáticos de triglicéridos e ao peso corporal de cada indivíduo. (Castellanos-Jankiewicz et al., 2014) Mas, hipoteticamente, se estas substâncias forem administradas perto da hora de maior síntese de ácidos biliares, as reduções nos níveis de colesterol LDL poderão ser superiores. (Castellanos-Jankiewicz et al., 2014)

- **Fibras solúveis**

Tal como acima referido, as fibras solúveis conseguem reduzir os níveis de colesterol LDL em 5 a 13% com um consumo de 5 a 15g/dia. (Nijjar et al., 2010) (Torres et al., 2015) (Cohn et al., 2010) Esta redução dos níveis de LDL-C deve-se, provavelmente, aos vários mecanismos de ação das fibras solúveis, nomeadamente, redução da absorção de colesterol dietético e biliar e inibição da reabsorção dos sais biliares (Nijjar et al., 2010) (Rahbar et al., 2015) (Pan, Yu, Demark-Wahnefried, Franco, & Lin, 2009) (Torres et al., 2015) (Castellanos-Jankiewicz et al., 2014) (Martino et al., 2013) (Keithley et al., 2013) (Whitehead et al., 2014) (Othman et al., 2011)

As doses diárias recomendadas e os efeitos adversos já foram descritos no ponto 5.2.1.2.

- **Flavonóides dos citrinos**

Para além da inibição da enzima ACAT 2, os flavonóides dos citrinos naringenina e hesperidina aumentam a excreção dos sais biliares, inibindo a sua reabsorção. (Houston, 2012) As doses, resultados terapêuticos e efeitos adversos já foram descritos no ponto 5.2.2. Refira-se que, à semelhança do que ocorre com vários SA, a redução dos níveis plasmáticos de LDL devem-se, possivelmente, à soma dos seus efeitos no metabolismo das partículas LDL e não a um único mecanismo de ação. (Assini et al., 2013) (Houston, 2012) (Demonty et al., 2010)

- **Probióticos**

Os probióticos são microrganismos vivos que, quando administrados em quantidade suficiente, conferem benefícios na saúde do hospedeiro. (Jones, Tomaro-Duchesneau, Martoni, & Prakash, 2013)

Algumas espécies de probióticos, como *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus* e *Streptococcus*, têm alguma atividade hipocolesterolémica. As bactérias que conseguem sobreviver à acidez estomacal colonizam o cólon e são elas que parecem constituir a microbiota intestinal. O seu mecanismo de ação parece ser a reabsorção dos ácidos biliares, principalmente quando estão na forma conjugada. Os ácidos biliares cólico e deoxicólico são conjugados e podem ser hidrolisados pelas bactérias do cólon, não sendo reabsorvidos para a recirculação portal, aumentando assim a sua excreção. (Chen et al., 2008) (Jones et al., 2013) Os ácidos biliares ao serem hidrolisados, perdem a sua capacidade de solubilização micelar e reduzem a absorção de colesterol. (Jones et al.,

2013) De acordo com ensaios clínicos, o consumo de probióticos pode originar uma redução dos níveis plasmáticos de colesterol LDL entre 5 a 10%, não parecendo existir efeitos adversos significativos (Jones et al., 2013)

5.2.4 Redução da produção hepática de colesterol

5.2.4.1 Inibidores da enzima HMG-coA redutase

Os inibidores da enzima HMG-CoA, que é uma enzima chave na biossíntese de colesterol, reduzem a síntese hepática de colesterol. Esta redução irá levar a um aumento da expressão de recetores de LDL, para retirar mais colesterol da circulação através das partículas de LDL. Assim, reduzem-se os níveis de LDL circulantes e, conseqüentemente, de colesterol total. (Chen et al., 2008) (Verhoeven et al., 2015) (Houston, 2012) (Trapani et al., 2011)

- **Levedura do arroz vermelho (monacolina K)**

A levedura do arroz vermelho (monacolina K) é produzida através da fermentação do arroz pela levedura *Monascus purpureus*, originando um arroz de cor vermelha, resultando na produção de uma mistura de monacolinhas que inibem a síntese hepática de colesterol através da inibição da enzima HMG-CoA redutase. A monacolina K, a monacolina mais abundante, é quimicamente idêntica à estatina comercializada como lovastatina. (Verhoeven et al., 2015) (Cunningham, 2011) (Burke, 2015) (Lachenmeier et al., 2012) (Houston, 2012) (Badimon et al., 2010) (Yang & Mousa, 2012)

As doses recomendadas são de 2400 a 4800 mg por dia, geralmente divididas em duas tomas diárias. Numa dose de 2400 mg por dia poderá conseguir reduzir-se o colesterol LDL em 22%. (Houston, 2012) (Burke, 2015) (Li et al., 2014)

Ainda se sabe pouco acerca da farmacodinâmica das restantes monacolinhas presentes no arroz vermelho, mas pensa-se que possam possuir efeitos hipolipidêmicos ou potenciar os efeitos da monacolina K. (Burke, 2015)

A levedura do arroz vermelho parece ser, em geral, bem tolerada, mas podem ocorrer perturbações digestivas, dor abdominal, náuseas, dor de cabeça, redução dos níveis de CoQ10 ou cansaço. No entanto, os sintomas musculares e outros efeitos adversos encontrados na terapêutica com estatinas, como miopatia, hepatotoxicidade e rabdomiólise, podem estar presentes, uma vez que a monacolina K é idêntica à estatina lovastatina. (Burke, 2015) (Houston, 2012) (Guardamagna, Abello, Baracco, Stasiowska, & Martino, 2011) Por esta razão, o suplemento da levedura de arroz

vermelho deverá ser tomado sob a supervisão de um profissional de saúde, para avaliar a sua eficácia, segurança e tolerabilidade. (Burke, 2015)

- **Catequinas do chá verde**

Para além de competirem com o colesterol para incorporação nas micelas mistas, as catequinas do chá verde reduzem também a produção hepática de colesterol. (Wu et al., 2012) Verificou-se que a epigallocatequina galato é um potente inibidor da enzima HMG-CoA redutase, reduzindo assim a síntese de colesterol. (Ilaria Zanotti, 2014) Tal como referido anteriormente, ensaios clínicos sugerem uma redução dos níveis de colesterol LDL e colesterol total em 2 mg/dL e 7 mg/dL, respetivamente, com uma dose de 500mg de extrato de chá verde. (Houston, 2012) (Ilaria Zanotti, 2014) No entanto, com uma dose de 400mg de extrato de chá verde (80 a 98% de catequinas e 50 a 75% de epigallocatequina galato) observou-se uma redução de 6,6% nos níveis de colesterol LDL. (Wu et al., 2012) Esta redução nos níveis poderá dever-se aos vários efeitos das catequinas no metabolismo das lipoproteínas LDL. (Wu et al., 2012) (Ilaria Zanotti, 2014) (Nantz, Rowe, Bukowski, & Percival, 2009) As doses diárias recomendadas e os efeitos terapêuticos e adversos estão descritos no ponto 5.2.1.2.

- **Curcumina**

A curcumina é um polifenol derivado do rizoma da curcuma (*Curcuma longa*), usada habitualmente como corante alimentar e especiaria. É o composto mais ativo da curcuma e é um polifenol de baixo peso molecular. (Zingg, Hasan, & Meydani, 2013) (Rangel-Huerta et al., 2015) (Mohammadi et al., 2012) (Alwi et al., 2008) (Lopresti, Maes, Maker, Hood, & Drummond, 2014)

Consegue inibir diretamente a enzima HMG-CoA redutase, reduzindo assim a síntese hepática de colesterol. (Zingg et al., 2013) (Rangel-Huerta et al., 2015) (Alwi et al., 2008) (Panahi, Khalili, Hosseini, Abbasinazari, & Sahebkar, 2014)

De acordo com ensaios clínicos, uma dose de 500mg/dia de curcumina presente no extrato de curcuma, os níveis de colesterol LDL e total reduziram 8,6% e 17%, respetivamente. (Alwi et al., 2008) (Pungcharoenkul & Thongnopnua, 2011)

A curcumina possui baixa biodisponibilidade, mas quando associada à piperina, ingrediente ativo da pimenta, tem uma biodisponibilidade superior. (Panahi et al., 2015)

O uso de curcumina parece ser seguro, pois apresenta elevada tolerabilidade e uma aparente reduzida toxicidade, mesmo em doses elevadas (8g/dia). (Panahi et al., 2015) (Alwi et al., 2008; Zingg et al., 2013)

- **Fitoesteróis**

Para além de competirem com o colesterol para serem absorvidos pelo transportador NPC1L1 e para a incorporação nas micelas mistas, parece que os esteróis β -sitosterol, campesterol e stigmasterol inibem a atividade da enzima HMG-CoA redutase, através da inibição da expressão do gene que a codifica, embora os diversos estudos experimentais não apresentem resultados consensuais. (Chen et al., 2008) (Escolà-Gil et al., 2014) Tal como acima referido, vários estudos clínicos indicam uma redução de 9-15% do colesterol LDL com um consumo diário de 1-3g de fitoesteróis Esta redução poderá ser uma ação sinérgica dos vários mecanismos de ação destes compostos bioativos. (Sialvera et al., 2012) (Badimon et al., 2010) (Sialvera et al., 2012) (Houston, 2012) (Wu et al., 2009) (Cohn et al., 2010) (Ramprasath et al., 2014) (Escolà-Gil et al., 2014)

A dose diária recomendada e os efeitos adversos são os descritos no ponto 5.2.1.1.

- **Berberina**

A berberina é uma isoquinolina alcalóide extraída de várias plantas (*Coptidis rhizoma*, *Hydrastis canadensis*, *Berberis vulgaris*) e reduz a produção hepática de colesterol, através da inibição da enzima HMG-CoA. (Badimon et al., 2010) (Dong, Zhao, Zhao, & Lu, 2013) (Chang et al., 2012)

Com uma dose de 500mg duas vezes por dia, os níveis plasmáticos de colesterol LDL reduziram de 8 a 11%. (Pisciotta, Bellocchio, & Bertolini, 2012)

A berberina, quando administrada em doses repetidas de 0,3g três vezes ao dia, reduz a atividade de algumas enzimas da família CYP, nomeadamente CYP2D5, CYP2C9 e CYP3A4, podendo desencadear interações com fármacos ou outras substâncias metabolizadas por estas enzimas. (Dong et al., 2013) Além destes potenciais efeitos adversos, a berberina provoca alguns efeitos adversos gastrointestinais, como obstipação, náuseas e distensão abdominal. (Dong et al., 2013)

- **Licopeno**

O licopeno, para além de inibir a enzima ACAT 2, consegue reduzir a síntese hepática de colesterol, através da inibição da expressão e atividade da enzima HMG-CoA redutase. (Torres et al., 2015) (Ried & Fakler, 2011) (Shidfar et al., 2010)

A dose de licopeno necessária para reduzir o colesterol LDL tem que ser superior a 25 mg/dia. (Ried & Fakler, 2011) Uma suplementação de 60 mg/dia de licopeno reduziu os níveis de LDL em 14%. Possivelmente, esta redução é provocada pela soma dos seus mecanismos de ação. (Silaste et al., 2007)

Os efeitos adversos e a biodisponibilidade do licopeno estão descritos no ponto 5.2.2.

- **Glucomanano**

O glucomanano é uma fibra solúvel obtida a partir do tubérculo *Amorphophallus konjac* (Figura 19). (Chearskul et al., 2007) (Martino et al., 2005) (Guardamagna et al., 2013) É a fibra com o maior peso molecular e maior viscosidade. (Guardamagna et al., 2013) Tem a capacidade de absorver água em mais de 50 vezes o seu peso, fazendo com que seja a fibra mais viscosa. Por estas razões, as doses recomendadas de glucomanano são inferiores, relativamente às de outras fibras. (Keithley et al., 2013)

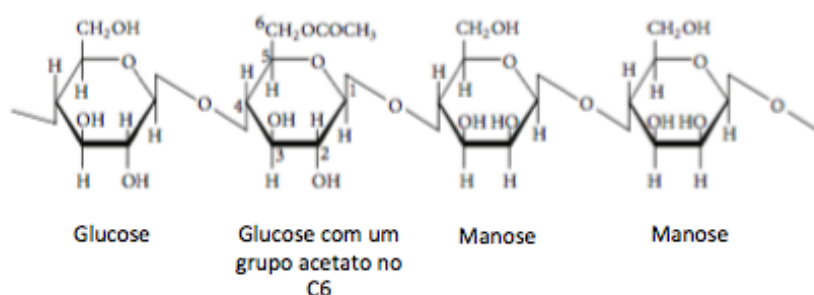


Figura 19 - Estrutura de um segmento de glucomanano com unidades repetidas de glucose e manose. Adaptado de (Keithley et al., 2013)

O glucomanano, para além de reduzir a absorção do colesterol, reduz o efeito compensatório de aumento da síntese hepática de colesterol, por haver diminuição dos níveis de colesterol hepáticos. (Castellanos-Jankiewicz et al., 2014)

Na realidade, não é o glucomanano em si que inibe a atividade da enzima HMG-CoA, mas sim a insulina. O glucomanano, como tem uma grande capacidade de absorção de água, quando é ingerido forma um gel altamente viscoso, atrasando o esvaziamento gástrico e reduz também a absorção das várias substâncias ingeridas, incluindo a

glucose. Assim, consegue reduzir a concentração plasmática pós-prandial de insulina, suprimindo a síntese hepática de colesterol, uma vez que a insulina estimula a atividade da enzima HMG-CoA. (Yoshida, Vanstone, Parsons, Zawistowski, & Jones, 2006) (Keithley et al., 2013) (Zalewski & Szajewska, 2015)

Uma ingestão diária de 1,2 a 15,1g de glucomanano pode reduzir, significativamente, os níveis plasmáticos de colesterol LDL e total. (Castellanos-Jankiewicz et al., 2014) Uma ingestão diária de 3,6g originou uma redução de 11% no colesterol total e 21% no colesterol LDL. (Chen, Sheu, Tai, Liaw, & Chen, 2003)

Uma ingestão diária de glucomanano e de fitoesteróis resultou numa redução de 17,4% do colesterol LDL em indivíduos diabéticos e não diabéticos. (Castellanos-Jankiewicz et al., 2014)

Os efeitos adversos reportados são sobretudo gastrointestinais transversais a qualquer tipo de fibra solúvel, como se pode verificar no ponto 5.2.1.2. (Guardamagna et al., 2013) De qualquer modo, o glucomanano parece ser geralmente bem tolerado e ter um perfil de segurança favorável. (Keithley et al., 2013)

5.2.4.2 Inibição da enzima esterol Δ 24 redutase

As substâncias que inibem a enzima esterol Δ 24 redutase conseguem reduzir a síntese hepática de colesterol, uma vez que esta enzima participa num dos passos da transformação do lanosterol em 7-dihidrocolesterol, precursores do colesterol. Esta redução irá levar a um aumento da expressão de recetores de LDL, para retirar mais colesterol da circulação através das partículas de LDL. Assim, reduzem-se os níveis de LDL circulantes e, conseqüentemente, de colesterol total. (Castellanos-Jankiewicz et al., 2014)

- **Fitoesteróis**

Os esteróis das plantas, para além de reduzirem a absorção de colesterol dietético e biliar por dois mecanismos diferentes, também reduzem a síntese hepática de colesterol por dois mecanismos diferentes. (Chen et al., 2008; 2011) (Castellanos-Jankiewicz et al., 2014)

Vários estudos reportados na literatura, referem uma redução de 9-15% do colesterol LDL com um consumo diário de 1-3g de fitoesteróis. Esta redução poderá ser uma ação sinérgica dos vários mecanismos de ação dos fitoesteróis e não apenas do que está a ser discutido. (Sialvera et al., 2012) (Badimon et al., 2010) (Sialvera et al., 2012) (Houston,

2012) (Wu et al., 2009) (Cohn et al., 2010) (Ramprasath et al., 2014) (Castellanos-Jankiewicz et al., 2014)

A dose diária recomendada e os efeitos adversos são os descritos no ponto 5.2.1.1.

5.2.5 Aumento da expressão dos recetores de LDL

As substâncias que aumentam a expressão dos recetores de LDL hepáticos permitem que haja uma maior captação das partículas de LDL da circulação, reduzindo assim os seus níveis plasmáticos. (Houston, 2012) (Badimon et al., 2010)

- **Catequinas do chá verde**

Para além de competirem com o colesterol para incorporação nas micelas mistas, as catequinas do chá verde reduzem também a produção hepática de colesterol e aumentam a expressão dos recetores de LDL. (Wu et al., 2012) (Chen et al., 2008)

A epigallocatequina galato consegue reduzir os níveis plasmáticos de LDL, através da ativação do sistema SREBP2, que aumenta a expressão dos recetores de LDL hepáticos, conforme descrito no ponto 2.1.1. (Chen et al., 2008) (Frayn, 2009)

Vários ensaios clínicos sugerem uma redução dos níveis de colesterol LDL e colesterol total em 2 mg/dL e 7 mg/dL, respetivamente, com uma dose de 500mg de extrato de chá verde. (Houston, 2012) (Ilaria Zanotti, 2014) No entanto, com uma dose de 400mg de extrato de chá verde (80 a 98% de catequinas e 50 a 75% de epigallocatequina galato) observou-se uma redução de 6,6% nos níveis de colesterol LDL. Esta redução poderá ser uma ação sinérgica dos vários mecanismos de ação. (Wu et al., 2012)

As doses diárias recomendadas e os efeitos adversos estão descritos no ponto 5.2.1.2.

- **Flavonóides dos citrinos**

Os flavonóides dos citrinos, em especial a naringenina e a hesperidina, conseguem reduzir os níveis plasmáticos de colesterol LDL através de três mecanismos de ação distintos, nomeadamente inibição da enzima ACAT 2, inibição da reabsorção dos sais biliares e aumento da expressão dos recetores de LDL. (Toth et al., 2015)

Os flavonóides ativam a proteína cinase C, que origina uma série de eventos que levam ao aumento da transcrição do gene que codifica os recetores de LDL e levam também à translocação do recetor de LDL para a membrana celular, de modo a captar as partículas de LDL circulantes. (Toth et al., 2015)

Ensaio clínico demonstraram que a administração de 400mg/dia e de 1000 mg/dia de naringenina reduz o colesterol LDL plasmático em 14% e 36%, respectivamente. (Assini et al., 2013) (Houston, 2012) (Demonty et al., 2010). Até doses de 1000mg/dia não parecem existir efeitos adversos. (Demonty et al., 2010) (Alam et al., 2014)

- **Berberina**

A berberina reduz os níveis plasmáticos de colesterol LDL, através da inibição da enzima HMG-CoA redutase e do aumento da expressão dos recetores hepáticos de LDL. (Badimon et al., 2010) (Affuso, Ruvolo, Micillo, Saccà, & Fazio, 2010) (Marazzi et al., 2011)

Com uma dose de 500mg duas vezes ao dia, os níveis plasmáticos de colesterol LDL reduziram de 8 a 11%, possivelmente pela soma dos seus efeitos terapêuticos. (Pisciotta et al., 2012) (Marazzi et al., 2011)

As interações e efeitos adversos estão descritos no ponto 5.2.4.1.

5.3 Aumento dos níveis de HDL funcionante

A relação inversa entre o RCV e os níveis de HDL deve-se primeiramente à importância do colesterol HDL no transporte reverso do colesterol. No entanto, esta associação tem-se mostrado muito mais complexa, devido às acções pleiotrópicas do HDL. Esta heterogeneidade do HDL faz com que a simples medição dos níveis plasmáticos de colesterol HDL possa não refletir o seu papel tão importante na aterosclerose. É tão importante ter um nível plasmático de HDL elevado, como ter a partícula de HDL funcionante. (Jensen et al., 2014) (Cahill et al., 2015) (Andersen & Fernandez, 2013) Assim sendo, as estratégias terapêuticas para reduzir o RCV devem focar-se na melhoria da funcionalidade da HDL e em aumentar os seus níveis plasmáticos. (Andersen & Fernandez, 2013)

5.3.1 Aumento da expressão de ABCA1

As substâncias que estimulam a expressão do transportador ABCA1 aumentam também os níveis de apo A-I e, conseqüentemente, os níveis de colesterol HDL. Níveis mais elevados de ABCA1 levam a níveis superiores de apo A-I e, por isso, mais apo A-I se lipida e mais HDL se produz. (Brewer, 2004) (Rohatgi et al., 2014) (Florentin, Liberopoulos, Mikhailidis, & Elisaf, 2011) (Rosenson et al., 2015) Níveis elevados de ABCA1 permitem aumentar a capacidade de efluxo das partículas de HDL. (Ilaria

Zanotti, 2014) (Chang, Lee, & Chiang, 2012) (Tall & Yvan-Charvet, 2015) (Lee, Park, & Koo, 2012)

- **Licopeno**

O licopeno, para além de reduzir os níveis plasmáticos de colesterol LDL, através da inibição das enzimas ACAT 2 e HMG-CoA, tem um papel importante no metabolismo das lipoproteínas HDL, uma vez que aumenta a expressão da proteína ABCA1 (Figura 20). (Yang, Lu, Chen, & Hu, 2012) (Shidfar et al., 2010)

O licopeno é um agonista exógeno de dois recetores nucleares, o PPAR- γ (recetor ativado por proliferadores de peroxissomas) e LXR- α (Figura 20). (Yang et al., 2012) (Ivanova et al., 2015)

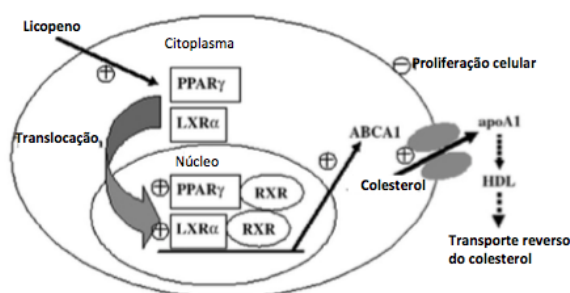


Figura 20 - Mecanismos propostos do licopeno no metabolismo das lipoproteínas HDL. Adaptado de (Yang et al., 2012)

A família PPAR possui três isoformas, PPAR- α , PPAR- γ e PPAR- δ e são recetores nucleares cuja atividade transcricional depende da sua ligação a ligandos. (Della-Morte et al., 2014) (Frayn, 2009) (Yang et al., 2012) (Choi, Park, & Choi, 2014) (Wang et al., 2014) (Ivanova et al., 2015) (Robinson & Grieve, 2009) PPAR- γ é expresso em vários tecidos incluindo intestinos, macrófagos, células endoteliais e tecido adiposo e, neste último, representa um papel importante como regulador da diferenciação dos adipócitos, no metabolismo lipídico e na homeostase da glucose. (Choi et al., 2014) (Wang et al., 2014) (Robinson & Grieve, 2009) (Kim, Song, & Park, 2015)

O LXR possui os subtipos α e β , são recetores nucleares ativados por oxisteróis, estando envolvidos na regulação transcricional da homeostase lipídica e o LXR α é expresso no fígado, intestino, tecido adiposo e macrófagos. (Yang et al., 2012) (Frayn, 2009)

Tanto o PPAR- γ como o LXR α são recetores nucleares que se ligam aos seus ligandos no citoplasma e são translocados para o núcleo. Os complexos PPAR- γ – ligando e LXR α – ligando irão interagir com um segmento específico do DNA na região

promotora do gene que irá ser ativado. Mas estes complexos não conseguem ligar-se ao DNA. Para tal, necessitam de formar um dímero, juntando-se ao recetor retinóide X (RXR), também ele ligado ao seu ligando, que é o ácido retinóico *cis*. (Yang et al., 2012) (Frayn, 2009) (Della-Morte et al., 2014) (Ivanova et al., 2015) (Robinson & Grieve, 2009) (Kim et al., 2015) O heterodímero formado vai interagir com proteínas ativadoras ou supressoras que regulam a atividade transcricional do complexo. O LXR α é um alvo direto do heterodímero PPAR- γ – RXR. (Yang et al., 2012) (Ivanova et al., 2015) (Robinson & Grieve, 2009) (Kim et al., 2015) (Takada & Makishima, 2015)

O licopeno, para além de ser um agonista destes recetores nucleares, também aumenta a expressão dos mesmos. (Yang et al., 2012)

O LXR α regula o conteúdo intracelular de colesterol através do aumento expressão da proteína ABCA1, que modula o efluxo de colesterol e o transporte reverso de colesterol dos tecidos periféricos. (Yang et al., 2012)

Os ativadores do PPAR- γ medeiam a expressão de ABCA1, provavelmente pelos efeitos indutores da expressão de LXR α . Em adição, o licopeno ligado ao complexo LXR/RXR regula a expressão de ABCA1 e o efluxo de colesterol mediado pela apo A-I. Nos macrófagos, a via PPAR γ -LXR α -ABCA1 está envolvida no efluxo de colesterol e na aterosclerose. (Yang et al., 2012) (Kim et al., 2015)

Aumentando a expressão de ABCA1 aumentam-se os níveis de colesterol HDL. (Rosenson et al., 2015)

Os efeitos adversos e a biodisponibilidade do licopeno estão descritos no ponto 5.2.2.

- **Quercetina**

A quercetina é um composto fenólico presente em diversos alimentos e o seu principal metabolito, quercetina-3-*O*-glucoronido, aumenta a expressão da ABCA1, através de um mecanismo mediado pelo LXR e pelo RXR (**Figura 21**). (Ilaria Zanotti, 2014) (Chang et al., 2012b) (Egert, Boesch-Saadatmandi, Wolfram, Rimbach, & Muller, 2010)

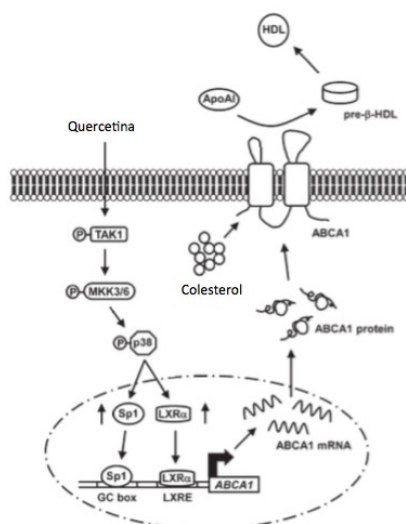


Figura 21 - Mecanismo da quercetina descrevendo o aumento da expressão da ABCA1. Adaptado de (Chang et al., 2012)

Com uma dose de 150mg/dia de quercetina não foram reportados efeitos adversos nos estudos consultados. (Egert et al., 2009)

- **Bioflavonóides dos citrinos**

A hesperidina é um dos principais dos flavonóides dos citrinos, juntamente com a naringenina. Os flavonóides dos citrinos, para além de reduzirem os níveis plasmáticos de colesterol LDL, conseguem aumentar a expressão da ABCA1, aumentando os níveis de HDL. (Iio, Ohguchi, Iinuma, Nozawa, & Ito, 2012)

A hesperidina, à semelhança do licopeno, é um agonista exógeno de dois recetores nucleares, o PPAR- γ e LXR- α . O mecanismo de ação da hesperidina é, portanto, semelhante ao explicado para o licopeno. (Iio et al., 2012)

Terão que ser efetuados mais estudos em humanos para se determinar a dose recomendada, os efeitos adversos e os efeitos terapêuticos obtidos. (Iio et al., 2012)

5.3.2 Aumento da atividade da PON-1

A PON-1 protege as partículas de LDL e HDL da peroxidação lipídica, através da degradação de ésteres de colesterol e fosfolípidos oxidados contidos nas lipoproteínas oxidadas. Inibe ainda a produção da MCP-1 induzida pela LDL oxidada. Impede também a transformação do macrófago em célula espumosa, impedindo a formação da placa de ateroma, conforme descrito no ponto 3.3.1. (Camps et al., 2012) (McEneny et al., 2013) Aumentar a atividade da PON-1 torna as partículas de HDL mais eficazes e

reduz o RCV. (Torres et al., 2015) (Burton-Freeman & Sesso, 2014) (Daniels et al., 2014) (McEneny et al., 2013)

- **Licopeno**

O licopeno, para além de reduzir os níveis plasmáticos de colesterol LDL, através da inibição das enzimas ACAT 2 e HMG-CoA, tem um papel importante no metabolismo das lipoproteínas HDL, uma vez que aumenta a expressão da proteína ABCA1 e aumenta a atividade da PON-1. (Yang et al., 2012) (Burton-Freeman & Sesso, 2014) (Daniels et al., 2014) (McEneny et al., 2013) O licopeno é transportado no plasma nas lipoproteínas e, associado às partículas HDL, aumenta a atividade da PON-1, uma enzima antioxidante. (McEneny et al., 2013)

A suplementação de 10 mg/dia de licopeno aumentou a atividade da PON-1. (Burton-Freeman & Sesso, 2014)

Os efeitos adversos e a biodisponibilidade do licopeno estão descritos no ponto 5.2.2.

5.3.3 Aumento da atividade da enzima LCAT

A enzima LCAT tem um papel fundamental, uma vez que ao esterificar o colesterol nas partículas de HDL mantém o gradiente de concentração, permitindo que mais colesterol possa ser captado pela partícula. (Brewer, 2004) (Rosenson et al., 2015) (Wang & Peng, 2011) Aumentar a atividade desta enzima, aumenta a capacidade anti-aterogénica das partículas de HDL. (McEneny et al., 2013)

- **Licopeno**

O licopeno, para além de reduzir os níveis plasmáticos de colesterol LDL, através da inibição das enzimas ACAT 2 e HMG-CoA, tem um papel importante no metabolismo das lipoproteínas HDL, uma vez que aumenta a expressão da proteína ABCA1 e aumenta a atividade da PON-1 e da enzima LCAT. (Yang et al., 2012) (Burton-Freeman & Sesso, 2014) (Daniels et al., 2014) (McEneny et al., 2013)

A suplementação de 10 mg/dia de licopeno aumentou a atividade da enzima LCAT. Um dos mecanismos propostos advém da propriedade antioxidante do licopeno. A enzima LCAT doa um próton aos radicais livres, neutralizando a sua ação. O licopeno, por sua vez, funciona como dador de próton para a enzima LCAT, melhorando a sua atividade. (McEneny et al., 2013)

Os efeitos adversos e a biodisponibilidade do licopeno estão descritos no ponto 5.2.2.

5.4 Prevenção e tratamento da aterosclerose

A primeira estratégia para a prevenção e tratamento da aterosclerose é a modificação dos hábitos de vida. (Torres et al., 2015) Além dessa alteração de hábitos, o uso de SA poderá também auxiliar na prevenção no desenvolvimento da aterosclerose, assim como interromper vários processos envolvidos no aparecimento e progressão desta patologia. (Houston, 2012)

5.4.1 Redução do número de partículas de LDL pequenas e densas

5.4.1.1 Diminuição dos níveis plasmáticos de triglicéridos

A redução dos níveis plasmáticos de triglicéridos faz com que as partículas ricas em triglicéridos, como quilomicra e VLDL, contenham um menor teor de triglicéridos, e, aquando da troca com as lipoproteínas LDL e HDL, estas últimas recebam um menor teor. As partículas de LDL com menor teor em triglicéridos e maior teor em colesterol esterificado não iram sofrer tanta ação da lipase hepática, originando partículas maiores (Sialvera et al., 2012) (Rached, Chapman, & Kontush, 2014)

- **Fitoesteróis**

Os fitoesteróis reduzem os níveis plasmáticos de triglicéridos em 6 a 20%, com doses de 1,5-2g/dia. A evidência sugere uma relação entre os níveis plasmáticos de triglicéridos e a magnitude do efeito dos fitoesteróis. (Gylling et al., 2014)

A dose diária recomendada e os efeitos adversos são os descritos no ponto 5.2.1.1.

- **Resveratrol**

O resveratrol é um composto polifenólico encontrado na pele das uvas e nos frutos silvestres, entre outros. (Torres et al., 2015) (Aguirre, Fernández-Quintela, Arias, & Portillo, 2014) É composto por dois anéis fenólicos ligados por uma dupla ligação e existem duas isoformas, *cis* e *trans*, sendo a *trans* a mais estável e a que possui mais propriedades farmacológicas. (Méndez-del Villar, González-Ortiz, Martínez-Abundis, Pérez-Rubio, & Lizárraga-Valdez, 2014) (Bo et al., 2013)

O resveratrol consegue reduzir os níveis plasmáticos dos triglicéridos por reduzir a produção de apo B48 e apo B100 e por aumentar a expressão da enzima LPL. (Ilaria Zanotti, 2014) O resveratrol aumenta a oxidação lipídica no músculo esquelético,

fazendo com que os triglicéridos sejam libertados dos seus depósitos periféricos e entregues ao músculo. (Bo et al., 2013) (Tomé-Carneiro et al., 2012)

A suplementação com resveratrol é segura e em doses de 8mg não foram reportados efeitos adversos. Em doses superiores (2,5-5g/dia) apenas se verificaram efeitos gastrointestinais ligeiros. (Bo et al., 2013) (Chen et al., 2015b) (Tomé-Carneiro et al., 2012)

- **Ácidos gordos ómega-3 (n-3)**

Os ácidos gordos n-3 parecem diminuir o RCV, o risco de morte súbita e outros eventos cardíacos. Entre os n-3, o ácido eicosapentanóico (EPA) e o ácido docosahexanóico (DHA) parecem ser os responsáveis por grande parte desses efeitos. Estes encontram-se em peixes de águas frias, como cavala, salmão, arenque, truta, sardinhas e atum. (Van Horn et al., 2008) (Sala-Vila, Estruch, & Ros, 2015) (Burns-Whitmore, Haddad, Sabat, & Rajaram, 2014) (García-Alonso, Jorge-Vidal, Ros, & Periago, 2012) Vários outros alimentos e não apenas o peixe, incluindo linhaça, nozes, óleo de canola e grãos de soja, contêm n-3, tratando-se neste caso do ácido alfa-linolénico (ALA). (Van Horn et al., 2008) (Sala-Vila et al., 2015) (Burns-Whitmore et al., 2014) (García-Alonso et al., 2012) No entanto, os potenciais benefícios do ALA advêm fundamentalmente da sua conversão em EPA e DHA, sendo esta muito reduzida, nomeadamente 2 a 5% em EPA e < 1% em DHA (Badimon et al., 2010) (García-Alonso et al., 2012)

Um dos principais mecanismos de ação destes ácidos gordos é a inibição da síntese hepática de ácidos gordos, reduzindo também a formação das partículas de VLDL, o que conduz ao decréscimo nos níveis de triglicéridos, tal como observado num ensaio clínico em pacientes renais em Hemodiálise com 2080 mg de ómega-3 (contendo 1240 mg de EPA e 840 mg). (Kooshki, Taleban, Tabibi, & Hedayati, 2011)

De fato, parece ser consensual que um consumo de 2-4 g de ómega-3 pode originar uma redução de 25 a 30% nos níveis plasmáticos de triglicéridos. (Leslie, Cohen, Liddle, Robinson, & Ma, 2015)

O uso destes ácidos gordos é geralmente bem tolerado, apresentando como efeitos adversos mais comuns as náuseas, diarreia, cólicas abdominais, flatulência e sabor a peixe. No entanto, em geral, não se recomenda o consumo de mais de 4000 mg de óleo de peixe por dia, pois doses elevadas podem aumentar o risco de hemorragias, principalmente em pacientes com problemas de coagulação ou medicados com fármacos

que atuam na coagulação. (Poudyal, Panchal, Diwan, & Brown, 2011) (Weintraub, 2013) (Kooshki et al., 2011)

5.4.2 Redução da inflamação

O processo inflamatório envolve a interação entre o endotélio vascular e os monócitos circulantes, tendo um papel importante no desenvolvimento da aterosclerose. (García-Alonso et al., 2012) Todas as substâncias pro-inflamatórias produzidas mantêm o estímulo quimiotático para a adesão e migração de mais monócitos, maturação a macrófagos, expressão dos recetores de remoção e fagocitose das partículas de LDL modificadas, aumentando o núcleo lipídico da placa de ateroma. (Badimon & Vilahur, 2012) (Douglas & Channon, 2014) (Tall & Yvan-Charvet, 2015)

- **Ácidos gordos Ómega-3**

Os ácidos gordos ómega-3, especialmente o EPA e DHA, protegem contra a inflamação na parede arterial por reduzirem a produção de citocinas pro-inflamatórias por parte dos monócitos e macrófagos e pela redução do recrutamento de mais monócitos para a parede arterial. (Torres et al., 2015) (García-Alonso et al., 2012) (Florentin et al., 2011) Ao nível das moléculas de adesão ICAM-1 e VCAM-1, os seus níveis foram diminuídos com doses elevadas (cerca de 2g/dia) de EPA e DHA ou com intervenção de duração longa (12 semanas). (Burns-Whitmore et al., 2014)

As doses recomendadas de EPA e DHA num rácio 3:2 são de 3g/dia. (Houston, 2012)

Os efeitos adversos estão descritos no ponto 5.4.1.1.

- **Resveratrol**

O resveratrol, para além de reduzir os níveis de triglicéridos plasmáticos, consegue reduzir o processo inflamatório presente na aterosclerose. (Bo et al., 2013) Tal deve-se ao facto de interagir com recetores e enzimas e estimular a atividade da sirtuina 1 (SIRT 1) e da proteína cinase adenosina monofosfato ativada, proteínas importantes na regulação metabólica em vários tecidos. Além disso, inibe a expressão das moléculas de adesão ICAM e VCAM e a migração dos monócitos para as células endoteliais. (Bo et al., 2013)

Os efeitos adversos estão descritos no ponto 5.4.1.1.

5.4.3 Redução do stress oxidativo

O stress oxidativo é caracterizado por um desequilíbrio entre as espécies reativas de oxigênio e as defesas antioxidantes. Uma produção excessiva de radicais livres ocorre com a idade e em condições ambientais desfavoráveis, nomeadamente, tabagismo, poluição e alimentação inadequada. (Burton-Freeman & Sesso, 2014) (Suliburska et al., 2012) Os radicais livres podem causar dano aos componentes celulares, como DNA, proteínas e lípidos, resultando em perda de função celular ou mutação ou morte. (Burton-Freeman & Sesso, 2014) (Rangel-Huerta et al., 2015) O excesso de radicais livres produzidos pode oxidar as partículas de LDL e participar na formação ou na progressão da placa de ateroma. (Torres et al., 2015) (Riccioni et al., 2011) (Ridker, 2014) (Suliburska et al., 2012)

Os radicais livres, como o superóxido, são geralmente eliminados por enzimas, como a superóxido dismutase ou catalase. Para além das defesas celulares enzimáticas, as células também utilizam moléculas não enzimáticas com elevado poder antioxidante, nomeadamente, ácido ascórbico, carotenóides, glutathione ou polifenóis para atingir o equilíbrio redox. (Burton-Freeman & Sesso, 2014) (Khayat Nouri & Namvaran Abbasabad, 2013) (Riccioni et al., 2011) (Suliburska et al., 2012) (Rangel-Huerta et al., 2015) Um elevado consumo de antioxidantes pode ter um papel preventivo na formação e progressão desta doença. (Visioli, Riso, Grande, Galli, & Porrini, 2003) (Zingg et al., 2013) (Rangel-Huerta et al., 2015)

5.4.3.1 Inibição da oxidação das partículas de LDL

As partículas de LDL quando são oxidadas tornam-se altamente aterogénicas e pro-inflamatórias, especialmente se forem partículas pequenas e densas. As partículas oxidadas estimulam a acumulação de colesterol e a formação de células espumosas na parede arterial, levando à formação da placa de ateroma. Originam uma série de eventos pro-inflamatórios, levando à progressão da placa de ateroma. Assim sendo, minimizar a oxidação das partículas de LDL pode ter implicações preventivas e terapêuticas CV, reduzindo o RCV. (Douglas & Channon, 2014) (Ridker, 2014) (Kim et al., 2010) (Inami et al., 2007) (Tall & Yvan-Charvet, 2015) (Rangel-Huerta et al., 2015)

- **Catequinas do chá verde**

Para além da redução dos níveis de colesterol LDL, através de três mecanismos de ação diferentes, as catequinas do chá verde, em especial a epigallocatequina galato, consegue

reduzir o número das partículas de LDL oxidadas, bem como prevenir a oxidação das mesmas. (Bogdanski et al., 2012) (Gomikawa et al., 2008)

As catequinas do chá verde apresentam uma estrutura química que lhes confere as propriedades antioxidantes. No caso da epigallocatequina galato, essa atividade é potenciada pela presença de uma estrutura com três grupos hidroxilo no anel-D (galato), conferindo elevada reatividade contra os radicais livres. (Bogdanski et al., 2012) (Gomikawa et al., 2008) (Chang et al., 2015) Eliminam as espécies reativas de oxigênio e os peroxinitritos e ainda atuam como quelantes de íons metálicos ativos no sistema redox. (Bogdanski et al., 2012) (Suliburska et al., 2012) (Chang et al., 2015)

Com uma dose de 500mg de catequinas por dia a concentração de partículas de LDL oxidadas reduziu 11,7%. (Inami et al., 2007) (Gomikawa et al., 2008)

As doses diárias recomendadas e os efeitos adversos estão descritos no ponto 5.2.1.2.

- **Resveratrol**

Para além de reduzir os níveis de triglicéridos plasmáticos e de reduzir o processo inflamatório, o resveratrol é um polifenol com grande capacidade antioxidante. (Torres et al., 2015) (Bo et al., 2013) (Rahbar et al., 2015)

Elimina as espécies reativas de oxigênio e os peroxinitritos, interagindo diretamente com os radicais livres ou indiretamente pela supressão da oxidação lipídica. (Bo et al., 2013) (Tomé-Carneiro et al., 2012)

Uma suplementação de 8mg/dia de resveratrol causou uma redução de 20% nos níveis plasmáticos de partículas de LDL oxidadas. (Torres et al., 2015) (Bo et al., 2013)

Os efeitos adversos estão descritos no ponto 5.4.1.1.

- **Curcumina**

Apesar da baixa biodisponibilidade e rápido metabolismo e eliminação da curcumina, esta afeta várias reações celulares, influenciando o metabolismo lipídico através da redução nos níveis de colesterol LDL, pela inibição da enzima HMG-CoA. Tem também um papel importante na prevenção do aparecimento e progressão da aterosclerose, por reduzir o stress oxidativo. (Zingg et al., 2013) (Rangel-Huerta et al., 2015) (Panahi et al., 2015)

É uma molécula antioxidante e consegue reduzir o stress oxidativo e, conseqüentemente as partículas de LDL oxidadas, por atuar diretamente contra os radicais livres e por

induzir a expressão de enzimas antioxidantes, como a superóxido dismutase e glutathione peroxidase, cujos níveis aumentam. (Zingg et al., 2013) (Panahi et al., 2015) Elimina as espécies reativas de oxigênio e os peroxinitritos e atua também como quelante de íons metálicos ativos no sistema redox. (Rangel-Huerta et al., 2015) (Panahi et al., 2015) Com uma dose de 500mg/dia de curcumina o estado antioxidante aumentou 13%. (Pungcharoenkul & Thongnoppua, 2011)

A biodisponibilidade e efeitos adversos estão descritos no ponto 5.2.4.1.

• Licopeno

O licopeno, para além de reduzir os níveis plasmáticos de colesterol LDL, através da inibição das enzimas ACAT 2 e HMG-CoA, aumentar os níveis de colesterol HDL funcionantes, consegue prevenir a oxidação das partículas de LDL. (Torres et al., 2015) (Nouri & Abbasabad, 2013) (Jacob et al., 2007) (Ried & Fakler, 2011) (Kim et al., 2010) (Shidfar et al., 2010)

O licopeno é um hidrocarboneto altamente insaturado que contém muitas duplas ligações, sendo onze delas conjugadas e duas não conjugadas, o que o torna com elevada capacidade antioxidante e altamente reativo contra radicais de oxigênio e radicais livres (**Figura 22**). (Torres et al., 2015) (Nouri & Abbasabad, 2013) (Gajendragadkar et al., 2014) (Silaste et al., 2007)

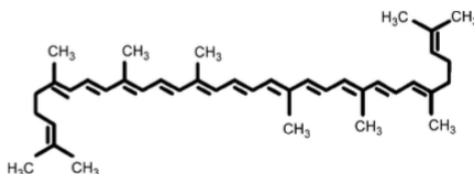


Figura 22 - Estrutura química do licopeno. (Ried & Fakler, 2011)

A biodisponibilidade do licopeno foi descrita no ponto 5.2.2.

Em doses de 15mg/dia, a suplementação de licopeno melhorou em 40% o estado de oxidação das partículas de LDL. (Burton-Freeman & Sesso, 2014) No entanto, é necessário que se realizem mais estudos para ser definida a dose necessária para reduzir os níveis de LDL oxidadas em indivíduos com fatores de RCV. (Burton-Freeman & Sesso, 2014) (Thies, Masson, Rudd, & Vaughan, 2012)

- **Flavonóides dos citrinos**

Os flavonóides dos citrinos, especialmente a naringenina e a hesperidina, para além de reduzirem os níveis plasmáticos de colesterol LDL, por mecanismos de ação diferentes, de aumentarem os níveis plasmáticos de colesterol HDL, também reduzem o stress oxidativo e, conseqüentemente, os níveis de partículas de LDL oxidadas. (Rangel-Huerta et al., 2015)

Conseguem neutralizar diretamente os radicais livres, inibir as enzimas associadas às vias que originam radicais livres, como a xantina oxidase, e aumentar a atividade das enzimas antioxidantes, como a superóxido dismutase. (Lv et al., 2015) (Ahmadi & Shadboorestan, 2016)

Com uma dose de 750 mg/dia, os flavonóides dos citrinos conseguem aumentar o sistema de defesa antioxidante e reduzem os níveis de partículas de LDL oxidadas. (Rangel-Huerta et al., 2015) (Rizza et al., 2011) Em doses até 1000mg/dia não foram detetados efeitos adversos nas publicações consultadas. (Demonty et al., 2010)

- **Vitamina E**

A vitamina E é uma vitamina lipossolúvel que consegue integrar-se na composição das partículas de LDL, impedindo que a oxidação da mesma ocorra. (Badimon et al., 2010) Aumenta também a expressão da catalase e aumenta os níveis intracelulares de glutathione, fazendo com que na parede arterial se degradem as substâncias reativas, diminuindo a peroxidação lipídica. (Torres et al., 2015)

O consumo inferior ou igual a 300mg/dia de vitamina E não parece produzir efeitos tóxicos nem efeitos adversos significantes. (Langella et al., 2015)

5.4.4 Atenuação da disfunção endotelial através da diminuição da permeabilidade endotelial e aumento da reparação endotelial

O endotélio vascular tem múltiplas funções, conforme explicado no ponto 3.3.1, estando a perda da sua função associada ao início do processo aterogénico. (Frayn, 2009) (Douglas & Channon, 2014) (Torres et al., 2015)

5.4.4.1 Aumento da eNOs e do NO

O NO tem múltiplos efeitos vasculares benéficos, estando a diminuição dos seus níveis associada à disfunção endotelial e, conseqüentemente, ao início e progressão do processo aterogénico. (Torres et al., 2015) (Yamagata et al., 2015)

As substâncias podem aumentar a quantidade de NO através da estimulação da eNOs ou através da eliminação das espécies reativas de oxigénio, como o radical superóxido, que degrada o NO, conforme evidenciado no ponto 3.3.1. (Badimon & Vilahur, 2012) (Douglas & Channon, 2014)

- **Catequinas do chá verde**

Para além da redução dos níveis de colesterol LDL, através de três mecanismos de ação diferentes, reduzir o número de partículas de LDL oxidadas, as catequinas do chá verde, em especial a epigallocatequina galato, conseguem aumentar a função vascular, através do aumento da disponibilidade de NO produzido pelas células endoteliais. Aumenta a quantidade de prostaciclina e NO, através da enzima NOs, e diminui a síntese de endotelina-1. (Yamagata et al., 2015) (Brown et al., 2008) (Bogdanski et al., 2012) (Brown et al., 2011) (Dower et al., 2015)

As doses diárias recomendadas e os efeitos adversos estão descritos no ponto 5.2.1.2.

- **Licopeno**

O licopeno, para além de reduzir os níveis plasmáticos de colesterol LDL, através da inibição das enzimas ACAT 2 e HMG-CoA, aumentar os níveis de colesterol HDL, prevenir a oxidação das partículas de LDL, também aumenta os níveis de NO no endotélio vascular. (Torres et al., 2015) (Burton-Freeman & Sesso, 2014) (Gajendragadkar et al., 2014) (Xaplanteris et al., 2012) (Kim et al., 2011)

O licopeno, em doses de 15 mg/dia, consegue impedir a degradação do NO pelo radical superóxido, uma vez que neutraliza o radical. Assim, aumenta-se a quantidade de NO disponível, que pode reparar, caso exista, a disfunção endotelial. (Burton-Freeman & Sesso, 2014) (Gajendragadkar et al., 2014) (Xaplanteris et al., 2012) (Kim et al., 2011)

A biodisponibilidade do licopeno encontra-se no ponto 5.2.2.

5.4.5 Inibição da glicação das partículas de LDL e HDL

Os produtos avançados da glicação são formados por reações não enzimáticas entre açúcares reduzidos e aminoácidos das proteínas, lípidos e ácidos nucleicos. A glicação

das proteínas está também associada com a produção aumentada de radicais livres. (Cazzola, Camerotto, & Cestaro, 2011) (Balakumar, Rohilla, Krishan, Solairaj, & Thangathirupathi, 2010) As partículas de LDL e de HDL também podem sofrer glicação. Quando existe maior número de produtos avançados da glicação em circulação, como ocorre em situações de hiperglicemia recorrente, a apo B ou apo A-I das partículas LDL e HDL, respectivamente, podem ser glicadas. Estas partículas alteradas que se formam, fazem com que as partículas de LDL deixem de ser reconhecidas pelos recetores de LDL a nível hepático, passando mais tempo em circulação, aumentando a probabilidade de sofrerem glicação, podendo atravessar o endotélio, aquando da lesão do mesmo e promover o fenómeno aterogénico. No caso das partículas de HDL, estas tornam-se também partículas disfuncionais e pro-aterogénicas. (Douglas & Channon, 2014) (McEneny et al., 2013) (Nenna, Nappi, & Singh, 2015)

- **Benfotiamina**

A tiamina, vitamina B1, é uma vitamina hidrossolúvel encontrada principalmente em cereais, legumes, oleaginosas, carnes magras e peixes. A benfotiamina é um precursor lipossolúvel da tiamina, que possui maior biodisponibilidade que a tiamina. (Balakumar et al., 2010) (Kousar, Sheikh, & Asghar, 2012)

A benfotiamina, após administração oral, é desfosforilada a S-benzoltiamina no intestino e é absorvida para a circulação. Uma parte significativa da S-benzoltiamina é captada pelos eritrócitos e convertida a tiamina livre e o restante pode ser hidrolisado no fígado a tiamina. (Balakumar et al., 2010) (Dakshinamurti, 2015)

A benfotiamina induz a inibição dos produtos avançados da glicação, através do aumento dos níveis da tiamina difosfato, que direciona os precursores dos produtos avançados da glicação para a via da pentose fosfato, resultando numa redução dos níveis dos produtos avançados da glicação. (Kousar et al., 2012) (Balakumar et al., 2010) (Nenna et al., 2015)

A dose diária recomendada é de 150 mg e com esta dose não foram detetados efeitos adversos nos estudos consultados. (Alkhalaf et al., 2012) (Kihm et al., 2011) (Nenna et al., 2015)

- **Piridoxal-5-fosfato**

A vitamina B6 ocorre sob a forma de piridoxina, piridoxal e piridoxamina. Cada forma pode ser ativada via fosforilação da quinta posição e interconvertem-se entre si. O piridoxal-5-fosfato é a forma principal que atua como coenzima em várias reações bioquímicas. (Busch et al., 2010)

O piridoxal-5-fosfato inibe a formação dos produtos avançados da glicação. (Nakamura, Li, Adijiang, Pischetsrieder, & Niwa, 2007) (Dakshinamurti, 2015)

Terão que ser efetuados mais ensaios clínicos para definir a posologia e possíveis efeitos adversos. (Nakamura et al., 2007) (Engelen, Stehouwer, & Schalkwijk, 2013) (Busch et al., 2010)

5.4.6 Inibição da formação das células espumosas

As células espumosas são ricas em moléculas de colesterol e ésteres de colesterol das partículas de LDL e secretam citocinas pro-inflamatórias, fatores de crescimento, fator tecidual, interferon- δ , metaloproteinases e espécies reativas de oxigênio, que mantêm o estímulo quimiotático para a adesão e migração de mais monócitos, maturação de macrófagos, expressão dos recetores de remoção e fagocitose das partículas de LDL modificadas, aumentando o núcleo lipídico da placa de ateroma. (Badimon & Vilahur, 2012) (Douglas & Channon, 2014) (Tall & Yvan-Charvet, 2015) Se as células espumosas não se formarem irá reduzir-se o ambiente inflamatório e oxidante dentro da parede arterial, podendo impedir a progressão da placa de ateroma. (Ilaria Zanotti, 2014) (Badimon et al., 2010) (Douglas & Channon, 2014) (Tall & Yvan-Charvet, 2015)

- **Quercetina**

O principal metabolito da quercetina, quercetina-3-*O*-glucoronido, para além de aumentar a funcionalidade das partículas de HDL, tem a capacidade de impedir a formação de células espumosas, no interior da parede arterial, uma vez que consegue inibir a expressão do recetor CD36, fazendo com que os macrófagos não consigam reconhecer as partículas de LDL modificadas e, por isso, não as consigam fagocitar. (Ilaria Zanotti, 2014)

Os efeitos adversos estão descritos no ponto 5.3.1.

5.5 Formas de apresentação dos SA

Tabela 4 - SA comercializados em Portugal.

Suplemento alimentar	Bioativos	Dose	Forma de apresentação
Complexo de fitosteróis Solgar®	Fitosteróis vegetais	1000 mg	Cápsulas
Glucomanano (Fibra de Konjac) HealthSpark®	Glucomanano	1000 mg	Cápsulas
Fibra de psyllium Solgar®	<i>Psyllium</i>	1000 mg	Cápsulas
Licopeno Now®	Licopeno	20 mg	Cápsulas de gelatina mole
Extrato de chá verde Now®	Extrato de chá verde Vitamina C	400 mg 60 mg	Cápsulas
BioActivo Arroz Vermelho PharmaNord®	Arroz vermelho fermentado Monacolina K	315 mg 10 mg	Comprimidos
Extrato da raiz de açafrão-da-Índia Solgar®	Extrato da raiz de açafrão-da-Índia	400 mg (372 mg curcuminóides)	Cápsulas
Complexo de quercetina Solgar®	Quercetina Vitamina C Bromelaína Bioflavonóides cítricos Roseira brava Acerola	500 mg 500 mg 50 mg 5 mg 50 mg 50 mg	Cápsulas
Complexo de bioflavonóides cítricos Solgar®	Bioflavonóides cítricos	1000 mg	Comprimidos
Berberina SuperSmart®	Berberina	1000 mg	Cápsulas
Ultra Benfotiamina Douglas Labs®	Benfotiamina Piridoxal-5-fosfato Ácido alfa-lipóico Extrato sementes uvas Extrato casca pinheiro	150 mg 25 mg 100 mg 25 mg 10 mg	Cápsulas

6. Conclusão

As DCV são a principal causa de morte em Portugal e um importante alvo de políticas de saúde pública, na medida em que existe boa evidência científica que alterações do estilo de vida podem reduzir o risco de desenvolvimento e a progressão destas patologias. No entanto, as políticas em vigor não parecem estar ainda a surtir o efeito pretendido, como se deduz pela elevada prevalência e incidência das mesmas, o que se pode dever ao ambiente obesogénico e promotor de estilos de vida não saudáveis em que se vive. Tal significa que o foco atual não pode descurar a terapêutica que deve ser encarada como uma estratégia fundamental. Esta, é essencialmente farmacológica, com destaque para a classe de fármacos estatinas, focada apenas em alguns mecanismos fisiopatológicos das DCV e não estando isenta de efeitos adversos significativos. Devem, assim, ser consideradas terapêuticas alternativas às farmacológicas, onde os SA têm vindo a ter destaque crescente. O interesse neste tipo de alternativa terapêutica reside, entre outros aspetos, no facto de serem geralmente bem aceites pela população que os considera seguros e isentos de efeitos secundários, por os conotarem com a expressão 'se é natural, é bom'. Apesar desta afirmação estar longe da verdade, e exigir um cuidado acrescido com a utilização desregrada deste tipo de produto, o potencial terapêutico de muitas moléculas bioativas tem sido estudado e apresenta-se promissor para algumas. Nalguns casos, estes produtos aparentam originar menos efeitos adversos do que as terapêuticas farmacológicas convencionais, para além de terem um mecanismo de ação multifatorial, podendo assim aumentar a probabilidade de terem sucesso terapêutico. Por tudo isto, assumem-se como uma alternativa a explorar para utilização, tanto em prevenção primária como em prevenção secundária.

Tal como exposto nesta monografia, existem já vários estudos acerca do papel dos SA nas DCV. No entanto, nem todos apresentam resultados conclusivos e dos que o fazem, apenas os esteróis e estanois vegetais, a levedura do arroz vermelho, as fibras solúveis e os ácidos gordos polinsaturados de cadeia longa da família ómega-3 apresentam evidência científica de qualidade elevada. Ainda assim, é necessário que se façam mais ensaios clínicos para se entender melhor o papel destes SA, bem como de vários outros, na prevenção e tratamento das dislipidemias, com vista à definição de doses terapêuticas, margens de segurança, efeitos adversos e eventuais interações com medicamentos.

Em Portugal, os SA são considerados géneros alimentícios e, como tal, são regidos pela legislação alimentar, sendo a sua introdução no mercado muito mais facilitada em comparação com os medicamentos. Não são obrigados a demonstrar a sua eficácia nem a terem o seu perfil de segurança estabelecido a partir de ensaios clínicos. Além disso, podem ser adquiridos não só na Farmácia, mas também em superfícies comerciais, como por exemplo supermercados. Enquanto a legislação vigente não for modificada, cabe ao profissional de saúde, não só ao farmacêutico, mas também aos nutricionistas e médicos, que recomendam um SA, escolher um fabricante que, em termos de qualidade, cumpra as Boas Práticas de Fabrico e tenha implementado o Sistema HACCP (Análise de Perigos e Pontos Críticos de Controlo) e que comprove a eficácia do seu produto, com ensaios clínicos randomizados, duplamente cegos, controlados por placebo. Deveria constar da rotulagem ou informação anexa ao produto, a referência às margens de segurança, reações adversas, contraindicações e interações com outros suplementos, medicamentos ou alimentos.

O papel do farmacêutico é assim fundamental, em termos de saúde pública, uma vez que têm o dever de aconselhamento, sendo este suportado cientificamente, e de alertar os utentes para as vantagens e desvantagens do uso dos SA, possíveis efeitos adversos, contraindicações e interações com medicamentos.

7. Bibliografia

Adamsson, V., Reumark, A., Fredriksson, I. B., Hammarström, E., Vessby, B., Johansson, G., & Risérus, U. (2010). Effects of a healthy Nordic diet on cardiovascular risk factors in hypercholesterolaemic subjects: a randomized controlled trial (NORDIET). *Journal of Internal Medicine*, 269(2), 150–159.

Affuso, F., Ruvolo, A., Micillo, F., Saccà, L., & Fazio, S. (2010). Effects of a nutraceutical combination (berberine, red yeast rice and policosanols) on lipid levels and endothelial function randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases : NMCD*, 20(9), 656–661.

Aguirre, L., Fernández-Quintela, A., Arias, N., & Portillo, M. P. (2014). Resveratrol: anti-obesity mechanisms of action. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 19(11), 18632–18655.

Ahmadi, A., & Shadboorestan, A. (2016). Oxidative stress and cancer; the role of hesperidin, a citrus natural bioflavonoid, as a cancer chemoprotective agent. *Nutrition and Cancer*, 68(1), 29–39.

Alam, M. A., Subhan, N., Rahman, M. M., Uddin, S. J., Reza, H. M., & Sarker, S. D. (2014). Effect of citrus flavonoids, naringin and naringenin, on metabolic syndrome and their mechanisms of action. *Advances in Nutrition: an International Review Journal*, 5(4), 404–417.

Aljefree, N., & Ahmed, F. (2015). Association between dietary pattern and risk of cardiovascular disease among adults in the Middle East and North Africa region: a systematic review. *Food & Nutrition Research*, 59(0), 1165–16.

Alkhalaf, A., Kleefstra, N., Groenier, K. H., Bilo, H. J. G., Gans, R. O. B., Heeringa, P., et al. (2012). Effect of Benfotiamine on Advanced Glycation Endproducts and Markers of Endothelial Dysfunction and Inflammation in Diabetic Nephropathy. *PLoS ONE*, 7(7), e40427–6.

Alwi, I., Santoso, T., Suyono, S., Sutrisna, B., Suyatna, F. D., Kresno, S. B., & Ernie, S. (2008). The effect of curcumin on lipid level in patients with acute coronary syndrome. *Acta Medica Indonesiana*, 40(4), 201–210.

Andersen, C. J., & Fernandez, M. L. (2013). Dietary approaches to improving atheroprotective HDL functions. *Food & Function*, 4(9), 1304–10.

Annema, W., & Tietge, U. J. (2012). Regulation of reverse cholesterol transport—a comprehensive appraisal of available animal studies. *Nutrition & Metabolism*, 9(1), 25.

Arranz, S., Martínez-Huélamo, M., Vallverdu-Queralt, A., Valderas-Martinez, P., Illán, M., Sacanella, E., et al. (2015). Influence of olive oil on carotenoid absorption from tomato juice and effects on postprandial lipemia. *Food Chemistry*, 168, 203–210.

Assini, J. M., Mulvihill, E. E., & Huff, M. W. (2013). Citrus flavonoids and lipid metabolism. *Current Opinion in Lipidology*, 24(1), 34–40.

Badimon, L., & Vilahur, G. (2012). LDL-cholesterol versus HDL-cholesterol in the atherosclerotic plaque: inflammatory resolution versus thrombotic chaos. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1254(1), 18–32.

Badimon, L., Vilahur, G., & Padro, T. (2010). Nutraceuticals and atherosclerosis: human trials. *Cardiovascular Therapeutics*, 28(4), 202–215.

Balakumar, P., Rohilla, A., Krishan, P., Solairaj, P., & Thangathirupathi, A. (2010). The multifaceted therapeutic potential of benfotiamine. *Pharmacological Research*, 61(6), 482–488.

Basu, A., Sanchez, K., Leyva, M. J., Wu, M., Betts, N. M., Aston, C. E., & Lyons, T. J. (2010). Green Tea Supplementation Affects Body Weight, Lipids, and Lipid Peroxidation in Obese Subjects with Metabolic Syndrome. *Journal of the American College of Nutrition*, 29(1), 31–40.

Baudet, M., & Daugareil, C. (2014). Éducation thérapeutique en prévention primaire cardiovasculaire. Intérêts et limites. *Annales De Cardiologie Et D'angiologie*, 63(4), 235–239.

Bibiloni, M. M., Salas, R., Pons, A., & Tur, J. A. (2014a). Prevalence of dyslipidaemia and associated risk factors among Balearic Islands adolescents, a Mediterranean region. *European Journal of Clinical Nutrition*, 69(6), 722–728.

Bilhorn, K. R., Luo, Y., Lee, B. T., & Wong, N. D. (2012). High-Density Lipoprotein Cholesterol, High-Sensitivity C-Reactive Protein, and Cardiovascular Disease in United States Adults. *Ajc*, 110(10), 1464–1467.

Bittner, V., Johnson, B. D., Zineh, I., Rogers, W. J., Vido, D., Marroquin, O. C., et al. (2009). The triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio predicts all-cause mortality in women with suspected myocardial ischemia: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *American Heart Journal*, 157(3), 548–555.

Bo, S., Ciccone, G., Castiglione, A., Gambino, R., De Michieli, F., Villois, P., et al. (2013). Anti-inflammatory and antioxidant effects of resveratrol in healthy smokers a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *Current Medicinal Chemistry*, 20(10), 1323–1331.

Bock, C., Diehl, K., Schneider, S., Diehm, C., & Litaker, D. (2012). Behavioral Counseling for Cardiovascular Disease Prevention in Primary Care Settings: A Systematic Review of Practice and Associated Factors. *Medical Care Research and Review*, 69(5), 495–518.

Bogdanski, P., Suliburska, J., Szulinska, M., Stepień, M., Pupek-Musialik, D., & Jablecka, A. (2012). Green tea extract reduces blood pressure, inflammatory biomarkers, and oxidative stress and improves parameters associated with insulin resistance in obese, hypertensive patients. *Nutrition Research (New York, N.Y.)*, 32(6), 421–427.

Brewer, H. B. (2004). Increasing HDL Cholesterol Levels. *New England Journal of Medicine*, 350(15), 1491–1494.

Brostow, D. P., Hirsch, A. T., Collins, T. C., & Kurzer, M. S. (2012). The role of nutrition and body composition in peripheral arterial disease. *Nature Reviews Cardiology*, 9(11), 634–643.

Brown, A. L., Lane, J., Coverly, J., Stocks, J., Jackson, S., Stephen, A., et al. (2008). Effects of dietary supplementation with the green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate on insulin resistance and associated metabolic risk factors: randomized controlled trial. *British Journal of Nutrition*, 101(06), 886–18.

Brown, A. L., Lane, J., Holyoak, C., Nicol, B., Mayes, A. E., & Dadd, T. (2011). Health effects of green tea catechins in overweight and obese men: a randomised controlled cross-over trial. *British Journal of Nutrition*, 106(12), 1880–1889.

Burke, F. M. (2015). Red Yeast Rice for the Treatment of Dyslipidemia. *Current Atherosclerosis Reports*, 17(4), 22–6.

Burns-Whitmore, B., Haddad, E., Sabat, J., & Rajaram, S. (2014). Effects of supplementing n-3 fatty acid enriched eggs and walnuts on cardiovascular disease risk markers in healthy free-living lacto-ovo-vegetarians: a randomized, crossover, free-living intervention study. *Nutrition Journal*, 13(1), 1–9.

Burton-Freeman, B. M., & Sesso, H. D. (2014). Whole Food versus Supplement: Comparing the Clinical Evidence of Tomato Intake and Lycopene Supplementation on Cardiovascular Risk Factors. *Advances in Nutrition:an International Review Journal*, 5(5), 457–485.

Busch, M., Göbert, A., Franke, S., Ott, U., Gerth, J., Müller, A., et al. (2010). Vitamin B6 metabolism in chronic kidney disease—relation to transsulfuration, advanced glycation and cardiovascular disease. *Nephron. Clinical Practice*, *114*(1), c38–46.

Cahill, L. E., Bertoia, M. L., Aroner, S. A., Mukamal, K. J., & Jensen, M. K. (2015). New and Emerging Biomarkers in Cardiovascular Disease. *Current Diabetes Reports*, *15*(11), 88–15.

Camps, J., García-Heredia, A., Rull, A., Alonso-Villaverde, C., Aragonès, G., Beltrán-Debón, R., et al. (2012). PPARs in Regulation of Paraoxonases: Control of Oxidative Stress and Inflammation Pathways. *PPAR Research*, *2012*(11), 1–10.

Carlsson, A. C., Wändell, P. E., Gigante, B., Leander, K., Hellenius, M.-L., & de Faire, U. (2013). Seven modifiable lifestyle factors predict reduced risk for ischemic cardiovascular disease and all-cause mortality regardless of body mass index: A cohort study. *International Journal of Cardiology*, *168*(2), 946–952.

Castellanos-Jankiewicz, A., del Bosque-Plata, L., & Tejero, M. E. (2014). Combined effect of plant sterols and dietary fiber for the treatment of hypercholesterolemia. *Plant Foods for Human Nutrition*, *69*(2), 93–100.

Cazzola, R., Camerotto, C., & Cestaro, B. (2011). Anti-oxidant, anti-glycant, and inhibitory activity against α -amylase and α -glucosidase of selected spices and culinary herbs. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, *62*(2), 175–184.

Chang, C.-W., Hsu, Y.-J., Chen, Y.-M., Huang, W.-C., Huang, C.-C., & Hsu, M.-C. (2015). Effects of combined extract of cocoa, coffee, green tea and garcinia on lipid profiles, glycaemic markers and inflammatory responses in hamsters. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, *15*(1), 269.

Chang, X.-X., Yan, H.-M., Xu, Q., Xia, M.-F., Bian, H., Zhu, T.-F., & Gao, X. (2012a). The effects of berberine on hyperhomocysteinemia and hyperlipidemia in rats fed with a long-term high-fat diet. *Lipids in Health and Disease*, *11*(1), 86.

Chang, Y.-C., Lee, T.-S., & Chiang, A.-N. (2012b). Quercetin enhances ABCA1 expression and cholesterol efflux through a p38-dependent pathway in macrophages. *The Journal of Lipid Research*, *53*(9), 1840–1850.

Chapman, M. J., & Redfern, J. S. (2011). Optimal pharmacotherapy to combat the atherogenic lipid triad. *Current Opinion*, *26*(5), 403–411.

Chearskul, S., Sangurai, S., Nitiyanant, W., Kriengsinyos, W., Kooptiwut, S., & Harindhanavudhi, T. (2007). Glycemic and lipid responses to glucomannan in Thais

with type 2 diabetes mellitus. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet Thangphaet*, 90(10), 2150–2157.

Chen, H.-L., Sheu, W. H.-H., Tai, T.-S., Liaw, Y.-P., & Chen, Y.-C. (2003). Konjac Supplement Alleviated Hypercholesterolemia and Hyperglycemia in Type 2 Diabetic Subjects—A Randomized Double-Blind Trial. *Journal of the American College of Nutrition*, 22(1), 36–42.

Chen, H.-Y., Tsai, W.-C., Chiu, Y.-L., Hsu, S.-P., Pai, M.-F., Yang, J.-Y., & Peng, Y.-S. (2015). Triglyceride to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio Predicts Cardiovascular Outcomes in Prevalent Dialysis Patients. *Medicine*, 94(10), e619–7.

Chen, S., Zhao, X., Ran, L., Wan, J., Wang, X., Qin, Y., et al. (2015). Resveratrol improves insulin resistance, glucose and lipid metabolism in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. *Digestive and Liver Disease*, 1–7.

Chen, Z.-Y., Jiao, R., & Ma, K. Y. (2008). Cholesterol-Lowering Nutraceuticals and Functional Foods. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56(19), 8761–8773.

Chen, Z.-Y., Ma, K., Liang, Y., Peng, C., & Zuo, Y. (2011). Role and classification of cholesterol-lowering functional foods. *Journal of Functional Foods*, 3(2), 61–69.

Chiuve, S. E., Cook, N. R., Shay, C. M., Rexrode, K. M., Albert, C. M., Manson, J. E., et al. (2014). Lifestyle-Based Prediction Model for the Prevention of CVD: The Healthy Heart Score. *Journal of the American Heart Association*, 3(6), 954.

Choi, J. H., Park, J., & Choi, S. S. (2014). Revisiting PPAR gamma as a target for the treatment of metabolic disorders.

Cohn, J. S., Kamili, A., Wat, E., Chung, R. W. S., & Tandy, S. (2010). Reduction in intestinal cholesterol absorption by various food components: mechanisms and implications. *Atherosclerosis. Supplements*, 11(1), 45–48.

Cohn, W., Thürmann, P., Tenter, U., Aebischer, C., Schierle, J., & Schalch, W. (2004). Comparative multiple dose plasma kinetics of lycopene administered in tomato juice, tomato soup or lycopene tablets. *European Journal of Nutrition*, 43(5), 304–312.

Cunningham, E. (2011). Is Red Yeast Rice Safe and Effective for Lowering Serum Cholesterol? *Yjada*, 111(2), 324.

Dakshinamurti, K. (2015). Vitamins and their derivatives in the prevention and treatment of metabolic syndrome diseases (diabetes). *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 93(5), 355–362.

Daniels, J., Mulligan, C., McCance, D., Woodside, J., Patterson, C., Young, I., & McEneny, J. (2014). A randomised controlled trial of increasing fruit and vegetable

intake and how this influences the carotenoid concentration and activities of PON-1 and LCAT in HDL from subjects with type 2 diabetes. *Cardiovascular Diabetology*, 13, 16.

Del Gobbo, L., Kalantarian, S., Imamura, F., Lemaitre, R., Siscovick, D., Psaty, B. & Mozaffarian, D. (2015). Contribution of Major Lifestyle Risk Factors for Incident Heart Failure in Older Adults. *JACC: Heart Failure*, 3(7), 520–528.

Della-Morte, D., Palmirotta, R., Rehni, A. K., Pastore, D., Capuani, B., Pacifici, F., et al. (2014). Pharmacogenomics and pharmacogenetics of thiazolidinediones: role in diabetes and cardiovascular risk factors. *Pharmacogenomics*, 15(16), 2063–2082.

Demonty, I., Lin, Y., Zebregs, Y. E. M. P., Vermeer, M. A., van der Knaap, H. C. M., Jäkel, M., & Trautwein, E. A. (2010). The citrus flavonoids hesperidin and naringin do not affect serum cholesterol in moderately hypercholesterolemic men and women. *The Journal of Nutrition*, 140(9), 1615–1620.

Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (2001). Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA: the Journal of the American Medical Association*, 16;285(19):2486-97.

Dobiášová, M., & Frohlich, J. (2001). The plasma parameter log (TG/HDL-C) as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apob-lipoprotein-depleted plasma. *Clinical Biochemistry*, 34(7), 583–588.

Dong, H., Zhao, Y., Zhao, L., & Lu, F. (2013). The Effects of Berberine on Blood Lipids: A Systemic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Planta Medica*, 79(06), 437–446.

Douglas, G., & Channon, K. M. (2014). The pathogenesis of atherosclerosis. *Medicine*, 42(9), 480–484.

Dower, J., Geleijnse, J., Gijsbers, L., Zock, P., Kromhout, D., & Hollman, P. (2015). Effects of the pure flavonoids epicatechin and quercetin on vascular function and cardiometabolic health: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 101(5), 914–921.

Egert, S., Boesch-Saadatmandi, C., Wolfram, S., Rimbach, G., & Muller, M. J. (2010). Serum Lipid and Blood Pressure Responses to Quercetin Vary in Overweight Patients by Apolipoprotein E Genotype. *Journal of Nutrition*, 140(2), 278–284.

Egert, S., Bosy-Westphal, A., Seiberl, J., Kürbitz, C., Settler, U., Plachta-Danielzik, S., et al. (2009). Quercetin reduces systolic blood pressure and plasma oxidised low-density lipoprotein concentrations in overweight subjects with a high-cardiovascular disease risk phenotype: a double-blinded, placebo-controlled cross-over study. *British Journal of Nutrition*, 102(07), 1065–10.

Eilat-Adar, S., Mete, M., Fretts, A., Fabsitz, R. R., Handeland, V., Lee, E. T., et al. (2013). Dietary patterns and their association with cardiovascular risk factors in a population undergoing lifestyle changes: The Strong Heart Study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 23(6), 528–535.

Engelen, L., Stehouwer, C. D. A., & Schalkwijk, C. G. (2013). Current therapeutic interventions in the glycation pathway: evidence from clinical studies. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 15(8), 677–689.

Escolà-Gil, J., Quesada, H., Julve, J., Martín-Campos, J., Cedó, L., & Blanco-Vaca, F. (2014). Sitosterolemia: diagnosis, investigation, and management. *Current Atherosclerosis Reports*, 16(7), 424.

Fernandes, P. (2009). Comportamentos do consumidor face aos suplementos alimentares. Segurança e Qualidade Alimentar.

Fernandez, M. L., Jones, J. J., Ackerman, D., Barona, J., Calle, M., Comperatore, M. V., et al. (2010). Low HDL cholesterol is associated with increased atherogenic lipoproteins and insulin resistance in women classified with metabolic syndrome. *Nutrition Research and Practice*, 4(6), 492–7.

Ferrebee, C., & Dawson, P. (2015). Metabolic effects of intestinal absorption and enterohepatic cycling of bile acids. *Acta Pharmaceutica Sinica. B*, 5(2), 129–134.

Florentin, M., Liberopoulos, E. N., Mikhailidis, D. P., & Elisaf, M. S. (2011). Emerging options in the treatment of dyslipidemias: a bright future? *Expert Opinion on Emerging Drugs*, 16(2), 247–270.

Frayn, K. N. (2009). Metabolic Regulation : A Human Perspective, 1–388.

Gajendragadkar, P., Hubsch, A., Mäki-Petäjä, K., Serg, M., Wilkinson, I., & Cheriyan, J. (2014). Effects of oral lycopene supplementation on vascular function in patients with cardiovascular disease and healthy volunteers: a randomised controlled trial. *PLoS ONE*, 9(6), 99070.

García-Alonso, F., Jorge-Vidal, V., Ros, G., & Periago, M. (2012). Effect of consumption of tomato juice enriched with n-3 polyunsaturated fatty acids on the lipid

profile, antioxidant biomarker status, and cardiovascular disease risk in healthy women. *European Journal of Nutrition*, 51(4), 415–424.

Georgousopoulou, E., Panagiotakos, D., Pitsavos, C., Stefanadis, C., for the ATTICA study group. (2014). Assessment of diet quality improves the classification ability of cardiovascular risk score in predicting future events: The 10-year follow-up of the ATTICA study (2002-2012). *European Journal of Preventive Cardiology*, 1–11.

Golomb, D. B. A., & Evans, M. A. (2008). Statin Adverse Effects. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 8(6), 373–418.

Golzarand, M., Mirmiran, P., Bahadoran, Z., Alamdari, S., & Azizi, F. (2014). Dietary phytochemical index and subsequent changes of lipid profile: A 3-year follow-up in Tehran Lipid and Glucose Study in Iran. *ARYA Atherosclerosis*, 10(4), 203–210.

Gomikawa, S., Ishikawa, Y., Hayase, W., Haratake, Y., Hirano, N., Matuura, H., et al. (2008). Effect of ground green tea drinking for 2 weeks on the susceptibility of plasma and LDL to the oxidation ex vivo in healthy volunteers. *The Kobe Journal of Medical Sciences*, 54(1), E62–72.

Gotto, A., & Moon, J. (2012). Management of cardiovascular risk: the importance of meeting lipid targets. *The American Journal of Cardiology*, 110(1 Suppl), 3A–14A.

Guardamagna, O., Abello, F., Cagliero, P., & Visioli, F. (2013). Could dyslipidemic children benefit from glucomannan intake? *Nutrition*, 29(7-8), 1060–1065.

Guardamagna, O., Abello, F., Baracco, V., Stasiowska, B., & Martino, F. (2011). The treatment of hypercholesterolemic children: Efficacy and safety of a combination of red yeast rice extract and policosanols. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 21(6), 424–429.

Gylling, H., Plat, J., Turley, S., Ginsberg, H. N., Ellegård, L., Jessup, W., et al. (2014). Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease. *Atherosclerosis*, 232(2), 346–360.

Hallikainen, M., Halonen, J., Kontinen, J., Lindholm, H., Simonen, P., Nissinen, M. J., & Gylling, H. (2013). Diet and cardiovascular health in asymptomatic normo- and mildly-to-moderately hypercholesterolemic participants baseline data from the BLOOD FLOW intervention study. *Nutrition & Metabolism*, 10(1), 1–1.

Hansel, B., Courie, R., Bayet, Y., Delestre, F., & Bruckert, E. (2011). [Phytosterols and atherosclerosis]. *La Revue De Médecine Interne / Fondée Par La Société Nationale Française De Médecine Interne*, 32(2), 124–129.

Hegele, R. A., Gidding, S. S., Ginsberg, H. N., McPherson, R., Raal, F. J., Rader, D. J., et al. (2015). Nonstatin Low-Density Lipoprotein-Lowering Therapy and Cardiovascular Risk Reduction-Statement From ATVB Council. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 35(11), 2269–2280.

Hoebeek, L., Rietzschel, E., Langlois, M., Buyzere, M., Bacquer, D., Backer, G., et al. (2011). The relationship between diet and subclinical atherosclerosis: results from the Asklepios Study. *European Journal of Clinical Nutrition*, 65(5), 606–613.

Houston, D., Ding, J., Lee, J., Garcia, M., Kanaya, A., Tylavsky, F., et al. (2011). Dietary fat and cholesterol and risk of cardiovascular disease in older adults: The Health ABC Study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 21(6), 430–437.

Houston, M. (2012). The Role of Nutraceutical Supplements in the Treatment of Dyslipidemia. *The Journal of Clinical Hypertension*, 14(2), 121–132.

Hsu, C., Tsai, T., Kao, Y.-H., Hwang, K.-C., Tseng, T.-Y., & Chou, P. (2008). Effect of green tea extract on obese women: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 27(3), 363–370.

Iio, A., Ohguchi, K., Inuma, M., Nozawa, Y., & Ito, M. (2012). Hesperetin Upregulates ABCA1 Expression and Promotes Cholesterol Efflux from THP-1 Macrophages. *Journal of Natural Products*, 75(4), 563–566.

Ilaria Zanotti (2014). Atheroprotective effects of (poly)phenols: a focus on cell cholesterol metabolism. *Food & Function*, 6, 13–31.

Inami, S., Takano, M., Yamamoto, M., Murakami, D., Tajika, K., Yodogawa, K., et al. (2007). Tea catechin consumption reduces circulating oxidized low-density lipoprotein. *International Heart Journal*, 48(6), 725–732.

INFARMED. Medicamentos do Aparelho Cardiovascular: Uma análise dos padrões de utilização e despesa em Portugal Continental entre 2000 e 2011. Disponível em

http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCADO/OBSERVATORIO/INTRODUCAO_DE_FICHEIROS/Relatorio_ApCardiovascular.pdf Acedido em 15 de Janeiro de 2016.

Ivanova, E., Parolari, A., Myasoedova, V., Melnichenko, A., Bobryshev, Y., & Orekho, A. (2015). Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma in cardiovascular disorders and cardiovascular surgery. *Journal of Cardiology*, 66(4), 271–278.

Jacob, K., Periago, M. J., Böhm, V., & Berruezo, G. R. (2007). Influence of lycopene and vitamin C from tomato juice on biomarkers of oxidative stress and inflammation. *British Journal of Nutrition*, *99*(01), 1–10.

Jankovic, N., Geelen, A., Streppel, M., de Groot, L., Kieft-de Jong, J., Orfanos, P., et al. (2015). WHO guidelines for a healthy diet and mortality from cardiovascular disease in European and American elderly: the CHANCES project. *American Journal of Clinical Nutrition*, 1–12.

Jenkins, D., Nguyen, T., Kendall, C., Faulkner, D., Bashyam, B., Kim, I., et al. (2008). The effect of strawberries in a cholesterol-lowering dietary portfolio. *Metabolism*, 1–9.

Jensen, M. K., Bertola, M. L., Cahill, L. E., Agarwal, I., Rimm, E. B., & Mukamal, K. J. (2014). Novel metabolic biomarkers of cardiovascular disease. *Nature Publishing Group*, *10*(11), 659–672.

Johnston, C., Moreno, J., & Foreyt, J. (2014). Cardiovascular Effects of Intensive Lifestyle Intervention in Type 2 Diabetes. *Current Atherosclerosis Reports*, *16*(12), 457–8.

Jones, M. L., Tomaro-Duchesneau, C., Martoni, C. J., & Prakash, S. (2013). Cholesterol lowering with bile salt hydrolase-active probiotic bacteria, mechanism of action, clinical evidence, and future direction for heart health applications. *Expert Opinion on Biological Therapy*, *13*(5), 631–642.

Usefulness of the triglyceride-high-density lipoprotein versus the cholesterol-high-density lipoprotein ratio for predicting insulin resistance and cardiometabolic risk (from the Framingham Offspring Cohort). *Ajc*, *101*(4), 497–501.

Kaur, S. C. (2006). *Biochemistry of Atherosclerosis*. (S. K. Cheema, Ed.). Boston, MA: Springer Science & Business Media.

Keithley, J. K., Swanson, B., Mikolaitis, S. L., DeMeo, M., Zeller, J. M., Fogg, L., & Adamji, J. (2013). Safety and efficacy of glucomannan for weight loss in overweight and moderately obese adults. *Journal of Obesity*, *2013*, 610908.

Khayat Nouri, M. H., & Namvaran Abbasabad, A. (2013). Comparative Study of Tomato and Tomato Paste Supplementation on the Level of Serum Lipids and Lipoproteins Levels in Rats Fed With High Cholesterol. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, *15*(4), 287–91.

Kihm, L. P., Müller-Krebs, S., Klein, J., Ehrlich, G., Mertes, L., Gross, M.-L., et al. (2011). Benfotiamine protects against peritoneal and kidney damage in peritoneal dialysis. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 22(5), 914–926.

Kim, J. Y., Paik, J. K., Kim, O. Y., Park, H. W., Lee, J. H., Jang, Y., & Lee, J. H. (2011). Effects of lycopene supplementation on oxidative stress and markers of endothelial function in healthy men. *Atherosclerosis*, 215(1), 189–195.

Kim, J.-H., Song, J., & Park, K. W. (2015). The multifaceted factor peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) in metabolism, immunity, and cancer. *Archives of Pharmacal Research*, 38(3), 302–312.

Kim, O. Y., Yoe, H. Y., Kim, H. J., Park, J. Y., Kim, J. Y., Lee, S.-H., et al. (2010). Independent inverse relationship between serum lycopene concentration and arterial stiffness. *Atherosclerosis*, 208(2), 581–586.

Kingwell, B., Chapman, M., Kontush, A., & Miller, N. E. (2014). HDL-targeted therapies: progress, failures and future. *Nature Publishing Group*, 13(6), 445–464.

Konidari, Z., Kastorini, C.-M., Milionis, H. J., Bika, E., Nikolaou, V., Vemmos, K. N., et al. (2014). Eating behaviors and their relationship with cardiovascular disease. A case/case-control study. *Appetite*, 80(C), 89–95.

Kooshki, A., Taleban, F. A., Tabibi, H., & Hedayati, M. (2011). Effects of Omega-3 Fatty Acids on Serum Lipids, Lipoprotein (a), and Hematologic Factors in Hemodialysis Patients. *Renal Failure*, 33(9), 892–898.

Kousar, S., Sheikh, M. A., & Asghar, M. (2012). Antiglycation activity of Thiamin-HCl and Benfotiamine in diabetic condition. *Jpma*.

Koutelidakis, A. E., Rallidis, L., Koniari, K., Panagiotakos, D., Komaitis, M., Zampelas, A., et al. (2014). Effect of green tea on postprandial antioxidant capacity, serum lipids, C-reactive protein and glucose levels in patients with coronary artery disease. *European Journal of Nutrition*, 53(2), 479–486.

Kühnast, S., Fiocco, M., van der Hoorn, J. W. A., Princen, H. M. G., & Jukema, J. W. (2015). Innovative pharmaceutical interventions in cardiovascular disease_ Focusing on the contribution of non-HDL-C/LDL-C-lowering versus HDL-C-raisingA systematic review and meta-analysis of relevant preclinical studies and clinical trials. *European Journal of Pharmacology*, 763(PA), 48–63.

Lachenmeier, D. W., Monakhova, Y. B., Kuballa, T., Löbell-Behrends, S., Maixner, S., Kohl-Himmelseher, M., et al. (2012). NMR evaluation of total statin

content and HMG- CoA reductase inhibition in red yeast rice (*Monascus spp.*) food supplements. *Chinese Medicine*, 7(1), 8.

Langella, C., Naviglio, D., Marino, M., & Gallo, M. (2015). Study of the effects of a diet supplemented with active components on lipid and glycemic profiles. *Nutrition*, 31(1), 180–186.

Lee, J., Park, Y., & Koo, S. (2012). ATP-binding cassette transporter A1 and HDL metabolism: effects of fatty acids. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 23(1), 1–7.

Leslie, M. A., Cohen, D. J. A., Liddle, D. M., Robinson, L. E., & Ma, D. W. L. (2015). A review of the effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids on blood triacylglycerol levels in normolipidemic and borderline hyperlipidemic individuals. *Lipids in Health and Disease*, 1–18.

Li, Yinhua, Jiang, L., Jia, Z., Xin, W., Yang, S., Yang, Q., & Wang, L. (2014a). A meta-analysis of red yeast rice: an effective and relatively safe alternative approach for dyslipidemia. *PLoS ONE*, 9(6), e98611.

Li, Yuan, He, P.-P., Zhang, D.-W., Zheng, X.-L., Cayabyab, F. S., Yin, W.-D., & Tang, C.-K. (2014b). Lipoprotein lipase: From gene to atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 237(2), 597–608.

Liu, C.-Y., Huang, C.-J., Huang, L.-H., Chen, I.-J., Chiu, J.-P., & Hsu, C.-H. (2014). Effects of green tea extract on insulin resistance and glucagon-like peptide 1 in patients with type 2 diabetes and lipid abnormalities: a randomized, double-blinded, and placebo-controlled trial. *PLoS ONE*, 9(3), e91163.

Liu, J., Zeng, F., Liu, Z., Zhang, C., Ling, W., & Chen, Y. (2013). Effects of blood triglycerides on cardiovascular and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of 61 prospective studies. *Lipids in Health and Disease*, 12(1), 1–1.

Lopresti, A., Maes, M., Maker, G., Hood, S., & Drummond, P. (2014). Curcumin for the treatment of major depression: a randomised, double-blind, placebo controlled study. *Journal of Affective Disorders*, 167, 368–375.

Lucero, A. A., Lambrick, D. M., Faulkner, J. A., Fryer, S., Tarrant, M. A., Poudevigne, M., et al. (2014). Review Article Modifiable Cardiovascular Disease Risk Factors among Indigenous Populations. *Advances in Preventive Medicine*, 1–13.

Luisi, M. L. E., Biffi, B., Gheri, C. F., Ennio Sarli, Rafanelli, E., Graziano, E., et al. (2015). Efficacy of a nutritional education program to improve diet in patients

attending a cardiac rehabilitation program: outcomes of a one-year follow-up. *Internal and Emergency Medicine*, 1–6.

Lüscher, T. F., Landmesser, U., Eckardstein, von, A., & Fogelman, A. M. (2014). High-density lipoprotein: vascular protective effects, dysfunction, and potential as therapeutic target. *Circulation Research*, 114(1), 171–182.

Lv, X., Zhao, S., Ning, Z., Zeng, H., Shu, Y., Tao, O., et al. (2015). Citrus fruits as a treasure trove of active natural metabolites that potentially provide benefits for human health. *Chemistry Central Journal*, 9(1), 68.

MacKay, D., Hathcock, J., & Guarneri, E. (2012). Niacin: chemical forms, bioavailability, and health effects. *Nutrition Reviews*, 70(6), 357–366.

Marazzi, G., Cacciotti, L., Pelliccia, F., Iaia, L., Volterrani, M., Caminiti, G., et al. (2011). Long-term effects of nutraceuticals (berberine, red yeast rice, policosanol) in elderly hypercholesterolemic patients. *Advances in Therapy*, 28(12), 1105–1113.

Martino, F., Martino, E., Morrone, F., Carnevali, E., Forcone, R., & Niglio, T. (2005). Effect of dietary supplementation with glucomannan on plasma total cholesterol and low density lipoprotein cholesterol in hypercholesterolemic children. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 15(3), 174–180.

Martino, F., Puddu, P., Pannarale, G., Colantoni, C., Martino, E., Niglio, T., et al. (2013). Low dose chromium-polynicotinate or policosanol is effective in hypercholesterolemic children only in combination with glucomannan. *Atherosclerosis*, 228(1), 198–202.

Mazzanti, G., Menniti-Ippolito, F., Moro, P., Cassetti, F., Raschetti, R., Santuccio, C., & Mastrangelo, S. (2009). Hepatotoxicity from green tea: a review of the literature and two unpublished cases. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 65(4), 331–341.

McEneny, J., Wade, L., Young, I. S., Masson, L., Duthie, G., McGinty, A., et al. (2013). Lycopene intervention reduces inflammation and improves HDL functionality in moderately overweight middle-aged individuals. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 24(1), 163–168.

Menotti, A., Puddu, P., Maiani, G., & Catasta, G. (2015). Lifestyle behaviour and lifetime incidence of heart diseases. *International Journal of Cardiology*, 201(C), 293–299.

Méndez-del Villar, M., González-Ortiz, M., Martínez-Abundis, E., Pérez-Rubio, K. G., & Lizárraga-Valdez, R. (2014). Effect of Resveratrol Administration on

Metabolic Syndrome, Insulin Sensitivity, and Insulin Secretion. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 12(10), 497–501.

Miller, M., Stone, N. J., Ballantyne, C., Bittner, V., Criqui, M. H., Ginsberg, H. N., et al. (2011). Triglycerides and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 123(20), 2292–2333.

Mohammadi, A., Sahebkar, A., Iranshahi, M., Amini, M., Khojasteh, R., Ghayour-Mobarhan, M., & Ferns, G. A. (2012). Effects of Supplementation with Curcuminoids on Dyslipidemia in Obese Patients: A Randomized Crossover Trial. *Phytotherapy Research*, 27(3), 374–379.

Mulvihill, E. E., Assini, J. M., Sutherland, B. G., DiMattia, A. S., Khami, M., Koppes, J. B., et al. (2010). Naringenin decreases progression of atherosclerosis by improving dyslipidemia in high-fat-fed low-density lipoprotein receptor-null mice. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 30(4), 742–748.

Murray, R. K., Bender, D., Botham, K. M., & Kennelly, P. J. (2012). *Harpers Illustrated Biochemistry* 29th Edition. McGraw Hill Professional.

Nakamura, S., Li, H., Adijiang, A., Pischetsrieder, M., & Niwa, T. (2007). Pyridoxal phosphate prevents progression of diabetic nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 22(8), 2165–2174.

Nantz, M. P., Rowe, C. A., Bukowski, J. F., & Percival, S. S. (2009). Standardized capsule of *Camellia sinensis* lowers cardiovascular risk factors in a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutrition*, 25(2), 147–154.

Narayan, S., Lakshmipriya, N., Vaidya, R., Bai, M. R., Sudha, V., Krishnaswamy, K., et al. (2014). Association of dietary fiber intake with serum total cholesterol and low density lipoprotein cholesterol levels in Urban Asian-Indian adults with type 2 diabetes. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 18(5), 624–630.

Nenna, A., Nappi, F., & Singh, S. (2015). Pharmacologic Approaches Against Advanced Glycation End Products (AGEs) in Diabetic Cardiovascular Disease.

Nijjar, P., Burke, F., Bloesch, A., & Rader, D. (2010). Role of dietary supplements in lowering low-density lipoprotein cholesterol: A review. *Journal of Clinical Lipidology*, 4(4), 248–258.

Othman, R. A., Moghadasian, M. H., & Jones, P. J. (2011). Cholesterol-lowering effects of oat β -glucan. *Nutrition Reviews*, 69(6), 299–309.

Pan, A., Yu, D., Demark-Wahnefried, W., Franco, O. H., & Lin, X. (2009). Meta-analysis of the effects of flaxseed interventions on blood lipids. *American Journal of Clinical Nutrition*, *90*(2), 288–297.

Panahi, Y., Hosseini, M. S., Khalili, N., Naimi, E., Majeed, M., & Sahebkar, A. (2015). Antioxidant and anti-inflammatory effects of curcuminoid-piperine combination in subjects with metabolic syndrome: A randomized controlled trial and an updated meta-analysis. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, *34*(6), 1101–1108.

Panahi, Y., Khalili, N., Hosseini, M. S., Abbasinazari, M., & Sahebkar, A. (2014). Lipid-modifying effects of adjunctive therapy with curcuminoids–piperine combination in patients with metabolic syndrome: Results of a randomized controlled trial. *Complementary Therapies in Medicine*, *22*(5), 851–857.

Pisciotta, L., Bellocchio, A., & Bertolini, S. (2012). Nutraceutical pill containing berberine versus ezetimibe on plasma lipid pattern in hypercholesterolemic subjects and its additive effect in patients with familial hypercholesterolemia on stable cholesterol-lowering treatment. *Lipids in Health and Disease*, *11*(1), 123.

Porez, G., Prawitt, J., Gross, B., & Staels, B. (2012). Bile acid receptors as targets for the treatment of dyslipidemia and cardiovascular disease. *The Journal of Lipid Research*, *53*(9), 1723–1737.

Poudyal, H., Panchal, S. K., Diwan, V., & Brown, L. (2011). Omega-3 fatty acids and metabolic syndrome: Effects and emerging mechanisms of action. *Progress in Lipid Research*, *50*(4), 372–387.

Pungcharoenkul, K., & Thongnopnua, P. (2011). Effect of different curcuminoid supplement dosages on total in vivo antioxidant capacity and cholesterol levels of healthy human subjects. *Phytotherapy Research*, *25*(11), 1721–1726.

Rached, F. H., Chapman, M. J., & Kontush, A. (2014). An overview of the new frontiers in the treatment of atherogenic dyslipidemias. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, *96*(1), 57–63.

Rader, D., & Hovingh, G. (2014). Lipids and cardiovascular disease 2HDL and cardiovascular disease. *The Lancet*, *384*(9943), 618–625.

Rahbar, A. R., Mahmoudabadi, M. M. S., & Islam, M. S. (2015). Comparative effects of red and white grapes on oxidative markers and lipidemic parameters in adult hypercholesterolemic humans. *Food & Function*, *6*(6), 1992–1998.

Ramprasath, V. R., Jenkins, D. J., Lamarche, B., Kendall, C. W., Faulkner, D., Cermakova, L., et al. (2014). Consumption of a dietary portfolio of cholesterol lowering

foods improves blood lipids without affecting concentrations of fat soluble compounds. *Nutrition Journal*, 13(1), 101–12.

Rangel-Huerta, O., Aguilera, C., Martin, M., Soto, M., Rico, M., Vallejo, F., et al. (2015). Normal or High Polyphenol Concentration in Orange Juice Affects Antioxidant Activity, Blood Pressure, and Body Weight in Obese or Overweight Adults. *The Journal of Nutrition*, 145(8), 1808–1816.

Rangel-Huerta, O., Pastor-Villaescusa, B., Aguilera, C., & Gil, A. (2015b). A Systematic Review of the Efficacy of Bioactive Compounds in Cardiovascular Disease: Phenolic Compounds. *Nutrients*, 7(7), 5177–5216.

Riccioni, G., Scotti, L., Di Ilio, E., Bucciarelli, V., Ballone, E., De Girolamo, M., et al. (2011). Lycopene and preclinical carotid atherosclerosis. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*, 25(3), 435–441.

Ridker, P. M. (2014). LDL cholesterol: controversies and future therapeutic directions. *Lancet (London, England)*, 384(9943), 607–617.

Ried, K., & Fakler, P. (2011). Protective effect of lycopene on serum cholesterol and blood pressure: Meta-analyses of intervention trials. *Maturitas*, 68(4), 299–310.

Rizza, S., Muniyappa, R., Iantorno, M., Kim, J.-A., Chen, H., Pullikotil, P., et al. (2011). Citrus Polyphenol Hesperidin Stimulates Production of Nitric Oxide in Endothelial Cells while Improving Endothelial Function and Reducing Inflammatory Markers in Patients with Metabolic Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(5), E782–E792.

Robinson, E., & Grieve, D. J. (2009). Significance of peroxisome proliferator-activated receptors in the cardiovascular system in health and disease. *Pharmacology & Therapeutics*, 122(3), 246–263.

Rohatgi, A., Khera, A., Berry, J. D., Givens, E. G., Ayers, C. R., Wedin, K. E., et al. (2014). HDL Cholesterol Efflux Capacity and Incident Cardiovascular Events. *New England Journal of Medicine*, 371(25), 2383–2393.

Rosenson, R. S., Brewer, H. B., Ansell, B. J., Barter, P., Chapman, M. J., Heinecke, J. W., et al. (2015). Dysfunctional HDL and atherosclerotic cardiovascular disease. *Nature Publishing Group*, 1–13.

Rosenthal, M. D., & Glew, R. H. (2011). Medical biochemistry: human metabolism in health and disease.

Sala-Vila, A., Estruch, R., & Ros, E. (2015). New Insights into the Role of Nutrition in CVD Prevention. *Current Cardiology Reports*, 17(5), 26–11.

Salas-Salvadó, J., Farrés, X., Luque, X., Narejos, S., Borrell, M., Basora, J., et al. (2008). Effect of two doses of a mixture of soluble fibres on body weight and metabolic variables in overweight or obese patients: a randomised trial. *British Journal of Nutrition*, 99(6), 1380–1387.

Sarma, D. N., Barrett, M. L., Chavez, M. L., Gardiner, P., Ko, R., Mahady, G. B., et al. (2008). Safety of green tea extracts: a systematic review by the US Pharmacopeia. *Drug Safety*, 31(6), 469–484.

Savolainen, J., Kautiainen, H., Niskanen, L., & Mäntyselkä, P. (2015). Decreasing cholesterol levels in the community – lifestyle change with statin? *BMC Family Practice*, 16(1), 29–8.

Shidfar, F., Froghifar, N., Vafa, M., Rajab, A., Hosseini, S., Shidfar, S., & Gohari, M. (2010). The effects of tomato consumption on serum glucose, apolipoprotein B, apolipoprotein A-I, homocysteine and blood pressure in type 2 diabetic patients. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 62(3), 289–294.

Sialvera, T. E., Pounis, G. D., Koutelidakis, A. E., Richter, D. J., Yfanti, G., Kapsokefalou, M., et al. (2012). Phytosterols supplementation decreases plasma small and dense LDL levels in metabolic syndrome patients on a westernized type diet. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 22(10), 843–848.

Silaste, M.-L., Alfthan, G., Aro, A., Kesäniemi, Y. A., & Hörrkö, S. (2007). Tomato juice decreases LDL cholesterol levels and increases LDL resistance to oxidation. *British Journal of Nutrition*, 98(6), 1251–1258.

Song, T.-J., Cho, H.-J., Chang, Y., Youn, M., Shin, M.-J., Jo, I., et al. (2015). Low-density-lipoprotein particle size predicts a poor outcome in patients with atherothrombotic stroke. *Journal of Clinical Neurology (Seoul, Korea)*, 11(1), 80–86.

Speer, T., Zewinger, S., & Fliser, D. (2013). Uraemic dyslipidaemia revisited: role of high-density lipoprotein. *Nephrology, Dialysis, Transplantation : Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 28(10), 2456–2463.

Stephoe, A., & Kivimäki, M. (2013). Stress and Cardiovascular Disease: An Update on Current Knowledge. *Annual Review of Public Health*, 34(1), 337–354.

Stone, N. (2013). 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults, 1–85.

Suliburska, J., Bogdanski, P., Szulinska, M., Stepień, M., Pupek-Musialik, D., & Jablecka, A. (2012). Effects of Green Tea Supplementation on Elements, Total Antioxidants, Lipids, and Glucose Values in the Serum of Obese Patients. *Biological Trace Element Research*, 149(3), 315–322.

Sundaram, M., & Yao, Z. (2010). Recent progress in understanding protein and lipid factors affecting hepatic VLDL assembly and secretion. *Nutrition & Metabolism*, 7(1), 35.

Takada, I., & Makishima, M. (2015). PPAR γ ligands and their therapeutic applications: a patent review (2008 - 2014). *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 25(2), 175–191.

Talati, R., Sobieraj, D. M., Makanji, S. S., Phung, O. J., & Coleman, C. I. (2010). The Comparative Efficacy of Plant Sterols and Stanols on Serum Lipids: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Yjada*, 110(5), 719–726.

Tall, A. R., & Yvan-Charvet, L. (2015). Cholesterol, inflammation and innate immunity. *Nature Publishing Group*, 15(2), 104–116.

Thies, F., Masson, L. F., Rudd, A., & Vaughan, N. (2012). Effect of a tomato-rich diet on markers of cardiovascular disease risk in moderately overweight, disease-free, middle-aged adults: a randomized controlled trial. *American Journal of Clinical Nutrition*, 95(5), 1013–1022.

Toh, J., Tan, V., Lim, P., Lim, S., & Chong, M. (2013). Flavonoids from fruit and vegetables: a focus on cardiovascular risk factors. *Current Atherosclerosis Reports*, 15(12), 368.

Tomé-Carneiro, J., González, M., Larrosa, M., García-Almagro, F. J., Avilés-Plaza, F., Parra, S., et al. (2012). Consumption of a grape extract supplement containing resveratrol decreases oxidized LDL and ApoB in patients undergoing primary prevention of cardiovascular disease: A triple-blind, 6-month follow-up, placebo-controlled, randomized trial. *Molecular Nutrition & Food Research*, 56(5), 810–821.

Torres, N., Guevara-Cruz, M., Velázquez-Villegas, L. A., & Tovar, A. R. (2015). Nutrition and Atherosclerosis. *Archives of Medical Research*, 46(5), 408–426.

Toth, P. P., Patti, A. M., Nikolic, D., Giglio, R. V., Castellino, G., Biancucci, T., et al. (2015). Bergamot Reduces Plasma Lipids, Atherogenic Small Dense LDL, and Subclinical Atherosclerosis in Subjects with Moderate Hypercholesterolemia: A 6 Months Prospective Study. *Frontiers in Pharmacology*, 6, 299.

Trapani, L., Segatto, M., Incerpi, S., & Pallottini, V. (2011). 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Regulation by Antioxidant Compounds: New Therapeutic Tools for Hypercholesterolemia? *Current Molecular Medicine*, 11(9), 790–797.

van der Wulp, M. T. Y. M., Verkade, H. J., & Groen, A. K. (2013). Regulation of cholesterol homeostasis. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 368(1-2), 1–16.

Van Horn, L., McCoin, M., Kris-Etherton, P. M., Burke, F., Carson, J. A. S., Champagne, C. M., et al. (2008). The Evidence for Dietary Prevention and Treatment of Cardiovascular Disease. *Journal of the American Dietetic Association*, 108(2), 287–331.

Verhoeven, V., Van der Auwera, A., Van Gaal, L., Remmen, R., Apers, S., Stalpaert, M., et al. (2015). Can red yeast rice and olive extract improve lipid profile and cardiovascular risk in metabolic syndrome?: a double blind, placebo controlled randomized trial. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 15(1), 52–8.

VIGIA. Disponível em <http://www.vigia.labialfarma.com/faqs.html>. Acedido a 1 de Fevereiro de 2016

Visioli, F., Riso, P., Grande, S., Galli, C., & Porrini, M. (2003). Protective activity of tomato products on in vivo markers of lipid oxidation. *European Journal of Nutrition*, 42(4), 201–206.

Wang, H., & Peng, D.-Q. (2011). New insights into the mechanism of low high-density lipoprotein cholesterol in obesity. *Lipids in Health and Disease*, 10(1), 176.

Wang, J. C., & Bennett, M. (2012). Aging and atherosclerosis: mechanisms, functional consequences, and potential therapeutics for cellular senescence. *Circulation Research*, 111(2), 245–259.

Wang, L., Waltenberger, B., Pferschy-Wenzig, E., Blunder, M., Liu, X., Malainer, C., et al. (2014). Natural product agonists of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ): a review. *Biochemical Pharmacology*, 92(1), 73–89.

Weintraub, H. (2013). Update on marine omega-3 fatty acids: management of dyslipidemia and current omega-3 treatment options. *Atherosclerosis*, 230(2), 381–389.

Whitehead, A., Beck, E. J., Tosh, S., & Wolever, T. M. S. (2014). Cholesterol-lowering effects of oat β -glucan: a meta-analysis of randomized controlled trials. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 100(6), 1413–1421.

World Health Organization. (2011). Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control. Mendis S, Puska P, Norrving B editors. Geneva.

World Health Organization. (2015). Global Status Report on Noncommunicable Diseases 2014.

Wu, A. H., Spicer, D., Stanczyk, F. Z., Tseng, C.-C., Yang, C. S., & Pike, M. C. (2012). Effect of 2-month controlled green tea intervention on lipoprotein cholesterol, glucose, and hormone levels in healthy postmenopausal women. *Cancer Prevention Research (Philadelphia, Pa.)*, 5(3), 393–402.

Wu, T., Fu, J., Yang, Y., Zhang, L., & Han, J. (2009). The effects of phytosterols/stanols on blood lipid profiles: a systematic review with meta-analysis. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 18(2), 179–186.

Xaplanteris, P., Vlachopoulos, C., Pietri, P., Terentes-Printzios, D., Kardara, D., Alexopoulos, N., et al. (2012). Tomato paste supplementation improves endothelial dynamics and reduces plasma total oxidative status in healthy subjects. *Nutrition Research (New York, N.Y.)*, 32(5), 390–394.

Yang, C., & Mousa, S. (2012). The effect of red yeast rice (*Monascus purpureus*) in dyslipidemia and other disorders. *Complementary Therapies in Medicine*, 20(6), 466–474.

Yang, C., Lu, I., Chen, H., & Hu, M. (2012). Lycopene inhibits the proliferation of androgen-dependent human prostate tumor cells through activation of PPAR γ -LXR α -ABCA1 pathway. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 23(1), 8–17.

Yamagata, K., Tagami, M., & Yamori, Y. (2015). Dietary polyphenols regulate endothelial function and prevent cardiovascular disease. *Nutrition*, 31(1), 28–37.

Yao, Z., Zhang, L., & Ji, G. (2014). Efficacy of polyphenolic ingredients of Chinese herbs in treating dyslipidemia of metabolic syndromes. *Journal of Integrative Medicine*.

Yellapu, R. K., Mittal, V., Grewal, P., Fiel, M., & Schiano, T. (2011). Acute liver failure caused by “fat burners” and dietary supplements: a case report and literature review. *Canadian Journal of Gastroenterology = Journal Canadien De Gastroenterologie*, 25(3), 157–160.

Yoshida, M., Vanstone, C. A., Parsons, W. D., Zawistowski, J., & Jones, P. J. H. (2006). Effect of plant sterols and glucomannan on lipids in individuals with and without type II diabetes. *European Journal of Clinical Nutrition*, 60(4), 529–537.

Zalewski, B. M., & Szajewska, H. (2015). Effect of glucomannan supplementation on body weight in overweight and obese children: protocol of a randomised controlled trial. *BMJ Open*, *5*(4), e007244–e007244.

Zingg, J.-M., Hasan, S. T., & Meydani, M. (2013). Molecular mechanisms of hypolipidemic effects of curcumin. *BioFactors (Oxford, England)*, *39*(1), 101–121.

Zou, Z.-Y., Xu, X.-R., Lin, X.-M., Zhang, H.-B., Xiao, X., Ouyang, L., et al. (2013). Effects of lutein and lycopene on carotid intima–media thickness in Chinese subjects with subclinical atherosclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *British Journal of Nutrition*, *111*(03), 474–480.

Zoungas, S., Curtis, A. J., McNeil, J. J., & Tonkin, A. M. (2014). Treatment of Dyslipidemia and Cardiovascular Outcomes: The Journey So Far—Is This the End for Statins? *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, *96*(2), 192–205.