



LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária Medicina Geral e Familiar

### **Efeito de substâncias de origem vegetal no processo de aterosclerose: mecanismo de ação**

José Pedro Torres Piloto

**Orientado por:**

Prof.<sup>a</sup> Doutora Alda Pereira da Silva Oliveira

---

**MAIO'2023**

## RESUMO

As doenças cardiovasculares (DCV) representam a principal causa de morte em Portugal e no mundo.

A aterosclerose constitui a principal etiologia das mais importantes e prevalentes DCV. A doença cardiovascular aterosclerótica apresenta uma fisiopatologia complexa, em que há a interação entre vários fatores incluindo metabólicos, inflamatórios e oxidativos, culminando na deposição progressiva de lípidos na camada íntima das artérias e formação de placas de ateroma.

O presente trabalho consiste numa revisão narrativa sobre o efeito de substâncias de origem vegetal no mecanismo da aterosclerose. As recomendações de 2019 da Sociedade Europeia de Cardiologia / Sociedade Europeia de Aterosclerose (ESC/EAS) para o tratamento das dislipidemias destacam os fitoesteróis, a monacolina K, o  $\beta$ -glucano, a berberina e o policosanol como substâncias com capacidades hipolipemiantes. Deste modo, pretende-se identificar as plantas em que estes elementos estão presentes e averiguar os de mais mecanismos pelos quais exercem a sua ação antiaterogénica.

A bibliografia foi selecionada a partir da pesquisa de artigos nas bases de dados *Pubmed*, *ScienceDirect* e *Web of Science*, tendo sido selecionados artigos considerados relevantes e ulteriormente datados do ano 1995. Consultaram-se ainda livros de texto e *websites* considerados pertinentes.

Os cinco elementos supramencionados exercem a sua ação hipolipemiante de maneira distinta, ainda que sobreponíveis nalguns mecanismos de ação. Interferem também com as outras componentes inflamatórias, metabólicas e oxidativas da aterosclerose. Dado serem relativamente seguros, poderão representar elementos importantes para o tratamento da aterosclerose.

**Palavras-chave:** “aterosclerose”; “fitoterapia”; “nutracêuticos”; “hipolipemiante”; “antiaterogénico”.

O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados.

## **ABSTRACT**

Cardiovascular diseases (CVD) represent the main cause of death in Portugal and worldwide.

Atherosclerosis is the main etiology of the most important and prevalent CVD. Atherosclerotic cardiovascular disease has a complex pathophysiology, in which several factors interact, including metabolic, inflammatory and oxidative factors, culminating in the progressive deposition of lipids in the intimal layer of arteries and the formation of atherosclerotic plaques.

The present work consists of a narrative review, intending to understand the effect of plant-derived substances on the mechanism of atherosclerosis.

The 2019 joint European Society of Cardiology / European Atherosclerosis Society (ESC/EAS) guidelines for the management of dyslipidaemias highlight phytosterols, monacolin K,  $\beta$ -glucan, berberine and policosanol as substances with lipid-lowering capabilities. Therefore, this work intends to identify the plants in which these elements are present and to ascertain the mechanisms by which they exert their antiatherogenic action.

The review includes literature published in Pubmed, ScienceDirect and Web of Science databases. Articles subsequently dated to the year 1995 and considered relevant were selected. In addition, relevant textbooks and websites were also consulted.

The five plant-derived substances mentioned above exercise their lipid-lowering action in different ways, even though they overlap in some of their mechanisms of action. They also interfere with the other inflammatory, metabolic, and oxidative components of atherosclerosis. Being considered relatively safe, they may represent important elements for the treatment of atherosclerosis.

**Keywords:** “atherosclerosis”; “phytomedicine”; “nutraceuticals”; “hypolipidemic”; “antiatherosclerotic”.

The author is exclusively responsible for this Final Work, and FMUL is not responsible for any of its content.

## LISTA DE SIGLAS, ACRÓNIMOS E ABREVIATURAS

ABCG5: *ATP-binding cassette transporters G5*

ABCG8: *ATP-binding cassette (ABC) transporters G5*

ADP: *adenosine diphosphate*

AMPK: *AMP-activated protein kinase*

ApoB: Apolipoproteína B

ATP: *adenosine triphosphate*

AVC: acidente vascular cerebral

C-LDL: *low-density lipoprotein cholesterol*

CV: cardiovascular

CK: creatina cinase

CYP3A4: *cytochrome P450 3A4*

CYP2C9: *cytochrome P450 2C9*

DAC: doença arterial coronária

DCV: doença cardiovascular

DCVA: doença cardiovascular aterosclerótica

DASH: *Dietary Approaches to Stop Hypertension*

DM: diabetes mellitus

DRC: doença renal crónica

ESC/EAS: *European Society of Cardiology / European Atherosclerosis Society*

HTA: hipertensão arterial

HMG-CoA redutase: *3-hidroxi-3-methyl-glutaril-CoA redutase*

HSPG: *heparan sulfate proteoglycans*

ICAM-1: *intercellular adhesion molecule 1*

IFN- $\gamma$ : *Interferon gamma*

IL: *interleucina*

JNK: *c-Jun N-terminal cinase*

GLUT: *glucose transporter*

GPL: *glycerophospholipids*

LOX-1: *lectin-like ox-LDL receptor-1*

Lp (a): *lipoproteína a*

LPC: *lysophosphatidylcholine*

LPL: *Lipoprotein lípase*

LPS: *lipopolissacarídeos*

MAPK: *Mitogen-activated protein kinase*

MCP-1: *Monocyte Chemoattractant Protein-1*

M-CSF: *Macrophage colony-stimulating factor*

MMP: *Matrix metalloproteinases*

mRNA: *messenger Ribonucleic Acid*

NF- $\kappa$ B: *factor nuclear kappa B*

NO: *óxido nítrico*

NPC 1: *Niemann-Pick type C1*

oxLDL: *oxidized low-density lipoprotein*

PAI-1: *plasminogen activator inhibitor-1*

PC: *phosphatidylcholine*

PCSK9: *Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*

PDGF: *Platelet-derived growth factor*

PGI<sub>2</sub>: *Prostaglandin I<sub>2</sub>*

PPAR- $\alpha$ : *Peroxisome proliferator-activated receptor*

RYR: *Red Yeast Rice*

SCFA: *Short-chain fatty acid*

SCORE: *Systematic Coronary Risk Estimation*

SREBP-1: *Sterol regulatory element-binding protein 1*

SREBP-2: *Sterol regulatory element-binding protein 2*

TFPI: *tissue factor pathway inhibitor*

TGF- $\beta$ : *transforming growth factor beta*

TJP: *tight junction proteins*

TMAO: *N-óxido de trimetilamina*

TNF- $\alpha$ : *Tumor Necrosis Factor Alpha*

VCAM-1: *vascular cell adhesion protein 1*

VEGF: *vascular endothelial growth factor*

VLDL: *very-low-density lipoprotein*

# Índice

INTRODUÇÃO.....	8
OBJETIVOS.....	11
MÉTODOS.....	12
ATEROSCLEROSE .....	13
FISIOPATOLOGIA DA ATEROSCLEROSE .....	14
ABORDAGEM E TRATAMENTO.....	19
FITOESTERÓIS.....	29
Mecanismo de ação.....	30
Sitosterolemia.....	33
Segurança.....	34
Eficácia .....	35
MONACOLINA K E ARROZ VERMELHO FERMENTADO .....	37
Mecanismo de ação.....	38
Segurança.....	40
Eficácia .....	41
β-GLUCANO.....	43
Mecanismo de ação.....	43
Segurança.....	45
Eficácia .....	45
BERBERINA.....	47
Mecanismo de ação.....	48
Segurança.....	51
Eficácia .....	51
POLICOSANOL.....	52
Mecanismo de ação.....	52
Segurança.....	54
Eficácia .....	55
DISCUSSÃO.....	56
CONCLUSÃO.....	59
AGRADECIMENTOS.....	60
BIBLIOGRAFIA .....	61
ANEXO 1 .....	82
TABELA 1 .....	83
TABELA 2 .....	87

## INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) correspondem a um conjunto de patologias que afetam o coração e os vasos sanguíneos, entre as quais se incluem, por exemplo, a doença arterial coronária, doença cerebrovascular e doença arterial periférica.

As DCV constituíram as principais causas de morte no mundo no ano de 2019, estimando-se que tenham correspondido a 32% de todas as causas de morte. Dentro deste grupo, 85% dos óbitos foram atribuídos aos acidentes vasculares cerebrais e à doença isquémica cardíaca (WHO, 2021).

Em Portugal, o grupo das doenças cardiovasculares foi responsável por 28% dos óbitos no ano de 2020, correspondendo aproximadamente a 34 600 mortes. Trata-se, assim, da principal causa de morte em Portugal, verificando-se a mesma tendência dos anos anteriores (Instituto Nacional de Estatística, 2022).

As DCV acarretam consequências negativas importantes para a sociedade e para o sistema de saúde para além das causadas à saúde individual de cada pessoa. São geradoras de situações de incapacidade e invalidez o que resulta em elevados custos financeiros tanto de forma direta, devido à utilização dos serviços de saúde através de consultas, internamentos, fármacos, meios complementares de diagnóstico e tratamentos, como de forma indireta por prejuízo da produtividade laboral quer do próprio, quer dos seus familiares que prestam auxílio (Costa et al., 2021).

Numerosos fatores de risco modificáveis para a aterosclerose foram já identificados, assim como o seu envolvimento causal na aterosclerose. Salientam-se o tabagismo, hipertensão, dislipidemia e lipoproteínas com ApoB (apolipoproteína B) (das quais a LDL é a mais abundante), diabetes *mellitus* e a obesidade. A idade avançada, história familiar de DCV correspondem a fatores de risco não modificáveis (Herrington et al., 2016a; Piepoli et al., 2016).

Há uma relação positiva entre o aumento do risco CV (cardiovascular) e os níveis de colesterol total e C-LDL (*low-density lipoprotein cholesterol*). Está comprovado que redução do C-LDL causa redução do risco CV, estando diretamente relacionado com o valor plasmático e com o tempo de exposição (Mihaylova et al., 2012; Piepoli et al., 2016; Wong et al., 2020).

Encontra-se estabelecido que uma elevação do C-LDL pode causar doença cardiovascular aterosclerótica independentemente de outros fatores de risco e que o aumento dos seus valores plasmáticos é um evento necessário para a aterogênese. Mais propriamente, corresponde a 75% das lipoproteínas aterogênicas sendo as restantes 25% correspondentes a quilomícrons e às VLDL (*very low density lipoprotein*), lipoproteínas ricas em triglicerídeos (Grundy et al., 2014).

Os produtos de origem vegetal têm tido enorme importância na evolução do conhecimento da terapia médica desde os primórdios da civilização humana. A aplicação destas substâncias é ampla dado o seu grande potencial, englobando medicamentos à base de plantas, medicamentos tradicionais à base de plantas, suplementos alimentares e o uso de plantas com o intuito preventivo ou terapêutico na sua forma mais rudimentar através de chás, infusões e ingestão. A aspirina e a morfina são exemplos de fármacos amplamente usados na medicina clínica e que veem a sua origem remontada às plantas. A aspirina foi inicialmente extraída do Salgueiro-branco (*Salix alba*), uma árvore difusamente disseminada pelo nosso país. Por sua vez, da papoila-dormideira (*Papaver somniferum*), é extraído o ópio a partir do qual se obtêm diversas substâncias opiáceas como a morfina e a codeína (Chopra et al., 2022; Montinari et al., 2019; Salavert et al., 2020).

Ao longo dos últimos anos, tem-se assistido progressivamente a uma alteração de paradigma na saúde em que há mais enfoque na dieta e na nutrição. Ao termo “químico” têm sido atribuídos significados como tóxico e sintético sendo visto como algo que deve ser evitado. As pessoas optam cada vez mais por alimentos funcionais, nutracêuticos e suplementos alimentares de modo a manter uma boa condição geral de saúde, prevenir e evitar doenças, procurando muitas vezes preparações naturais em prol de formulações sintéticas (D. Ghosh & Smarta, 2016).

Como reflexo desta mudança, a indústria dos nutracêuticos está a aumentar e, financeiramente, o seu crescimento não tem abrandando. Em 2020, a mesma tinha um valor estimado de 412 mil milhões de dólares, o que corresponde a cerca de 25% do valor da indústria farmacêutica (Chopra et al., 2022; Nutraceuticals Market Size & Share Report, 2021-2030, 2021.).

De um modo geral, os médicos aparentam não estar suficientemente informados sobre plantas medicinais e quais os seus efeitos na fisiologia do organismo, não estando igualmente atentos ao facto da possibilidade de os doentes as utilizarem. Tais factos assumem especial importância dado que a fitoterapia e o uso de nutracêuticos estão em ascensão, muitas vezes assentes em mitos e crenças. Não obstante, estas substâncias não se encontram isentas de efeitos secundários e interações medicamentosas, tornando-se essenciais estudos e divulgação de informação que esclareçam a sua eficácia e segurança. A falta de regulamentação uniformizada nos vários países representa igualmente um desafio ao uso de produtos de origem vegetal (Drasar & Khripach, 2020).

Os nutracêuticos têm revelado resultados benéficos como profiláticos ou adjuvantes no tratamento de vastas doenças crónicas, exemplificando-se doença de Alzheimer, perturbações psiquiátricas, neoplasias e doenças metabólicas, por interferirem nos respetivos mecanismos fisiopatológicos. O seu efeito positivo para a saúde tem sido igualmente demonstrado no que concerne a doenças cardiovasculares nomeadamente, na doença aterosclerótica. Vastas substâncias de origem vegetal estão descritas como passíveis de reduzir o risco cardiovascular, ao regredirem ou atrasarem a progressão das placas ateroscleróticas através dos seus efeitos diversos, como anti-inflamatório e hipolipemiante (Chopra et al., 2022).

## **OBJETIVOS**

Os objetivos do presente Trabalho Final de Mestrado depreendem-se em realizar uma revisão da literatura e bibliografia existentes sobre o efeito de substâncias de origem vegetal no mecanismo da aterosclerose. As orientações de 2019 da ESC/EAS (*European Society of Cardiology / European Atherosclerosis Society*) para o tratamento das dislipidemias destacam suplementos alimentares e alimentos funcionais que poderão estar incluídos nas modificações do estilo de vida. Tendo como ponto de partida algumas dessas substâncias de origem vegetal pretende-se identificar as plantas em que estes constituintes estão presentes e identificar os mecanismos pelos quais exercem a sua ação antiaterogénica para além do seu efeito hipolipemiante.

## **MÉTODOS**

A literatura e bibliografia para a realização da presente revisão foi selecionada a partir da pesquisa de artigos nas bases de dados *Pubmed*, *ScienceDirect* e *Web of Science* com as seguintes palavras-chaves: “*atherosclerosis*”; “*phytomedicine*”; “*nutraceuticals*” “*hypolipidemic*”; “*antiatherosclerotic*”.

Foram incluídos artigos cuja publicação data do ano 1995 ao ano de 2022, considerados relevantes face ao objetivo do trabalho. Foram excluídos artigos cuja versão integral não se encontrava disponível, ou que não apresentavam versão em português, inglês ou espanhol. Os resultados da pesquisa foram introduzidos na ferramenta de gestão de referências bibliográficas *Mendeley*. A pesquisa inicial foi complementada por pesquisa em livros com relevância na área da Medicina, e através de “webgrafia” de instituições como a *American Heart Association* (AHA) e a Organização Mundial da Saúde (OMS).

## **ATEROSCLEROSE**

A aterosclerose corresponde à deposição progressiva de lípidos na camada íntima das artérias e representa a causa dominante das mais importantes e prevalentes doenças cardiovasculares como a doença isquémica cardíaca, AVC (acidente vascular cerebral) e doença arterial periférica (Aboyans et al., 2018; A. P. Burke & Virmani, 2007; J. W. Chung et al., 2014).

As manifestações clínicas da aterosclerose variam de acordo com o território vascular atingido, sendo que a doença geralmente se mantém assintomática durante um longo período pelo facto de os sintomas aparecerem quando a placa cresce de modo que o lúmen fica reduzido a 30% do seu tamanho inicial. A maioria dos doentes acabam por saber da existência de lesões ateroscleróticas em determinado leito vascular quando procuram ajuda médica devido a alguma outra doença cardiovascular. A afetação de artérias que irrigam o sistema nervoso central pode manifestar-se por um AVC ou Acidente Isquémico Transitório, dependendo os sintomas manifestados da zona cortical implicada. A aterosclerose coronária pode apresentar-se como um síndrome coronário agudo e respetivos sintomas associados ou como síndrome coronário crónico, por exemplo angina estável. A doença arterial periférica é também uma das principais formas de apresentação da aterosclerose, estando presentes vários sintomas que vão desde claudicação intermitente até à dor em repouso comprometendo em última instância a viabilidade do membro. Ao acometer os vasos arteriais que suprem os órgãos esplâncnicos, a isquémia mesentérica poderá ser um indício de aterosclerose (Fitridge & Thompson, 2011; Herrington et al., 2016b; Jameson et al., 2022).

Em suma, os sintomas dependem dos vasos e órgãos afetados pela diminuição do fluxo sanguíneo e do bloqueio progressivo ou súbito do fluxo arterial.

## FISIOPATOLOGIA DA ATEROSCLEROSE

A aterosclerose corresponde a um processo progressivo em que há a acumulação de elementos lipídicos e fibrosos nas paredes arteriais (Libby, 2002). Corresponde a uma patologia com interações complexas entre várias vias biológicas incluindo inflamação, perturbações metabólicas e stresse oxidativo.

As lesões de aterosclerose surgem principalmente nas artérias de largo e médio calibre sobretudo nos locais em que estes vasos se dividem. As lesões mais precoces da aterosclerose surgem na camada íntima das artérias denominando-se estrias lipídicas e encontram-se sobretudo em crianças (Fitridge & Thompson, 2011; Ross, 1999). As estrias lipídicas consistem em lesões inflamatórias compostas por macrófagos que tiveram monócitos como precursores e linfócitos T (Ross, 1999).

No processo de aterosclerose há um dano que provoca disfunção no endotélio e desencadeia uma resposta inflamatória. O dano endotelial pode ser promovido por vários fatores tais como hipercolesterolemia (sobretudo aumento do C-LDL), radicais livres pelo consumo de tabaco, hipertensão, diabetes *mellitus*, elevação da homocisteína plasmática, infeções causadas por herpesvírus e *Chlamydia pneumoniae* (Ross, 1999).

A formação da placa de ateroma inicia-se pela acumulação de C-LDL no espaço subendotelial sendo esta acumulação favorecida pela lesão epitelial. De seguida, ocorre a ligação de C-LDL à matriz de proteoglicano subendotelial, ficando aprisionada e sujeita a modificação enzimática e oxidação por espécies reativas de oxigénio (Frostegård, 2013).

As oxLDL estimulam a produção local e sistémica de VCAM-1 (*vascular cell adhesion protein 1*), ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule 1*) e E-selectina, sendo estas moléculas responsáveis pela adesão de monócitos e células T. Para além disso, as oxLDL (*oxidized low-density lipoprotein*) estimulam a libertação de MCP-1 (*Monocyte Chemoattractant Protein-1*) e M-CSF (*Macrophage colony-stimulating factor*), importantes para a expressão de recetores *scavenger* pelos monócitos capazes de se ligar às LDL modificadas. Este processo culmina na diferenciação dos monócitos em macrófagos (Fitridge & Thompson, 2011).

Com a fagocitose das oxLDL pelos macrófagos dá-se o aparecimento das células esponjosas que amplificam a resposta inflamatória local (Libby, 2002).

Por influência de fatores de crescimento como PDGF (*Platelet-derived growth factor*) e TGF- $\beta$  (*transforming growth factor- $\beta$* ), são recrutadas células musculares lisas da túnica média para a túnica íntima arterial, onde proliferam e depositam colagénio e outras substâncias da matriz que vão contribuir para o crescimento da lesão (Scott, 2004).

À medida que a lesão se torna mais volumosa, o lúmen arterial diminui e começam a surgir as primeiras manifestações clínicas.

O crescimento e desenvolvimento da placa de ateroma não acontece sempre ao mesmo ritmo, sendo um processo marcado por extensa remodelação e neovascularização com picos de atividade e aumento da placa alternando com períodos de regressão da atividade (Scott, 2004). Para além disso, continua o processo de oxidação do C-LDL no espaço endotelial e a sucessiva formação de mais células espumosas. O acúmulo de oxLDL na parede arterial contribui para o processo de apoptose e necrose de células espumosas, células do músculo liso, linfócitos e macrófagos presentes na lesão aterosclerótica. Os restos resultantes da morte celular são depois fagocitados por macrófagos e células dendríticas. Com o avançar da lesão a capacidade fagocítica diminui por conta da ação imunogénica das oxLDL e de autoanticorpos anti-oxLDL que se ligam à superfície de células apoptóticas e impedem a sua fagocitose. Assim, com a ineficaz fagocitose há um aumento da secreção de citocinas pró-inflamatórias como TNF- $\alpha$  (*Tumor Necrosis Factor- $\alpha$* ) e IL-12 (interleucina-12) e menor libertação de citocinas anti-inflamatórias como TGF- $\beta$  e IL-10 (interleucina-10). Ocorre, assim, a formação de um centro necrótico com intensa atividade inflamatória com coalescência lipídica na lesão aterosclerótica (Schrijvers et al., 2007). Nestas condições surgem placas de aterosclerose instáveis com uma capa fibrótica frágil e desprovida de epitélio que são particularmente suscetíveis à rotura. Nestas placas instáveis a descamação do endotélio pode expor o colagénio subendotelial e o fator de Von-Willebrand os quais promovem a formação de um trombo passível de obstruir o lúmen arterial e de embolizar para outros territórios vasculares. Pode ainda haver a recanalização com a formação de neovasos no interior da placa. Por outro lado, placas estáveis têm sobretudo células

musculares lisas embebidas numa densa matriz de colagénio sendo menos suscetíveis à rotura (Libby, 2002; Scott, 2004).

De salientar, as propriedades aterogénicas e trombogénicas da lipoproteína a (Lp (a)), um tipo de lipoproteína semelhante à LDL que apresenta, na sua estrutura, uma molécula de apolipoproteína B100 (à semelhança das LDL) ligada à apoproteína(a).

No que concerne à propriedade aterogénica, a Lp(a) apresenta grande afinidade para a parede arterial, contribuindo para a disfunção e reatividade do endotélio. Ainda, após oxidação, é fagocitada por macrófagos com formação de células espumosas. A Lp(a) tem propriedades pró-inflamatórias, aumentando a expressão de moléculas de adesão vascular e promovendo a quimiotaxia dos monócitos. Por sua vez, as propriedades trombogénicas da Lp(a) advêm da capacidade desta de diminuir a ativação do plasminogénio e a atividade do TFPI (*tissue factor pathway inhibitor*) e aumentar a expressão do PAI-1 (*plasminogen activator inhibitor-1*) e a agregação plaquetária (Hancock et al., 2003; Levin et al., 1994).

Níveis elevados de Lp(a) (>300 mg/dL) constituem um fator de risco independente para o desenvolvimento de DCV, principalmente DAC. O risco de desenvolver DCV aumenta substancialmente se aos níveis elevados de Lp(a) acrescerem outros fatores de risco CV como níveis elevados de C-LDL (McCormick, 2004).

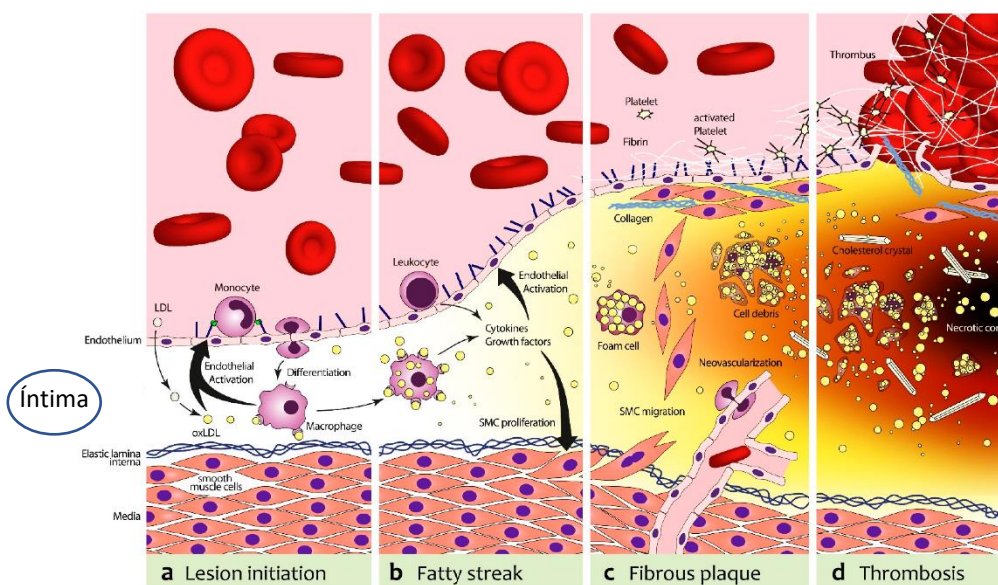


Figura 1: fisiopatologia da aterosclerose

Fonte: <https://www.mdpi.com/1422-0067/16/5/9749> adaptada

A primeira etapa da fisiopatologia da aterosclerose passa pelo dano endotelial e importa destacar o papel da hiperhomocisteinemia. O aumento dos níveis plasmáticos de homocisteína pode dever-se a situações genéticas em que há um déficit na produção de enzimas associadas ao metabolismo da homocisteína como a cistationina sintetase. O aumento da idade, o sexo masculino e a menopausa estão relacionados, de igual modo, a elevação plasmática desta molécula. Ainda assim, o déficit de vitaminas B é a causa mais comum para hiperhomocisteinemia, uma vez que a vitamina B12 e o ácido fólico são necessários para a via metabólica de trans-sulfuração da homocisteína em cistationina (Guthikonda & Haynes, 2006; Jacques et al., 1999; Selhub et al., 1993).

A homocisteína ao interagir com os grupos amina da apolipoproteína B das LDL, irá facilitar a agregação das LDL, promovendo a fagocitose e consequentemente a formação de células esponjosas (McCully, 2015).

O dano endotelial causado pela homocisteína irá contribuir para a instabilidade das placas de aterosclerose. Esta disrupção impede a passagem de agregados de LDL pelo lúmen dos *vasa vasorum*, ficando obstruídos, com consequente aumento da instabilidade das placas que ficam mais suscetíveis à rotura (McCully, 2015).

De igual modo salienta-se o papel do ferro na patogénese da aterosclerose. A hormona hepcidina tem como função a homeostasia do ferro. Situações como a hipóxia e a ferropénia inibem a expressão de hepcidina. Por outro lado, o excesso de ferro e a inflamação aumentam a expressão de hepcidina, proteína de fase aguda. Nestes casos, a hepcidina liga-se à ferroportina presente na superfície dos hepatócitos, enterócitos e macrófagos, que irá induzir a degradação da ferroportina (Muckenthaler et al., 2017; Pigeon et al., 2001).

A aterosclerose apresenta um importante componente inflamatório, e mediadores inflamatórios como a IL-6 aumentam a expressão de hepcidina, o que resulta na sequestração de ferro nos macrófagos e redução da absorção duodenal de ferro com consequente diminuição do ferro plasmático (B. Chung et al., 2010; Wunderer et al., 2020).

O acumular de ferro no interior dos macrófagos tem como consequência alterações no seu fenótipo, em que macrófagos M2 (fenótipo anti-inflamatório) presentes nas lesões

de aterosclerose, transformam-se em macrófagos M1, fenótipo tipicamente pró-inflamatório e pró-aterogénico (Kroner et al., 2014).

A sobrecarga de ferro no interior dos macrófagos tem como consequência a formação de espécies reativas de oxigénio via reação de Fenton. As EROs irá causar dano ao DNA, dano às proteínas celulares e promover a peroxidação dos lípidos. Por um lado, promove a oxidação dos lípidos no interior dos macrófagos e também, a oxidação dos lípidos presentes nas membranas celulares, contribuindo para o dano celular (Hu et al., 2021; Wunderer et al., 2020). As EROs condicionam ainda uma menor expressão de genes que codificam transportadores de colesterol, diminuindo o efluxo de colesterol o que resulta na acumulação intracelular de lípidos (Wunderer et al., 2020). O dano causado pela sobrecarga intracelular de ferro conduz à ferroptose dos macrófagos, um tipo de morte celular dependente do ferro que irá permitir o ciclo inflamatório das lesões de aterosclerose (Ma et al., 2022).

Torna-se importante destacar o envolvimento da enzima heparanase na fisiopatologia da aterosclerose. A função biológica da heparanase passa por degradar as cadeias de sulfato de heparano pertencentes aos proteoglicanos da matriz extracelular vascular e membranas basais (Nguyen et al., 2022).

Evidência recente tem demonstrado um papel multifatorial e transversal a todas as etapas do processo de aterosclerose desde a inflamação, à formação e estabilização da placa aterosclerótica. A heparanase condiciona alterações na permeabilidade endotelial o que contribuiu para o armazenamento de C-LDL na camada íntima das artérias. No que diz respeito à inflamação, a heparanase facilita a adesão de células dendríticas e de monócitos ao endotélio que irão contribuir para a libertação de mediadores inflamatórios. Dado o seu papel na remodelação da matriz extracelular, irá mediar a proliferação e migração de células musculares lisas para a lesão aterosclerótica (Blich et al., 2013; Fitzgerald et al., 1999; Pillarisetti et al., 1997).

O seu papel na aterosclerose tem recebido especial interesse e estão a ser desenvolvidos novos fármacos que inibam a heparanase e, assim, representem novas opções de tratamento na doença cardiovascular (Nguyen et al., 2022).

## ABORDAGEM E TRATAMENTO

De acordo com as *“Recomendações para o Tratamento De Dislipidemias: Modificação dos Lípidos para Redução do Risco”* de 2019 da Sociedade Europeia de Cardiologia e da Sociedade Europeia de Aterosclerose, a prevenção da doença cardiovascular aterosclerótica deve ser tão mais intensa, quanto maior for o risco cardiovascular.

O sistema de estimativa de risco SCORE permite avaliar o risco cumulativo de um primeiro evento aterosclerótico fatal a um período de 10 anos. O SCORE é avaliado tendo em consideração os seguintes fatores de risco cardiovascular: idade; género; tabagismo; pressão arterial sistólica; colesterol total. Este sistema de estimativa de risco deve ser aplicado em indivíduos entre os 40 e 70 anos, estando estabelecidas tabelas para populações europeias de baixo risco, no qual Portugal se inclui, e alto risco.

### SCORE

- **Risco baixo:** < 1%
- **Risco moderado:** ≥ 1% e < que 5%
- **Risco elevado:** ≥5% e < que 10%
- **Risco muito elevado:** ≥ 10%

Alguns indivíduos, por apresentarem determinadas condições específicas incluem-se, de modo geral, no nível elevado ou muito elevado:

- DCVA documentada
- Diabetes Mellitus tipo 1 ou tipo 2
- Níveis muito elevados de fatores de risco individuais
- Doença renal crónica

O sistema de avaliação de risco supramencionado foi atualizado e Segundo as *“Recomendações para a prevenção da doença cardiovascular na prática clínica”* de 2021 da Sociedade Europeia de Cardiologia, a avaliação do risco de DCV pode ser ponderada de modo sistemático ou oportuno na população em geral sem fatores de risco de DCVA

conhecidos. Aqui incluem-se homens com mais de 40 anos e mulheres com mais de 50 anos ou na pós-menopausa (Visseren et al., 2021). Por sua vez, está recomendada uma avaliação sistemática naqueles doentes com qualquer fator de risco vascular *major* (história familiar prematura de DCVA, comorbilidades que aumentam o risco de DCV, hipercolesterolemia familiar e presença de fatores de risco de DCV como o tabagismo, a HTA, DM, nível lipídico elevado obesidade) (Visseren et al., 2021).

De acordo com estas recomendações, **na abordagem de prevenção são tidas em consideração 4 categorias de indivíduos:**

- Pessoas aparentemente saudáveis: Indivíduos sem DM, DRC, perturbações lipídicas genéticas/incomuns ou HTA com risco muito elevado de DCV;
- Doentes com DCVA estabelecida;
- Doentes com diabetes *mellitus* tipo 2 (indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 1 e mais de 40 anos também podem ser classificados);
- Doentes com fatores de risco específicos tais como DRC e hipercolesterolemia familiar.

Na primeira categoria é aplicado o **SCORE2** (algoritmo SCORE atualizado) que permite estimar o risco de eventos cardiovasculares fatais e não fatais (enfarte do miocárdio, AVC) a 10 anos e deve ser usado em pessoas aparentemente saudáveis com idades compreendidas entre 40-69 anos.

O **SCORE2-OP** estima os mesmos eventos fatais e não fatais a 5 e 10 anos ajustados para pessoas aparentemente saudáveis com idade igual ou superior a 70 anos.

As tabelas do SCORE2 e SCORE2-OP são ajustadas consoante o risco de cada país, existindo países de risco baixo, moderado, elevado e muito elevado. Portugal enquadra-se no grupo de países de risco moderado. A tabela de estimativa de risco SCORE2 e SCORE2-OP para populações de risco moderado encontram-se em **anexo 1**.

O género, o tabagismo, a idade, os valores da pressão arterial e do colesterol não-HDL são as variáveis a ter em consideração nas tabelas de estimativa de risco cardiovascular.

Encontra-se preconizada uma abordagem gradual de intensificação do tratamento. De um modo geral, nas pessoas aparentemente saudáveis, está preconizado um alvo de C-LDL inferior a **100 mg/dL (2,6 mmol/L)** (Visseren et al., 2021).

Deverá ter-se em linha de conta o risco permanente de DCV e o benefício de tratamento, as comorbilidades e fragilidade dos indivíduos e as prioridades do doente, o que pode conduzir ao ajuste do alvo de C-LDL (Visseren et al., 2021)

- **Risco elevado:** < 70 mg/dL (1,8 mmol/L) e deve corresponder a redução de pelo menos 50% do valor basal de C-LDL
- **Risco muito elevado:** < 55 mg/dL (1,4 mmol/L) e deve corresponder a redução de pelo menos 50% do valor basal de C-LDL

Nos doentes com DCVA estabelecida e doentes de risco muito elevado com DM tipo 2 recomenda-se como alvo final de C-LDL uma redução de pelo menos 50% do valor basal e um C-LDL inferior a **55 mg/dL (1,4 mmol/L)** (Visseren et al., 2021).

Nos doentes de risco elevado com DM tipo 2 tem-se como objetivo final de C-LDL uma redução de pelo menos 50% do valor basal e um C-LDL inferior a **70 mg/dL (1,8 mmol/L)** (Visseren et al., 2021).

A prevenção e tratamento da doença cardiovascular aterosclerótica envolve várias etapas, sendo o aconselhamento sobre o estilo de vida transversal a todos os níveis de risco CV. Em caso de não se atingirem os alvos terapêuticos, poderá ser necessária intervenção farmacológica concomitante.

Tendo em consideração o seu papel na aterosclerose, torna-se imperativo o tratamento precoce de fatores de risco identificados, estando comprovado que a sua modificação diminui a morbimortalidade cardiovascular. Em fases mais avançadas, torna-se crucial evitar complicações da doença recorrendo, nesses casos, a farmacoterapia com, por exemplo, antiplaquetários (Arnett et al., 2019).

O papel da nutrição é inequívoco no que concerne à prevenção da doença cardiovascular aterosclerótica (Dalen & Devries, 2014; Mente et al., 2009).

Neste sentido, é importante que os doentes sejam informados acerca dos benefícios de uma dieta pobre em gorduras saturadas, tal como a dieta mediterrânea ou a dieta DASH

(*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) (Da Silva et al., 2018; Pereira Da Silva et al., 2020). A dieta deve ser enriquecida em fibras, frutas, vegetais, leguminosas, cereais integrais e nozes. Quanto a alimentos de origem animal, idealmente optar pelo consumo carnes de aves e peixe, e limitar a ingestão de carne vermelha magra, excluindo maioritariamente carnes gordas e processadas. Quanto a produtos lácteos deverão ser preferidos aqueles magros e com baixo teor de gordura. (Arnett et al., 2019; Mach et al., 2019)

Uma redução do peso corporal deve ser incentivada, aconselhando-se perda de 5 a 10% do peso total para pessoas com excesso de peso ou obesos, respetivamente. Outras alterações do estilo de vida incluem o exercício de intensidade moderada a alta pelo menos 150 minutos por semana (2,5 horas) e evicção tabágica. (Mach et al., 2019; Piepoli et al., 2016)

Há evidência de que a redução da C-LDL tem um papel benéfico no curso da doença aterosclerótica (Ference et al., 2017). As estatinas são a primeira classe de fármacos recomendada para a redução da C-LDL e, por conseguinte, diminuição do risco cardiovascular (Mach et al., 2019). A terapia intensiva com estatinas pode atrasar ou até reverter a progressão da aterosclerose (Crouse et al., 2007; Nissen, 2005; Nissen et al., 2006).

Quanto ao tratamento farmacológico, a classe das **estatinas** correspondem à principal arma para o tratamento das dislipidemias e aterosclerose.

As estatinas atuam ao inibir competitivamente a enzima HMG-CoA (*3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA*) redutase, impedindo a transformação de HMG-CoA em mevalonato bloqueando, desta forma, uma etapa inicial e limitante na biossíntese do colesterol. A redução na produção de colesterol hepático conduz a um aumento dos recetores de C-LDL nas membranas celulares e à diminuição da destruição dos recetores de C-LDL já existentes. Este incremento dos recetores conduz a um aumento da *clearance* de C-LDL da corrente sanguínea levando a uma redução de 20% a 55% dos níveis circulantes de C-LDL (Brunton et al., 2017; Buhaescu & Izzedine, 2007; Ward et al., 2019).

As estatinas têm outras ações biológicas para além da inibição da síntese de colesterol. Estes efeitos pleiotrópicos resultam, sobretudo, da inibição da síntese de intermediários

isoprenóides da via do mevalonato. A nível cardiovascular, os principais efeitos pleiotrópicos benéficos das estatinas são o de proteção da função endotelial ao diminuir o stresse oxidativo; o efeito estabilizador das placas ateroscleróticas; ação no músculo liso vascular com diminuição da proliferação e migração deste tipo de células; diminuição da agregação plaquetária; ação anti-inflamatória e diminuição da proliferação dos macrófagos e redução da suscetibilidade das lipoproteínas à oxidação (Brunton et al., 2017; Buhaescu & Izzedine, 2007; Liao & Laufs, 2005).

A farmacocinética das várias estatinas varia devido à sua lipossolubilidade e forma de administração. O seu metabolismo ocorre pelo CYP3A4 (*cytochrome P450 3A4*) para a sinvastatina, lovastatina e atorvastatina, e através do CYP2C9 (*cytochrome P450 2C9*) para a fluvastatina. A semivida das estatinas varia na sua maioria entre 1-3 horas com a exceção da pitavastatina, atorvastatina e rosuvastatina que têm semividas de 12, 14 e 19 horas, respetivamente (Katzung & Vanderah, 2022; Liao & Laufs, 2005).

Os sintomas musculares associados à estatinas são o evento secundário mais frequente ao seu uso. Esta condição apresenta-se comumente com mialgias, miopatia, miosite com elevação da CK (creatina cinase) ou rabdomiólise. Estão também descritos outros sintomas músculos-esqueléticos como tendinopatias e artralguas (Auer et al., 2016; Brunton et al., 2017).

Um dos mecanismos que explica os sintomas musculares associados à estatina deve-se à inibição causada à síntese de intermediários isoprenóides da via do mevalonato. A inibição desta via resulta na perda de síntese de isoprenóides não esteróis como a coenzima Q10 (ubiquinona) (Buhaescu & Izzedine, 2007; Muntean et al., 2017). A coenzima Q10 é uma molécula importante para cadeia de transporte de eletrões da membrana interna mitocondrial, auxiliando a passagem de eletrões entre o complexo I e II. A desregulação causada pelo défice de coenzima Q10 causa disfunção mitocondrial e disfunção da cadeia respiratória que irá aumentar o potencial redutor dentro da célula e consequentemente a miotoxicidade (Banach et al., 2015; Muntean et al., 2017).

Um outro mecanismo proposto deve-se ao facto de as estatinas causarem perturbações na homeostasia do cálcio intracelular, causando uma sobrecarga de cálcio. O excesso

deste não causa disfunção mitocondrial que perde o seu potencial de membrana, levando em última instância à morte celular (Bitzur et al., 2013; Muntean et al., 2017).

O uso de estatinas está ligado a uma redução da sensibilidade à insulina por interações com os recetores GLUT4 (*glucose transporter*) e GLUT1 e por interferência na cascata de sinalização da insulina (Brault et al., 2014). A sua utilização tem-se relacionado com o aumento da incidência de diabetes mellitus tipo 2 em pacientes com fatores de risco pré-existentes para diabetes como um elevado índice de massa corporal (Ward et al., 2019).

Ainda, têm sido associados alterações neurológicas e neurocognitivas ao uso de estatinas como AVC hemorrágico, declínio cognitivo, neuropatia periféricas, depressão, perda de memória e alterações da personalidade (Bitzur et al., 2013).

Estudos de vigilância farmacológica revelaram hepatotoxicidade associadas ao uso de estatinas com uma elevação das transaminases hepáticas para valores 3 vezes superior ao limite superior do normal. Porém, tem rara associação com doença hepática grave (Mancini et al., 2016).

Os diversos estudos indicam que 10% dos pacientes apresentam intolerância às estatinas, porém pensa-se que a percentagem poderá até ser superior na prática clínica, uma vez que pessoas com fatores de risco tendem a ser excluídas dos estudos (Gerards et al., 2015).

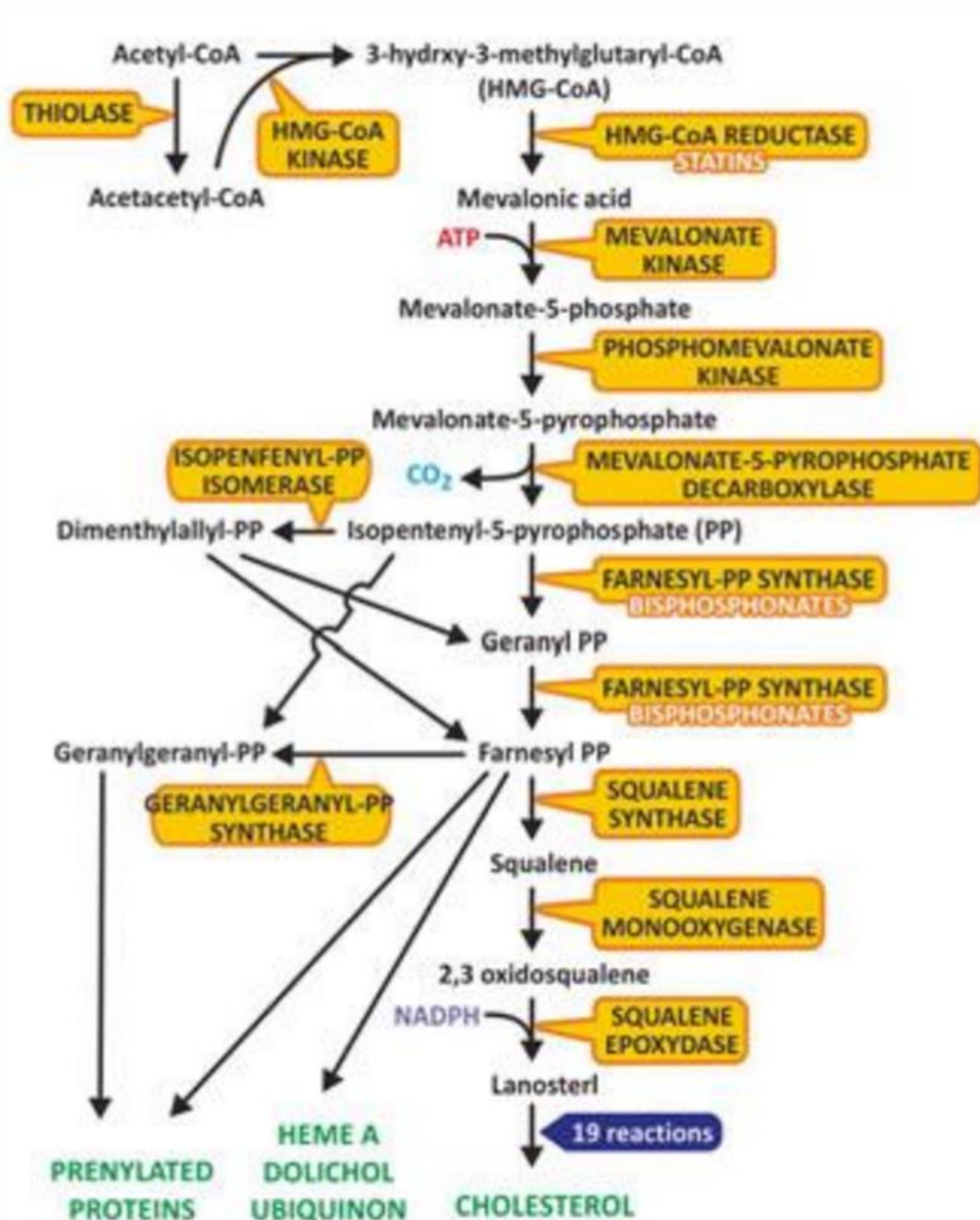
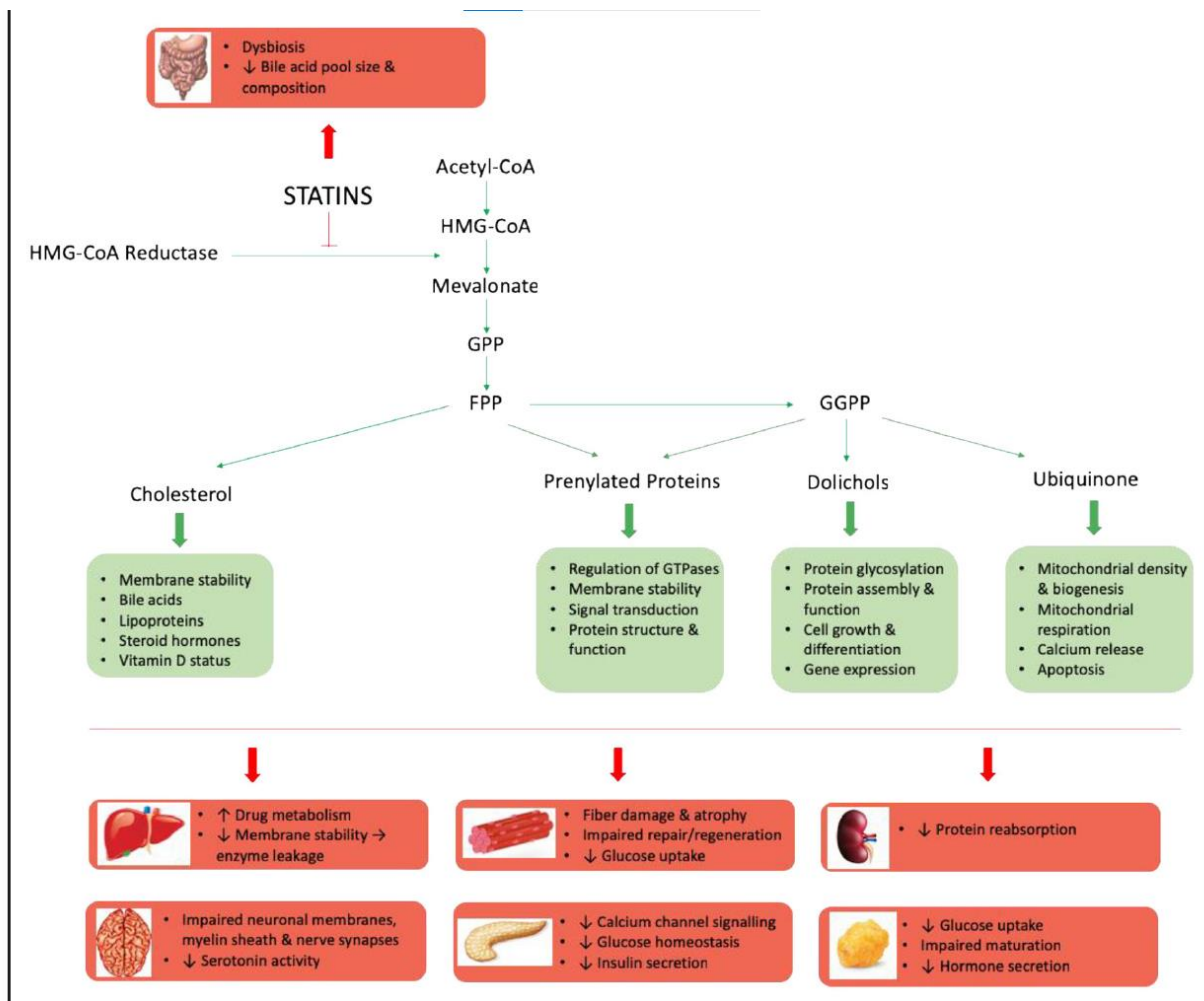


Figura 2: via de síntese de colesterol e de outros derivados do mevalonato. Local de inibição das estatinas.

Fonte: (Poian & Castanho, 2022)



Potential mechanisms for the development of statin toxicity. FPP indicates farnesyl pyrophosphate; GGPP geranylgeranyl pyrophosphate; GPP, geranyl pyrophosphate; and HMG-CoA reductase, hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase.

**Figura 3:** potenciais mecanismos de toxicidade das estatinas

Fonte: (Ward et al., 2019)

Outras classes de fármacos, por sua vez, apresentam mecanismos de ação distintos do das estatinas e podem ser prescritas em conjunto com estas ou separadamente.

A ezetimiba corresponde a um inibidor da absorção de colesterol por seletivamente inibir a proteína de transporte NPC1 (*Niemann-Pick type C1*), bloqueando a absorção do colesterol biliar e do colesterol da dieta no intestino delgado, diminuindo a quantidade de colesterol que chega ao fígado pela circulação portal. Como consequência desta redução, ocorre *upregulation* dos receptores hepáticos de C-LDL, com maior expressão à superfície celular e aumento da *clearance* de C-LDL a partir da circulação sanguínea. A ezetimiba não apresenta efeitos secundários significativos não sendo necessários ajustes na insuficiência renal grave ou insuficiência hepática moderada a grave. Surge

como tratamento de segunda linha em associação com as estatinas em pacientes que não atingiram o alvo terapêutico (Brunton et al., 2017; Mach et al., 2019).

As resinas sequestradoras de ácidos biliares como a colestiramina, têm ação hipocolesterolémica por se ligarem aos ácidos biliares no lúmen intestinal e assim impediram a sua reabsorção, aumentando em cerca de 10 vezes a sua excreção nas fezes. Normalmente, mais de 95% dos ácidos biliares são reabsorvidos a partir do lúmen intestinal, daí que a interrupção deste processo resulte numa menor quantidade de ácidos biliares. Desta forma, como consequência da depleção de bile, ocorre síntese da mesma a partir de colesterol hepático. Como consequência da depleção de colesterol hepático, há a estimulação da síntese de recetores de LDL, aumentando a *clearance*, com decorrente diminuição do C-LDL plasmático (Brunton et al., 2017). Os fármacos pertencentes a este grupo têm sobretudo efeitos adversos gastrointestinais associados como flatulência, obstipação, náuseas e dispepsia (Feng et al., 2021; Mach et al., 2019).

Os agentes farmacológicos pertencentes ao grupo dos fibratos atuam por ligação ao recetor de transcrição nuclear PPAR- $\alpha$  (*Peroxisome proliferator-activated receptor-  $\alpha$*  / do português, recetor ativado por proliferador de peroxissoma). Ao serem agonistas destes recetores, atuam modificando vários passos do metabolismo dos lípidos. Promovem a lipólise por ativação da LPL (*Lipoprotein lipase*), diminuem a síntese hepática de triglicéridos e VLDL, apresentando também efeito de decréscimo da agregação plaquetária. Apresentam efeitos secundários ligeiros destacando-se dor abdominal, náuseas e *rash* cutâneo. Miopatia, colelitíase e alterações das enzimas hepáticas são efeitos adversos mais graves também associados à utilização de fibratos (Brunton et al., 2017; Mach et al., 2019).

Os inibidores da PCSK 9 (*Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*) atuam através do controlo dos recetores de C-LDL. A PCSK9 consiste numa molécula com a função de se conectar ao recetor de C-LDL sendo endocitado juntamente com este e com a lipoproteína, causando alterações eletrolíticas no interior do endossoma, impedindo a reciclagem do recetor e o seu regresso à superfície celular.

Relativamente à PCSK9 foi demonstrado que mutações que causam um ganho de função desta proteína estão associadas a hipercolesterolemia dominante (Abifadel et al., 2003).

Por outro lado, mutações que determinam uma perda de função da proteína estão associadas a baixos níveis plasmáticos de C-LDL e a um menor risco cardiovascular (Cohen et al., 2006; Shapiro & Fazio, 2017).

Estudos verificaram que em modelos sem a PCSK9 específica do fígado havia uma redução inferior dos níveis de C-LDL quando comparado com modelos *knockout* para a totalidade de PCSK9 o que significa que, apesar de ter uma ação dominante, a PCSK9 libertada pelo fígado não é exclusivamente responsável pelo efeito no colesterol plasmático (Zaid et al., 2008). A PCSK9 degrada preferencialmente os recetores de LDL existentes no fígado (investigações em ratos), devido ao HSPG (*heparan sulfate proteoglycans*) hepático, que recruta o PCSK9 para os hepatócitos. Quando os níveis plasmáticos de colesterol estão baixos, a SREBP-2 (*sterol regulatory element-binding protein 2*) é ativada ligando-se aos promotores dos genes responsáveis pela síntese de PCSK9, sendo este um dos mecanismos de regulação desta proteína (Shapiro & Fazio, 2017; Xia et al., 2021).

Os recetores de LDL encontram-se distribuídos por todas as células nucleadas dos vários tecidos do organismo, ainda que os recetores hepáticos sejam responsáveis pela *clearance* por cerca de 70% do C-LDL da circulação (Goldstein & Brown, 2009).

A sua inibição por parte dos anticorpos monoclonais anti-PCSK9, permite o regresso dos recetores à superfície do hepatócito e a continuidade da *clearance* de C-LDL (Cunningham et al., 2007; D. W. Zhang et al., 2007). Os anticorpos monoclonais anti-PCSK9 têm como modo de administração a injeção por via subcutânea. Como tal, o prurido no local da injeção e sintomas tipo gripais são os efeitos secundários mais frequentes. De momento, são limitados os dados quanto à segurança a longo prazo (Mach et al., 2019).

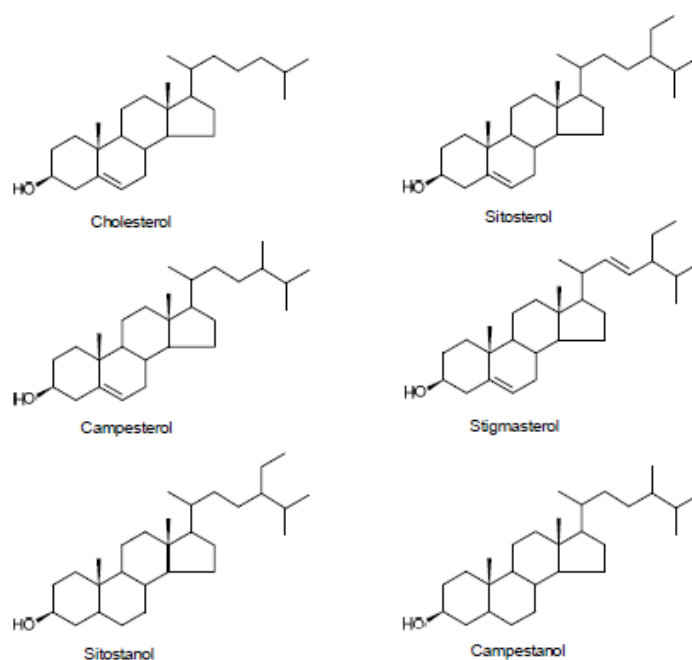
As substâncias supramencionadas são comumente prescritas pelos médicos para o tratamento da dislipidemia e aterosclerose e são de origem sintética. Serão agora abordadas neste trabalho outras substâncias com potencial efeito no mecanismo da aterosclerose com origem distinta das anteriores nomeadamente, origem vegetal. A inclusão nas recomendações 2019 da ESC/EAS para o tratamento das dislipidemias de suplementos alimentares e alimentos funcionais como modificações do estilo de vida

## FITOESTERÓIS

As recomendações da ESC/EAS para o tratamento de dislipidemias de 2019 referem os fitoesteróis como uma substância passível de ser usada para o tratamento de dislipidemia (Mach et al., 2019).

O termo fitoesteróis é comumente usado para descrever os esteróis provenientes de plantas e os seus derivados saturados, os estanois. Os termos “esteróis vegetais” e “fitoesteróis” serão usados para descrever ambas as formas, fazendo-se a sua distinção quando pertinente. Trata-se de componentes essenciais presentes nas membranas celulares de células vegetais. Estruturalmente semelhantes ao colesterol, os fitoesteróis são esteroides alcaloides que diferem do colesterol na cadeia lateral ao possuírem um grupo etilo ou metilo na cadeia do carbono 24 (Cabral & Klein, 2017a; MacKay & Jones, 2011).

O campesterol, o estigmasterol e o  $\beta$ -sitosterol correspondem a mais de 95% dos fitoesteróis da dieta e, por sua vez, os fitoestanois não são tão abundantes na natureza (Calpe-Berdiel, Escolà-Gil, et al., 2009).



**Figura 4:** Estrutura química do colesterol em comparação com fitoesteróis / fitoestanois

**Fonte:** (Taha et al., 2015)

Das fontes de esteróis de origem vegetal, destacam-se como principais as provenientes de óleos vegetais, sobretudo o milho, girassol, feijão-soja e azeite. Ainda que em menor quantidade, os esteróis vegetais estão ainda presentes nas frutas oleaginosas como as amêndoas e amendoins, e nos cereais como o gérmen de trigo e farelo de trigo. No que concerne a frutas e vegetais, como mais ricos em fitoesteróis salientam-se a laranja, o maracujá e a couve-flor (A. K. Gupta et al., 2011; Gylling et al., 2014; Klingberg et al., 2008).

A dieta tradicional ocidental dispõe de aproximadamente 300mg de esteróis vegetais e 30mg de estanois. Por sua vez, na dieta vegetariana o valor de fitoesteróis poderá ascender a 500-600mg. Ambos os casos representam quantidades inferiores à recomendada para obtenção do efeito terapêutico (2g de fitoesteróis) (A. K. Gupta et al., 2011; Gylling et al., 2014; Klingberg et al., 2008).

### **Mecanismo de ação**

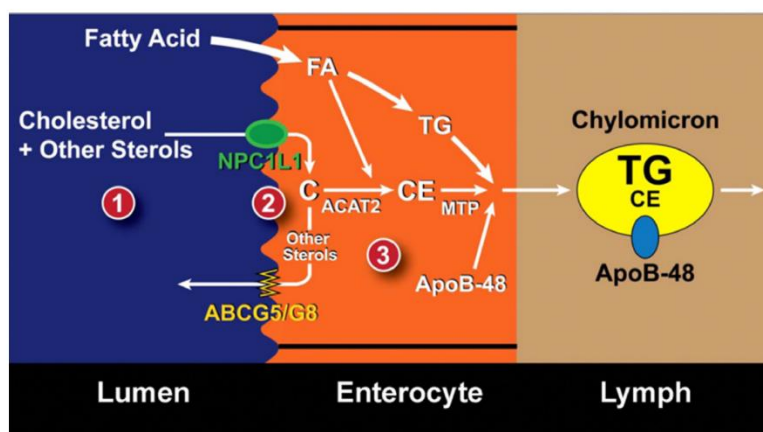
O principal mecanismo através do qual os fitoesteróis exercem a sua interferência no mecanismo da aterosclerose passa pela sua função hipolipemiante. Estas substâncias condicionam uma diminuição da absorção do colesterol no tubo digestivo em cerca de 30-50%. No lúmen intestinal, os fitoesteróis competem com o colesterol pela solubilização nas micelas mistas de colesterol, tendo como consequência um decréscimo na quantidade de colesterol disponível para absorção nestas micelas as quais servem como um transporte até à superfície epitelial dos enterócitos. (Cohn et al., 2010; Gylling et al., 2014) Este efeito tem em consideração o facto de os esteróis vegetais serem mais hidrofóbicos e deste modo possuírem maior afinidade para as micelas mistas que o colesterol da dieta (Patel & Thompson, 2006).

Como descrito anteriormente, há depois a absorção das micelas contendo colesterol e fitoesteróis / fitoestanois para o enterócito, ação que fica ao encargo da proteína transportadora Niemann-Pick C1-Like1 (NPC1L1). Na etapa seguinte há a incorporação do colesterol esterificado nos quilomícra graças à ação enzimática. A quantidade de esteróis vegetais nos quilomícra é efetivamente menor que o conteúdo de colesterol. Tal se deve ao facto de a maior parte de esteróis / estanois vegetais serem bombeados

de volta para o lúmen intestinal pelo transportador ABCG5 (*ATP-binding cassette transporters G5*) / ABCG8 (*ATP-binding cassette transporters G8*) tendo com consequente entrada diminuta destas moléculas na circulação. (Ikeda et al., 1988; S. D. Lee et al., 2012; Rozner & Garti, 2006) De facto, os níveis circulantes de fitoesteróis e fitoestanóis são 500x e 10.000x, respetivamente, inferiores ao colesterol (Gylling et al., 2014) (**Figura 2**).

Para além do já descrito, poderá haver outros mecanismos envolvidos através dos quais os fitoesteróis exercem a sua atividade hipolipemiante e consequentemente interferem com a aterogénese. Estudos têm revelado que os esteróis vegetais não necessitam de estar presentes no lúmen intestinal simultaneamente com o colesterol para inibir a sua absorção (Calpe-Berdiel, Escolà-Gil, et al., 2009). Estudos demonstraram uma redução significativa dos níveis de colesterol em galinhas e hamsters depois da administração subcutânea de baixas doses de esteróis de soja, assumindo-se que a inibição da absorção não seja ao único mecanismo pela qual exerce o seu efeito hipolipemiante (Konlande & Fisher, 1969; Vanstone et al., 2001).

Com a diminuição da absorção de colesterol da dieta, há menor incorporação de colesterol nos quilomícra e consequente menor entrega ao fígado pelos quilomícra remanescentes. Isto irá funcionar como um estímulo que precipita uma resposta



Schematic summarising the three main steps (indicated by the numbers in red circles) involved in the intestinal handling of cholesterol and non-cholesterol sterols. In the first step within the intestinal lumen, sterols are incorporated into mixed micelles (1). At the brush border membrane, sterols are released from the micelles and transported into the cell via the Niemann-Pick C1-Like1 transporter (NPC1L1) (2). Once internalised, these sterols can be handled in different ways (3). For the bulk of the internalised non-cholesterol sterols, efflux back into the lumen occurs via ABCG5/ABCG8 (ATP binding cassette transporters G5 and G8). In contrast, a significant proportion of the internalised cholesterol undergoes esterification via ACAT2 (acyl CoA-cholesterol acyltransferase-2). The esterified cholesterol, along with much smaller quantities of esterified non-cholesterol sterols, are incorporated into nascent chylomicrons which enter the lymphatic system and ultimately the circulation. Dietary plant sterol or stanol supplementation is believed to inhibit the absorption of cholesterol most likely through disruption of the intraluminal solubilisation step [37]. Abbreviations: apo apolipoprotein; C cholesterol; CE cholesteryl ester; FA fatty acid, MTP microsomal triglyceride transfer protein; TG triglyceride.

**Figura 5: Mecanismo de ação dos fitoesteróis**

Fonte: (Gylling et al., 2014)

compensatória de aumento da produção de colesterol pelo fígado. Ainda assim, essa síntese compensatória não é suficiente para compensar a diminuição plasmática do colesterol causada pelos fitoesteróis (AbuMweis et al., 2014; Vanstone et al., 2002).

Para além dos mecanismos hipolipemiantes já descritos, os fitoesteróis interferem noutras etapas da aterogénese. Estudos *in vitro* demonstram que estas substâncias são capazes de inibir a proliferação de células endoteliais e de células do músculo liso vascular aórtico, podendo bloquear passos importante do mecanismo da aterosclerose. Os resultados destes estudos evidenciam uma supressão da agregação plaquetária e estimulação de prostaciclina, um potente inibidor da agregação plaquetária com ação vasodilatadora e anti-inflamatória (Awad et al., 2001; Rubis et al., 2008).

Os efeitos moleculares estendem-se destacando que quando estimuladas TNF- $\alpha$  ocorre um decréscimo na expressão de VCAM-1 e ICAM-1 e inibição da ligação dos monócitos a células endoteliais (Loizou et al., 2010).

Um estudo em que galinhas mantinham uma dieta rica em colesterol, constatou-se haver uma redução na gravidade e extensão das lesões ateroscleróticas mediante a inclusão de esteróis do feijão-soja (Peterson et al., 1952).

Padro et al., 2015 demonstram uma significativa redução da suscetibilidade para oxidação na intervenção com leite enriquecido com fitoesteróis. Verificou-se ainda uma alteração no lipidoma do C-LDL sendo que houve uma diminuição do conteúdo das diferentes LDL-GPL (*glycerophospholipids*) principalmente das subclasses PC (*phosphatidylcholine*) e LPC (*lysophosphatidylcholine*), tendo como consequência uma menor suscetibilidade para oxidação. Deste modo, a ingestão regular de alimentos enriquecidos com fitoesteróis e fitoestanois poderá conferir proteção do risco cardiovascular.

Ruuth et al., 2020 concluíram que o consumo de 3g por dia de estanois vegetais durante 6 meses reduziu a suscetibilidade de agregação do C-LDL e da ligação das lipoproteínas aos proteoglicanos. A suscetibilidade para a agregação correlaciona-se positivamente com as proporções da esfingomiéline total e negativamente com as proporções de diversa fosfatidilcolinas nas partículas de C-LDL. As variações nas quantidades destas substâncias no C-LDL explicam as mudanças na suscetibilidade para agregação.

### **Sitosterolemia**

Questiona-se se os fitoesteróis não terão efeitos deletérios. Essa suspeição surge devido a uma doença rara autossômica recessiva, a sitosterolemia, uma doença em que tipicamente há um aumento de 50x dos níveis circulantes de esteróis vegetais. (Silbernagel et al., 2013)

É causada por mutações genéticas que causam perda de função das proteínas transportadoras ABCG5 e ABCG8, pertencentes à família dos transportadores *ATP-binding cassette*. Estes genes encontram-se localizados no braço curto do cromossoma 2 (2p21) e são expressos nos hepatócitos e enterócitos. No fígado, estas proteínas realizam o transporte dos esteróis vegetais como o sitosterol e de esteróis animais como o colesterol para a bile. Por sua vez, nos enterócitos realizam o transporte destas substâncias para o lúmen gastrointestinal. Nesta doença devido ao incompetente funcionamento destes transportadores, a excreção fecal de ambos esteróis está diminuída, assim como existe uma hiperabsorção intestinal conduzindo a um aumento dos níveis plasmáticos e teciduais de colesterol e esteróis vegetais. Porém, o consumo de fitoesteróis está associado a um aumento menor dos níveis circulantes de esteróis vegetais (cerca 2x) (Gylling et al., 2014; Jameson et al., 2022; Silbernagel et al., 2013).

Clinicamente é caracterizada por hipercolesterolemia, xantomas tendinosos e doença cardiovascular aterosclerótica precoce. Os pacientes poderão apresentar ainda anisocitose e poiquilocitose eritrocitária e macroplaquetas devido à incorporação dos fitoesteróis nas suas membranas. Ao contrário de outras condições genéticas de hipercolesterolemia, na sitosterolemia poderão existir episódios de hemólise acompanhada de esplenomegalia. Pacientes portadores são clinicamente normais, apesar de terem um aumento moderado dos valores (Jameson et al., 2022).

No entanto alguns pacientes com sitosterolemia apresentam os valores de C-LDL normal ou moderadamente elevado, sugerindo que os esteróis vegetais têm um efeito pró-aterogénico direto (M. H. Lee et al., 2001).

Indivíduos com sitosterolemia respondem muito positivamente às alterações da dieta e ao ezetimiba, fármaco que inibe a absorção das micelas com colesterol da dieta ao atuar

seletivamente na proteína NPC1-L1, tendo fraca respostas às estatinas (Calpe-Berdiel, Méndez-González, et al., 2009; Jameson et al., 2022).

### **Segurança**

Uma limitação ao uso de fitoesteróis / fitoestanóis corresponde ao facto que ainda não foi estabelecida uma relação direta entre a ingestão de alimentos enriquecidos com fitoesteróis e o risco DCV. Dada a ausência de estudos que avaliem *outcomes* cardiovasculares, o uso de marcadores de risco intermédio será uma forma viável e aceitável de avaliar a relação entre os fitoesteróis e o risco cardiovascular. Nesses marcadores enquadram-se a disfunção endotelial, o diâmetro de vasos da retina, rigidez arterial e inflamação. Os resultados dos estudos sobre os marcadores intermediários de risco cardiovasculares não se revelaram consistentes, não estando estabelecida evidência recente que demonstre que o uso de esteróis vegetais possa reduzir o risco de DCV por atuar nestes marcadores (Cabral & Klein, 2017).

Questiona-se o facto dos esteróis vegetais (mas não os estanois por este serem uma forma saturada) poderem oxidar tal como o observado para o colesterol e, dessa forma, tornarem-se substâncias com capacidade aterogénica. Tomoyori et al., 2004 concluiu que os fitoesteróis oxidados da dieta não interferem com o desenvolvimento e volume das lesões ateroscleróticas, não havendo, porém, consenso sobre o papel dos fitoesteróis oxidados no desenvolvimento de DCV (Alemany et al., 2014; Cabral & Klein, 2017).

Os níveis plasmáticos de fitoesteróis aumentados não se associam a risco futuro de DAC (doença arterial coronária) em indivíduos saudáveis e poderão até ser benéficos quando em níveis plasmáticos moderados (Pinedo et al., 2007).

Não foram observados efeitos secundários dos fitoesteróis até uma dose de 25g por dia em mais de 1800 pessoas durante os ensaios clínicos com duração de 3 anos (Calpe-Berdiel, Méndez-González, et al., 2009).

O principal mecanismo de ação pelo qual os fitoesteróis / fitoestanóis exercem o seu poder hipolipemiante interferindo assim na aterogénese passa pela diminuição da solubilização do colesterol da dieta, reduzindo deste modo a absorção do colesterol.

Deste modo, é razoável considerar que o uso destas substâncias poderá restringir a absorção de antioxidantes e vitaminas lipossolúveis, como as vitaminas A, D e E. De facto, uma meta-análise (Baumgartner et al., 2017) revela uma redução na concentração de carotenoides (betacaroteno, alfa-caroteno e licopeno), mas não uma redução no tocoferol, vitamina D e retinol. Ainda assim, não obstante a diminuição, estes mantiveram-se sempre dentro dos limites da normalidade, não havendo indicação de implicações negativas para a saúde, sendo concebível colmatar estas reduções aumentando o consumo diário de frutas e vegetais ricos em carotenoides (Noakes et al., 2002).

Baseado na ausência de efeitos secundários em estudos de curta duração e estudos de experimentais, o consumo de fitoesteróis é considerado seguro e pode ser usado para redução do colesterol, incluindo em associação com o tratamento farmacológico (Cabral & Klein, 2017b). Importante salientar estar contraindicado em pacientes ao sitosterolemia (AbuMweis et al., 2014). O consumo de suplementos ou alimentos enriquecidos com fitoesteróis não se encontra indicado em crianças com menos de 5 anos, gravidez ou em mulheres a amamentar. O seu consumo não se destina a pessoas com um bom controlo dos níveis de colesterol. Ainda de referir que os pacientes com medicação hipolipemiante só devem consumir esta substância sob vigilância médica (REGULAMENTO (UE) No 1169/2011 DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO, 2011)

### **Eficácia**

A indicação preconizada pela ESC/EAS nas recomendações de 2019 para o tratamento das dislipidemias referem um consumo diário de 2g de fitoesteróis de modo a diminuir os níveis de colesterol total e de C-LDL num valor entre 7-10%.

A meta-análise (Han et al., 2016) demonstrou que o uso de esteróis vegetais em associação com a terapêutica hipolipemiante clássica, as estatinas, poderá trazer uma redução do C-LDL adicional e significativa de 12mg/dL quando comparado com estatinas em monoterapia.

As recomendações ESC/EAS indicam que o consumo de alimentos enriquecidos com fitoesteróis pode ser considerado: **(1)** em indivíduos com hipercolesterolemia com risco

cardiovascular global baixo ou intermédio sem indicação para farmacoterapia; **(2)** em conjunto com o tratamento farmacológico em pacientes com risco cardiovascular elevado ou muito elevado que não atingiram o alvo terapêutico da LDL com estatinas ou em pacientes intolerantes ou com contra-indicação às estatinas; **(3)** em adultos ou crianças (> 6 anos) com hipercolesterolemia familiar juntamente com alterações do estilo de vida e tratamento farmacológico.

## MONACOLINA K E ARROZ VERMELHO FERMENTADO

O arroz vermelho fermentado (RYR do inglês *Red Yeast Rice*), também conhecido como levedura de arroz vermelho, é um produto resultante da fermentação do arroz. Este produto provém da fermentação do arroz branco (*Oryza sativa*) pela levedura *Monascus purpureus*. A sua cor característica tem origem do metabolismo secundário fermentativo que produz um pigmento vermelho. Este procedimento tem sido usado na China ao longo dos séculos para obtenção de corante alimentar natural, como enaltecedor de sabor, e com propósitos terapêuticos para maleitas dos sistemas digestivo e circulatório (Gordon & Becker, 2011).



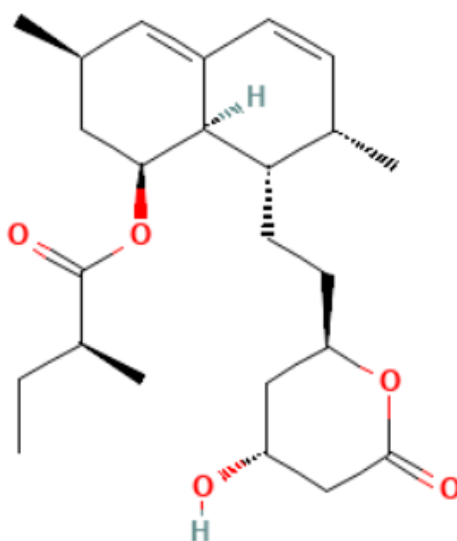
**Figura 6:** Arroz vermelho fermentado.

**Fonte:** <https://www.nccih.nih.gov/health/red-yeast-rice>

Em função do meio de cultura e da estirpe da levedura utilizada na fermentação são produzidas substâncias com capacidade hipolipemiante como a monacolina K, substância à qual é atribuída a maior parcela deste efeito do arroz vermelho fermentado. Ainda assim, o arroz vermelho fermentado abarca pelo menos 10 diferentes tipos de monacolina que poderão possuir uma suposta ação hipolipemiante (F. M. Burke, 2015; Gordon & Becker, 2011).

A monacolina K corresponde ao elemento policetídeo presente em maior percentagem no arroz vermelho fermentado. Trata-se de uma monacolina com estrutura e função idêntica à lovastatina, como tal, com capacidade de inibir reversivelmente a HMG-CoA redutase, inibindo a síntese hepática de colesterol (Cicero et al., 2019; Ma et al., 2000).

Ainda que estruturalmente idênticas, a monacolina K e lovastatina têm biodisponibilidade e perfis farmacocinéticos diferentes, pois a monacolina K corresponde apenas a um dos vários componentes do RYR o que altera a farmacocinética típica na lovastatina. A lovastatina tem uma biodisponibilidade de 31% ao passo que este parâmetro na monacolina K varia devido à presença de outros elementos do RYR (Y. G. Li et al., 2004; R. W. Wang et al., 1991).



**Figura 7:** Estrutura química da lovastatina. Designada monacolina K, quando extraída do arroz vermelho fermentado.

Fonte: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Lovastatin>

### **Mecanismo de ação**

O principal mecanismo de ação pelo qual o arroz vermelho fermentado estabelece o seu efeito hipolipemiante é pela inibição da HMG-CoA redutase, enzima chave na via de síntese do colesterol, interferindo desta forma no mecanismo da aterosclerose. Torna-se importante destacar que o efeito medicinal do arroz vermelho fermentado é diferente relativamente ao da monacolina K isolada. O RYR contém substâncias que facilitam a absorção para o sangue da monacolina K, alterando a sua farmacocinética. Monacolina L, monascinol e monascodilona são outros constituintes presentes em menor percentagem com efeito inibitório da HMG-CoA redutase havendo, portanto, um efeito sinérgico com a monacolina K (Fukami et al., 2021).

Os efeitos anti-aterogénico do RYR e da monacolina K estendem-se para além da inibição da enzima chave da síntese de colesterol. Alguma desta ação é conseguida por interferência das vias de sinalização inflamatórias.

M. Wu et al., 2017 realizou uma investigação em que se procura estudar o efeito do RYR na aterosclerose e na expressão de marcadores inflamatórios em ratos ApoE  $-/-$ . Para isso os ratos foram alimentados com uma dieta rica em gordura e administrado arroz vermelho fermentado. O estudo demonstrou que o RYR tem efeito anti-aterogénico, podendo reduzir o tamanho, promover estabilização e diminuir a quantidade de lípidos nas placas ateromatosas. As lesões de aterosclerose têm tipicamente um aumento da expressão de genes regulados pelo NF- $\kappa$ B (*factor nuclear kappa B*), ao que estudo evidenciou que o RYR é capaz de reduzir a expressão de NF- $\kappa$ B em lesões ateroscleróticas na aorta em ratos. Do mesmo modo, demonstrou que o RYR é capaz de inibir a expressão de MMP-9 (*matrix metalloproteinases*). As MMP são proteínas reguladoras da matriz extracelulares e são produzidas por macrófagos nas lesões ateroscleróticas, desempenhando um papel importante no desenvolvimento e progressão destas lesões, havendo ainda uma correlação positiva entre o aumento da expressão de MMP-9 e a rutura da capa fibrosa das lesões ateroscleróticas (Galis et al., 1994).

Xie et al., 2012 demonstrou que o extrato de RYR é capaz de reduzir a área de lesão aterosclerótica na aorta de ratos, assim como reduzir a expressão e a concentração sanguíneas de ICAM-1, VCAM-1 e MMP-2 atenuando a infiltração de células inflamatórias.

Elementos presentes no RYR que não a monacolina K, como a monascina e ancaflavina parecem atuar como agonistas da PPAR, por exemplo, o PPAR- $\alpha$ , tendo um mecanismo de ação idêntico ao dos fibratos. Estes recetores estão envolvidos no metabolismo dos lípidos conduzindo a um incremento na síntese e ação da LPL e redução da apoproteína C III, levando à estimulação da lipólise dos triglicérideos, dos quilomícra e do C-VLDL e a um aumento da remoção da C-LDL, por estimular a expressão de genes do recetor de LDL (Hsu et al., 2013).

Além da ação já descrita, a monascina e ancaflavina são capazes de atenuar a oxidação da C-LDL e de promover a preservação de moléculas C-HDL que induzem o transporte de colesterol para o fígado (C. L. Lee et al., 2018). O stresse oxidativo desempenha um papel importante na patogénese da aterosclerose, na medida em que, espécies reativas de oxigénio reduzem a produção de óxido nítrico (NO) pelas células do endotélio. Estes constituintes têm ainda efeito positivo na função endotelial, aumentando a produção de NO que devido ao seu efeito antioxidante ajuda a prevenir a oxidação do C-LDL. (Cicero et al., 2016; Fukami et al., 2021).

### **Segurança**

De um modo geral, o RYR é bem tolerado e seguro. As principais preocupações derivam da qualidade e controlo a que os suplementos de RYR estão sujeitos e por serem de aquisição livre pela população. Apesar de serem produtos de origem natural não estão isentos de interações medicamentosas (Cicero et al., 2019).

Enzimas do citocromo P450 (CYP3A4) estão envolvidas no metabolismo da monacolina K. Deste modo, os inibidores ou indutores do citocromo P450 podem causar alterações das concentrações plasmáticas da monacolina K. Alguns fármacos (como os macrólidos e verapamil), nutracêuticos e alimentos (como o sumo de toranja) que sejam inibidores do CYP450 podem aumentar o risco de miotoxicidade e, ainda que raro, de rabdomiólise (Chen et al., 2012; Kantola et al., 1998; Prasad et al., 2002).

Apesar de estrutural e funcionalmente semelhantes e do mesmo mecanismo de ação, a monacolina K e lovastatina são toleradas de forma diferente. Indivíduos intolerantes à estatinas têm melhor tolerância à monacolina K sobretudo em doses entre as 3mg e as 10mg. Contudo deverão ser considerados efeitos secundários estatina- *like* em pacientes de risco (Banach et al., 2018).

A citrinina é uma micotoxina secundária à fermentação de fungos como os pertencentes ao *Monascus*. A quantidade de citrinina nas diversas formulações de arroz vermelho fermentado varia conforme a estirpe utilizada na fermentação e as condições do meio como o pH, a fonte de nitrogénio, a temperatura e a disponibilidade de água.

A ingestão crónica de citrinina é nefrotóxica e está associada a hiperplasia do epitélio tubular renal, adenomas renais e, nalguns casos, a carcinomas renais (uma dose de 50 mg/Kg causa neoplasia em 100% dos animais testados). Para além disso, a citrinina está associada a toxicidade reprodutiva com toxicidade embrionária comprovada (Arai & Hibino, 1983; N. D. Singh et al., 2008).

A EFSA (*European Food Safety Authority*) limitou a 0,2 mcg/ Kg de massa corporal por dia como máximo de citrinina que pode ser ingerida por humanos para que não haja efeitos nefrotóxicos e esteja estabelecido um bom perfil de segurança. Ainda assim, nem os efeitos genotóxicos e carcinogénicos podem ser inequivocamente excluídos. Está recomendado que os consumidores deverão optar por produtos certificados como livres de citrinina (Younes et al., 2018).

Gordon et al., 2010 realizou um estudo em que procurava determinar a quantidade de citrinina em 12 formulações comerciais de RYR existentes no mercado. Foram determinados níveis de citrinina em valores superiores a 114 micrograma por cápsula, com toma diária recomendada de 4 cápsulas, claramente acima do nível de segurança recomendado. Como tal, deverá ser realizado um controlo rigoroso no que concerne à quantidade de citrinina nos suplementos à base de monascos.

### **Eficácia**

A utilização de suplementos de RYR podem melhorar a resposta de outros nutracêuticos hipolipemiantes ou de fármacos hipolipemiantes que não as estatinas, quando as estatinas não são toleradas ou estão contraindicadas. O RYR não deverá substituir as estatinas ou outro tratamento hipolipemiante farmacológico quando assim estiverem recomendados (Mach et al., 2019). A utilização de suplementos de RYR, contendo dose de monacolina K entre 3 a 10mg é considerada eficaz e relativamente seguro como um nutracêutico hipolipemiante em indivíduos saudáveis com hipercolesterolemia ligeira (Cicero et al., 2021).

A meta-análise (Gerards et al., 2015b) concluiu que maior benefício foi alcançado com a dose diária de 10,4 mg ( $\pm$  4,5) de monacolina K, alcançando reduções na ordem de 39,44 mg/dL dos níveis de C-LDL.

Ensaio placebo controlados confirmaram o poder hipolipemiante do RYR, reconhecendo uma diminuição do colesterol total de 16 a 31% e uma redução do C-LDL em intervalos compreendidos entre 22 e 32% (Mannarino et al., 2014).

O RYR apresenta eficácia comprovada na redução do risco de DCV no que concerne a prevenção secundária. O RCT (*randomized controlled trial*) realizado com pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica demonstrou que RYR foi capaz de reduzir a recorrência dos eventos CV em 45% (Lu et al., 2008).

Por fim, as recomendações da ESC / EAS de 2019 para o tratamento das dislipidemias consideram que os nutracêuticos de RYR purificado podem ser considerados em indivíduos com colesterol plasmático elevado e que não se enquadram para tratamento com estatinas tendo em consideração o patamar do risco cardiovascular global em que se encontram, englobando-se, portanto, nas medidas de otimização do estilo de vida.

## **β-GLUCANO**

A fibra da dieta abarca a porção comestível das plantas que não é digerida no intestino delgado, passando praticamente intacta e íntegra para o cólon. O β-glucano corresponde a um polissacarídeo não amiláceo, integrando-se no grupo das fibras solúveis, viscosas e fermentáveis (Pirro et al., 2017).

O β-glucano é um elemento formado por unidades de D-glicose unidas por ligações glicosídicas β- 1,3, com variação no número de ligações β- 1,4 e β- 1,6 (Nakashima et al., 2018). É um constituinte importante das membranas celulares e camadas de aleurona de vários organismos. A dieta humana comum engloba naturalmente este polissacarídeo, sendo os grãos de cereais (sobretudo aveia e cevada), cogumelos, algas marinhas e leveduras (*Saccharomyces cerevisiae* e *Saccharomyces boulardii*) as fontes primárias da dieta (Nakashima et al., 2018; Sofi et al., 2017).

As funções fisiológicas do β-glucano estão dependentes da estrutura, da composição do esqueleto molecular, do tipo e frequência de cadeias laterais, do tamanho da molécula, solubilidade e da sua configuração tridimensional (Lia et al., 1995).

O β-glucano presente em cereais como a aveia e a cevada tem efeito comprovado em reduzir os níveis plasmáticos de colesterol e atuar como um dos principais constituintes da alimentação com ação na prevenção de doenças metabólicas como a obesidade diabetes. Este polissacarídeo quando extraído destes cereais dispõe de uma estrutura não ramificada e de um misto de ligações glicosídicas β-1, 3 e β- 1,4 (Daou & Zhang, 2012; M. Gupta et al., 2010).

O consumo de pão enriquecido com β-glucano proveniente da aveia diminui significativamente o valor da C-LDL. A propriedade hipolipemiante do β-glucano apenas se encontra devidamente comprovada para o proveniente de cereais como a aveia e cevada. O efeito desta substância proveniente de outras fontes alimentares é incerto (Reyna-Villasmil et al., 2007).

### **Mecanismo de ação**

Um dos mecanismos pelos quais o β-glucano exerce alterações no mecanismo da aterosclerose passa pelo seu efeito hipolipemiante. O efeito hipocolesterolémico é

conseguido sobretudo devido à sua capacidade de sequestrar as micelas de ácidos biliares e interferir com a formação, estrutura e composição das micelas de colesterol. O  $\beta$ -glucano aumenta a viscosidade do conteúdo alimentar no lúmen do intestino delgado tornando-o mais gelatinoso. Tal ação altera a interação das micelas com os transportadores do lúmen presentes nos enterócitos, tendo como repercussão uma diminuição da absorção e um incremento na excreção fecal de ácidos biliares, gordura e colesterol. Consta-se que quanto maior a viscosidade, maior o potencial hipolipemiante (Chutkan et al., 2012; Lia et al., 1995; Nakashima et al., 2018). Quanto maior o peso molecular e a concentração de polímeros, maior a viscosidade (Rebello et al., 2016).

Como resposta compensatória à diminuição da absorção de ácidos biliares, há um aumento na sua produção usando colesterol acumulado no organismo. Tal se deve a um incremento na expressão de 7- $\alpha$ -hidroxilase, enzima que metaboliza, no fígado, o colesterol em 7- $\alpha$ -hidroxicolesterol (precursor dos dois principais ácidos biliares primários nomeadamente, o ácido cólico e o ácido quenodesoxicólico), sendo esta a etapa inicial e limitante da síntese dos ácidos biliares (Chiang & Ferrell, 2020). Isto tem como consequência direta uma diminuição do colesterol hepático, sendo este repostado com C-LDL do sangue o que diminui a sua quantidade plasmática, coexistindo um *upregulation* dos recetores de C-LDL no fígado (Choi et al., 2010; Ellegård & Andersson, 2007; Sima et al., 2018).

O  $\beta$ -glucano pertence a um grupo de fibras solúveis em água e altamente viscosas em pequenas quantidades. Este elemento alcança o cólon num estado relativamente íntegro sendo fermentado por bactérias anaeróbias que aí residem. A fermentação do  $\beta$ -glucano produz ácidos gordos de cadeia curta (SCFA do inglês *short-chain fatty acids*) como ácido acético, ácido propiónico e ácido butírico. Estas moléculas têm diversos efeitos comprovados entre eles imunomodulação, mediação na apoptose de células neoplásicas e prevenção da obesidade (Hague et al., 1995; Hughes et al., 2008; Kimura et al., 2013; Meijer et al., 2010).

Através da veia porta, os SCFA's vão exercer no fígado a sua função hipolipemiante por ação do ácido propiónico. O ácido propiónico tem comprovado causar uma inibição da

enzima HMG-CoA redutase diminuindo significativamente a síntese de colesterol (Amaral et al., 1992; Ide et al., 1978; Tong et al., 2015).

O stresse oxidativo é um passo chave condutivo na aterosclerose demarcado pela oxidação e acumulação de C-LDL oxidada nos macrófagos que leva à progressão da placa. O  $\beta$ -glucano, sobretudo o proveniente da aveia e cevada, têm uma potencial atividade antioxidante com grande afinidade para remover e captar espécies reativas de oxigênio. Em comparação, a capacidade antioxidante do  $\beta$ -glucano extraído da cevada é significativamente superior àquele extraído da aveia o que indica que a estrutura e composição dos glucanos são fatores que influenciam este mecanismo (Daou & Zhang, 2012; M. Gupta et al., 2010; Kofuji et al., 2012).

A aterosclerose corresponde a uma patologia com uma importante componente inflamatória e imunitária. O  $\beta$ -glucano tem atividade imunomoduladora comprovada (Tsoni & Brown, 2008).

S. Wang et al., 2014 procurou estudar o efeito imunomodulador do glucano na iniciação e desenvolvimento da aterosclerose, tendo demonstrado que o  $\beta$ -glucano inibe a produção de citocinas pró-inflamatórias (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  (interferon gamma), IL-12 e IL-8) nos macrófagos que contém C-LDL oxidada por modulação da via MAPK (*Mitogen-activated protein kinase*).

### **Segurança**

Os efeitos secundários relacionados com o  $\beta$ -glucano são sobretudo gastrointestinais e incluem inchaço abdominal, flatulência e meteorismo, devendo-se ao excesso de ingestão de fibra (Dahl & Stewart, 2015).

São poucos os dados quanto à segurança do  $\beta$ -glucano, sendo necessários mais estudos que esclareçam a segurança a longo prazo (Cicero et al., 2017).

### **Eficácia**

O  $\beta$ -glucano é uma substância de origem vegetal hipolipemiante, com potencial de interferir positivamente no mecanismo da aterogénese e condicionar uma redução do

risco cardiovascular. A dose de 3g por dia é a mínima considerada como passível de exercer efeito hipocolesterolémico clinicamente significativo (Whitehead et al., 2014).

O consumo diário de 3g de glucanos com a dieta promove uma diminuição do colesterol total de 2%, LDL em cerca de 5%, o que pode acarretar uma redução de 10% do risco de doença isquêmica cardíaca (Ciecierska et al., 2019).

Cicero et al., 2020 estudaram o efeito da suplementação de saquetas com glucano de aveia na dose de 3g por dia no perfil lipídico em pacientes com hipercolesterolemia moderada. Os resultados evidenciaram uma redução do C-LDL de 12,2% após 4 semanas de suplementação e de 15,1% após 8 semanas de suplementação.

No global, o consumo de fibra adicional deve ser preconizado para pessoas incapazes de aumentar a ingestão diária de fibras, em pacientes com hipercolesterolemia moderada e risco cardiovascular baixo a moderado e em pacientes com hipercolesterolemia moderada e/ou síndrome metabólica (Pirro et al., 2017).

## BERBERINA

A berberina é uma substância alcalóide isoquinolina presente em diversas plantas chinesas e que tem sido amplamente utilizada ao longo dos séculos na medicina tradicional chinesa. Corresponde a um elemento que pode ser extraído das raízes, do rizoma, do caule, do súber (“casca”) e da fruta de plantas como a *Berberis vulgaris* (uva-espim), *Berberis aristata*, *Hydrastis canadensis* (hidraste) e *Coptis chinensis* (Imanshahidi & Hosseinzadeh, 2008; Liu et al., 2016). Ainda que utilizadas na medicina tradicional chinesa, estas plantas estão presentes na flora de vários locais do globo como, por exemplo, a uva-espim que se encontra distribuída na flora portuguesa e europeia.

Diversos efeitos benéficos da berberina para a saúde já foram identificados, tendo-lhe sido atribuída capacidades antimicrobianas, imunomoduladoras e antineoplásica, assim como capacidade de interferir positivamente em doenças metabólicas (Imanshahidi & Hosseinzadeh, 2008).



**Figura 8:** Uva-espim (*Berberis vulgaris*)

**Fonte:** [https://www.picturethisai.com/pt/wiki/Berberis\\_vulgaris.html](https://www.picturethisai.com/pt/wiki/Berberis_vulgaris.html)

De igual modo, estão propostos efeitos proveitosos para o sistema cardiovascular como o de reduzir o risco de insuficiência cardíaca congestiva, hipertrofia do miocárdio e arritmias e de ter um efeito hipolipemiante tendo assim ação anti-aterogénica (Pirillo & Catapano, 2015).

### **Mecanismo de ação**

A berberina é uma substância de origem vegetal munida de capacidades de interferir em vários momentos distintos da fisiopatologia da aterosclerose.

Parte da sua ação hipolipemiante advém do poder de aumentar a semivida dos recetores de C-LDL presentes na superfície dos hepatócitos. A *upregulation* dos recetores acontece por mecanismos pós-transcrição que estabilizam o mRNA (*messenger Ribonucleic Acid*) do recetor de LDL (Abidi et al., 2005; S. Lee et al., 2007).

Experimentações com células derivadas de hepatoma humano demonstraram que concentrações de 2,5 microgramas/mL de berberina são capazes de aumentar em 50% a quantidade de mRNA do recetor LDL (Kong et al., 2004).

O processo pós-transcrição requer ativação da via JNK (*c-Jun N-terminal kinase*), via que está diretamente envolvida nos fenómenos pós-transcrição do mRNA do recetor C-LDL, conduzindo a mais recetores na superfície de hepatócitos e potenciando a *clearance* da C-LDL da circulação sanguínea (S. Lee et al., 2007).

Porém, existe mais um processo condicionado pela berberina que conseqüentemente conduz a um aumento na quantidade dos recetores da C-LDL. A PCSK9 é uma molécula que se liga ao recetor de LDL sendo endocitado juntamente com este e com a lipoproteína. A sua endocitose causa alterações no pH do endossoma o que impede a reciclagem do recetor e o seu regresso à superfície celular. Estudos *in vitro* demonstram que a berberina é capaz de reduzir a expressão da PCSK9 por interferir em processos de ubiquitinação, suprimindo o *upregulation* do respetivo mRNA, prevenindo a degradação dos recetores e aumentando a sua biodisponibilidade. Para além disso, a berberina parece ligar-se diretamente ao DNA e inibir a zona promotora do gene não permitindo a ligação dos fatores de transcrição (Cameron et al., 2008).

Experimentações com hamsters revelaram que a berberina é capaz de promover um aumento no *turnover* do colesterol hepático com a excreção de colesterol através da bile sendo excretado nas fezes na forma de coprostanol o que, por conseguinte, condiciona uma redução na LDL, colesterol total e triglicéridos (X. Y. Li et al., 2015).

Brusq et al., 2006 demonstrou que a berberina é capaz de inibir a síntese lipídica por ativação da AMPK (*AMP-activated protein kinase*). Esta enzima regula o perfil energético celular de modo que a sua ativação ocorre quando a concentração celular de ATP é baixa e a concentração de AMP é elevada. A sua ativação inibe vias metabólicas que consomem ATP, como a síntese de colesterol (Hardie et al., 2003). As enzimas HMG-CoA redutase e acetil-CoA carboxilase estão envolvidas na síntese de colesterol e de ácidos gordos e a sua fosforilação mediada pela AMPK conduz à inibição da síntese destes produtos (Ruderman & Prentki, 2004).

Os mecanismos pelos quais a berberina interfere na patogénese da aterosclerose estendem-se para lá da sua capacidade hipolipemiante. Para além dos fatores associados à progressão da doença cardiovascular que já foram mencionados, importa igualmente destacar o papel da microbiota do trato gastrointestinal em que os metabolitos produzidos por esta, estão associados à progressão da doença aterosclerótica (Jonsson & Bäckhed, 2017; H. Wu et al., 2017).

A L-carnitina, a colina, a fosfatidilcolina e a betaína são nutrientes que chegam até ao ser humano provenientes de alimentos ricos em proteína animal. Uma vez no lúmen gastrointestinal são metabolizados por bactérias aí presentes produzindo-se trimetilamina. Esta molécula é depois absorvida para a circulação portal e chega ao fígado onde é metabolizado em TMAO (N-óxido de trimetilamina) pela ação de enzimas da família da flavina monooxigenase (Craciun & Balskus, 2012). A TMAO tem sido associada a um aumento do risco cardiovascular independente de outros fatores de risco CV major, ampliando a geração de células esponjosas, a reatividade plaquetária e a resposta inflamatória (Johri et al., 2022; Koeth et al., 2013; Seldin et al., 2016; Zhu et al., 2016).

X. Li et al., 2021 demonstrou em ratos que a administração de berberina é capaz de reduzir o valor sérico de TMAO e de limitar a progressão da placa aterosclerótica. Essa ação da berberina deve-se ao facto de a berberina condicionar uma remodelação da microbiota gastrointestinal, reduzindo a sua diversidade e, deste modo, diminuir a quantidade de genes chave para o processo de síntese de trimetilamina.

M. Wu et al., 2020 apresenta dados que corroboram o acima referindo, acrescentado que a berberina incrementa a abundância de bactérias *Roseburia*, *Blautia*, *Allobaculum*, *Alistipes*, and *Turicibacter*, delineando uma microbiota associada a um efeito anti-inflamatório.

Na fisiopatologia da aterosclerose está envolvida, como já descrito, uma importante componente inflamatória. Na DCVA parte dessa inflamação provém da maior permeabilidade intestinal que condiciona a passagem de lipopolissacarídeos bacterianos (LPS) derivados da microbiota do intestino. O mecanismo proposto para o aumento da permeabilidade intestinal na aterosclerose tem na sua base a hiperlipidemia como fator chave e precoce. A fosfatase alcalina intestinal constituiu uma das primeiras defesas no lúmen intestinal e tem como função a desfosforilação e consequente inativação do lípido A do LPS, elemento crucial para muitas das funções biológicas do LPS. O aumento dos lípidos condiciona uma diminuição da fosfatase alcalina intestinal e um incremento na exposição das células do epitélio do intestino ao LPS, o que reduz a expressão de TJP (*tight junction proteins*), aumentando a sua permeabilidade (Bentala et al., 2002; S. S. Ghosh et al., 2014). A berberina demonstrou-se eficaz em melhorar a disfunção da barreira intestinal na aterosclerose, diminuindo desta forma a inflamação sistêmica (Lu et al., 2012; Shan et al., 2013).

A disfunção endotelial corresponde a um dos passos iniciais no mecanismo de aterogênese. A berberina tem-se demonstrado eficaz em preservar a função endotelial, a rigidez arterial e em diminuir a produção de marcadores inflamatórios (Rui et al., 2021; G. Zhang et al., 2020).

Do mesmo modo, a formação de células esponjosas destaca-se como um evento primordial na aterosclerose. A berberina constatou-se eficaz em inibir a expressão de LOX-1 (*lectin-like ox-LDL receptor-1*), marcador que indica a geração de células esponjosas devido à presença de oxLDL no interior dos macrófagos (Guan et al., 2010).

Em etapas mais avançadas, o crescimento e propagação da placa de aterosclerose encontra-se dependente da proliferação e da diminuição da apoptose de células musculares lisas vasculares. L. Wang et al., 2020 demonstrou em modelos *in vitro* que a

berberina é capaz de prevenir a proliferação de anormal de células musculares lisas vasculares.

### **Segurança**

A utilização da berberina não levanta preocupações particulares quanto a possíveis efeitos secundários. Os efeitos gastrointestinais são os mais frequentemente reportados e englobam diarreia, obstipação e distensão abdominal. Não aparenta ter impacto negativo na função renal e hepática (Meng et al., 2012; Zarei et al., 2015).

### **Eficácia**

Dong et al., 2012, 2013 correspondem a duas meta-análises que evidenciaram que berberina pode promover uma redução de 25 mg/dL da C-LDL plasmática. As doses estudadas nos diferentes ensaios variavam entre 0,5g a 1,5g por dia. Os mesmos resultados foram obtidos na meta-análise (Lan et al., 2015) com um impacto positivo no metabolismo da glicose e da pressão arterial.

Meng et al., 2012 providenciou evidência clínica do efeito anti-inflamatório da berberina em doentes com síndrome coronário agudo e que foram submetidos a intervenção coronária percutânea, concluindo que a berberina pode ser usada como tratamento adjuvante nestes pacientes.

Baseado nestes resultados, a berberina pode ser aconselhada na dose de 0,5-1,5g em **(1)** pacientes com risco cardiovascular leve a moderado com valores de LDL a exceder os alvos terapêuticos em 20% ou menos, apesar das mudanças do estilo de vida implementadas; **(2)** pacientes com risco cardiovascular leve a moderado e síndrome metabólico; **(3)** pacientes com diferentes níveis de risco nos quais há uma clara e documentada intolerância a múltiplas estatinas ou que se recusem ao tratamento com estatinas (Pirro et al., 2017).

## **POLICOSANOL**

O policosanol corresponde a uma mistura de álcoois alifáticos primários de cadeia longa. São várias as fontes de onde se é possível extrair esta combinação de álcoois de alto peso molecular, como a cera de abelhas, a batata e o farelo de arroz, mas é principalmente a partir da cera de cana-de-açúcar que se purifica o policosanol. O octacosanol é o álcool primário presente em maior abundância, cerca de 66%, concernindo ao triacontanol e o hexacosanol, respetivamente, 12% e 7%. A proporção remanescente diz respeito a outros álcoois presentes em menor quantidade (Arruzabala et al., 2000; Gouni-Berthold & Berthold, 2002).

### **Mecanismo de ação**

O potencial hipolipemiante do policosanol corresponde a um dos mecanismos pelo qual interfere na patogénese da aterosclerose.

O policosanol causa uma *downregulation* na atividade da enzima chave da síntese de colesterol, a HMG-CoA redutase. A AMPK tem a capacidade de fosforilar vários substratos entre os quais a HMG-CoA redutase. O policosanol é capaz de ativar a AMPK, com consequente fosforilação da HMG-CoA redutase. Como efeito global, há uma desativação das vias de consumo de ATP, como a síntese de colesterol e de ácidos gordos, e uma ativação de vias que geram ATP (Hardie et al., 1998; Menéndez et al., 2001).

Para além desta interferência direta com HMG-CoA redutase, o policosanol tem efeito hipolipemiante indireto ao causar um *downregulation* de fatores de transcrição envolvidos na síntese desta enzima, como SREBP-1 (*sterol regulatory element-binding protein 1*). Este fator de transcrição é igualmente regulado pela AMPK (Hardie, 2004; Motoshima et al., 2006). Determinados trabalhos de investigação científica (Oliaro-Bosso et al., 2009) corroboram isso mesmo, ao verificar que o policosanol diminui a quantidade de mRNA da HMG-CoA redutase.

D. K. Singh et al., 2006 demonstrou que o policosanol é capaz de inibir a HMG-CoA redutase por prevenir a *upregulation* da sua atividade em células de hepatoma que

estavam num meio desprovido de lípidos. Concluiu ainda que o triacontanol é o principal álcool primário dos vários constituintes do policosanol responsável por essa inibição.

O efeito do policosanol no mecanismo da aterosclerose vai além do seu potencial hipolipemiante.

Em estádios mais avançados da aterosclerose, a formação de trombos pode contribuir não só para o crescimento das placas, como também para a ocorrência de fenómenos tromboembólicos, passíveis de causar enfartes de territórios vasculares. Deste modo, o policosanol tem-se demonstrado eficaz em inibir a agregação plaquetária induzida por ADP (*adenosine diphosphate*) (C. Li et al., 2020). O ensaio clínico (Arruzazabala et al., 1996) determinou que 40mg por dia de policosanol é capaz de prevenir a agregação plaquetária induzida pelo colagénio. O policosanol bloqueia também a formação de tromboxano A<sub>2</sub>, um potente agente de agregação plaquetária (Arruzazabala, Carbajal, et al., 1993; Arruzazabala, Molina, et al., 1993).

O policosanol tem-se verificado capaz de alterar a constituição das lesões ateroscleróticas, estando demonstrado que evita a formação de novas células esponjosas, reduz a sua quantidade e o número de lesões ateroscleróticas, considerando-se que esse efeito se deve igualmente à diminuição da produção de tromboxano A<sub>2</sub> e ao incremento da síntese de PGI<sub>2</sub> (*Prostaglandin I<sub>2</sub>*) (Noa et al., 1996).

Um derradeiro passo no que concerne à formação de células esponjosas diz respeito à oxidação da LDL. Neste seguimento, o policosanol já demonstrou conferir proteção contra a oxidação e resistência à ação dos radicais livres (Menéndez et al., 1999, 2000).

(Noa & Mas, 2005) delineou estudos em macacos para determinar o potencial do policosanol em alterar as características das placas de aterosclerose. Concluiu que o tratamento de longo termo é capaz de diminuir a abundância de macrófagos nas placas, tendo de igual modo reduzido os valores plasmáticos de C-LDL, precavendo a formação espontânea de novas lesões de aterosclerose.

A angiogénese patológica corresponde a uma etapa crucial para a progressão da aterosclerose. O potencial inibitório da angiogénese do policosanol é conseguido por este causar uma diminuição da secreção de moléculas envolvidas na angiogénese como o VEGF (*vascular endothelial growth factor*) (Oliaro-Bosso et al., 2009).

Um dos passos primordiais no desenvolvimento da aterosclerose é o dano endotelial. (Noa et al., 1997) demonstrou em ratos hipertensos que a quantidade de células endoteliais em circulação decrescia após a administração de policosanol, conferindo proteção contra a lesão endotelial.

A fisiopatologia da aterosclerose tem um importante componente inflamatório. Estudos em coelhos, evidenciaram que o policosanol tem a capacidade de diminuir a quantidade do ligando de CD40, molécula pró-inflamatória crucial para a migração de células inflamatórias para a parede dos vasos e estabilização de trombos. Da mesma forma, diminui a expressão de P-selectina, importante para liberação de grânulos das plaquetas e no recrutamento de leucócitos para as lesões nos vasos sanguíneos (Elseweidy et al., 2010; P. Ferroni et al., 2007).

As estatinas são a classe farmacológica mais importante para a diminuição do C-LDL e de eventos cardiovasculares. Não obstante o seu efeito benéfico, o uso de doses moderadas a altas de estatinas tem sido associado ao aumento da concentração sérica de PCSK9 proteína que, como previamente referido, propicia a degradação do recetor C-LDL, impedindo que este retorne à superfície celular e realize a sua função de *clearance* de C-LDL (Careskey et al., 2008; Khera, 2012).

Guo et al., 2014 procurou estudar em pacientes com aterosclerose documentada o efeito nos valores séricos de PCSK9 do tratamento combinado de policosanol e atorvastatina comparando com o tratamento com atorvastatina em monoterapia. Efetivamente, o tratamento combinado atenuou o aumento da PCSK9 induzido pela atorvastatina, apontando para a possibilidade do policosanol ter um efeito moderado na diminuição da PCSK9.

### **Segurança**

O policosanol apresenta, de modo geral, uma boa tolerabilidade e segurança. Estudos de vigilância pós-comercialização têm corroborado a ausência de efeitos adversos importantes, tanto no que respeita à toxicidade aguda como crónica. Do mesmo modo, tem-se revelado inócuo no que toca à carcinogénese, potencial mutagénico e toxicidade reprodutiva. Os efeitos secundários mais reportados, ainda que não significativos, foram

a perda de peso, poliúria e cefaleias (Fernández et al., 1998; Varady et al., 2003; Viola et al., 2008).

### **Eficácia**

As diretrizes da ESC/EAS de 2019 para o tratamento da dislipidemia indicam que o policosanol não condiciona mudanças eficazes nos valores plasmáticos da C-LDL, podendo apenas ter efeito na redução do colesterol total (Reiner et al., 2005). Faltam dados consistentes provenientes de diferentes e independentes grupos de trabalho que comprovem o efeito hipocolesterolémico (Pirro et al., 2017).

Deste modo, o policosanol não deverá ser recomendado na prática clínica como elemento passível de tratar a dislipidemia (Cicero et al., 2017).

## **DISCUSSÃO**

O facto de as recomendações de 2019 da ESC/EAS para o tratamento das dislipidemias incluírem suplementos alimentares e alimentos funcionais como modificações do estilo de vida assume especial importância (Mach et al., 2019). A utilização de produtos de origem vegetal tem aumentado ao longo dos últimos anos, muitas das vezes assente em mitos e crenças. São vários os motivos pelos quais determinados indivíduos preferem recorrer aos produtos de origem vegetal em detrimento dos agentes farmacológicos comumente utilizados na prática clínica, entre os quais a tentativa de evicção de efeitos secundários destes últimos. As recomendações possibilitam que tanto os médicos e os doentes possam tomar decisões baseadas em evidência recente e estejam cientes dos benéficos e riscos das suas escolhas.

A aterosclerose corresponde à deposição progressiva de lípidos na camada íntima das artérias. A sua fisiopatologia é complexa, envolvendo várias etapas chave, com interação entre diversos componentes entre os quais inflamatórios, metabólicos e oxidativos.

São diversas as substâncias de origem vegetal que influenciam a patogénese da aterosclerose. Estas substâncias interferem, na maioria das vezes, com várias etapas chave da aterosclerose, diferenciando-se dos fármacos habitualmente utilizados na prática clínica, os quais exercem o seu mecanismo de ação em apenas uma das etapas do processo de aterosclerose.

Os fitoesteróis, a monacolina K, o beta-glucano, a berberina e o policosanol constituem substâncias que surgem nas recomendações da ESC/EAS de 2019 para tratamento das dislipidemias. Com exceção do policosanol, todas estas substâncias apresentam evidência de que são passíveis de promover um efeito hipolipemiante, nomeadamente uma diminuição do C-LDL, clínica e analiticamente relevantes. Ainda que o policosanol tenha um mecanismo de ação descrito, são escassas as evidências quanto à sua capacidade de reduzir os valores plasmáticos de C-LDL de forma efetiva.

Ainda que se constate que todas estas substâncias interfiram no mecanismo da aterosclerose através do seu efeito hipolipemiante, diferem no modo como o fazem.

As estatinas correspondem à principal classe farmacológica utilizada na prática clínica e atuam inibindo competitivamente a enzima HMG-CoA redutase, enzima chave para

síntese de colesterol. Dos elementos de origem vegetal abordados, a monacolina K, o  $\beta$ -glucano, a berberina e o policosanol exercem a sua função modulando esta enzima. Os dois últimos coincidem no facto de o fazerem por ativação da AMPK, desligando vias de consumo de ATP e ativando vias que geram ATP. No policosanol acresce ainda a *downregulation* de fatores de transcrição envolvidos na síntese desta enzima.

Quer os fitoesteróis, quer o  $\beta$ -glucano reduzem a absorção de colesterol, ainda que o façam de modos diferentes. Os fitoesteróis competem com o colesterol pela solubilização nas micelas mistas de colesterol, diminuindo a quantidade de colesterol absorvido. O  $\beta$ -glucano, por sua vez, liga-se aos ácidos biliares, impedindo a sua reabsorção, tendo um mecanismo de ação análogo ao grupo de fármacos sequestradores de ácidos biliares.

A berberina apresenta um mecanismo de ação distinto de qualquer um dos restantes elementos vegetais. Tem a capacidade de reduzir a expressão de PCSK9 prevenindo a degradação dos recetores de LDL e, deste modo, aumentando a sua biodisponibilidade à superfície dos hepatócitos. O mecanismo de ação da berberina tem o mesmo alvo que os recentes agentes farmacológicos inibidores da PCSK9. Tem ainda potencial anti-inflamatório e protetor vascular.

A aterosclerose é uma patologia com uma importante carga inflamatória. À exceção dos fitoesteróis, todas as substâncias mencionadas interferem com a componente de inflamação, inibindo a expressão de citocinas inflamatórias ou atenuando o recrutamento e infiltração de células inflamatórias nas lesões de aterosclerose. A prevenção da oxidação da LDL constitui um mecanismo de ação comum aos fitoesteróis,  $\beta$ -glucano e policosanol.

Para além da monacolina K, outras substâncias presentes no RYR como a monascina e a ancaflavina, interferem no processo de aterosclerose ao serem agonistas da PPAR- $\alpha$ , atuando de modo semelhante aos fibratos. Estas substâncias conferem igualmente proteção contra o dano e reatividade endotelial, mecanismo comum aos fitoesteróis e ao policosanol.

As doses de monacolina K consideradas eficazes variam entre 3 a 10mg, sendo o maior benefício alcançado com a dose diária de 10,4 mg ( $\pm$  4,5) (Cicero et al., 2021; Gerards et

al., 2015a). De salientar que, o Regulamento (UE) 2022/860 da Comissão de 1 de junho de 2022 publicado no Jornal Oficial da União Europeia indica que *“deve ser proibida a utilização de monacolinhas de arroz vermelho fermentado a níveis de 3 mg ou mais por porção do produto recomendada para consumo diário”*, encontrando-se proibida o seu consumo em doses consideradas eficazes (REGULAMENTO (UE) 2022/860 DA COMISSÃO de 1 de Junho de 2022 Que Altera o Anexo III Do Regulamento (CE) No 1925/2006 Do Parlamento Europeu e Do Conselho No Que Diz Respeito Às Monacolinhas de Arroz Vermelho Fermentado, 2022).

Ainda no que respeita ao RYR, é importante que no futuro sejam realizados estudos com o objetivo de determinar a quantidade da micotoxina citrinina presente nos suplementos de arroz vermelho fermentado comercializados no mercado português.

A formação de trombos e respetiva embolização são responsáveis pela maioria das complicações associadas à aterosclerose. Tanto os fitoesteróis, como a berberina e o policosanol têm a capacidade de atenuar a reatividade das plaquetas e prevenir a agregação plaquetária.

Dado a crescente investigação em fármacos que sejam inibidores da heparanase, insurge-se com igual interesse investigar substâncias de origem vegetal como o mesmo mecanismo de ação. A curcumina revelou-se eficaz diminuir a expressão da heparanase em modelos neoplásicos, o que poderá ser um ponto de partida para estudo do seu papel que a curcumina poderá ter na patogénese da aterosclerose (Cassinelli et al., 2020; S. Li et al., 2020).

A tabela 1 e a tabela 2 em anexo procuram sintetizar os efeitos hipolipemiantes e anti-aterogénicos, efeitos secundários e indicações das várias substâncias abordadas.

## **CONCLUSÃO**

As substâncias de origem vegetal têm importante potencial benéfico no processo da aterosclerose. A capacidade destes elementos interferirem simultaneamente em várias etapas chave da complexa fisiopatologia da aterosclerose confere-lhes especial interesse.

É necessário que se desenvolvam mais projetos de investigação visando determinar a eficácia destas substâncias de origem vegetal na dislipidemia, aterosclerose e como modificadoras do risco cardiovascular. É também fundamental que se investiguem os seus potenciais efeitos secundários, a sua segurança a curto e longo prazo e que seja desenvolvida regulamentação para venda de suplementos de origem vegetal no mercado.

Dado o crescente recurso a este tipo de substâncias pelos doentes é importante que os médicos estejam devidamente informados acerca da sua eficácia e segurança.

## **AGRADECIMENTOS**

Queria agradecer à Professora Doutora Alda Oliveira pela ajuda, colaboração, dedicação e entusiasmo demonstrado ao longo desta desafiante etapa de realização do Trabalho Final de Mestrado.

Agradeço à família que me acompanhou durante estes seis anos do Mestrado Integrado em Medicina, em especial à minha mãe e aos meus irmãos, André e Carla.

À Inês, quem mais acompanhou de perto todo este percurso, por todas as vivências e momentos partilhados.

Para o meu pai, que me viu iniciar esta viagem, sem poder estar presente na minha chegada ao destino.

## BIBLIOGRAFIA

- Abidi, P., Zhou, Y., Jiang, J. D., & Liu, J. (2005). Extracellular signal-regulated kinase-dependent stabilization of hepatic low-density lipoprotein receptor mRNA by herbal medicine berberine. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, *25*(10), 2170–2176. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000181761.16341.2B>
- Abifadel, M., Varret, M., Rabès, J. P., Allard, D., Ouguerram, K., Devillers, M., Cruaud, C., Benjannet, S., Wickham, L., Erlich, D., Derré, A., Villéger, L., Farnier, M., Beucler, I., Bruckert, E., Chambaz, J., Chanu, B., Lecerf, J. M., Luc, G., ... Boileau, C. (2003). Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nature Genetics*, *34*(2), 154–156. <https://doi.org/10.1038/NG1161>
- Aboyans, V., Ricco, J. B., Bartelink, M. L. E. L., Björck, M., Brodmann, M., Cohnert, T., Collet, J. P., Czerny, M., de Carlo, M., Debus, S., Espinola-Klein, C., Kahan, T., Kownator, S., Mazzolai, L., Naylor, A. R., Roffi, M., Röther, J., Sprynger, M., Tendera, M., ... Obiekiezie, A. (2018). 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascul. *European Heart Journal*, *39*(9), 763–816. <https://doi.org/10.1093/EURHEARTJ/EHX095>
- AbuMweis, S. S., Marinangeli, C. P. F., Frohlich, J., & Jones, P. J. H. (2014). Implementing phytosterols into medical practice as a cholesterol-lowering strategy: Overview of efficacy, effectiveness, and safety. *Canadian Journal of Cardiology*, *30*(10), 1225–1232. <https://doi.org/10.1016/J.CJCA.2014.04.022>
- Aleman, L., Barbera, R., Alegría, A., & Laparra, J. M. (2014). Plant sterols from foods in inflammation and risk of cardiovascular disease: A real threat? *Food and Chemical Toxicology*, *69*, 140–149. <https://doi.org/10.1016/J.FCT.2014.03.038>
- Amaral, L., Morgan, D., & AM Stephen. (1992). Effect of propionate on lipid-metabolism in healthy-human subjects. *FASEB*. <https://openresearch.surrey.ac.uk/esploro/outputs/journalArticle/EFFECT-OF-PROPIONATE-ON-LIPID-METABOLISM-IN-HEALTHY-HUMAN-SUBJECTS/99515989402346>
- Arai, M., & Hibino, T. (1983). Tumorigenicity of citrinin in male F344 rats. *Cancer Letters*, *17*(3), 281–287. [https://doi.org/10.1016/0304-3835\(83\)90165-9](https://doi.org/10.1016/0304-3835(83)90165-9)
- Arnett, D. K., Blumenthal, R. S., Albert, M. A., Buroker, A. B., Goldberger, Z. D., Hahn, E. J., Himmelfarb, C. D., Khera, A., Lloyd-Jones, D., McEvoy, J. W., Michos, E. D., Miedema, M. D., Muñoz, D., Smith, S. C., Virani, S. S., Williams, K. A., Yeboah, J., & Ziaeian, B. (2019). 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, *140*(11), e596–e646. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000678>

- Arruzazabala, M. L., Carbajal, D., Mas, R., Garcia, M., & Fraga, V. (1993). Effects of policosanol on platelet aggregation in rats. *Thrombosis Research*, *69*(3), 321–327. [https://doi.org/10.1016/0049-3848\(93\)90030-R](https://doi.org/10.1016/0049-3848(93)90030-R)
- Arruzazabala, M. L., Molina, V., Carbajal, D., Valdés, S., & Más, R. (1993). Effect of policosanol on cerebral ischemia in Mongolian gerbils: role of prostacyclin and thromboxane A<sub>2</sub>. *Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids*, *49*(3), 695–697. [https://doi.org/10.1016/0952-3278\(93\)90080-G](https://doi.org/10.1016/0952-3278(93)90080-G)
- Arruzazabala, M. L., Noa, M., Menéndez, R., Más, R., Carbajal, D., Valdés, S., & Molina, V. (2000). Protective effect of policosanol on atherosclerotic lesions in rabbits with exogenous hypercholesterolemia. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research = Revista Brasileira de Pesquisas Medicas e Biologicas*, *33*(7), 835–840. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2000000700015>
- Arruzazabala, M. L., Valdés, S., Más, R., Fernández, L., & Carbajal, D. (1996). Effect of policosanol successive dose increases on platelet aggregation in healthy volunteers. *Pharmacological Research*, *34*(5–6), 181–185. <https://doi.org/10.1006/PHRS.1996.0086>
- Auer, J., Sinzinger, H., Franklin, B., & Berent, R. (2016). Muscle-and skeletal-related side-effects of statins: tip of the iceberg? *European Journal of Preventive Cardiology*. <https://doi.org/10.1177/2047487314550804>
- Awad, A. B., Smith, A. J., & Fink, C. S. (2001). Plant sterols regulate rat vascular smooth muscle cell growth and prostacyclin release in culture. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, *64*(6), 323–330. <https://doi.org/10.1054/PLEF.2001.0273>
- Banach, M., Patti, A. M., Giglio, R. V., Cicero, A. F. G., Atanasov, A. G., Bajraktari, G., Bruckert, E., Descamps, O., Djuric, D. M., Ezhov, M., Fras, Z., von Haehling, S., Katsiki, N., Langlois, M., Latkovskis, G., Mancini, G. B. J., Mikhailidis, D. P., Mitchenko, O., Moriarty, P. M., ... Rizzo, M. (2018). The Role of Nutraceuticals in Statin Intolerant Patients. *Journal of the American College of Cardiology*, *72*(1), 96–118. <https://doi.org/10.1016/J.JACC.2018.04.040>
- Banach, M., Serban, C., Sahebkar, A., Ursoniu, S., Rysz, J., Muntner, P., Toth, P. P., Jones, S. R., Rizzo, M., Glasser, S. P., Lip, G. Y. H., Dragan, S., & Mikhailidis, D. P. (2015). Effects of coenzyme Q10 on statin-induced myopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clinic Proceedings*, *90*(1), 24–34. <https://doi.org/10.1016/J.MAYOCP.2014.08.021>
- Baumgartner, S., Ras, R. T., Trautwein, E. A., Mensink, R. P., & Plat, J. (2017). Plasma fat-soluble vitamin and carotenoid concentrations after plant sterol and plant stanol consumption: a meta-analysis of randomized controlled trials. *European Journal of Nutrition*, *56*(3), 909–923. <https://doi.org/10.1007/S00394-016-1289-7>
- Bentala, H., Verweij, W. R., Huizinga-Van Der Vlag, A., Van Loenen-Weemaes, A. M., Meijer, D. K. F., & Poelstra, K. (2002). Removal of phosphate from lipid A as a strategy to detoxify lipopolysaccharide. *Shock (Augusta, Ga.)*, *18*(6), 561–566. <https://doi.org/10.1097/00024382-200212000-00013>
- Bitzur, R., Cohen, H., Kamari, Y., & Harats, D. (2013). *Intolerance to Statins: Mechanisms and Management*. <https://doi.org/10.2337/dcS13-2038>

- Blich, M., Golan, A., Arvatz, G., Sebbag, A., Shafat, I., Sabo, E., Cohen-Kaplan, V., Petcherski, S., Avniel-Polak, S., Eitan, A., Hammerman, H., Aronson, D., Axelman, E., Ilan, N., Nussbaum, G., & Vlodaysky, I. (2013). Macrophage activation by heparanase is mediated by TLR-2 and TLR-4 and associates with plaque progression. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, *33*(2). <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.112.254961>
- Brault, M., Ray, J., Gomez, Y. H., Mantzoros, C. S., & Daskalopoulou, S. S. (2014). Statin treatment and new-onset diabetes: a review of proposed mechanisms. *Metabolism: Clinical and Experimental*, *63*(6), 735–745. <https://doi.org/10.1016/J.METABOL.2014.02.014>
- Brunton, L., Knollmann, B., & Hilal-Dandan, R. (2017). *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (McGraw-Hill Education, Ed.; 13th ed.).
- Brusq, J. M., Ancellin, N., Grondin, P., Guillard, R., Martin, S., Saintillan, Y., & Issandou, M. (2006). Inhibition of lipid synthesis through activation of AMP kinase: an additional mechanism for the hypolipidemic effects of berberine. *Journal of Lipid Research*, *47*(6), 1281–1288. <https://doi.org/10.1194/JLR.M600020-JLR200>
- Buhaescu, I., & Izzedine, H. (2007). Mevalonate pathway: a review of clinical and therapeutical implications. *Clinical Biochemistry*, *40*(9–10), 575–584. <https://doi.org/10.1016/J.CLINBIOCHEM.2007.03.016>
- Burke, A. P., & Virmani, R. (2007). Pathophysiology of Acute Myocardial Infarction. *Medical Clinics of North America*, *91*(4), 553–572. <https://doi.org/10.1016/J.MCNA.2007.03.005>
- Burke, F. M. (2015). Red yeast rice for the treatment of dyslipidemia. *Current Atherosclerosis Reports*, *17*(4). <https://doi.org/10.1007/S11883-015-0495-8>
- Cabral, C. E., & Klein, M. R. S. T. (2017a). Phytosterols in the treatment of hypercholesterolemia and prevention of cardiovascular diseases. In *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* (Vol. 109, Issue 5, pp. 475–482). Arquivos Brasileiros de Cardiologia. <https://doi.org/10.5935/abc.20170158>
- Cabral, C. E., & Klein, M. R. S. T. (2017b). Phytosterols in the treatment of hypercholesterolemia and prevention of cardiovascular diseases. In *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* (Vol. 109, Issue 5, pp. 475–482). Arquivos Brasileiros de Cardiologia. <https://doi.org/10.5935/abc.20170158>
- Calpe-Berdiel, L., Escolà-Gil, J. C., & Blanco-Vaca, F. (2009). New insights into the molecular actions of plant sterols and stanols in cholesterol metabolism. *Atherosclerosis*, *203*(1), 18–31. <https://doi.org/10.1016/J.ATHEROSCLEROSIS.2008.06.026>
- Calpe-Berdiel, L., Méndez-González, J., Blanco-Vaca, F., & Carles Escolà-Gil, J. (2009). *Increased Plasma Levels of Plant Sterols and Atherosclerosis: A Controversial Issue*. [www.iftst.org/hottop29.htm](http://www.iftst.org/hottop29.htm)
- Cameron, J., Ranheim, T., Kulseth, M. A., Leren, T. P., & Berge, K. E. (2008). Berberine decreases PCSK9 expression in HepG2 cells. *Atherosclerosis*, *201*(2), 266–273. <https://doi.org/10.1016/J.ATHEROSCLEROSIS.2008.02.004>
- Careskey, H. E., Davis, R. A., Alborn, W. E., Troutt, J. S., Cao, G., & Konrad, R. J. (2008). Atorvastatin increases human serum levels of proprotein convertase subtilisin/kexin type

9. *Journal of Lipid Research*, 49(2), 394–398. <https://doi.org/10.1194/JLR.M700437-JLR200>
- Cassinelli, G., Torri, G., & Naggi, A. (2020). Non-Anticoagulant Heparins as Heparanase Inhibitors. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1221, 493–522. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-34521-1\\_20](https://doi.org/10.1007/978-3-030-34521-1_20)
- Chen, C.-H., Uang, Y.-S., Wang, S.-T., Yang, J.-C., & Lin, C.-J. (2012). *Interaction between Red Yeast Rice and CYP450 Enzymes/P-Glycoprotein and Its Implication for the Clinical Pharmacokinetics of Lovastatin*. 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/127043>
- Chiang, J. Y. L., & Ferrell, J. M. (2020). Up to date on cholesterol 7 alpha-hydroxylase (CYP7A1) in bile acid synthesis. *Liver Research*, 4(2), 47–63. <https://doi.org/10.1016/J.LIVRES.2020.05.001>
- Choi, J. S., Kim, H., Jung, M. H., Hong, S., & Song, J. (2010). Consumption of barley beta-glucan ameliorates fatty liver and insulin resistance in mice fed a high-fat diet. *Molecular Nutrition & Food Research*, 54(7), 1004–1013. <https://doi.org/10.1002/MNFR.200900127>
- Chopra, A. S., Lordan, R., Horbańczuk, O. K., Atanasov, A. G., Chopra, I., Horbańczuk, J. O., Jóźwik, A., Huang, L., Pirgozliev, V., Banach, M., Battino, M., & Arkells, N. (2022). The current use and evolving landscape of nutraceuticals. *Pharmacological Research*, 175, 106001. <https://doi.org/10.1016/J.PHRS.2021.106001>
- Chung, B., Verdier, F., Matak, P., Deschemin, J., Mayeux, P., & Vaulont, S. (2010). Oncostatin M is a potent inducer of hepcidin, the iron regulatory hormone. *FASEB Journal : Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 24(6), 2093–2103. <https://doi.org/10.1096/FJ.09-152561>
- Chung, J. W., Park, S. H., Kim, N., Kim, W. J., Park, J. H., Ko, Y., Yang, M. H., Jang, M. S., Han, M. K., Jung, C., Kim, J. H., Oh, C. W., & Bae, H. J. (2014). Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Classification and Vascular Territory of Ischemic Stroke Lesions Diagnosed by Diffusion-Weighted Imaging. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease*, 3(4). <https://doi.org/10.1161/JAHA.114.001119>
- Chutkan, R., Fahey, G., & Wright, W. L. (2012). The Author(s) Journal compilation C 2012 American Academy of Nurse Practitioners 17457599. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners*, 24, 476–487. <https://doi.org/10.1111/j.1745-7599.2012.00758.x>
- Cicero, A. F. G., Colletti, A., Bajraktari, G., Descamps, O., Djuric, D. M., Ezhov, M., Fras, Z., Katsiki, N., Langlois, M., Latkovskis, G., Panagiotakos, D. B., Paragh, G., Mikhailidis, D. P., Mitchenko, O., Paulweber, B., Pella, D., Pitsavos, C., Reiner, Ž., Ray, K. K., ... Banach, M. (2017). Lipid-lowering nutraceuticals in clinical practice: position paper from an International Lipid Expert Panel. *Nutrition Reviews*, 75(9), 731–767. <https://doi.org/10.1093/NUTRIT/NUX047>
- Cicero, A. F. G., Fogacci, F., & Banach, M. (2019). Red Yeast Rice for Hypercholesterolemia. *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*, 15(3), 192–199. <https://doi.org/10.14797/MDCJ-15-3-192>
- Cicero, A. F. G., Fogacci, F., Veronesi, M., Strocchi, E., Grandi, E., Rizzoli, E., Poli, A., Marangoni, F., & Borghi, C. (2020). A Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial to Evaluate the

- Medium-Term Effects of Oat Fibers on Human Health: The Beta-Glucan Effects on Lipid Profile, Glycemia and inTestinal Health (BELT) Study. *Nutrients*, 12(3).  
<https://doi.org/10.3390/NU12030686>
- Cicero, A. F. G., Fogacci, F., & Zambon, A. (2021). Red Yeast Rice for Hypercholesterolemia: JACC Focus Seminar. *Journal of the American College of Cardiology*, 77(5), 620–628.  
<https://doi.org/10.1016/J.JACC.2020.11.056>
- Cicero, A. F. G., Morbini, M., Rosticci, M., D’Addato, S., Grandi, E., & Borghi, C. (2016). Middle-Term Dietary Supplementation with Red Yeast Rice Plus Coenzyme Q10 Improves Lipid Pattern, Endothelial Reactivity and Arterial Stiffness in Moderately Hypercholesterolemic Subjects. *Annals of Nutrition & Metabolism*, 68(3), 213–219.  
<https://doi.org/10.1159/000445359>
- Ciecierska, A., Drywień, M. E., Hamulka, J., & Sadkowski, T. (2019). Nutraceutical functions of beta-glucans in human nutrition. *Roczniki Panstwowego Zakladu Higieny*, 70(4), 315–324.  
<https://doi.org/10.32394/RPZH.2019.0082>
- Cohen, J. C., Boerwinkle, E., Mosley, T. H., & Hobbs, H. H. (2006). Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *The New England Journal of Medicine*, 354(12), 1264–1272. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA054013>
- 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.  
<https://doi.org/10.1016/J.ATHEROSCLEROSISSUP.2010.04.004>
- Costa, J., Alarcão, J., Amaral-Silva, A., Araújo, F., Ascensão, R., Caldeira, D., Cardoso, M. F., Correia, M., Fiorentino, F., Gavina, C., Gil, V., Gouveia, M., Lourenço, F., Mello e Silva, A., Mendes Pedro, L., Morais, J., Vaz-Carneiro, A., Teixeira Veríssimo, M., & Borges, M. (2021). Os custos da aterosclerose em Portugal. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 40(6), 409–419. <https://doi.org/10.1016/J.REPC.2020.08.007>
- Craciun, S., & Balskus, E. P. (2012). Microbial conversion of choline to trimethylamine requires a glycy radical enzyme. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(52), 21307–21312. <https://doi.org/10.1073/PNAS.1215689109>
- Crouse, J. R., Raichlen, J. S., Riley, W. A., Evans, G. W., Palmer, M. K., O’Leary, D. H., Grobbee, D. E., & Bots, M. L. (2007). Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *JAMA*, 297(12), 1344–1353. <https://doi.org/10.1001/JAMA.297.12.1344>
- Cunningham, D., Danley, D. E., Geoghegan, K. F., Griffor, M. C., Hawkins, J. L., Subashi, T. A., Varghese, A. H., Ammirati, M. J., Culp, J. S., Hoth, L. R., Mansour, M. N., McGrath, K. M., Seddon, A. P., Shenolikar, S., Stutzman-Engwall, K. J., Warren, L. C., Xia, D., & Qiu, X. (2007). Structural and biophysical studies of PCSK9 and its mutants linked to familial hypercholesterolemia. *Nature Structural & Molecular Biology*, 14(5), 413–419.  
<https://doi.org/10.1038/NSMB1235>
- Da Silva, A. P., Valente, A., Chaves, C., Matos, A., Gil, A., Santos, A. C., Gorjão-Clara, J. P., & Bicho, M. (2018). Characterization of portuguese centenarian eating habits, nutritional

- biomarkers, and cardiovascular risk : a case control study. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2018/5296168>
- Dahl, W. J., & Stewart, M. L. (2015). Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Health Implications of Dietary Fiber. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 115(11), 1861–1870. <https://doi.org/10.1016/J.JAND.2015.09.003>
- Dalen, J. E., & Devries, S. (2014). Diets to prevent coronary heart disease 1957-2013: what have we learned? *The American Journal of Medicine*, 127(5), 364–369. <https://doi.org/10.1016/J.AMJMED.2013.12.014>
- Daou, C., & Zhang, H. (2012). Oat Beta-Glucan: Its Role in Health Promotion and Prevention of Diseases. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 11(4), 355–365. <https://doi.org/10.1111/J.1541-4337.2012.00189.X>
- Dong, H., Wang, N., Zhao, L., & Lu, F. (2012). Berberine in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a systemic review and meta-analysis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine : ECAM*, 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/591654>
- 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(6), 437–446. <https://doi.org/10.1055/S-0032-1328321>
- Drasar, P. B., & Khripach, V. A. (2020). Growing Importance of Natural Products Research. *Molecules*, 25(1). <https://doi.org/10.3390/MOLECULES25010006>
- Ellegård, L., & Andersson, H. (2007). Oat bran rapidly increases bile acid excretion and bile acid synthesis: an ileostomy study. *European Journal of Clinical Nutrition*, 61(8), 938–945. <https://doi.org/10.1038/SJ.EJCN.1602607>
- Elseweidy, M. M., Rawia Sarhan Amin, & Atteia, H. H., Reham, & El-Zeiky, R., & Al-Gabri, N. A. (2010). *New Insight on a Combination of Policosanol and 10-Dehydrogingerdione Phytochemicals as Inhibitors for Platelet Activation Biomarkers and Atherogenicity Risk in Dyslipidemic Rabbits: Role of CETP and PCSK9 Inhibition*. <https://doi.org/10.1007/s12010-018-2776-5>
- Feng, Y., Li, Q., Ou, G., Yang, M., & Du, L. (2021). Bile acid sequestrants: a review of mechanism and design. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 73(7), 855–861. <https://doi.org/10.1093/JPP/RGAB002>
- Ference, B. A., Ginsberg, H. N., Graham, I., Ray, K. K., Packard, C. J., Bruckert, E., Hegele, R. A., Krauss, R. M., Raal, F. J., Schunkert, H., Watt, G. F., Borén, J., Fazio, S., Horton, J. D., Masana, L., Nicholls, S. J., Nordestgaard, B. G., van de Sluis, B., Taskinen, M. R., ... Catapano, A. L. (2017). Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European Heart Journal*, 38(32), 2459–2472. <https://doi.org/10.1093/EURHEARTJ/EHX144>
- Fernández, L., Más, R., Illnait, J., & Fernández, J. C. (1998). Policosanol: results of a postmarketing surveillance study of 27,879 patients. *Current Therapeutic Research*, 59(10), 717–722. [https://doi.org/10.1016/S0011-393X\(98\)85030-3](https://doi.org/10.1016/S0011-393X(98)85030-3)

- Fitridge, R., & Thompson, M. (2011). *Mechanisms of Vascular Disease: A Reference Book for Vascular Specialists* (R. Fitridge & M. Thompson, Eds.).
- Fitzgerald, M., Hayward, I. P., Thomas, A. C., Campbell, G. R., & Campbell, J. H. (1999). Matrix metalloproteinase can facilitate the heparanase-induced promotion of phenotype change in vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis*, *145*(1), 97–106. [https://doi.org/10.1016/S0021-9150\(99\)00019-2](https://doi.org/10.1016/S0021-9150(99)00019-2)
- Frostegård, J. (2013). *Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease*. <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/11/117>
- Fukami, H., Higa, Y., Hisano, T., Asano, K., Hirata, T., & Nishibe, S. (2021). A Review of Red Yeast Rice, a Traditional Fermented Food in Japan and East Asia: Its Characteristic Ingredients and Application in the Maintenance and Improvement of Health in Lipid Metabolism and the Circulatory System. *Molecules*, *26*(6). <https://doi.org/10.3390/MOLECULES26061619>
- Galis, Z. S., Sukhova, G. K., Lark, M. W., & Libby, P. (1994). Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *The Journal of Clinical Investigation*, *94*(6), 2493–2503. <https://doi.org/10.1172/JCI117619>
- Gerards, M. C., Terlou, R. J., Yu, H., Koks, C. H. W., & Gerdes, V. E. A. (2015a). Traditional Chinese lipid-lowering agent red yeast rice results in significant LDL reduction but safety is uncertain – A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*, *240*(2), 415–423. <https://doi.org/10.1016/J.ATHEROSCLEROSIS.2015.04.004>
- Gerards, M. C., Terlou, R. J., Yu, H., Koks, C. H. W., & Gerdes, V. E. A. (2015b). Traditional Chinese lipid-lowering agent red yeast rice results in significant LDL reduction but safety is uncertain – A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*, *240*(2), 415–423. <https://doi.org/10.1016/J.ATHEROSCLEROSIS.2015.04.004>
- Ghosh, D., & Smarta, R. B. (2016). Pharmaceuticals to nutraceuticals: A shift in disease prevention. *Pharmaceuticals to Nutraceuticals: A Shift in Disease Prevention*, 1–266. <https://doi.org/10.1201/9781315372129/PHARMACEUTICALS-NUTRACEUTICALS-DILIP-GHOSH-SMARTA>
- Ghosh, S. S., Bie, J., Wang, J., & Ghosh, S. (2014). Oral Supplementation with Non-Absorbable Antibiotics or Curcumin Attenuates Western Diet-Induced Atherosclerosis and Glucose Intolerance in LDLR<sup>-/-</sup> Mice – Role of Intestinal Permeability and Macrophage Activation. *PLoS ONE*, *9*(9), 108577. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0108577>
- Goldstein, J. L., & Brown, M. S. (2009). The LDL receptor. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, *29*(4), 431–438. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.179564>
- Gordon, R. Y., & Becker, D. J. (2011). The role of red yeast rice for the physician. *Current Atherosclerosis Reports*, *13*(1), 73–80. <https://doi.org/10.1007/S11883-010-0145-0>
- Gordon, R. Y., Cooperman, T., Obermeyer, W., & Becker, D. J. (2010). Marked variability of monacolin levels in commercial red yeast rice products: buyer beware! *Archives of Internal Medicine*, *170*(19), 1722–1727. <https://doi.org/10.1001/ARCHINTERNMED.2010.382>

- Gouni-Berthold, I., & Berthold, H. K. (2002). Policosanol: Clinical pharmacology and therapeutic significance of a new lipid-lowering agent. *American Heart Journal*, *143*(2), 356–365. <https://doi.org/10.1067/mhj.2002.119997>
- Grundy, S. M., Arai, H., Barter, P., Bersot, T. P., Betteridge, D. J., Carmena, R., Cuevas, A., Davidson, M. H., Genest, J., Kesäniemi, Y. A., Sadikot, S., Santos, R. D., Susekov, A. v., Sy, R. G., LaleTokgözoglu, S., Watts, G. F., & Zhao, D. (2014). An International Atherosclerosis Society Position Paper: Global recommendations for the management of dyslipidemia- Full report. *Journal of Clinical Lipidology*, *8*(1), 29–60. <https://doi.org/10.1016/J.JACL.2013.12.005>
- Guan, S., Wang, B., Li, W., Guan, J., & Fang, X. (2010). Effects of berberine on expression of LOX-1 and SR-BI in human macrophage-derived foam cells induced by ox-LDL. *The American Journal of Chinese Medicine*, *38*(6), 1161–1169. <https://doi.org/10.1142/S0192415X10008548>
- Guo, Y. L., Xu, R. X., Zhu, C. G., Wu, N. Q., Cui, Z. P., & Li, J. J. (2014). Policosanol attenuates statin-induced increases in serum proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 when combined with atorvastatin. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine : ECAM*, *2014*. <https://doi.org/10.1155/2014/926087>
- Gupta, A. K., Savopoulos, C. G., Ahuja, J., & Hatzitolios, A. I. (2011). Role of phytosterols in lipid-lowering: Current perspectives. In *QJM* (Vol. 104, Issue 4, pp. 301–308). <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcr007>
- Gupta, M., Abu-Ghannam, N., & Gallagher, E. (2010). Barley for Brewing: Characteristic Changes during Malting, Brewing and Applications of its By-Products. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, *9*(3), 318–328. <https://doi.org/10.1111/J.1541-4337.2010.00112.X>
- Guthikonda, S., & Haynes, W. G. (2006). Homocysteine: role and implications in atherosclerosis. *Current Atherosclerosis Reports*, *8*(2), 100–106. <https://doi.org/10.1007/S11883-006-0046-4>
- Gylling, H., Plat, J., Turley, S., Ginsberg, H. N., Ellegård, L., Jessup, W., Jones, P. J., Lütjohann, D., Maerz, W., Masana, L., Silbernagel, G., Staels, B., Borén, J., Catapano, A. L., De Backer, G., Deanfield, J., Descamps, O. S., Kovanen, P. T., Riccardi, G., ... Chapman, M. J. (2014). Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease. In *Atherosclerosis* (Vol. 232, Issue 2, pp. 346–360). Elsevier Ireland Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.11.043>
- Hague, A., Elder, D. J. E., Hicks, D. J., & Paraskeva, C. (1995). Apoptosis in colorectal tumour cells: induction by the short chain fatty acids butyrate, propionate and acetate and by the bile salt deoxycholate. *International Journal of Cancer*, *60*(3), 400–406. <https://doi.org/10.1002/IJC.2910600322>
- Han, S., Jiao, J., Xu, J., Zimmermann, D., Actis-Goretta, L., Guan, L., Zhao, Y., & Qin, L. (2016). Effects of plant stanol or sterol-enriched diets on lipid profiles in patients treated with statins: systematic review and meta-analysis OPEN. *Nature Publishing Group*. <https://doi.org/10.1038/srep31337>

- Hancock, M. A., Boffa, M. B., Marcovina, S. M., Nesheim, M. E., & Koschinsky, M. L. (2003). Inhibition of plasminogen activation by lipoprotein(a): critical domains in apolipoprotein(a) and mechanism of inhibition on fibrin and degraded fibrin surfaces. *The Journal of Biological Chemistry*, *278*(26), 23260–23269. <https://doi.org/10.1074/JBC.M302780200>
- Hardie, D. G. (2004). The AMP-activated protein kinase pathway--new players upstream and downstream. *Journal of Cell Science*, *117*(Pt 23), 5479–5487. <https://doi.org/10.1242/JCS.01540>
- Hardie, D. G., Carling, D., & Carlson, M. (1998). The AMP-activated/SNF1 protein kinase subfamily: metabolic sensors of the eukaryotic cell? *Annual Review of Biochemistry*, *67*, 821–855. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV.BIOCHEM.67.1.821>
- Hardie, D. G., Scott, J. W., Pan, D. A., & Hudson, E. R. (2003). Management of cellular energy by the AMP-activated protein kinase system. *FEBS Letters*, *546*(1), 113–120. [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(03\)00560-X](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(03)00560-X)
- Herrington, W., Lacey, B., Sherliker, P., Armitage, J., & Lewington, S. (2016a). Epidemiology of Atherosclerosis and the Potential to Reduce the Global Burden of Atherothrombotic Disease. *Circulation Research*, *118*(4), 535–546. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.307611>
- Herrington, W., Lacey, B., Sherliker, P., Armitage, J., & Lewington, S. (2016b). Epidemiology of Atherosclerosis and the Potential to Reduce the Global Burden of Atherothrombotic Disease. *Circulation Research*, *118*(4), 535–546. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.307611>
- Hsu, W. H., Chen, T. H., Lee, B. H., Hsu, Y. W., & Pan, T. M. (2013). Monascin and ankaflavin act as natural AMPK activators with PPAR $\alpha$  agonist activity to down-regulate nonalcoholic steatohepatitis in high-fat diet-fed C57BL/6 mice. *Food and Chemical Toxicology : An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association*, *64*, 94–103. <https://doi.org/10.1016/J.FCT.2013.11.015>
- Hu, H., Chen, Y., Jing, L., Zhai, C., & Shen, L. (2021). The Link Between Ferroptosis and Cardiovascular Diseases: A Novel Target for Treatment. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, *8*. <https://doi.org/10.3389/FCVM.2021.710963>
- Hughes, S. A., Shewry, P. R., Gibson, G. R., McCleary, B. v., & Rastall, R. A. (2008). In vitro fermentation of oat and barley derived  $\beta$ -glucans by human faecal microbiota. *FEMS Microbiology Ecology*, *64*(3), 482–493. <https://doi.org/10.1111/J.1574-6941.2008.00478.X>
- Ide, T., Okamatsu, H., & Sugano, M. (1978). Regulation by dietary fats of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzyme A reductase in rat liver. *The Journal of Nutrition*, *108*(4), 601–612. <https://doi.org/10.1093/JN/108.4.601>
- Ikeda, I., Tanaka, K., Sugano, M., Vahouny, G. v., & Gallo, L. L. (1988). Inhibition of cholesterol absorption in rats by plant sterols. *Journal of Lipid Research*, *29*(12), 1573–1582. [https://doi.org/10.1016/s0022-2275\(20\)38403-0](https://doi.org/10.1016/s0022-2275(20)38403-0)

- Imanshahidi, M., & Hosseinzadeh, H. (2008). Pharmacological and therapeutic effects of *Berberis vulgaris* and its active constituent, berberine. *Phytotherapy Research : PTR*, 22(8), 999–1012. <https://doi.org/10.1002/PTR.2399>
- Instituto Nacional de Estatística. (2022). *CAUSAS DE MORTE-2020 (DADOS PROVISÓRIOS)*. [https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine\\_destaques&DESTAQUESdest\\_bo ui=540774816&DESTAQUESmodo=2](https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_destaques&DESTAQUESdest_bo ui=540774816&DESTAQUESmodo=2)
- Jacques, P. F., Rosenberg, I. H., Rogers, G., Selhub, J., Bowman, B. A., Gunter, E. W., Wright, J. D., & Johnson, C. L. (1999). Serum total homocysteine concentrations in adolescent and adult Americans: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 69(3), 482–489. <https://doi.org/10.1093/AJCN/69.3.482>
- Jameson, L., Fauci, A., Kasper, D., Longo, D., Hauser, S., & Loscalzo Joseph. (2022). *Harrison's Principles of Internal Medicine* (M. Hill, Ed.; 21st ed.).
- Johri, A. M., Héту, M. F., Heyland, D. K., Herr, J. E., Korol, J., Froese, S., Norman, P. A., Day, A. G., Matangi, M. F., Michos, E. D., LaHaye, S. A., Saunders, F. W., & Spence, J. D. (2022). Progression of atherosclerosis with carnitine supplementation: a randomized controlled trial in the metabolic syndrome. *Nutrition & Metabolism*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/S12986-022-00661-9>
- Jonsson, A. L., & Bäckhed, F. (2017). Role of gut microbiota in atherosclerosis. *Nature Reviews. Cardiology*, 14(2), 79–87. <https://doi.org/10.1038/NRCARDIO.2016.183>
- Kantola, T., Kivistö, K. T., & Neuvonen, P. J. (1998). Grapefruit juice greatly increases serum concentrations of lovastatin and lovastatin acid. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 63(4), 397–402. [https://doi.org/10.1016/S0009-9236\(98\)90034-0](https://doi.org/10.1016/S0009-9236(98)90034-0)
- Katzung, B. G., & Vanderah, T. W. (2022). *Farmacologia Básica e Clínica* (Mc Graw-Hill, Ed.; 15th ed.).
- Khera, A. (2012). Statins, Plasma Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Concentrations, and LDL Lowering. *Clinical Chemistry*, 58(1), 6–7. <https://doi.org/10.1373/CLINCHEM.2011.176800>
- Kimura, I., Ozawa, K., Inoue, D., Imamura, T., Kimura, K., Maeda, T., Terasawa, K., Kashihara, D., Hirano, K., Tani, T., Takahashi, T., Miyauchi, S., Shioi, G., Inoue, H., & Tsujimoto, G. (2013). The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43. *Nature Communications*, 4. <https://doi.org/10.1038/NCOMMS2852>
- Klingberg, S., Andersson, H., Mulligan, A., Bhaniani, A., Welch, A., Bingham, S., Khaw, K.-T., Andersson, S., & Ellegård, L. (2008). Food sources of plant sterols in the EPIC Norfolk population. *European Journal of Clinical Nutrition*, 62(6), 695–703. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602765>
- Koeth, R. A., Wang, Z., Levison, B. S., Buffa, J. A., Org, E., Sheehy, B. T., Britt, E. B., Fu, X., Wu, Y., Li, L., Smith, J. D., Didonato, J. A., Chen, J., Li, H., Wu, G. D., Lewis, J. D., Warriar, M., Brown, J. M., Krauss, R. M., ... Hazen, S. L. (2013). Intestinal microbiota metabolism of l-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nature Medicine* 2013 19:5, 19(5), 576–585. <https://doi.org/10.1038/nm.3145>

- Kofuji, K., Aoki, A., Tsubaki, K., Konishi, M., Isobe, T., & Murata, Y. (2012). Antioxidant Activity of  $\beta$ -Glucan. *ISRN Pharmaceutics*, 2012, 1–5. <https://doi.org/10.5402/2012/125864>
- Kong, W., Wei, J., Abidi, P., Lin, M., Inaba, S., Li, C., Wang, Y., Wang, Z., Si, S., Pan, H., Wang, S., Wu, J., Wang, Y., Li, Z., Liu, J., & Jiang, J. D. (2004). Berberine is a novel cholesterol-lowering drug working through a unique mechanism distinct from statins. *Nature Medicine*, 10(12), 1344–1351. <https://doi.org/10.1038/NM1135>
- Konlande, J. E., & Fisher, H. (1969). Evidence for a nonabsorptive antihypercholesterolemic action of phytosterols in the chicken. *The Journal of Nutrition*, 98(4), 435–442. <https://doi.org/10.1093/JN/98.4.435>
- Kroner, A., Greenhalgh, A. D., Zarruk, J. G., PassosdosSantos, R., Gaestel, M., & David, S. (2014). TNF and Increased Intracellular Iron Alter Macrophage Polarization to a Detrimental M1 Phenotype in the Injured Spinal Cord. *Neuron*, 83(5), 1098–1116. <https://doi.org/10.1016/J.NEURON.2014.07.027>
- Lan, J., Zhao, Y., Dong, F., Yan, Z., Zheng, W., Fan, J., & Sun, G. (2015). Meta-analysis of the effect and safety of berberine in the treatment of type 2 diabetes mellitus, hyperlipemia and hypertension. *Journal of Ethnopharmacology*, 161, 69–81. <https://doi.org/10.1016/J.JEP.2014.09.049>
- Lee, C. L., Wen, J. Y., Hsu, Y. W., & Pan, T. M. (2018). The blood lipid regulation of Monascus-produced monascin and ankaflavin via the suppression of low-density lipoprotein cholesterol assembly and stimulation of apolipoprotein A1 expression in the liver. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 51(1), 27–37. <https://doi.org/10.1016/J.JMII.2016.06.003>
- Lee, M. H., Lu, K., & Patel, S. B. (2001). Genetic basis of sitosterolemia. *Current Opinion in Lipidology*, 12(2), 141. <https://doi.org/10.1097/00041433-200104000-00007>
- Lee, S. D., Gershkovich, P., Darlington, J. W., & Wasan, K. M. (2012). Inhibition of cholesterol absorption: Targeting the intestine. In *Pharmaceutical Research* (Vol. 29, Issue 12, pp. 3235–3250). <https://doi.org/10.1007/s11095-012-0858-6>
- Lee, S., Lim, H. J., Park, J. H., Lee, K. S., Jang, Y., & Park, H. Y. (2007). Berberine-induced LDLR up-regulation involves JNK pathway. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 362(4), 853–857. <https://doi.org/10.1016/J.BBRC.2007.08.060>
- Levin, E. G., Miles, L. A., Fless, G. M., Scanu, A. M., Baynham, P., Curtiss, L. K., & Plow, E. F. (1994). Lipoproteins inhibit the secretion of tissue plasminogen activator from human endothelial cells. *Arteriosclerosis and Thrombosis : A Journal of Vascular Biology*, 14(3), 438–442. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.14.3.438>
- Li, C., Ding, Y., Si, Q., Li, K., & Xu, K. (2020). Multiple functions of policosanol in elderly patients with dyslipidemia. *The Journal of International Medical Research*, 48(7). <https://doi.org/10.1177/0300060520936082>
- Li, S., Fu, H., Wang, Y., Wang, L., Jia, B., & Bian, Y. (2020). Curcumin inhibits CT26 cells metastasis by decreasing heparanase expression. *Journal of Leukocyte Biology*, 108(6), 1727–1733. <https://doi.org/10.1002/JLB.1MA0620-357R>

- Li, X., Su, C., Jiang, Z., Yang, Y., Zhang, Y., Yang, M., Zhang, X., Du, Y., Zhang, J., Wang, L., Jiang, J., & Hong, B. (2021). Berberine attenuates choline-induced atherosclerosis by inhibiting trimethylamine and trimethylamine-N-oxide production via manipulating the gut microbiome. *NPJ Biofilms and Microbiomes*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/S41522-021-00205-8>
- Li, X. Y., Zhao, Z. X., Huang, M., Feng, R., He, C. Y., Ma, C., Luo, S. H., Fu, J., Wen, B. Y., Ren, L., Shou, J. W., Guo, F., Chen, Y., Gao, X., Wang, Y., & Jiang, J. D. (2015). Effect of Berberine on promoting the excretion of cholesterol in high-fat diet-induced hyperlipidemic hamsters. *Journal of Translational Medicine*, 13(1), 278. <https://doi.org/10.1186/S12967-015-0629-3>
- Li, Y. G., Zhang, F., Wang, Z. T., & Hu, Z. B. (2004). Identification and chemical profiling of monacolins in red yeast rice using high-performance liquid chromatography with photodiode array detector and mass spectrometry. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 35(5), 1101–1112. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2004.04.004>
- Lia, Å., Hallmans, G., Sandberg, A. S., Sundberg, B., Åman, P., & Andersson, H. (1995). Oat beta-glucan increases bile acid excretion and a fiber-rich barley fraction increases cholesterol excretion in ileostomy subjects. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 62(6), 1245–1251. <https://doi.org/10.1093/AJCN/62.6.1245>
- Liao, J. K., & Laufs, U. (2005). PLEIOTROPIC EFFECTS OF STATINS. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol*, 45, 89–118. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.45.120403.095748>
- Libby, P. (2002). *insight review articles 868*. [www.nature.com/nature](http://www.nature.com/nature)
- Liu, C. S., Zheng, Y. R., Zhang, Y. F., & Long, X. Y. (2016). Research progress on berberine with a special focus on its oral bioavailability. *Fitoterapia*, 109, 274–282. <https://doi.org/10.1016/J.FITOTE.2016.02.001>
- Loizou, S., Lekakis, I., Chrousos, G. P., & Moutsatsou, P. (n.d.). *b-Sitosterol exhibits anti-inflammatory activity in human aortic endothelial cells*. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200900012>
- Lu, Z., Kou, W., Du, B., Wu, Y., Zhao, S., Brusco, O. A., Morgan, J. M., & Capuzzi, D. M. (2008). Effect of Xuezhikang, an extract from red yeast Chinese rice, on coronary events in a Chinese population with previous myocardial infarction. *The American Journal of Cardiology*, 101(12), 1689–1693. <https://doi.org/10.1016/J.AMJCARD.2008.02.056>
- Lu, Z., Li, Y., Jin, J., Zhang, X., Lopes-Virella, M. F., & Huang, Y. (2012). Toll-like receptor 4 activation in microvascular endothelial cells triggers a robust inflammatory response and cross talk with mononuclear cells via interleukin-6. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 32(7), 1696–1706. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.112.251181>
- Ma, J., Li, Y., Ye, Q., Li, J., Hua, Y., Ju, D., Zhang, D., Cooper, R., & Chang, M. (2000). Constituents of red yeast rice, a traditional Chinese food and medicine. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 48(11), 5220–5225. <https://doi.org/10.1021/JF000338C>
- Ma, J., Zhang, H., Chen, Y., Liu, X., Tian, J., & Shen, W. (2022). The Role of Macrophage Iron Overload and Ferroptosis in Atherosclerosis. *Biomolecules*, 12(11). <https://doi.org/10.3390/BIOM12111702>

- Mach, F., Baigent, C., Catapano, A. L., Koskina, K. C., Casula, M., Badimon, L., Chapman, M. J., De Backer, G. G., Delgado, V., Ference, B. A., Graham, I. M., Halliday, A., Landmesser, U., Mihaylova, B., Pedersen, T. R., Riccardi, G., Richter, D. J., Sabatine, M. S., Taskinen, M. R., ... Patel, R. S. (2019). 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*, *290*, 140–205. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014>
- MacKay, D. S., & Jones, P. J. H. (2011). Phytosterols in human nutrition: Type, formulation, delivery, and physiological function. In *European Journal of Lipid Science and Technology* (Vol. 113, Issue 12, pp. 1427–1432). <https://doi.org/10.1002/ejlt.201100100>
- Mancini, G. B. J., Baker, S., Bergeron, J., Fitchett, D., Frohlich, J., Genest, J., Gupta, M., Hegele, R. A., Ng, D., Pearson, G. J., Pope, J., & Tashakkor, A. Y. (2016). Diagnosis, Prevention, and Management of Statin Adverse Effects and Intolerance: Canadian Consensus Working Group Update (2016). *Canadian Journal of Cardiology*, *32*(7), S35–S65. <https://doi.org/10.1016/J.CJCA.2016.01.003>
- Mannarino, M. R., Ministrini, S., & Pirro, M. (2014). Nutraceuticals for the treatment of hypercholesterolemia. *European Journal of Internal Medicine*, *25*(7), 592–599. <https://doi.org/10.1016/J.EJIM.2014.06.008>
- McCormick, S. P. A. (2004). Lipoprotein(a): Biology and Clinical Importance. *The Clinical Biochemist Reviews*, *25*(1), 69. [/pmc/articles/PMC1853362/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15853362/)
- McCully, K. S. (2015). Homocysteine and the pathogenesis of atherosclerosis. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, *8*(2), 211–219. <https://doi.org/10.1586/17512433.2015.1010516>
- Meijer, K., de Vos, P., & Priebe, M. G. (2010). Butyrate and other short-chain fatty acids as modulators of immunity: what relevance for health? *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, *13*(6), 715–721. <https://doi.org/10.1097/MCO.0B013E328333EEBE5>
- Menéndez, R., Amor, A. M., Rodeiro, I., González, R. M., González, P. C., Alfonso, J. L., & Más, R. (2001). Policosanol modulates HMG-CoA reductase activity in cultured fibroblasts. *Archives of Medical Research*, *32*(1), 8–12. [https://doi.org/10.1016/S0188-4409\(00\)00265-4](https://doi.org/10.1016/S0188-4409(00)00265-4)
- Menéndez, R., Fraga, V., Amor, A. M., González, R. M., & Más, R. (1999). Oral administration of policosanol inhibits in vitro copper ion-induced rat lipoprotein peroxidation. *Physiology & Behavior*, *67*(1), 1–7. [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(99\)00004-9](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(99)00004-9)
- Menéndez, R., Más, R., Amor, A. M., González, R. M., Fernández, J. C., Rodeiro, I., Zayas, M., & Jiménez, S. (2000). Effects of policosanol treatment on the susceptibility of low density lipoprotein (LDL) isolated from healthy volunteers to oxidative modification in vitro. *British Journal of Clinical Pharmacology*, *50*(3), 255. <https://doi.org/10.1046/J.1365-2125.2000.00250.X>
- Meng, S., Wang, L. S., Huang, Z. Q., Zhou, Q., Sun, Y. G., Cao, J. T., Li, Y. G., & Wang, C. Q. (2012). Berberine ameliorates inflammation in patients with acute coronary syndrome following percutaneous coronary intervention. *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology*, *39*(5), 406–411. <https://doi.org/10.1111/J.1440-1681.2012.05670.X>
- Mente, A., de Koning, L., Shannon, H. S., & Anand, S. S. (2009). A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease.

*Archives of Internal Medicine*, 169(7), 659–669.  
<https://doi.org/10.1001/ARCHINTERNMED.2009.38>

- Mihaylova, B., Emberson, J., Blackwell, L., Keech, A., Simes, J., Barnes, E. H., Voysey, M., Gray, A., Collins, R., Baigent, C., de Lemos, J., Braunwald, E., Blazing, M., Murphy, S., Downs, J. R., Gotto, A., Clearfield, M., Holdaas, H., Gordon, D., ... Sourjina, T. (2012). The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet (London, England)*, 380(9841), 581–590. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60367-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60367-5)
- Montinari, M. R., Minelli, S., & de Caterina, R. (2019). The first 3500 years of aspirin history from its roots – A concise summary. *Vascular Pharmacology*, 113, 1–8. <https://doi.org/10.1016/J.VPH.2018.10.008>
- Motoshima, H., Goldstein, B. J., Igata, M., & Araki, E. (2006). AMPK and cell proliferation – AMPK as a therapeutic target for atherosclerosis and cancer. *The Journal of Physiology*, 574(Pt 1), 63. <https://doi.org/10.1113/JPHYSIOL.2006.108324>
- Muckenthaler, M. U., Rivella, S., Hentze, M. W., & Galy, B. (2017). A Red Carpet for Iron Metabolism. *Cell*, 168(3), 344–361. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2016.12.034>
- Muntean, D. M., Thompson, P. D., Catapano, A. L., Stasiolek, M., Fabis, J., Muntner, P., Serban, M. C., & Banach, M. (2017). Statin-associated myopathy and the quest for biomarkers: can we effectively predict statin-associated muscle symptoms? *Drug Discovery Today*, 22(1), 85–96. <https://doi.org/10.1016/J.DRUDIS.2016.09.001>
- Nakashima, A., Yamada, K., Iwata, O., Sugimoto, R., Atsuji, K., Ogawa, T., Ishibashi-Ohgo, N., & Suzuki, K. (2018). b-Glucan in Foods and Its Physiological Functions. In *J Nutr Sci Vitaminol* (Vol. 64).
- Nguyen, T. K., Paone, S., Chan, E., Poon, I. K. H., Baxter, A. A., Thomas, S. R., & Hulett, M. D. (2022). Heparanase: A Novel Therapeutic Target for the Treatment of Atherosclerosis. *Cells*, 11(20). <https://doi.org/10.3390/CELLS11203198>
- Nissen, S. E. (2005). Halting the progression of atherosclerosis with intensive lipid lowering: results from the Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) trial. *The American Journal of Medicine*, 118 Suppl 12A(12 SUPPL.), 22–27. <https://doi.org/10.1016/J.AMJMED.2005.09.020>
- Nissen, S. E., Nicholls, S. J., Sipahi, I., Libby, P., Raichlen, J. S., Ballantyne, C. M., Davignon, J., Erbel, R., Fruchart, J. C., Tardif, J. C., Schoenhagen, P., Crowe, T., Cain, V., Wolski, K., Goormastic, M., & Tuzcu, E. M. (2006). Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA*, 295(13), 1556–1565. <https://doi.org/10.1001/JAMA.295.13.JPC60002>
- Noa, M., De La Rosa, M. C., & Mas, R. (1996). Effect of policosanol on foam-cell formation in carrageenan-induced granulomas in rats. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 48(3), 306–309. <https://doi.org/10.1111/J.2042-7158.1996.TB05922.X>
- Noa, M., & Mas, R. (2005). Protective effect of policosanol on atherosclerotic plaque on aortas in monkeys. *Archives of Medical Research*, 36(5), 441–447. <https://doi.org/10.1016/J.ARCMED.2005.03.039>

- Noa, M., Más, R., & Mesa, R. (1997). Effect of policosanol on circulating endothelial cells in experimental models in Sprague-Dawley rats and in rabbits. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*, *49*(10), 999–1002. <https://doi.org/10.1111/J.2042-7158.1997.TB06031.X>
- Noakes, M., Clifton, P., Ntanos, F., Shrapnel, W., Record, I., & McLnerney, J. (2002). An increase in dietary carotenoids when consuming plant sterols or stanols is effective in maintaining plasma carotenoid concentrations. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *75*(1), 79–86. <https://doi.org/10.1093/AJCN/75.1.79>
- Nutraceuticals Market Size & Share Report, 2021-2030*. (n.d.). Retrieved February 25, 2023, from <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/nutraceuticals-market>
- Oliaro-Bosso, S., Calcio Gaudino, E., Mantegna, S., Giraudo, E., Meda, C., Viola, F., & Cravotto, G. (2009). Regulation of HMGCoA reductase activity by policosanol and octacosadienol, a new synthetic analogue of octacosanol. *Lipids*, *44*(10), 907–916. <https://doi.org/10.1007/S11745-009-3338-Y/FIGURES/4>
- P. Ferroni, F. Santilli, F. Guadagni, S. Basili, & G. Davì. (2007). Contribution of Platelet-Derived CD40 Ligand to Inflammation, Thrombosis and Neoangiogenesis. *Current Medicinal Chemistry*, *14*(20), 2170–2180. <https://doi.org/10.2174/092986707781389664>
- Padro, T., Vilahur, G., Sánchez-Hernández, J., Hernández, M., Antonijoan, R. M., Perez, A., & Badimon, L. (2015). Lipidomic changes of LDL in overweight and moderately hypercholesterolemic subjects taking phytosterol- and omega-3-supplemented milk. *Journal of Lipid Research*, *56*(5), 1043–1056. <https://doi.org/10.1194/jlr.P052217>
- Patel, M. D., & Thompson, P. D. (2006). Phytosterols and vascular disease. *Atherosclerosis*, *186*(1), 12–19. <https://doi.org/10.1016/J.ATHEROSCLEROSIS.2005.10.026>
- Pereira Da Silva, A., Costa, M. D. C., Aguiar, L., Matos, A., Gil, Â., Gorjão-Clara, J., Polónia, J., & Bicho, M. (2020). Impact on Longevity of Genetic Cardiovascular Risk and Lifestyle including Red Meat Consumption. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, *2020*. <https://doi.org/10.1155/2020/1305413>
- Peterson, D. W., Nichols, C. W., Shneour, E. A., Gaffey, H., Robbins, R., & Peek, N. (1952). Some Relationships among Dietary Sterols, Plasma and Liver Cholesterol Levels, and Atherosclerosis in Chicks One Figure. *The Journal of Nutrition*, *47*(1), 57–65. <https://doi.org/10.1093/JN/47.1.57>
- Piepoli, M. F., Hoes, A. W., Agewall, S., Albus, C., Brotons, C., Catapano, A. L., Cooney, M. T., Corra, U., Cosyns, B., Deaton, C., Graham, I., Hall, M. S., Richard Hobbs, F. D., Løchen, M. L., Lollgen, H., Marques-Vidal, P., Perk, J., Prescott, E., Redon, J., ... Zamorano, J. L. (2016). 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Journal of Preventive Cardiology*, *23*(11), NP1–NP96. <https://doi.org/10.1177/2047487316653709>
- Pigeon, C., Ilyin, G., Courselaud, B., Leroyer, P., Turlin, B., Brissot, P., & Loréal, O. (2001). A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial

- peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. *The Journal of Biological Chemistry*, 276(11), 7811–7819. <https://doi.org/10.1074/JBC.M008923200>
- Pillarsetti, S., Paka, L., Obunike, J. C., Berglund, L., & Goldberg, I. J. (1997). Subendothelial retention of lipoprotein (a). Evidence that reduced heparan sulfate promotes lipoprotein binding to subendothelial matrix. *The Journal of Clinical Investigation*, 100(4), 867–874. <https://doi.org/10.1172/JCI119602>
- Pinedo, S., Vissers, M. N., von Bergmann, K., Elharchaoui, K., Lütjohann, D., Luben, R., Wareham, N. J., Kastelein, J. J. P., Khaw, K. T., & Boekholdt, S. M. (2007). Plasma levels of plant sterols and the risk of coronary artery disease: The prospective EPIC-Norfolk Population Study. *Journal of Lipid Research*, 48(1), 139–144. <https://doi.org/10.1194/JLR.M600371-JLR200>
- Pirillo, A., & Catapano, A. L. (2015). Berberine, a plant alkaloid with lipid- and glucose-lowering properties: From in vitro evidence to clinical studies. *Atherosclerosis*, 243(2), 449–461. <https://doi.org/10.1016/J.ATHEROSCLEROSIS.2015.09.032>
- Pirro, M., Vetrani, C., Bianchi, C., Mannarino, M. R., Bernini, F., & Rivellese, A. A. (2017). Joint position statement on “Nutraceuticals for the treatment of hypercholesterolemia” of the Italian Society of Diabetology (SID) and of the Italian Society for the Study of Arteriosclerosis (SISA). *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases : NMCD*, 27(1), 2–17. <https://doi.org/10.1016/J.NUMECD.2016.11.122>
- Poian, A. T., & Castanho, M. A. R. B. (2022). *Integrative Human Biochemistry. A Textbook For Medical Biochemistry* (2nd ed.). Springer Nature.
- Prasad, G. V. R., Wong, T., Meliton, G., & Bhaloo, S. (2002). Rhabdomyolysis due to red yeast rice (*Monascus purpureus*) in a renal transplant recipient. *Transplantation*, 74(8), 1200–1201. <https://doi.org/10.1097/00007890-200210270-00028>
- Rebello, C. J., O’Neil, C. E., & Greenway, F. L. (2016). Dietary fiber and satiety: the effects of oats on satiety. *Nutrition Reviews*, 74(2), 131–147. <https://doi.org/10.1093/NUTRIT/NUV063>
- REGULAMENTO (UE) 2022/860 DA COMISSÃO de 1 de junho de 2022 que altera o anexo III do Regulamento (CE) n° 1925/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho no que diz respeito às monacolinhas de arroz vermelho fermentado, Jornal Oficial da União Europeia (2022). <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32022R0860&from=PT>
- REGULAMENTO (UE) N° 1169/2011 DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO, (2011). <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:304:0018:0063:PT:PDF>
- Reiner, Ž., Tedeschi-Reiner, E., & Romić, Ž. (2005). Effects of rice policosanol on serum lipoproteins, homocysteine, fibrinogen and C-reactive protein in hypercholesterolaemic patients. *Clinical Drug Investigation*, 25(11), 701–707. <https://doi.org/10.2165/00044011-200525110-00003>
- Reyna-Villasmil, N., Bermúdez-Pirela, V., Mengual-Moreno, E., Arias, N., Cano-Ponce, C., Leal-Gonzalez, E., Souki, A., Inglett, G. E., Israili, Z. H., Hernández-Hernández, R., Valasco, M., & Arraiz, N. (2007). Oat-derived  $\beta$ -glucan significantly improves HDLC and diminishes LDLC

- and non-HDL cholesterol in overweight individuals with mild hypercholesterolemia. *American Journal of Therapeutics*, 14(2), 203–212.  
<https://doi.org/10.1097/01.pap.0000249917.96509.e7>
- Ross, R. (1999). *Atherosclerosis-An Inflammatory Disease* (Vol. 340).
- Rozner, S., & Garti, N. (2006). The activity and absorption relationship of cholesterol and phytosterols. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 282–283, 435–456. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2005.12.032>
- Rubis, B., Paszel, A., Kaczmarek, M., Rudzinska, M., Jelen, H., & Rybczynska, M. (2008). Beneficial or harmful influence of phytosterols on human cells? *The British Journal of Nutrition*, 100(6), 1183–1191. <https://doi.org/10.1017/S0007114508981423>
- Ruderman, N., & Prentki, M. (2004). AMP kinase and malonyl-CoA: targets for therapy of the metabolic syndrome. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 3(4), 340–351.  
<https://doi.org/10.1038/NRD1344>
- Rui, R., Yang, H., Liu, Y., Zhou, Y., Xu, X., Li, C., & Liu, S. (2021). Effects of Berberine on Atherosclerosis. *Frontiers in Pharmacology*, 12.  
<https://doi.org/10.3389/FPHAR.2021.764175>
- Ruuth, M., Äikäs, L., Tigistu-Sahle, F., Käkelä, R., Lindholm, H., Simonen, P., Kovanen, P. T., Gylling, H., & Öörni, K. (2020). Plant Stanol Esters Reduce LDL (Low-Density Lipoprotein) Aggregation by Altering LDL Surface Lipids: The BLOOD FLOW Randomized Intervention Study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2310–2321.  
<https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.314329>
- Salavert, A., Zazzo, A., Martin, L., Antolín, F., Gauthier, C., Thil, F., Tombret, O., Bouby, L., Manen, C., Mineo, M., Mueller-Bieniek, A., Piqué, R., Rottoli, M., Rovira, N., Toulemonde, F., & Vostrovská, I. (2020). *Direct dating reveals the early history of opium poppy in western Europe*. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-76924-3>
- Schrijvers, D. M., de Meyer, G. R. Y., Herman, A. G., & Martinet, W. (2007). Phagocytosis in atherosclerosis: Molecular mechanisms and implications for plaque progression and stability. In *Cardiovascular Research* (Vol. 73, Issue 3, pp. 470–480).  
<https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2006.09.005>
- Scott, J. (2004). Pathophysiology and biochemistry of cardiovascular disease. In *Current Opinion in Genetics and Development* (Vol. 14, Issue 3, pp. 271–279).  
<https://doi.org/10.1016/j.gde.2004.04.012>
- Seldin, M. M., Meng, Y., Qi, H., Zhu, W. F., Wang, Z., Hazen, S. L., Lusis, A. J., & Shih, D. M. (2016). Trimethylamine N-Oxide Promotes Vascular Inflammation Through Signaling of Mitogen-Activated Protein Kinase and Nuclear Factor- $\kappa$ B. *Journal of the American Heart Association*, 5(2). <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002767>
- Selhub, J., Jacques, P. F., Rush, D., Rosenberg, I. H., & Wilson, P. W. F. (1993). Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA*, 270(22), 2693–2698. <https://doi.org/10.1001/JAMA.1993.03510220049033>
- Shan, C. Y., Yang, J. H., Kong, Y., Wang, X. Y., Zheng, M. Y., Xu, Y. G., Wang, Y., Ren, H. Z., Chang, B. C., & Chen, L. M. (2013). Alteration of the intestinal barrier and GLP2 secretion in

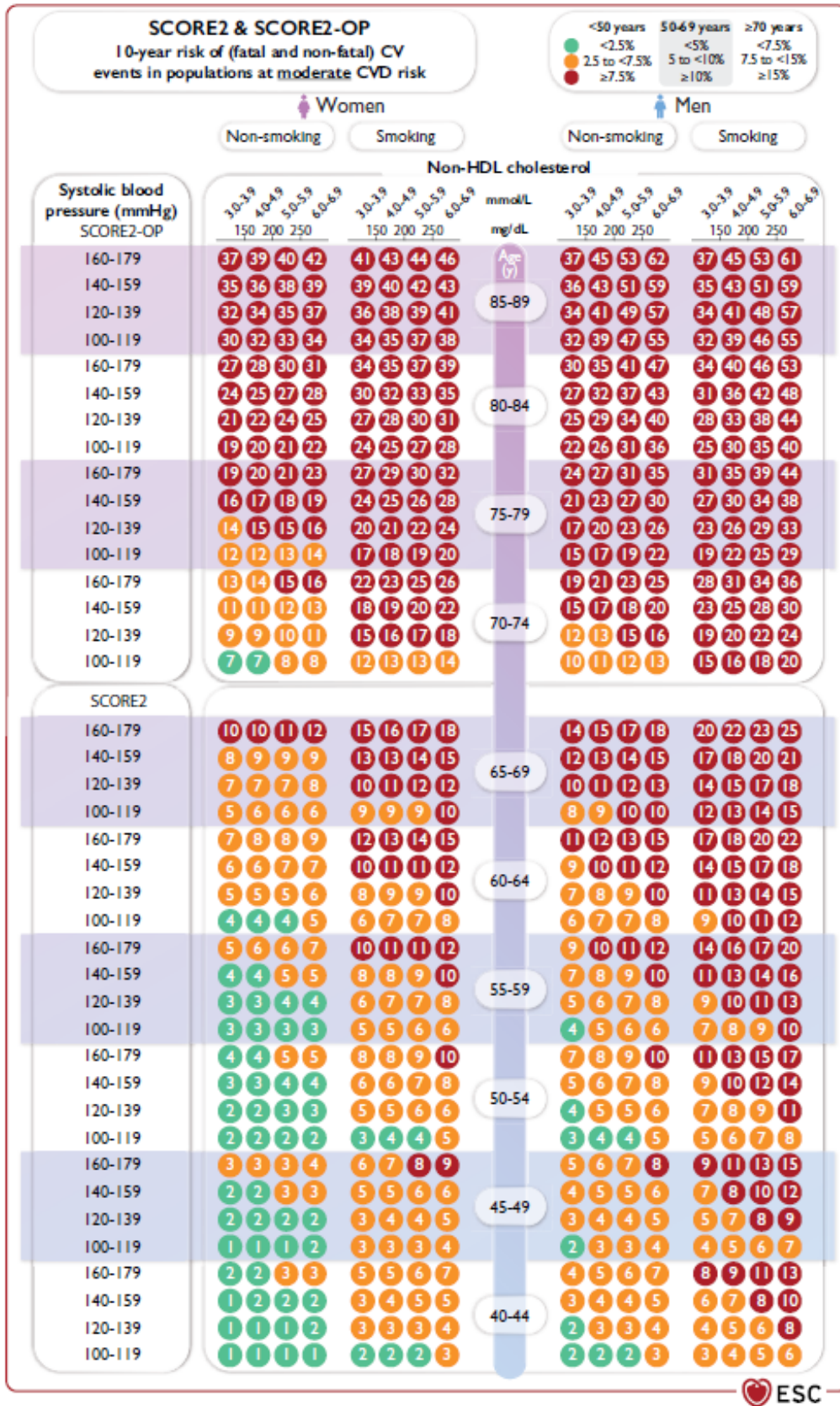
- Berberine-treated type 2 diabetic rats. *The Journal of Endocrinology*, 218(3), 255–262. <https://doi.org/10.1530/JOE-13-0184>
- Shapiro, M. D., & Fazio, S. (2017). PCSK9 and Atherosclerosis - Lipids and Beyond. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 24(5), 462. <https://doi.org/10.5551/JAT.RV17003>
- Silbernagel, G., Genser, B., Nestel, P., & März, W. (2013). Plant sterols and atherosclerosis. *Current Opinion in Lipidology*, 24(1), 12–17. <https://doi.org/10.1097/MOL.0B013E32835B6271>
- Sima, P., Vannucci, L., & Vetvicka, V. (2018).  $\beta$ -glucans and cholesterol (Review). *International Journal of Molecular Medicine*, 41(4), 1799. <https://doi.org/10.3892/IJMM.2018.3411>
- Singh, D. K., Li, L., & Porter, T. D. (2006). Policosanol Inhibits Cholesterol Synthesis in Hepatoma Cells by Activation of AMP-Kinase. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 318(3), 1020–1026. <https://doi.org/10.1124/JPET.106.107144>
- Singh, N. D., Sharma, A. K., Dwivedi, P., Patil, R. D., & Kumar, M. (2008). Experimentally induced citrinin and endosulfan toxicity in pregnant Wistar rats: histopathological alterations in liver and kidneys of fetuses. *Journal of Applied Toxicology : JAT*, 28(7), 901–907. <https://doi.org/10.1002/JAT.1354>
- Sofi, S., Singh, J., & Rafiq, S. (2017). *EC NUTRITION Mini Review  $\beta$ -Glucan and Functionality: A Review*.
- Taha, D. A., Wasan, E. K., Wasan, K. M., & Gershkovich, P. (2015). Lipid-lowering Activity of Natural and Semi-Synthetic Sterols and Stanols. In *J Pharm Pharm Sci (www.cspsCanada.org)* (Vol. 18, Issue 4). [www.cspsCanada.org](http://www.cspsCanada.org)
- Tomoyori, H., Kawata, Y., Higuchi, T., Ichi, I., Sato, H., Sato, M., Ikeda, I., & Imaizumi, K. (2004). Phytosterol Oxidation Products Are Absorbed in the Intestinal Lymphatics in Rats but Do Not Accelerate Atherosclerosis in Apolipoprotein E-Deficient Mice. *The Journal of Nutrition*, 134(7), 1690–1696. <https://doi.org/10.1093/JN/134.7.1690>
- Tong, L. T., Zhong, K., Liu, L., Zhou, X., Qiu, J., & Zhou, S. (2015). Effects of dietary hull-less barley  $\beta$ -glucan on the cholesterol metabolism of hypercholesterolemic hamsters. *Food Chemistry*, 169, 344–349. <https://doi.org/10.1016/J.FOODCHEM.2014.07.157>
- Tsoni, S. V., & Brown, G. D. (2008). beta-Glucans and dectin-1. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1143, 45–60. <https://doi.org/10.1196/ANNALS.1443.019>
- Vanstone, C. A., Raeini-Sarjaz, M., & Jones, P. J. H. (2001). Injected phytosterols/stanols suppress plasma cholesterol levels in hamsters. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 12(10), 565–574. [https://doi.org/10.1016/S0955-2863\(01\)00175-9](https://doi.org/10.1016/S0955-2863(01)00175-9)
- Vanstone, C. A., Raeini-Sarjaz, M., Parsons, W. E., & Jones, P. J. H. (2002). Unesterified plant sterols and stanols lower LDL-cholesterol concentrations equivalently in hypercholesterolemic persons. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 76(6), 1272–1278. <https://doi.org/10.1093/AJCN/76.6.1272>
- Varady, K. A., Wang, Y., & Jones, P. J. H. (2003). Role of policosanols in the prevention and treatment of cardiovascular disease. *Nutrition Reviews*, 61(11), 376–383. <https://doi.org/10.1301/NR.2003.NOV.376-383>

- Viola, F., Oliaro, S., Binello, A., & Cravotto, G. (2008). Policosanol: updating and perspectives. *Mediterranean Journal of Nutrition and Metabolism* 2008 1:2, 1(2), 77–83. <https://doi.org/10.1007/S12349-008-0019-Y>
- Visseren, F. L. J., Mach, F., Smulders, Y. M., Carballo, D., Koskinas, K. C., Bäck, M., Benetos, A., Biffi, A., Boavida, J. M., Capodanno, D., Cosyns, B., Crawford, C., Davos, C. H., Desormais, I., Di Angelantonio, E., Franco, O. H., Halvorsen, S., Hobbs, F. D. R., Hollander, M., ... Williams, B. (2021). 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*, 42(34), 3227–3337. <https://doi.org/10.1093/EURHEARTJ/EHAB484>
- Wang, L., Deng, L., Lin, N., Shi, Y., Chen, J., Zhou, Y., Chen, D., Liu, S., & Li, C. (2020). Berberine inhibits proliferation and apoptosis of vascular smooth muscle cells induced by mechanical stretch via the PDI/ERS and MAPK pathways. *Life Sciences*, 259. <https://doi.org/10.1016/J.LFS.2020.118253>
- Wang, R. W., Kari, P. H., Lu, A. Y. H., Thomas, P. E., Guengerich, F. P., & Vyas, K. P. (1991). Biotransformation of lovastatin. IV. Identification of cytochrome P450 3A proteins as the major enzymes responsible for the oxidative metabolism of lovastatin in rat and human liver microsomes. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 290(2), 355–361. [https://doi.org/10.1016/0003-9861\(91\)90551-S](https://doi.org/10.1016/0003-9861(91)90551-S)
- Wang, S., Zhou, H., Feng, T., Wu, R., Sun, X., Guan, N., Qu, L., Gao, Z., Yan, J., Xu, N., Zhao, J., & Qi, C. (2014).  $\beta$ -Glucan attenuates inflammatory responses in oxidized LDL-induced THP-1 cells via the p38 MAPK pathway. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 24(3), 248–255. <https://doi.org/10.1016/J.NUMECD.2013.09.019>
- Ward, N. C., Watts, G. F., & Eckel, R. H. (2019). Statin Toxicity: Mechanistic Insights and Clinical Implications. In *Circulation Research* (Vol. 124, Issue 2, pp. 328–350). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.312782>
- Whitehead, A., Beck, E. J., Tosh, S., & Wolever, T. M. S. (2014). Cholesterol-lowering effects of oat  $\beta$ -glucan: a meta-analysis of randomized controlled trials. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 100(6), 1413–1421. <https://doi.org/10.3945/AJCN.114.086108>
- WHO. (2021, June 11). *Cardiovascular diseases (CVDs)*. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
- Wong, N. D., Amsterdam, E. A., Ballantyne, C., Khera, A., Nasir, K., & Toth, P. P. (2020). Spotlight from the American Society for Preventive Cardiology on Key Features of the 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guidelines on the Management of Blood Cholesterol. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 20(1), 1–9. <https://doi.org/10.1007/S40256-019-00358-0/TABLES/2>
- Wu, H., Esteve, E., Tremaroli, V., Khan, M. T., Caesar, R., Mannerås-Holm, L., Ståhlman, M., Olsson, L. M., Serino, M., Planas-Fèlix, M., Xifra, G., Mercader, J. M., Torrents, D., Burcelin, R., Ricart, W., Perkins, R., Fernández-Real, J. M., & Bäckhed, F. (2017). Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naïve type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug. *Nature Medicine*, 23(7), 850–858. <https://doi.org/10.1038/NM.4345>

- Wu, M., Yang, S., Wang, S., Cao, Y., Zhao, R., Li, X., Xing, Y., & Liu, L. (2020). Effect of Berberine on Atherosclerosis and Gut Microbiota Modulation and Their Correlation in High-Fat Diet-Fed ApoE<sup>-/-</sup> Mice. *Frontiers in Pharmacology*, *11*.  
<https://doi.org/10.3389/FPHAR.2020.00223>
- Wu, M., Zhang, W. gao, & Liu, L. tao. (2017). Red yeast rice prevents atherosclerosis through regulating inflammatory signaling pathways. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, *23*(9), 689–695. <https://doi.org/10.1007/S11655-017-2416-X>
- Wunderer, F., Traeger, L., Sigurslid, H. H., Meybohm, P., Bloch, D. B., & Malhotra, R. (2020). The role of hepcidin and iron homeostasis in atherosclerosis. *Pharmacological Research*, *153*. <https://doi.org/10.1016/J.PHRS.2020.104664>
- Xia, X. D., Peng, Z. S., Gu, H. M., Wang, M., Wang, G. Q., & Zhang, D. W. (2021). Regulation of PCSK9 Expression and Function: Mechanisms and Therapeutic Implications. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, *8*, 764038. <https://doi.org/10.3389/FCVM.2021.764038>
- Xie, X., Wang, Y., Zhang, S., Zhang, G., Xu, Y., Bi, H., Daugherty, A., & Wang, J. an. (2012). Chinese red yeast rice attenuates the development of angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm and atherosclerosis. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, *23*(6), 549–556. <https://doi.org/10.1016/J.JNUTBIO.2011.02.011>
- Younes, M., Aggett, P., Aguilar, F., Crebelli, R., Dusemund, B., Filipič, M., Frutos, M. J., Galtier, P., Gott, D., Gundert-Remy, U., Kuhnle, G. G., Lambré, C., Leblanc, J. C., Lillegaard, I. T., Moldeus, P., Mortensen, A., Oskarsson, A., Stankovic, I., Waalkens-Berendsen, I., ... Wright, M. (2018). Scientific opinion on the safety of monacolins in red yeast rice. *EFSA Journal*, *16*(8). <https://doi.org/10.2903/J.EFSA.2018.5368>
- Zaid, A., Roubtsova, A., Essalmani, R., Marcinkiewicz, J., Chamberland, A., Hamelin, J., Tremblay, M., Jacques, H., Jin, W., Davignon, J., Seidah, N. G., & Prat, A. (2008). Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): hepatocyte-specific low-density lipoprotein receptor degradation and critical role in mouse liver regeneration. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, *48*(2), 646–654. <https://doi.org/10.1002/HEP.22354>
- Zarei, A., Changizi-Ashtiyani, S., Taheri, S., & Ramezani, M. (2015). A quick overview on some aspects of endocrinological and therapeutic effects of *Berberis vulgaris* L. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, *5*(6), 485. [/pmc/articles/PMC4678494/](https://doi.org/10.2903/J.EFSA.2018.5368)
- Zhang, D. W., Lagace, T. A., Garuti, R., Zhao, Z., McDonald, M., Horton, J. D., Cohen, J. C., & Hobbs, H. H. (2007). Binding of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 to epidermal growth factor-like repeat A of low density lipoprotein receptor decreases receptor recycling and increases degradation. *The Journal of Biological Chemistry*, *282*(25), 18602–18612. <https://doi.org/10.1074/JBC.M702027200>
- Zhang, G., Lin, X., Shao, Y., Su, C., Tao, J., & Liu, X. (2020). Berberine reduces endothelial injury and arterial stiffness in spontaneously hypertensive rats. *Clinical and Experimental Hypertension (New York, N.Y. : 1993)*, *42*(3), 257–265.  
<https://doi.org/10.1080/10641963.2019.1632339>
- Zhu, W., Gregory, J. C., Org, E., Buffa, J. A., Gupta, N., Wang, Z., Li, L., Fu, X., Wu, Y., Mehrabian, M., Sartor, R. B., McIntyre, T. M., Silverstein, R. L., Tang, W. H. W., Didonato, J. A., Brown, J. M., Lusic, A. J., & Hazen, S. L. (2016). Gut Microbial Metabolite TMAO Enhances Platelet

Hyperreactivity and Thrombosis Risk. *Cell*, 165(1), 111–124.  
<https://doi.org/10.1016/J.CELL.2016.02.011>

ANEXO 1



**TABELA 1**

Substância	Mecanismo hipolipemiante	Outros mecanismos anti-aterogénico	Efeitos secundários	Indicações
<p><b>Fitoesteróis</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diminuição da solubilização do colesterol nas micelas mistas com consequente menor absorção</li> <li>- Promovem efluxo de colesterol de volta ao lúmen intestinal através dos transportadores ABCG5 e ABCG8</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Supressão da agregação plaquetária e estimulação da produção de prostaciclina</li> <li>- Diminuição da suscetibilidade para a oxidação</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dúvidas quanto ao potencial oxidativo dos fitoesteróis</li> <li>- Diminuição da absorção de antioxidantes e vitaminas lipossolúveis (vit. A, D e E)</li> <li>- CI em indivíduos com sitosterolemia</li> <li>- CI na gravidez e amamentação</li> </ul>	<p><b>(1)</b> Pacientes com hiperCol com risco CV baixo ou intermédio sem indicação para fármacos;</p> <p><b>(2)</b> Associação com o tratamento farmacológico em pacientes com risco CV elevado ou muito elevado que não atingiram o alvo de LDL com estatinas ou em pacientes intolerantes ou com contraindicação às estatinas;</p> <p><b>(3)</b> Adultos ou crianças (&gt;6 anos) com hiperCol familiar juntamente com alterações do estilo de vida e fármacos</p>

<b>Monacolina K (RYR)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inibição reversível da HMG-CoA redutase</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Atenuação da resposta inflamatória e da infiltração de células inflamatórias</li> <li>- Estabilização e prevenção da ruptura da capa fibrosa das lesões ateroscleróticas</li> <li>- Efeito agonistas da PPAR-<math>\alpha</math> (monascina e ancaflavina)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Interação com o citocromo P450</li> <li>- Efeitos estatina-<i>like</i> em pacientes de risco</li> <li>- Toxicidade da citrinina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Indivíduos com hiperCol sem critérios para tratamento com estatinas tendo em consideração o seu risco CV global.</li> </ul>
<b><math>\beta</math>-glucano</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sequestro de ácidos biliares, diminuindo a sua absorção e aumentando a excreção fecal</li> <li>- Inibição da HMG-CoA redutase pelo ác. propiónico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Efeito anti-inflamatório e protetor contra a oxidação</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Escassos dados quanto à segurança</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>(1)</b> Pessoas incapazes de aumentar a ingestão diária de fibras</li> <li><b>(2)</b> Pacientes com hiperCol moderada e risco CV baixo a moderado</li> <li><b>(3)</b> Pacientes com hiperCol moderada e/ou síndrome metabólica</li> </ul>

<p><b>Berberina</b></p>	<p>- Reduz da expressão de PCSK9, aumentando a disponibilidade dos recetores de LDL</p> <p>- Inibição da HMG-CoA redutase</p>	<p>- Modulação do microbioma intestinal com consequente menor produção de TMAO</p>	<p>- Efeitos gastrointestinais: diarreia, obstipação e distensão abdominal</p>	<p><b>(1)</b> Pacientes com risco CV leve a moderado com LDL 20% superior ao alvo, apesar das mudanças do estilo de vida</p> <p><b>(2)</b> Pacientes com risco CV leve a moderado e síndrome metabólico;</p> <p><b>(3)</b> Pacientes com diferentes níveis de risco nos quais haja intolerância a múltiplas estatinas ou que se recusem ao tratamento com estatinas</p>
<p><b>Policosanol</b></p>	<p>- Inibição da HMG CoA redutase</p>	<p>- Inibição da agregação plaquetária induzida por ADP e pelo colagénio</p> <p>- Bloqueia a formação de tromboxano A2</p> <p>- Proteção contra a oxidação</p> <p>- Proteção endotelial</p> <p>- Efeito anti-inflamatório</p>	<p>- Efeitos secundários ligeiros:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Perda de peso</li> <li>• Poliúria</li> <li>• Cefaleias</li> </ul>	<p>Sem indicação</p>

		- Inibe a secreção de moléculas envolvidas na angiogénese		
--	--	---	--	--

TABELA 2

Mecanismo anti-aterogênico	Modulação HMG-CoA redutase	Agonista PPAR- $\alpha$	Diminuição da absorção de colesterol no lúmen intestinal	Inibição da agregação plaquetária	Antioxidante	Promoção do efluxo de colesterol para o lúmen intestinal	Anti-inflamatório	Modulação microbioma intestinal	Modulação da PCSK9
<b>Substância</b>									
Fitoesteróis			✓	✓	✓	✓			
Monacolina K (RYR)	✓	✓	✓				✓		
$\beta$ -glucano	✓		✓		✓		✓		
Berberina	✓							✓	✓
Policosanol	✓			✓	✓		✓		