

Ana Patrícia Tavares Henriques dos Santos Cardoso

**Os efeitos da levedura de arroz vermelho na
dislipidemia: uma revisão sistemática**

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde
Porto, 2020

Ana Patrícia Tavares Henriques dos Santos Cardoso

**Os efeitos da levedura de arroz vermelho na
dislipidemia: uma revisão sistemática**

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde
Porto, 2020

Os efeitos da levedura de arroz vermelho na dislipidemia: uma revisão sistemática

Ana Patrícia Tavares Henriques dos Santos Cardoso

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção de grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas, sob orientação da Professora Doutora Cristina Abreu.

Resumo

Objetivo: Determinar os efeitos da levedura de arroz vermelho em indivíduos com dislipidemia.

Metodologia: A pesquisa foi realizada em cinco bases de dados computadorizadas, CENTRAL, CINAHL, PubMed/MEDLINE, RCAAP e SPORTDiscus, utilizando a combinação de palavras-chave (“*dyslipidemia*” OR “*hyperlipidemia*” OR “*hypercholesterolemia*” OR “*hyperlipoproteinemia*” OR “*cholesterol*”) AND (“*red yeast rice*” OR “*Monascus purpureus*”) de acordo com as *guidelines* da PRISMA. A qualidade metodológica foi analisada através da escala de Jadad.

Resultados: Seis artigos cumpriram os critérios de elegibilidade e foram selecionados para revisão. Os estudos incluídos representaram 508 participantes. A levedura de arroz vermelho reduziu de forma significativa os valores de colesterol total, colesterol de lipoproteínas de baixa densidade e colesterol não lipoproteínas de elevada densidade. Relativamente a apolipoproteína A-I, apolipoproteína B, TGC e colesterol de lipoproteínas de alta densidade os resultados são inconsistentes.

Conclusão: A evidência disponível sugere que a levedura de arroz vermelho pode ser uma intervenção relevante em indivíduos com dislipidemia.

Palavras-chave: Levedura de arroz vermelho, *Monascus purpureus*, dislipidemia, estudos randomizados controlados.

Abstract

Objective: To determine the effects of red yeast rice in individuals with dyslipidemia.

Methodology: The research was conducted in five computerized databases, CENTRAL, CINAHL, PubMed/MEDLINE, RCAAP and SPORTDiscus, using the keywords combination (“dyslipidemia” OR “hyperlipidemia” OR “hypercholesterolemia” OR “hyperlipoproteinemia” OR “cholesterol”) AND (“red yeast rice” OR “*Monascus purpureus*”) according to PRISMA guidelines. The methodological quality of the included studies was analyzed using the Jadad scale.

Results: Six articles fulfilled the eligibility criteria and were selected for review. The included studies represented 508 participants. The red yeast rice significantly decreased the total cholesterol, low density lipoproteins cholesterol and non-high density lipoproteins cholesterol values. Relatively to apolipoprotein A-I, apolipoprotein B, triglycerides and high density lipoproteins cholesterol the results are controversial.

Conclusion: The available evidence suggests that red yeast rice may be a relevant intervention for individuals with dyslipidemia.

Keywords: Red yeast rice, *Monascus purpureus*, dyslipidemia, randomized controlled trials.

Agradecimentos

À Professora Doutora Cristina Abreu pela orientação e disponibilidade durante todo o processo de elaboração da presente dissertação.

À minha família pelo suporte e motivação.

Ao meu marido pelo apoio incansável.

Aos meus amigos pela compreensão.

A todos um sincero e eterno obrigada!

Índice

I. Introdução.....	1
1.1. Doenças cardiovasculares.....	1
1.1.1. Definição.....	1
1.1.2. Epidemiologia.....	1
1.1.3. Fatores de risco.....	1
1.2. Dislipidemia.....	2
1.2.1. Definição.....	2
1.2.2. Epidemiologia.....	3
1.2.3. Biossíntese e função do colesterol.....	3
1.2.4. Lipoproteínas: estrutura e classificação.....	4
1.3. Tratamento antidislipidémico.....	4
1.4. Levedura de arroz vermelho.....	5
II. Metodologia.....	7
2.1. Estratégia de pesquisa.....	7
2.2. Critérios de elegibilidade.....	7
2.3. Extração da informação.....	8
2.4. Avaliação da qualidade metodológica.....	8
III. Resultados.....	9
3.1. Seleção dos artigos.....	9
3.2. Descrição dos estudos.....	10

3.3. Qualidade metodológica.....	14
3.4. Parâmetros avaliados.....	14
IV. Discussão.....	17
V. Conclusão.....	22
VI. Bibliografia.....	23

Índice de Figuras

Figura 1. Diagrama de PRISMA dos artigos incluídos na revisão.....	9
--	---

Índice de Tabelas

Tabela 1. Características físicas e químicas das lipoproteínas plasmáticas humanas.....	4
Tabela 2. Descrição dos componentes da estratégia da PICO para a revisão sistemática.....	7
Tabela 3. Descrição dos estudos incluídos na revisão.....	11
Tabela 4. Qualidade metodológica dos estudos incluídos na revisão, segundo a escala de classificação metodológica de Jadad.....	14

Abreviaturas

Apo A-I – Apolipoproteína A-I

Apo B – Apolipoproteína B

AVE – Acidentes Vasculares Encefálicos

CT – Colesterol Total

DCV – Doenças Cardiovasculares

EM – Enfartes do Miocárdio

HDL – Lipoproteínas de Alta Densidade, do inglês *High Density Lipoproteins*

HDL-c – Colesterol de Lipoproteínas de Alta Densidade, do inglês *High Density Lipoproteins Cholesterol*

HMG-CoA – 3-Hidroxi-3-Metilglutaril-CoenzimaA

LAV – Levedura de Arroz Vermelho

LDL – Lipoproteínas de Baixa Densidade, do inglês *Low Density Lipoproteins*

LDL-c – Colesterol de Lipoproteínas de Baixa Densidade, do inglês *Low Density Lipoproteins Cholesterol*

Não-HDL-c – Colesterol Não Lipoproteínas de Alta Densidade, do inglês *Non-High Density Lipoproteins Cholesterol*

OMS – Organização Mundial de Saúde

PL – Fosfolípidos, do inglês *Phospholipids*

PICO – Paciente, Intervenção, Comparação e Resultado, do inglês *Patient, Intervention, Comparison and Outcome*

PRISMA – Principais itens para relatar revisões sistemáticas e meta-análises, do inglês *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses statement*

RCTs – Estudos Randomizados Controlados, do inglês *Randomized Controlled Trials*

SNS – Serviço Nacional de Saúde

TGC – Triglicerídeos

VLDL – Lipoproteínas de Muito Baixa Densidade, do inglês *Very Low Density Lipoproteins*

I. Introdução

1.1. Doenças cardiovasculares

1.1.1. Definição

As doenças cardiovasculares (DCV) correspondem a um conjunto de distúrbios que afetam o coração e os vasos sanguíneos, nomeadamente doença cardíaca coronária, doença cerebrovascular, doença arterial periférica, doença cardíaca reumática, doença cardíaca congénita, trombose venosa profunda e embolismo pulmonar (OMS, 2017).

1.1.2. Epidemiologia

De acordo com os dados apresentados pela Organização Mundial de Saúde (2017), as DCV eram a principal causa de morte no mundo, em 2017. Estima-se que, anualmente, sejam responsáveis por cerca de 17,9 milhões de óbitos, ou seja, 31% das mortes globais. Em 2016, em cada 5 mortes por DCV, 4 aconteceram devido a enfartes do miocárdio (EM) e a acidentes vasculares encefálicos (AVE) e um terço destas mortes ocorreu prematuramente em pessoas com menos de 70 anos (OMS, 2017).

Em 2017, cerca de 35 mil portugueses morriam anualmente devido a DCV, as quais, à semelhança do que acontecia a nível mundial, ocupavam o primeiro lugar das causas de morte, o que representava um terço da mortalidade no país (SNS, 2017).

1.1.3. Fatores de risco

Milhões de pessoas, em todo o mundo, dedicam-se ao controlo dos fatores de risco para o desenvolvimento de DCV. Porém, muitas outras não têm consciência do risco que correm (Mendis *et al.*, 2011).

Um elevado número de EM e AVE podem ser prevenidos pelo simples controlo dos fatores de risco mais importantes, através de alterações do estilo de vida e, quando necessário, tratamento farmacológico. Os EM e os AVE são habitualmente ocorrências agudas, provocadas principalmente por uma obstrução que impede a circulação adequada

de sangue para o coração ou para o encéfalo, respetivamente. O motivo primordial para que isto aconteça é um depósito exagerado de lípidos na parede interna dos vasos sanguíneos que irrigam os referidos órgãos – aterosclerose (Mendis *et al.*, 2011).

Os EM e os AVE são despoletados por uma combinação de fatores de risco comportamentais (tais como ingestão excessiva de álcool, tabaco, dieta pouco saudável, inatividade física) e fisiológicos (tais como tensão arterial, colesterol e glicémia elevados). Excesso de peso e obesidade, idade, *stress* e hereditariedade poderão também desempenhar um papel de relevância na ocorrência destes eventos. Os fatores de risco fisiológicos podem ser monitorizados em locais prestadores de cuidados de saúde primários, auxiliando assim a avaliação do risco cardiovascular (Mach *et al.*, 2020; Mendis *et al.*, 2011).

Várias medidas, como cessação tabágica, restrição da ingestão excessiva de álcool, redução do consumo de sal, prática regular de exercício físico e dieta rica em frutos e vegetais, têm demonstrado reduzir o risco de desenvolvimento de DCV. Para prevenir a sua ocorrência, poderá ser ainda necessário recorrer ao tratamento farmacológico da diabetes, hipertensão arterial e hiperlipidemia (Mach *et al.*, 2020; Mendis *et al.*, 2011).

1.2. Dislipidemia

1.2.1. Definição

A dislipidemia caracteriza-se por um aumento dos níveis sanguíneos de colesterol total (CT), colesterol de lipoproteínas de baixa densidade (LDL-c) ou triglicéridos (TGC). Pode manifestar-se, ainda, por um decréscimo dos níveis plasmáticos de colesterol de lipoproteínas de alta densidade (HDL-c). É um fator de risco importante para o desenvolvimento de aterosclerose que, por sua vez, poderá ser responsável pela ocorrência de eventos cardiovasculares como EM e AVE (Hunter e Hegele, 2017; Hurtubise *et al.*, 2016).

1.2.2. Epidemiologia

De acordo com 1.º Inquérito Nacional de Saúde com Exame Físico, realizado em 2015, em Portugal, a taxa de prevalência de CT elevado é de 63,3%, sendo que entre a população residente masculina e feminina, dos 25 aos 74 anos, não existem padrões comportamentais significativamente diferentes (Barreto *et al.*, 2016).

1.2.3. Biossíntese e função do colesterol

O colesterol é uma molécula biológica extremamente importante que participa na estrutura da membrana celular, sendo também o precursor da síntese de hormonas, ácidos biliares e vitamina D (Quintas *et al.*, 2008). Cerca de 1/3 do colesterol presente no organismo humano é proveniente da alimentação e os restantes 2/3 são obtidos pela síntese *de novo* no fígado e no intestino (Osswald e Guimarães, 2001).

Segundo Quintas e colaboradores (2008), a biossíntese do colesterol é composta por 5 etapas fundamentais:

1. Conversão de acetil-CoenzimaA em 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoenzimaA (HMG-CoA)
2. Conversão de HMG-CoA em mevalonato
3. Conversão de mevalonato em pirofosfato de isopentenilo
4. Conversão de isopentenilo em esqualeno
5. Conversão de esqualeno em colesterol

Tanto o colesterol ingerido na dieta, como o sintetizado *de novo* são transportados, através da circulação sanguínea, na forma de lipoproteínas (Quintas *et al.*, 2008).

1.2.4. Lipoproteínas: estrutura e classificação

As lipoproteínas são uma combinação de lípidos com proteínas específicas, as apolipoproteínas. A conjugação de vários tipos de lípidos e apolipoproteínas origina a formação de diferentes lipoproteínas. Como se pode visualizar na Tabela 1, estas são classificadas de acordo com a sua composição, densidade e diâmetro em várias classes, nomeadamente, quilomicra, lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), lipoproteínas de baixa densidade (LDL), e lipoproteínas de alta densidade (HDL) (Mach *et al.*, 2020).

Tabela 1. Características físicas e químicas das lipoproteínas plasmáticas humanas (Adaptado de Mach *et al.*, 2020).

Lipoproteínas	Densidade (g/mL)	Diâmetro (nm)	TGC (%)	Ésteres de Colesterol (%)	PL (%)	Colesterol (%)	Apolipoproteínas	
							Major	Outras
Quilomicra	<0.95	80-100	90-95	2-4	2-6	1	Apo B-48	Apo A-I, A-II, A-IV, A-V
VLDL	0.95-1.006	30-80	50-65	8-14	12-16	4-7	Apo B-100	Apo A-I, C-II, C-III, E, A-V
LDL	1.019-1.063	20-25	4-6	34-35	22-26	6-15	Apo B-100	
HDL	1.063-1.210	8-13	7	10-20	55	5	Apo A-I	Apo A-II, C-III, E, M

Legenda: Apo – Apolipoproteína; HDL – Lipoproteínas de Alta Densidade; LDL – Lipoproteínas de Baixa Densidade; PL – Fosfolípidos; TGC – Triglicerídeos; VLDL – Lipoproteínas de Muito Baixa Densidade.

Níveis elevados de LDL-c estão associados a um aumento do risco de desenvolvimento de DCV, sendo o principal alvo dos protocolos de terapia farmacológica com estatinas. Baixos níveis de HDL-c estão associados a um aumento do risco cardiovascular, mesmo em indivíduos com baixos níveis de LDL-c (Mach *et al.*, 2020).

1.3. Tratamento antidislipidémico

O tratamento antidislipidémico consiste primeiramente em alterações do estilo de vida, nomeadamente, hábitos alimentares e exercício físico (Booth III *et al.*, 2016; Mach *et al.*, 2020; OMS, 2017). Uma dieta rica em produtos integrais, frutas, vegetais e peixe é

recomendada. Concomitantemente às modificações alimentares é aconselhada a prática de atividade física regular durante 3,5 a 7 horas semanais (Mach *et al.*, 2020).

Quando estas medidas *per se* não são suficientes, poderá ser necessário recorrer a tratamentos farmacológicos (Becker *et al.*, 2009; Osswald e Guimarães, 2001). As estatinas são o tratamento farmacológico mais comum para o controlo da hipercolesterolemia (Taylor *et al.*, 2013). Contudo, é habitual o reporte de vários efeitos adversos, como a miopatia (Hunter e Hegele, 2017; Patel *et al.*, 2016). Nesse sentido, quando os tratamentos farmacológicos não são bem tolerados ou, por motivos diversos, os pacientes não aderem à terapia, os suplementos alimentares poderão revelar-se particularmente úteis (Becker *et al.*, 2009; Hunter e Hegele, 2017).

A suplementação com levedura de arroz vermelho (LAV) tem-se tornado uma alternativa às estatinas cada vez mais frequente (Childress *et al.*, 2013)

1.4. Levedura de arroz vermelho

A LAV é um produto tradicional chinês popular em diversos países asiáticos (Patel, 2016). É produzida pela fermentação de grãos de arroz pelo fungo *Monascus purpureus* que, devido à sua capacidade de pigmentação, lhes confere uma coloração avermelhada (Kalaivani *et al.*, 2010).

Como parte da dieta asiática, a LAV é usada como corante e conservante alimentar e intensificador de sabor. Na medicina tradicional chinesa são-lhe reconhecidas capacidades para promover a circulação sanguínea e restaurar o equilíbrio do estômago (Burke, 2015; Mazzanti *et al.*, 2017; Zhu *et al.*, 2019).

Têm sido reportadas diversas propriedades biológicas associadas à LAV, entre as quais ação hipolipidémica (Zhu *et al.*, 2019).

A LAV é constituída por monacolíνας, ácidos orgânicos, esteróides, flavonóides, entre outros compostos. As monacolíνας estão entre os mais abundantes e estudados, particularmente a monacolína K, que é quimicamente idêntica à lovastatina (Zhu *et al.*, 2019). Estas substâncias inibem a HMG-CoA redutase, a enzima que cataliza a conversão

de HMG-CoA em mevalonato, um precursor do colesterol (Lachenmeier *et al.*, 2012; Mach *et al.*, 2020; Verhoeven *et al.*, 2013).

Segundo as revisões recentes de Peng e colaboradores (2017) e de Cícero e colaboradores (2019), a LAV parece ser uma alternativa segura às estatinas para o tratamento da dislipidemia. Para além disso, na revisão sistemática com metanálise de Sungthong e colaboradores (2020) verificou-se que a LAV melhorou o perfil lipídico e os parâmetros cardiovasculares em pacientes com hipercolesterolemia e histórico de EM.

No entanto, a semelhança estrutural com lovastatina sugere a ocorrência de reações adversas idênticas (Grieco *et al.*, 2009; Mazzanti *et al.*, 2017).

Até à data, de acordo com o conhecimento dos autores, não existia qualquer revisão sistemática de estudos randomizados controlados (RCTs) sobre o efeito da LAV, como intervenção isolada, na dislipidemia. Desta forma, o objetivo da presente revisão sistemática consistiu em verificar os efeitos da LAV em indivíduos com dislipidemia, com o intuito de promover uma prática clínica baseada na evidência.

II. Metodologia

2.1. Estratégia de pesquisa

A revisão foi conduzida de acordo com a *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses statement* (PRISMA), cujo objetivo é melhorar os padrões de apresentação de revisões sistemáticas e meta-análises (Moher *et al.*, 2009).

Para constructo da questão de pesquisa utilizou-se a estratégia da PICO que representa um acrónimo para as palavras na língua inglesa *Patient, Intervention, Comparison and Outcome* (Paciente, Intervenção, Comparação e Resultado). A Tabela 2 apresenta os quatro componentes da estratégia PICO.

Tabela 2. Descrição dos componentes da estratégia da PICO para a revisão sistemática.

Acrónimo	Definição	Descrição
P	<i>Patient</i>	Participantes com dislipidemia
I	<i>Intervention</i>	Levedura de arroz vermelho
C	<i>Comparison</i>	Controlo ou Placebo
O	<i>Outcome</i>	Apo A-I, Apo B, CT, HDL-c, LDL-c, não-HDL-c e TGC.

Legenda: Apo A-I – Apolipoproteína A-I; Apo B – Apolipoproteína B; CT – Colesterol Total; HDL-c – Colesterol de Lipoproteínas de Alta Densidade; LDL-c – Colesterol de Lipoproteínas de Baixa Densidade; Não-HDL-c – Colesterol Não Lipoproteínas de Alta Densidade; TGC – Triglicédeos.

A pesquisa computadorizada foi realizada nas bases de dados CENTRAL, CINAHL, PubMed/MEDLINE, RCAAP e SPORTDiscus com o propósito de encontrar estudos que verificassem os efeitos da levedura de arroz vermelho em indivíduos com dislipidemia, publicados até julho de 2020. A pesquisa foi realizada com a seguinte combinação de palavras-chave: (“*dyslipidemia*” OR “*hyperlipidemia*” OR “*hypercholesterolemia*” OR “*hyperlipoproteinemia*” OR “*cholesterol*”) AND (“*red yeast rice*” OR “*Monascus purpureus*”).

2.2. Critérios de elegibilidade

Critérios de inclusão: (1) artigos com texto integral, (2) publicados até julho de 2020, (3) escritos em espanhol, francês, inglês, italiano e português, (4) estudos randomizados controlados, (5) estudos realizados em humanos, (6) participantes com diagnóstico de

dislipidemia, (7) participantes do grupo experimental ingerirem levedura de arroz vermelho (*Monascus purpureus*).

Critérios de exclusão: (1) associações de levedura de arroz vermelho com outros compostos com ação antidislipidémica, (2) estudos piloto, (3) estudos com mais de 10 anos, (4) resultados ambíguos ou ausentes e autor incontactável.

2.3. Extração da informação

Para esta revisão foram retiradas informações quanto aos autores, ano de publicação, caracterização da amostra, intervenção, duração do estudo, parâmetros avaliados, momentos de avaliação e resultados.

2.4. Avaliação da qualidade metodológica

Para avaliar a qualidade metodológica recorreu-se à escala de Jadad. A escala de Jadad avalia 5 parâmetros de estudos randomizados controlados: (1) declaração de randomização, (2) adequação da randomização, (3) abordagem cega do estudo, (4) descrição do método de abordagem cega e (5) detalhes da informação dos participantes bem como desistências (Halpern e Douglas, 2005).

III. Resultados

3.1. Seleção dos artigos

A pesquisa identificou 591 artigos. Depois da remoção dos duplicados, 366 foram analisados através do título e do resumo, sendo reduzidos para 19 artigos. Após a leitura integral destes 19 artigos e aplicação dos critérios de elegibilidade, foram selecionados 6 estudos. As razões de exclusão estão enumeradas no fluxograma de PRISMA (Figura 1).

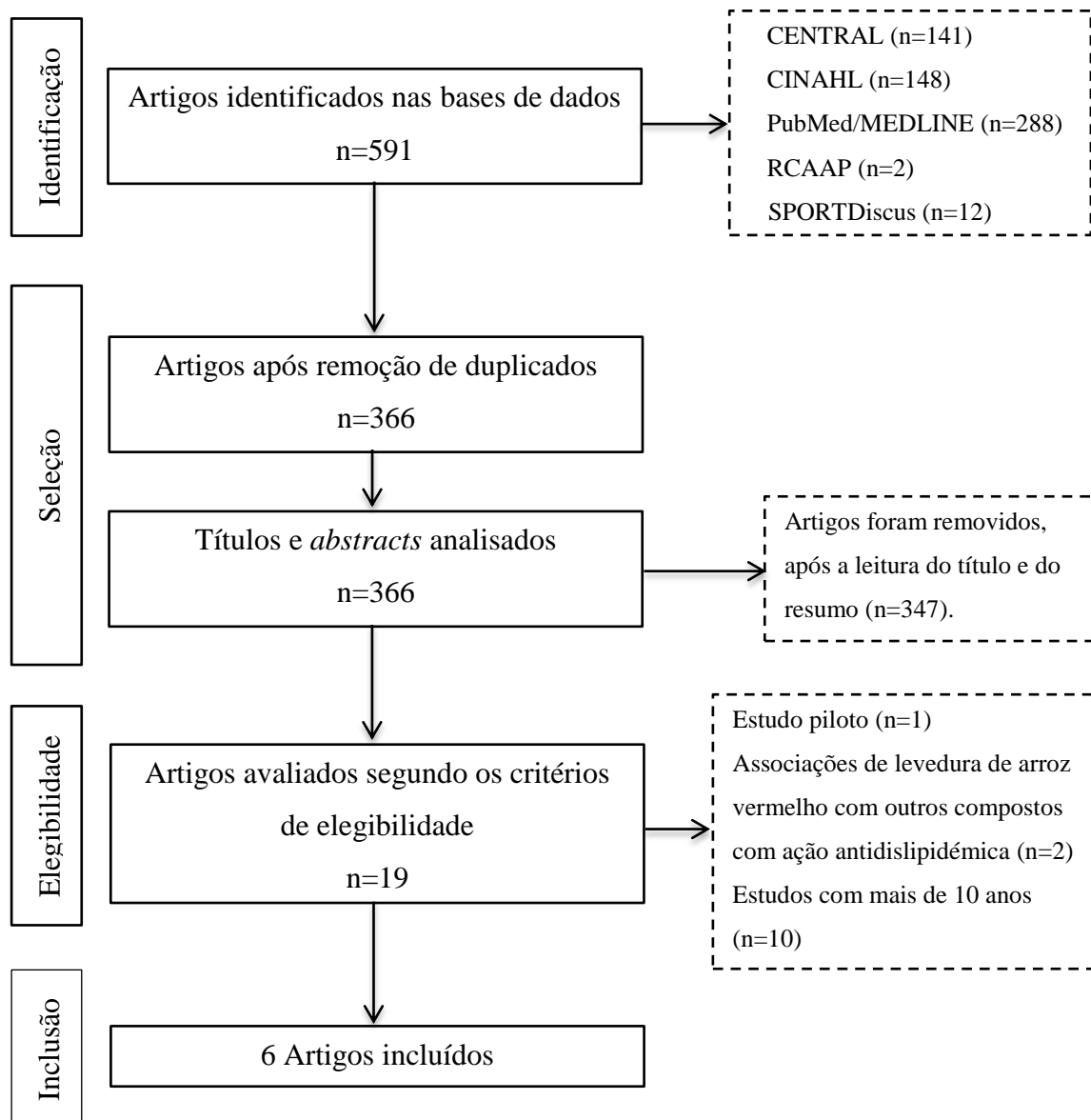


Figura 1. Diagrama de PRISMA dos artigos incluídos na revisão.

3.2. Descrição dos estudos

O número total de indivíduos avaliados nos artigos recolhidos foi 508, dos quais 186 eram do sexo masculino e 280 do sexo feminino. É de salientar que no estudo de Bogsrud e colaboradores (2010) não especifica o género e a média de idade dos participantes. A amostra mínima de indivíduos foi de 25 participantes e a máxima de 142 participantes, com uma média aritmética de 84.67 participantes por estudo. O resumo do conteúdo dos artigos está presente na Tabela 3.

Em termos de desenho de estudo, todas as investigações incluídas são estudos randomizados controlados paralelos, com exceção do estudo de Cicero e colaboradores (2013) que é um estudo randomizado controlado *crossover*. Todos os estudos apresentam grupo de intervenção com LAV e grupo placebo, com exceção da investigação de Mazza e colaboradores (2018), que apresenta grupo controlo em vez de grupo placebo. O estudo de Moriarty e colaboradores (2014) apresenta três grupos (dois grupos de intervenção com doses distintas de LAV e um grupo placebo) e os restantes estudos referem dois grupos.

Dos seis estudos, três foram realizados na Itália (Cicero *et al.*, 2013; Cicero *et al.*, 2016; Mazza *et al.*, 2018). Os restantes decorreram na Alemanha (Heinz *et al.*, 2016), China (Moriarty *et al.*, 2014), Estados Unidos da América (Moriarty *et al.*, 2014) e Noruega (Bogsrud *et al.*, 2010).

Tabela 3. Descrição dos estudos incluídos na revisão.

Autores/ Ano	Amostra	Intervenção	Duração do estudo	Parâmetros avaliados/ Momentos de avaliação	Resultados
Bogsrud <i>et al.</i> , 2010	<p>Grupo LAV: 22 participantes. Não especifica idade média e género.</p> <p>Grupo placebo: 20 participantes. Não especifica idade média e género.</p>	<p>Grupo LAV: Cápsulas contendo 7,2 mg de monacolina K + 2,4 mg de outras monacolinas, diariamente.</p> <p>Grupo placebo: Cápsulas de placebo, diariamente.</p>	<p>4 semanas dieta + 16 semanas intervenção</p>	<p>CT, LDL-c, HDL-c, TGC, Apo A-I, Apo B.</p> <p>Avaliação às 0, 6 e 16 semanas.</p>	<p>Comparativamente com o grupo placebo, o grupo LAV reduziu de forma significativa, às 6 semanas, os valores de CT e LDL-c ($p < 0,005$), bem como Apo B ($p < 0,001$) e aumentou de forma significativa os valores de Apo A-I ($p < 0,005$).</p> <p>Comparativamente com o grupo placebo, o grupo LAV reduziu de forma significativa os valores de CT, LDL-c e Apo B às 16 semanas ($p < 0,001$).</p>
Cicero <i>et al.</i> , 2013	<p>Grupo LAV: 12 participantes (6H; 6M). Idade média: $53,56 \pm 8,76$</p> <p>Grupo placebo: 13 participantes (7H; 6M). Idade média: $51,28 \pm 6,79$</p>	<p>Grupo LAV: Comprimidos contendo 10 mg de monacolinas, diariamente.</p> <p>Grupo placebo: Comprimidos de placebo, diariamente.</p>	<p>4 semanas dieta mediterrânica e exercício físico + 4 semanas intervenção</p>	<p>CT, LDL-c, HDL-c, TGC, não-HDL-c, Apo A-I, Apo B.</p> <p>Avaliação às 0 e 4 semanas.</p>	<p>Comparativamente com o grupo placebo, o grupo LAV reduziu de forma significativa os valores de CT, LDL-c e não-HDL-c, com $p < 0,01$.</p>

Moriarty <i>et al.</i> , 2014	<p>Grupo LAV 1: 36 participantes (6H; 30M). Idade média: 57,8 ± 9,0</p> <p>Grupo LAV 2: 42 participantes (13H; 29M). Idade média: 56,3 ± 10,8</p> <p>Grupo placebo: 38 participantes (11H; 27M). Idade média: 56,0 ± 12,5</p>	<p>Grupo LAV 1: Cápsulas contendo 12 mg de monacolina K, diariamente.</p> <p>Grupo LAV 2: Cápsulas contendo 24 mg de monacolina K, diariamente.</p> <p>Grupo placebo: Cápsulas de placebo, diariamente.</p>	<p>4 semanas dieta + 12 semanas intervenção</p>	<p>CT, LDL-c, HDL-c, TGC, não-HDL-c, Apo A-I, Apo B.</p> <p>Avaliação às 0 e 12 semanas.</p>	<p>Não houve diferenças entre grupos experimentais em todos os parâmetros.</p> <p>Comparativamente com o grupo placebo, ambos os grupos experimentais reduziram de forma significativa os valores de CT, LDL-c, não-HDL-c e Apo B (p<0,001)</p> <p>Comparativamente com o grupo placebo, apenas o grupo LAV 1 aumentou de forma significativa os valores de Apo A-I (p<0,001).</p>
Cícero <i>et al.</i> , 2016	<p>Grupo LAV: 40 participantes (18H; 22M). Idade média: 53,8 ± 7,3</p> <p>Grupo placebo: 39 participantes (19H; 20M). Idade média: 54,6 ± 7,7</p>	<p>Grupo LAV: Comprimidos contendo 10 mg de monacolin, diariamente.</p> <p>Grupo placebo: Comprimidos de placebo, diariamente.</p>	<p>4 semanas dieta mediterrânea e exercício físico + 6 meses intervenção</p>	<p>CT, LDL-c, HDL-c, TGC.</p> <p>Avaliação aos 0, 2, 4 e 6 meses.</p>	<p>Comparativamente com o grupo placebo, o grupo LAV reduziu de forma significativa (p<0,05) o CT e o LDL-c aos 2, 4 e 6 meses.</p> <p>No grupo LAV, os valores aos 4 e 6 meses não mostraram diferenças relativamente aos 2 meses.</p>

<p>Heinz <i>et al.</i>, 2016</p>	<p>Grupo LAV: 70 participantes (27H; 43M). Idade média: 57,5 ± 7,2</p> <p>Grupo placebo: 72 participantes (26H; 46M). Idade média: 57,0 ± 6,8</p>	<p>Grupo LAV: Comprimidos contendo 3,0 mg de monacolina K, diariamente.</p> <p>Grupo placebo: Comprimidos de placebo, diariamente.</p>	<p>12 semanas</p>	<p>CT, LDL-c, HDL-c, TGC.</p> <p>Avaliação às 0, 6 e 12 semanas.</p>	<p>O grupo LAV reduziu de forma significativa (p<0,001) o CT e o LDL-c, bem como os TGC (p<0,01), às 6 e 12 semanas.</p> <p>Comparativamente com o grupo placebo, o grupo LAV reduziu de forma significativa (p<0,001) o CT e o LDL-c, às 6 e 12 semanas.</p>
<p>Mazza <i>et al.</i>, 2018</p>	<p>Grupo LAV: 52 participantes (31H; 21M). Idade média: 58,1 ± 10,6</p> <p>Grupo controle: 52 participantes (22H; 30M). Idade média: 56,7 ± 6,1</p>	<p>Grupo LAV: Dieta mediterrânica + Comprimidos contendo 10 mg de monacolina K, diariamente.</p> <p>Grupo controle: Dieta mediterrânica</p>	<p>2 semanas dieta mediterrânica + 2 meses intervenção</p>	<p>CT, LDL-c, HDL-c, TGC.</p> <p>Avaliação aos 0 e 2 meses.</p>	<p>Ambos os grupos, LAV (p<0,001) e controlo (p<0,05), reduziram os valores de CT, LDL-c e TGC de forma significativa.</p> <p>O grupo LAV reduziu de forma significativa (p<0,001) os valores de CT, LDL-c e TGC comparativamente com o grupo controlo.</p>
<p>Legenda: Apo A-I – Apolipoproteína A-I; Apo B – Apolipoproteína B; CT – Colesterol Total; HDL-c – Colesterol de Lipoproteínas de Alta Densidade; LAV – Levedura de Arroz Vermelho; LDL-c – Colesterol de Lipoproteínas de Baixa Densidade; Não-HDL-c – Colesterol Não Lipoproteínas de Alta Densidade; TGC – Triglicéridos.</p>					

3.3. Qualidade metodológica

Os estudos apresentam qualidade metodológica com média aritmética de 4,17 em 5 na escala de Jadad (Tabela 4). Somente três estudos foram capazes de satisfazer todos os critérios da escala. Os estudos de Bogsrud e colaboradores (2010), Heinz e colaboradores (2016) e Mazza e colaboradores (2018) não satisfizeram todos os critérios de randomização. A investigação de Mazza e colaboradores (2018) foi o único estudo que não satisfez todos os critérios de cegueira.

Tabela 4. Qualidade metodológica dos estudos incluídos na revisão, segundo a escala de classificação metodológica de Jadad.

Autor/Ano	Randomização	Cegueira	Contagem de participantes	Total
Bogsrud <i>et al.</i> , 2010	1	2	1	4/5
Cicero <i>et al.</i> , 2013	2	2	1	5/5
Moriarty <i>et al.</i> , 2014	2	2	1	5/5
Cícero <i>et al.</i> , 2016	2	2	1	5/5
Heinz <i>et al.</i> , 2016	1	2	1	4/5
Mazza <i>et al.</i> , 2018	1	0	1	2/5

3.4. Parâmetros avaliados

CT

Todos os RCTs incluídos nesta revisão demonstraram uma redução significativa dos níveis de CT.

LDL-c

Todos os estudos demonstraram uma redução significativa dos níveis de LDL-c quando os grupos LAV foram comparados com os grupos placebo e controlo. No estudo Moriarty e colaboradores (2014) foram comparadas doses diferentes de monacolina K, mas não

foram encontradas diferenças significativas na redução dos níveis de LDL-c entre os dois grupos.

HDL-c

Nenhum dos seis estudos reportou diferenças nos níveis de HDL-c entre os grupos LAV, controlo e placebo.

Não-HDL-c

Nos dois estudos onde este parâmetro foi avaliado (Cicero *et al.*, 2013; Moriarty *et al.*, 2014), o grupo LAV demonstrou uma redução significativa dos níveis de não HDL-c, comparativamente com o grupo placebo.

TGC

Em nenhum dos RCTs incluídos nesta revisão, o grupo LAV obteve diferenças nos níveis de TGC, comparativamente com os grupos placebo. No estudo de Heinz e colaboradores (2016), o grupo LAV reduziu de forma significativa os TGC às 6 e 12 semanas. Mazza e colaboradores (2018) também constataram que ambos os grupos, LAV e controlo, reduziram os valores de TGC de forma significativa. Comparativamente com o grupo controlo, na investigação de Mazza e colaboradores (2018), o grupo LAV reduziu de forma significativa os níveis de TGC.

Apolipoproteína A-I (Apo A-I) e Apolipoproteína B (Apo B)

Na investigação de Bogsrud e colaboradores (2010), comparativamente com o grupo placebo, o grupo LAV aumentou de forma significativa Apo A e reduziu de forma significativa Apo B, às 6 semanas. No entanto, às 16 semanas só reduziu de forma significativa a Apo B. Moriarty e colaboradores (2014) verificaram que, comparativamente com o grupo placebo, ambos os grupos experimentais reduziram de

forma significativa os valores de Apo B. No entanto, comparativamente com o grupo placebo, apenas o grupo LAV 1 aumentou de forma significativa os valores de Apo A-I. Já na investigação de Cicero e colaboradores (2013), não houve diferenças entre os grupos LAV e placebo.

Efeitos adversos

Não foram reportadas diferenças de efeitos adversos nos grupos LAV comparativamente com os grupos placebo e controlo.

IV. Discussão

A dislipidemia é um importante fator de risco para o desenvolvimento de aterosclerose. Esta condição, por seu turno, poderá ser responsável pela ocorrência de DCV (Hunter e Hegele, 2017; Hurtubise *et al.*, 2016; Mendis *et al.*, 2011).

Segundo o 1º Inquérito Nacional de Saúde com Exame Físico, realizado no ano de 2015, em Portugal, a prevalência de CT elevado e a toma de medicação para reduzir os níveis de colesterol registaram os valores mais elevados entre os 55 e os 64 anos (80,1%) (Barreto *et al.*, 2016). Os participantes dos estudos incluídos nesta revisão encontram-se numa faixa etária que se enquadra no referido intervalo de idades.

Reduzir o CT em pessoas com risco moderado a elevado de desenvolvimento de DCV previne EM e AVE (Mendis *et al.*, 2011). Quando os tratamentos farmacológicos não são bem tolerados ou, por motivos diversos, os pacientes não aderem à terapia, os suplementos alimentares poderão revelar-se particularmente úteis (Becker *et al.*, 2009; Hunter e Hegele, 2017). Neste sentido, o objetivo da presente revisão sistemática consistiu em verificar os efeitos da LAV em indivíduos com dislipidemia.

De acordo com o conhecimento dos autores, não existia qualquer revisão sistemática de estudos randomizados controlados sobre o efeito da LAV, como intervenção isolada, na dislipidemia.

Com esta revisão sistemática, constatou-se que a LAV reduziu alguns dos parâmetros usados para avaliar o perfil lipídico - CT, LDL-c e não-HDL-c.

CT e LDL-c

Corroborando os resultados deste estudo, a revisão sistemática de Peng e colaboradores (2017) e a meta-análise de Li e colaboradores (2014) também constataram que a LAV reduziu os parâmetros CT e LDL-c. Na mesma linha, na meta-análise de Sunghong e colaboradores (2020), o grupo LAV reduziu os níveis de CT e LDL-c em pacientes com diagnóstico de dislipidemia e historial de EM.

Numa revisão sistemática, Ong e Aziz (2016) compararam os efeitos da LAV com a sinvastatina, tendo verificado que nos 10 RCTs incluídos não houve diferenças nos parâmetros CT e LDL-c. Da mesma forma, Halbert e colaboradores (2010) constataram que os participantes do grupo LAV obtiveram resultados semelhantes, nos parâmetros CT e LDL-c, aos que ingeriram pravastatina.

HDL-c

Nenhum dos estudos incluídos nesta revisão sistemática reportou diferenças nos níveis de HDL-c entre os grupos LAV, controlo e placebo. As revisões de Li e colaboradores (2014) e Peng e colaboradores (2017) corroboram os resultados desta dado que todos os estudos nelas incluídos não reportaram alterações nos níveis de HDL-c. No entanto, contrariamente à presente revisão, na meta-análise de Sungthong e colaboradores (2020) verificou-se que a LAV provocou um aumento significativo dos níveis de HDL-c.

Não-HDL-c

Nos dois estudos onde este parâmetro foi avaliado (Cicero et al., 2013; Moriarty et al., 2014), o grupo LAV demonstrou uma redução significativa dos níveis de não-HDL-c, comparativamente com o grupo placebo. Corroborando estes resultados, no estudo de Cicero e colaboradores (2015), o grupo de intervenção com 5 mg monacolina K e 610 mg de ácidos gordos polinsaturados reduziu de forma significativa ($p < 0,001$) os valores de não-HDL-c comparativamente com o grupo de intervenção com 1600mg de fitoesteróis. Na mesma linha, o estudo de Kasliwal e colaboradores (2016) constatou uma redução significativa ($p < 0,0001$) dos valores de não-HDL-c, no grupo de intervenção com um suplemento composto por LAV, grainha de uva, pimenta preta, niacinamida e ácido fólico, comparativamente com o grupo placebo.

TGC

Em nenhum dos RCTs incluídos nesta revisão, o grupo LAV obteve diferenças nos níveis de TGC, comparativamente com os grupos placebo. No entanto, no estudo de Heinz e colaboradores (2016), o grupo LAV reduziu de forma significativa os TGC às 6 e 12 semanas. Mazza e colaboradores (2018) também constataram que ambos os grupos, LAV e controlo, reduziram os valores de TGC de forma significativa. Comparativamente com o grupo controlo, na mesma investigação, o grupo LAV reduziu de forma significativa os níveis de TGC. Na mesma linha, a revisão sistemática de Peng e colaboradores (2017) demonstrou resultados inconsistentes. Por outro lado, as meta-análises de Li e colaboradores (2014) e de Sungthong e colaboradores (2020) constataram que a LAV reduziu os níveis de TGC.

Apo A-I e Apo B

Relativamente a estes parâmetros, verificaram-se resultados inconsistentes. Enquanto num dos estudos (Cicero *et al.*, 2013) não se constataram diferenças entre grupos, nos estudos de Bogsrud e colaboradores (2010) e Moriarty e colaboradores (2014) os níveis de Apo B reduziram de forma significativa no grupo LAV, comparativamente com o grupo placebo. Esta diferença poderá dever-se ao menor período de intervenção do estudo de Cicero e colaboradores (2013), que foi de 4 semanas, quando comparado com as investigações de Bogsrud e colaboradores (2010) e Moriarty e colaboradores (2014), cujos períodos de intervenção foram 16 e 12 semanas, respetivamente. Verificou-se ainda que a amostra do estudo de Cicero e colaboradores (2013) é menor comparativamente com as dos outros dois estudos.

Os níveis de Apo A-I apenas aumentaram às 6 semanas no estudo de Bogsrud e colaboradores (2010) e no grupo LAV 1 do estudo de Moriarty e colaboradores (2014).

Os estudos incluídos na presente revisão foram heterogéneos tendo em conta a duração da intervenção (entre 4 semanas e 6 meses) e a dose de monacolínicas administrada (entre 3 mg e 24 mg). Neste sentido, 4 semanas de intervenção parecem ser suficientes para alterar o perfil lipídico de forma significativa em pacientes com dislipidemia. Contudo, a

intervenção com LAV por um período de 4 e 6 meses não obteve diferenças comparativamente a um período de 2 meses. Relativamente à dose de monacolínicas, 3 mg parecem ser suficientes para alterar o perfil lipídico de forma significativa em pacientes com dislipidemia. Verificou-se ainda que a administração de 24 mg de monacolínicas não obteve diferenças relativamente a 12 mg.

Os efeitos da LAV na dislipidemia foram semelhantes nos vários países onde se realizaram os estudos incluídos nesta revisão. No estudo de Moriarty e colaboradores (2014), uma investigação multicêntrica, realizada nos Estados Unidos da América e na China, não se observaram diferenças nos resultados obtidos entre os participantes de ambos os países.

Efeitos adversos

Os grupos LAV, placebo e controlo não demonstraram diferenças de efeitos adversos entre si. De forma análoga, estudos anteriores que analisaram a segurança da LAV constataram que é bem tolerada, mesmo em indivíduos com EM prévio (Liu *et al.*, 2006, Lu *et al.*, 2008).

Apesar de se esperarem reações adversas idênticas às das estatinas convencionais (Grieco *et al.*, 2009; Mazzanti *et al.*, 2017), o estudo de Becker e colaboradores (2009) demonstrou que, em pacientes que não toleravam a terapia convencional de estatinas devido à ocorrência de miopatia, a LAV foi bem tolerada. Segundo os autores, a explicação para este facto pode dever-se a uma dose inferior de estatinas na LAV, bem como a um menor impacto psicossomático por ser um suplemento alimentar “natural” em vez de um medicamento sujeito a receita médica. Na mesma linha, Halbert e colaboradores (2010) constataram que a LAV foi bem tolerada por uma amostra previamente intolerante a estatinas.

Contudo, o estudo de Hansen e colaboradores (2005) concluiu que a miopatia associada à toma de estatinas surgia após 6 meses de intervenção. Uma vez que nenhum dos RCTs incluídos nesta revisão teve uma duração de intervenção superior a 6 meses, esta pode ser outra explicação para a ausência de diferenças de efeitos adversos entre os grupos.

Qualidade metodológica dos estudos incluídos

Os estudos apresentam qualidade metodológica com média aritmética de 4,17 em 5 na escala de Jadad. Três dos estudos (Bogsrud *et al.*, 2010; Heinz *et al.*, 2016; Mazza *et al.*, 2018) não satisfizeram os dois critérios de randomização uma vez que apesar de mencionarem que realizaram randomização, o método não foi descrito. Relativamente aos critérios de cegueira, somente um dos estudos (Mazza *et al.*, 2018) não os cumpriu. Todos os RCTs cumpriram os critérios de contagem de participantes.

Os estudos incluídos apresentam algumas limitações como reduzido tamanho amostral, curta duração de intervenção, composição detalhada da LAV ausente, exclusão de participantes com comorbidades.

São necessários futuros RCTs com amostras e períodos de intervenção maiores, que monitorizem os efeitos adversos, com doses diferentes e rigorosamente descritas de monacolininas e em utentes com comorbidades de forma a poder generalizar-se os resultados.

V. Conclusão

Os resultados da presente revisão sugerem que a LAV reduz os níveis de CT, LDL-c e não-HDL-c em pacientes com dislipidemia.

A LAV não parece alterar os valores de HDL-c e apresenta resultados inconsistentes nos parâmetros Apo A-I e Apo B.

A LAV parece ser uma alternativa segura às estatinas convencionais uma vez que nenhum dos RCTs incluídos reportou diferenças de efeitos adversos entre os grupos LAV e placebo.

VI. Bibliografia

Barreto, M., *et al.* (2016). *1º Inquérito Nacional de Saúde com Exame Físico (INSEF 2015): Estado de Saúde*. Lisboa, INSA IP, pp. 31-34.

Becker, D. J., *et al.* (2009). Red yeast rice for dyslipidemia in statin-intolerant patients: a randomized trial. *Annals of Internal Medicine*, 150(12), pp. 830-839. doi: 10.7326/0003-4819-150-12-200906160-00006

Bogsrud, M. P., *et al.* (2010). HypoCol (red yeast rice) lowers plasma cholesterol—a randomized placebo controlled study. *Scandinavian Cardiovascular Journal*, 44(4), pp. 197-200. doi: 10.3109/14017431003624123

Booth III, J. N., *et al.* (2016). Healthy lifestyle factors and incident heart disease and mortality in candidates for primary prevention with statin therapy. *International Journal of Cardiology*, 207, pp. 196-202. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.01.001

Burke, F. M. (2015). Red yeast rice for the treatment of dyslipidemia. *Current Atherosclerosis Reports*, 17(4), p. 22. doi: 10.1007/s11883-015-0495-8

Childress, L., *et al.* (2013). Review of red yeast rice content and current Food and Drug Administration oversight. *Journal of Clinical Lipidology*, 7(2), pp. 117-122. doi: 10.1016/j.jacl.2012.09.003

Cicero, A. F., *et al.* (2013). Red yeast rice improves lipid pattern, high-sensitivity C-reactive protein, and vascular remodeling parameters in moderately hypercholesterolemic Italian subjects. *Nutrition Research*, 33(8), pp. 622-628. doi: 10.1016/j.nutres.2013.05.015

Cicero, A. F., *et al.* (2015). Testing the short-term efficacy of a lipid-lowering nutraceutical in the setting of clinical practice: a multicenter study. *Journal of Medicinal Food*, 18(11), pp. 1270-1273. doi: 10.1089/jmf.2015.0024

Cicero, A. F., Fogacci, F., e Banach, M. (2019). Red yeast rice for hypercholesterolemia. *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*, 15(3), pp. 192-199. doi: 10.14797/mdcj-15-3-192

Cicero, A. F., *et al.* (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 and Metabolism*, 68(3), pp. 213-219. doi: 10.1159/000445359

Grieco, A., *et al.* (2009). Acute hepatitis caused by a natural lipid-lowering product: when “alternative” medicine is no “alternative” at all. *Journal of Hepatology*, 50(6), pp. 1273-1277. doi: 10.1016/j.jhep.2009.02.021

Halbert, S. C., *et al.* (2010). Tolerability of red yeast rice (2,400 mg twice daily) versus pravastatin (20 mg twice daily) in patients with previous statin intolerance. *The American Journal of Cardiology*, 105(2), pp. 198-204. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.08.672

Halpern, S. H., e Douglas, M. J. (2005). Appendix: Jadad scale for reporting randomized controlled trials. *Evidence-based Obstetric Anesthesia*. Oxford, UK: Blackwell Publishing Ltd, pp. 237-238.

Hansen, K. E., *et al.* (2005). Outcomes in 45 patients with statin-associated myopathy. *Archives of Internal Medicine*, 165(22), pp. 2671-2676. doi: 10.1001/archinte.165.22.2671

Heinz, T., *et al.* (2016). Low daily dose of 3 mg monacolin K from RYR reduces the concentration of LDL-c in a randomized, placebo-controlled intervention. *Nutrition Research*, 36(10), pp. 1162-1170. doi: 10.1016/j.nutres.2016.07.005

Hunter, P. M., e Hegele, R. A. (2017). Functional foods and dietary supplements for the management of dyslipidaemia. *Nature Reviews Endocrinology*, 13(5), pp. 278-288. doi:10.1038/nrendo.2016.210

Hurtubise, J., *et al.* (2016). The different facets of dyslipidemia and hypertension in atherosclerosis. *Current Atherosclerosis Reports*, 18(12), p. 82. doi: 10.1007/s11883-016-0632-z

Kalaivani, M., *et al.* (2010). Health benefits and clinical impact of major nutrient, red yeast rice: a review. *Food and Bioprocess Technology*, 3(3), pp. 333-339. doi: 10.1007/s11947-009-0197-8

- Kasliwal, R. R., *et al.* (2016). ESSENS dyslipidemia: a placebo-controlled, randomized study of a nutritional supplement containing red yeast rice in subjects with newly diagnosed dyslipidemia. *Nutrition*, 32(7-8), pp. 767-776. doi: 10.1016/j.nut.2016.01.012
- Lachenmeier, D. W., *et al.* (2012). NMR evaluation of total statin content and HMG-CoA reductase inhibition in red yeast rice (*Monascus spp.*) food supplements. *Chinese Medicine*, 7(1), pp. 1-7. doi: 10.1186/1749-8546-7-8
- Li, Y., *et al.* (2014). A meta-analysis of red yeast rice: an effective and relatively safe alternative approach for dyslipidemia. *PloS one*, 9(6), p. e98611. doi: 10.1371/journal.pone.0098611
- Liu, J., *et al.* (2006). Chinese red yeast rice (*Monascus purpureus*) for primary hyperlipidemia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chinese Medicine*, 1(1), p. 4. doi: 10.1186/1749-8546-1-4
- Lu, Z., *et al.* (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), pp. 1689-1693. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.02.056
- Mach, F., *et al.* (2020). 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal*, 41, pp. 111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455
- Mazza, A., *et al.* (2018). Effect of Monacolin K and COQ10 supplementation in hypertensive and hypercholesterolemic subjects with metabolic syndrome. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 105, pp. 992-996. doi: 10.1016/j.biopha.2018.06.076
- Mazzanti, G., *et al.* (2017). Adverse reactions to dietary supplements containing red yeast rice: assessment of cases from the Italian surveillance system. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 83(4), pp. 894-908. doi: 10.1111/bcp.13171
- Mendis, S., Puska, P., e Norrving, B. (2011). *Global atlas on cardiovascular disease prevention and control*. Geneva, World Health Organization, pp. 1-56.

Moher, D., *et al.* (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Annals of Internal Medicine*, 151(4), pp. 264-269. doi: 10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00135

Moriarty, P. M., *et al.* J. (2014). Effects of Xuezhikang in patients with dyslipidemia: a multicenter, randomized, placebo-controlled study. *Journal of Clinical Lipidology*, 8(6), pp. 568-575. doi: 10.1016/j.jacl.2014.09.002

Ong, Y. C., e Aziz, Z. (2016). Systematic review of red yeast rice compared with simvastatin in dyslipidaemia. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 41(2), pp. 170-179. doi: 10.1111/jcpt.12374

Organização Mundial de Saúde (OMS). (2017). Cardiovascular diseases. [Em linha]. Disponível em [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)). [Consultado em 12.05.2020].

Osswald, W., e Guimarães, S. (2001). *Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas*. 4ª Edição. Porto, Porto Editora, pp 595-607.

Patel, S. (2016). Functional food red yeast rice (RYR) for metabolic syndrome amelioration: a review on pros and cons. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 32(5), p. 87. doi: 10.1007/s11274-016-2035-2

Patel, J., Martin, S. S., e Banach, M. (2016). Expert opinion: the therapeutic challenges faced by statin intolerance. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 17(11), pp. 1497-1507. doi: 10.1080/14656566.2016.1197202

Peng, D., Fong, A. e van Pelt, A. (2017). The effects of red yeast rice supplementation on cholesterol levels in adults. *The American Journal of Nursing*, 117(8), pp. 46-54. doi: 10.1097/01.NAJ.0000521973.38717.2e

Quintas, A., Freire, A. P., e Halpern, M. J. (2008). *Bioquímica: organização molecular da vida*. Lisboa, Lidel, pp. 503-531.

Serviço Nacional de Saúde (SNS). (2017). Doenças Cardiovasculares. [Em linha]. Disponível em <https://www.sns.gov.pt/noticias/2017/10/04/doencas-cardiovasculares/>. [Consultado em 10.05.2020].

Sungthong, B., *et al.* (2020). Efficacy of red yeast rice extract on myocardial infarction patients with borderline hypercholesterolemia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Scientific Reports*, 10(1), pp. 1-10. doi: 10.1038/s41598-020-59796-5

Taylor, F., *et al.* (2013). Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1), pp. 1-98. doi: 10.1002/14651858.CD004816.pub5

Verhoeven, V., *et al.* (2013). Red yeast rice lowers cholesterol in physicians-a double blind, placebo controlled randomized trial. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 13(1), p. 178. doi: 10.1186/1472-6882-13-178

Zhu, B., *et al.* (2019). Red yeast rice: a systematic review of the traditional uses, chemistry, pharmacology, and quality control of an important Chinese folk medicine. *Frontiers in Pharmacology*, 10, p. 1449. doi: 10.3389/fphar.2019.01449