

O USO DA ALCACHOFRA (*Cynara scolymus* L.) NA HIPERCOLESTEROLEMIA

RIBEIRO, Kamily¹

¹Acadêmica em Farmácia da Faculdade de Ciências Sociais e Agrárias de Itapeva– FAIT

MORAES, Francine Campolim²

²Docente da Faculdade de Ciências Sociais e Agrárias de Itapeva– FAIT

RESUMO

A alcachofra (*Cynara scolymus* L.) é uma planta medicinal utilizada no tratamento de distúrbios digestivos, como auxiliar na prevenção da aterosclerose e coadjuvante no tratamento de dislipidemia. O objetivo deste artigo foi descrever a eficácia da alcachofra como alternativa às estatinas no tratamento da hipercolesterolemia. A metodologia utilizada foi o estudo de revisões bibliográficas. A hipercolesterolemia é ocasionada por uma alteração do metabolismo das lipoproteínas, caracterizada pelo aumento do colesterol total e LDL-c, podendo ter origem ambiental ou genética. As estatinas são as drogas de primeira linha para o tratamento da hipercolesterolemia, mas devido aos eventos adversos ocasionados por seu uso e possível hepatotoxicidade, a alcachofra se apresenta como opção terapêutica ao tratamento convencional. De acordo com o presente estudo, foi possível concluir que o tratamento de hipercolesterolemia com alcachofra, aliado às medidas não farmacológicas, como dieta e atividade física, mostra-se efetivo, sem relato de eventos adversos.

Palavras-chave: Alcachofra, hipercolesterolemia, tratamento, estatinas.

Linha de Pesquisa: Práticas integrativas e complementares em saúde.

ABSTRACT

Artichoke (*Cynara scolymus* L.) is a medicinal plant used in the treatment of digestive disorders, as an aid in the prevention of atherosclerosis and as an adjunct in the treatment of dyslipidemia. The aim of this article is to describe the effectiveness of artichokes as an alternative to statins in the treatment of hypercholesterolemia. The methodology used was the study of bibliographic reviews. Hypercholesterolemia is caused by a change in the metabolism of lipoproteins, characterized by an increase in total cholesterol and LDL-c, which may be of environmental or genetic origin. Statins are the first-line drugs for the treatment of hypercholesterolemia, but due to the adverse events caused by their use and possible hepatotoxicity, the artichoke presents itself as a therapeutic option to conventional treatment. According to the present study, it was possible to conclude that the treatment of hypercholesterolemia with artichoke, combined with non-pharmacological measures, such as diet and physical activity, is effective, without reporting adverse events.

Keywords: Artichoke, hypercholesterolemia, treatment, statins.

1. INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) são responsáveis por cerca de 30 % das mortes ocorridas em todo o mundo, apresentando-se como uma das principais causas de morte global (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017), o que segundo dados obtidos através da Organização Mundial de Saúde (OMS), o maior percentual se encontra entre homens e mulheres de 45 a 65 anos de idade (CAMPO; CARVALHO, 2007).

As doenças cardiovasculares se desenvolvem a partir de fatores que comprometem o seu sistema, como a hipercolesterolemia (MENDIS; PUSKA; NORRVING, 2011). Este fator decorre de uma alteração do metabolismo das lipoproteínas, podendo acarretar numa elevação do colesterol total e da lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) e uma diminuição da lipoproteína de alta densidade (HDL-c) (HANEY et al., 2007).

Cabe ressaltar que a hipercolesterolemia, se não tratada corretamente, poderá trazer grandes riscos à saúde. Para seu tratamento devem ser conciliadas medidas não farmacológicas como dieta, exercício físico e mudanças no estilo de vida a medidas farmacológicas, por meio das drogas que agem no controle da hipercolesterolemia (GONÇALVES et al., 2006), onde destacam-se as estatinas e também o tratamento fitoterápico com a *Cynara scolymus* L., que será a base deste artigo.

As drogas mais utilizadas para tratamento da hipercolesterolemia são as estatinas, que tem como mecanismo de ação a inibição da hidroximetilglutaril

coenzima A redutase (HMG-CoA redutase), sendo utilizados como primeira escolha, por possuírem potente efeito de redução do LDL (25-55%) que diminuem os eventos cardiovasculares. (PIEPOLI et al, 2016). Contudo, apresentam vários efeitos colaterais em seu tratamento farmacológico (GONÇALVES et al., 2006).

Quanto ao tratamento fitoterápico, sobressai-se a planta *Cynara scolymus* L., conhecida popularmente como alcachofra, que é rica em substâncias antioxidantes e hipocolesterolêmicas (BONE; MILLS, 1999) e possui a capacidade de inibir a biossíntese de colesterol e a oxidação da LDL (ENGLISCH et al., 2000), a partir do extrato retirado de suas folhas, com comprovada propriedade hepatoprotetora (LLORACH et al., 2002).

O objetivo desta pesquisa é descrever a eficácia da alcachofra como alternativa às estatinas, no tratamento da hipercolesterolemia, através do estudo de revisões bibliográficas, cuja busca de informações utilizou as palavras-chave relacionadas ao tema proposto, sendo realizada entre os meses de fevereiro a abril de 2020, buscando por meio do levantamento bibliográfico, foram selecionados e priorizados artigos datados entre 2007 a 2017, com a exceção de documentos com datas anteriores ao marco exposto, mas que possuem conteúdo relevante à pesquisa, que auxiliaram na busca de um conhecimento aprofundado em relação ao tema, realizado por intermédio de publicações de artigos científicos eletrônicos abordando e/ou fundamentando o uso da alcachofra no tratamento de hipercolesterolemia.

2. DESENVOLVIMENTO

O corpo humano é composto por vários sistemas, tendo como um de seus principais, o sistema cardiovascular, constituído pelo coração e vasos sanguíneos. Esse sistema, mantém o equilíbrio de um ambiente homeostático,

necessário para a sua manutenção, fornecendo nutrientes e oxigênio, indispensáveis para o seu regular funcionamento. (PAGE; SUTTER, 2004).

Com o surgimento da aterosclerose é que decorrem o aparecimento das Doenças Cardiovasculares (DCV), qual podemos citar o infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular encefálico (AVE) e insuficiência cardíaca (FROSTEGARD, 2013).

A aterosclerose é um processo patológico que pode se desenvolver a partir de alguns fatores de risco, tais como: o tabagismo, a idade avançada, a hipertensão arterial, o diabetes mellitus, o histórico familiar para doenças cardiovasculares (DCV) e a dislipidemia, que são consequências das placas de ateromas (PIEPOLI et al, 2016).

As placas de ateromas, por sua vez, desenvolvem-se pelo acúmulo das partículas de LDL-c que aparecem, se aglomeram e crescem silenciosamente e, com o passar dos anos, resultam na redução do diâmetro dos vasos, e conseqüentemente, diminuem a circulação que vai para os órgãos, prejudicando seu funcionamento (BRUNTON; LAZO; PARKER, 2008).

Esse acúmulo de LDL-c nos vasos sanguíneos, influencia o aparecimento da dislipidemia (REINER, 2011), que é estabelecida por modificações no metabolismo das lipoproteínas, resultando na elevação do colesterol total, do LDL e dos triglicerídeos e na diminuição no HDL, sendo formada a partir de fatores genéticos e/ou ambientais (BARBOSA; CHAVES; RIBEIRO, 2012).

A dislipidemia apresenta três classificações, a hipertrigliceridemia, hiperlipidemia e a hipercolesterolemia, sendo esta última o objeto deste estudo, caracterizada pelo aumento dos níveis de colesterol total e LDL-c, trazendo uma relação linear entre os riscos cardiovasculares (SILVERMAN et al., 2016).

O nosso organismo produz o colesterol de duas maneiras, a primeira pela via endógena, que envolve reações enzimática realizadas no fígado e no intestino delgado, e a segunda, pela via exógena, que é absorvido pelos

alimentos que consumimos (DIPIRO et al., 2008), sendo essencial para o funcionamento do organismo humano, sua produção necessita ser controlada, a fim de evitar seu excesso, que poderá acarretar o surgimento da hipercolesterolemia (REINER, 2011), que quando descontrolada, deve-se recorrer à orientação médica.

Ao iniciar o tratamento farmacológico, baseado nas estatinas para indivíduos com hipercolesterolemia, o fármaco age na inibição da síntese do colesterol ao competirem com a enzima HMG-CoA redutase, sendo recomendável a sua ingestão em indivíduos com LDL-c superior a 190 mg/dl (CATAPANO et al., 2016).

As estatinas são uma classe farmacológica, encontrando-se como a mais utilizada no mundo, sendo divididas em: (a) naturais: lovastatinas e pravastatinas; (b) semi-sintéticas: sinvastatinas; e (c) sintéticas: atorvastatinas, rosuvastatinas e fluvastatinas (CAMPO; CARVALHO, 2007).

A posologia das estatinas consiste em uma dose diária por via oral e recomenda-se sua ingestão a noite, como forma de obter seu efeito máximo para que se atinja os efeitos terapêuticos desejados. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007).

Mas como todos os fármacos, podem provocar eventos adversos, tais como: cefaléia, alterações hepáticas, náuseas, insônia, perda de memória, visão turva, alteração do paladar, neuropatia periférica, distúrbios gastrointestinais, disfunção sexual e dores musculares. Tais reações, em regra, trazem pouca gravidade, mas, considerando que os pacientes não reagem da mesma maneira com o uso do medicamento, em alguns casos, os efeitos podem agravar-se e desenvolver reações atípicas, como toxicidade hepática e/ou musculares (MARQUES, 2001). Baseado em estudos sobre as estatinas, é notável a preocupação com seus efeitos sobre a musculatura, podendo se destacar as miopatias, que são observados pelo surgimento de

dores, fraquezas e até inflamações musculares (SEWRIGHT; CLARKSON; THOMPSON, 2007). Mas existe também outra preocupação importante, a toxicidade hepática que está relacionada com a administrada das estatinas durante o tratamento, assim, podendo haver uma melhora com a redução ou suspensão do uso do medicamento (BRUNTON; LAZO; PARKER, 2008).

Segundo Newnan e Hulley (1996), os medicamentos utilizados no tratamento da hipercolesterolemia não estão livres de efeitos adversos, portanto há uma incessante busca por outra opção de tratamento tão ou mais eficaz e com poucas reações, podendo ser uma opção o extrato da folha da alcachofra (SHIMODA et al., 2003). *Cynara scolymus* L. é o nome científico desta planta originada na região mediterrânea e norte da África, que pertence à família Asteraceae. (KUHN, 2001), segue figura abaixo.

A alcachofra (*Cynara scolymus* L.) está entre os doze medicamentos fitoterápicos que constam no elenco de medicamentos da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), que orienta a oferta, a prescrição e a dispensação de medicamentos, visando ampliar o acesso a esses medicamentos no SUS. De acordo com Andrade (2017), os fitoterápicos são recomendados em publicações oficiais do Ministério da Saúde, como a RENAME e Caderno de Atenção Básica número 31 (Práticas Integrativas) e também estão presentes em inúmeros artigos científicos, demonstrando assim a confiabilidade e a credibilidade desses medicamentos. Porém, muitos profissionais da saúde, por falta de informações, ainda não utilizam este potencial terapêutico, sendo necessário que os profissionais da área saúde conheçam as indicações dos fitoterápicos da RENAME, fortalecendo a inclusão destes no SUS.

Na RENAME e em outras publicações de caráter técnico-científico oficiais do Ministério da Saúde, como Memento fitoterápico da ANVISA e o Formulário de Fitoterápicos da Farmacopéia Brasileira, a alcachofra (*Cynara scolymus* L.) está indicada para tratamento dos sintomas de dispepsia

funcional (síndrome do desconforto pós-prandial) e como auxiliar nos sintomas da síndrome do intestino irritável, com ação diurética, antiflatulenta, colerética e colagoga. Auxiliar na prevenção da aterosclerose e coadjuvante no tratamento de dislipidemia mista leve a moderada (BRASIL, 2013).

Os principais componentes ativos da alcachofra são a cinarina, ácido cafeico, ácido clorogênico e luteolina. Estudos farmacológicos mostram que o extrato de alcachofra possui capacidade de inibir a biossíntese de colesterol e a oxidação da lipoproteína de baixa densidade (LDL) (ENGLISCH et al., 2000).

O extrato da alcachofra tem como ação a diminuição da oxidação do LDL, deste modo, diminuindo os riscos de aterosclerose por dois mecanismos: reduzindo os níveis de colesterol do sangue e impedindo a oxidação da lipoproteína do sangue (GEBHARDT, 1998).

De acordo com Zapolska-Downar et al. (2002), após avaliarem a eficácia e a tolerabilidade do extrato seco e extrato aquoso (CY 450), de tabletes com extrato de alcachofra no tratamento de hipercolesterolemia, em comparação com placebo em 145 indivíduos, ocorreu uma mudança significativa, a qual o colesterol total obteve uma diminuição de 18,5% em comparação com o grupo placebo de 8,6%, já, no grupo LDL-c CY 450 sofreu uma diminuição de 22,9% comparado com 6,3% do grupo placebo conforme (Quadro) abaixo, concluindo que os tabletes contendo extrato da alcachofra podem ser usados no tratamento da hipercolesterolemia, como forma de prevenção da aterosclerose e doenças coronarianas.

Já um estudo alemão, realizado em 143 pacientes adultos, demonstrou a eficácia e a tolerabilidade do extrato seco de alcachofra no tratamento de hipercolesterolemia, iniciando com o resultado do colesterol total em > 280 mg/dl, que após seis semanas de tratamento, obteve-se uma alteração significativa do colesterol total e do LDL (18,5% e 20,2%) sobre o placebo (8,6% e 7,2%), conforme (Quadro) abaixo, resultando numa excelente

tolerabilidade do extrato da planta, no qual não apresentaram efeitos adversos (ENGLISCH et al., 2000).

Quadro: Estudo comparativo de extrato de alcachofra versus placebo.

Tipo de tratamento	Quantidade de indivíduos	Diminuição do colesterol total (%)	Diminuição do LDL-c (%)	Autores
Grupo placebo	145	8,6%	6,3%	Zapolska-Downar, 2002
Grupo extrato CY 450	145	18,5%	22,9%	
Extrato de alcachofra	143	18,5%	20,2%	Englisch, 2000.
Placebo	143	8,6%	7,2%	

Fonte: Autoral, de acordo com os artigos pesquisados (Zapolska-Downar, 2002; Englisch, 2000).

Em um ensaio clínico controlado utilizando placebo em 131 adultos com hipercolesterolemia leve a moderada ao longo de 12 semanas de tratamento, avaliou os efeitos do extrato da alcachofra sobre os níveis lipídicos plasmáticos. O colesterol total diminuiu no grupo tratamento em 4,2% e teve um aumento no grupo controle de 1,9%, sendo significativa a diferença entre os grupos estaticamente (BUNDY et al., 2008).

Lupatteti et al. (2004), ao avaliar 18 indivíduos de ambos os sexos relativamente hiperlipêmicos (LDL colesterol > 130 < 200 mg/dL e/ou triglicerídeos >150 < 250mg/ dL), utilizou 20 ml do extrato da alcachofra por dia durante seis semanas de tratamento, obtendo como resultado, uma redução do colesterol total e do LDL, contudo registrando um aumento do triglicerídeos.

De acordo com os estudos supracitados, podemos aplicar conjuntamente ao tratamento fitoterápico, o não farmacológico, visto a importância da mudança do estilo de vida, quando realizada uma dieta saudável, a prática de exercícios físicos e cessação dos vícios (FERREIRA, 2011).

Esclarece-se que, a dieta precisa ter baixa ingestão de alimentos que contém colesterol, ácidos graxos saturados e derivados de gordura animal do tipo de carne vermelha, como leite integral e seus derivados, embutidos, sorvetes, pele e vísceras de animal. O consumo de leguminosos, frutas fibras deve ser aumentado, pois os mesmos atuam retardando o esvaziamento gástrico e o tempo de transito intestinal é aumentado, deixando mais lenta a absorção da glicose, retardando a hidrolise do amido e reduzindo as concentrações de colesterol total e LDL (PICON; GADELHA; ALEXANTE, 2002).

Destaca-se que a dieta deve ser associada com a prática de exercícios físicos, principalmente o exercício aeróbico, por precisar de resistência maior do indivíduo, o gasto calórico é maior, auxiliando na perda de peso, e assim, considerando um aumento da concentração de HDL-c e uma redução da concentração de LDL-c e triglicerídeos (FORTI et al., 1998).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por meio desse trabalho, foi possível notar que as principais opções para o tratamento da hipercolesterolemia ainda são as estatinas, fármacos que agem na inibição da síntese do colesterol, mas que apresentam eventos adversos, tais como: cefaleia, náuseas, insônia, perda de memória, visão turva, alteração do paladar, entre outros. Há uma preocupação maior nos efeitos que podem causar sobre a musculatura e toxicidade hepática.

Entretanto constatou-se que o tratamento fitoterápico com a alcachofra (*Cynara scolymus* L.) pode ser uma possível opção às estatinas, tendo demonstrado benefícios como diminuição do colesterol total e LDL-c, por sua propriedade antioxidante e hipocolesterolêmica, sem relato de eventos

adversos. Sua ação como auxiliar na prevenção da aterosclerose e coadjuvante no tratamento de dislipidemia mista leve à moderada é citada em publicações oficiais de caráter técnico-científico oficiais do Ministério da Saúde, porém necessitando ser difundida entre os profissionais, visando fortalecer sua inclusão no SUS.

Contudo é importante ressaltar que, para maior efetividade o tratamento deve ser seguido em conjunto com uma dieta com baixa ingestão de gorduras e a inclusão de atividades físicas, assim, conseguindo como resultado, um aumento da concentração de HDL-c e uma redução da concentração de LDL-c e triglicerídeos.

4. REFERÊNCIAS

1. ANDRADE, A. L. A.; TRISTÃO, M. I. S.; DALLARMI, M.M.; DIAS, J. F. G. et al. Fitoterápicos da relação nacional de medicamentos essenciais no Brasil. Cuba. **Revista Cubana de Plantas Medicinales**. Curitiba, 2017. Disponível em: <<http://scielo.sld.cu/pdf/pla/v22n1/pla14117.pdf>>. Acesso em: 23 abr. 2020.
2. BARBOSA, L.; CHAVES, O.C.; RIBEIRO, R.C.L. Anthropometric and body composition parameters to predict body fat percentage and lipid profile in schoolchildren. **Rev. Paul Pediatr**. Vol 30, n.4, 30, p.520-528. 2012. Disponível em: <<https://pdfs.semanticscholar.org/60ca/116023c5b836d162ace54b675a6c37ce8753.pdf>>. Acesso em: 25 fev.2020
3. BONE, K.; MILLS, S. Principles and practice of phytotherapy - Modern herbal medicine. **Saint Louis: Elsevier Churchill Livingstone**, 2 ed, 1999. Disponível em: <<https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/20000311128>>. Acesso em: 22 fev. 2020.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. **Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Renome 2013/** Ministério da Saúde. 8. ed. – Brasília:

- Ministério da Saúde, 2013. Disponível em: <<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/julho/09/livro-rename-2013-atualizado.pdf>>. Acesso em: 02 abr. 2020.
5. BRUNTON, L.L.; LAZO, J.S.; PARKER, K.L. As Bases Farmacológicas da Terapêutica, Rio de Janeiro. **McGraw-Hill Interamericana**. [S.l.] 111ed. Vol 2, p. 837-838 e 851-855. 2008. Acesso em: 26 fev. 2020
 6. BUNDY, R., et al. Artichoke leaf extract (*Cynarascolymus*) reduces plasma cholesterol in otherwise healthy hypercholesterolemic adults: a randomized, double blind placebo controlled trial. **Phytomedicine**. Reino Unido, p.668-75. 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18424099>>. Acesso em: 28 mar. 2020.
 7. CAMPO, V.L.; CARVALHO, I. Estatinas hipolipemicas e novas tendências terapêuticas. **Química Nova**. São Paulo. vol 30, n 2, p 425-430; 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422007000200033> Acesso em: 22 fev. 2020
 8. CATAPANO, A., et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. **European Heart Journal**. vol 37, n39, p.2999-3058. 2016. Disponível em: <<https://academic.oup.com/eurheartj/article/37/39/2999/2414995>>. Acesso em: 08 mar. 2020.
 9. DIPIRO, J., et al. A Pathophysiologic Approach. **Pharmacotherapy**. Nova York, v. 7, p. 385-400. 2008. Acesso em: 08 mar. 2020.
 10. HANEY, E.M., et al. Screening and treatment for lipid disorders in children and adolescents: Systematic evidence review for the US Preventive Services Task Force. **American Journal of Pediatrics**, Estados Unidos, vol 120, p.189-214; 2007. Disponível em: <<https://pediatrics.aappublications.org/content/120/1/e189>>. Acesso em: 28 fev. 2020.
 11. ENGLISCH, W., et al. Efficacy of Artichoke Dry Extract in patients with hyperlipoproteinemia. **Arzneimittelforschung / Drug Research**. [S.l.]. v.50, p.260-265, 2000. Disponível em: <<https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/19152/2/4.pdf>>. Acesso em: 22. mar. 2020.

12. FERREIRA, C. **Estatinas e Fitoterapia em Dislipidemias: Efeitos Secundários e Interações Medicamentosas** Universidade da Beira Interior. 2011. Disponível em: <https://ubibliorum.ubi.pt/bitstream/10400.6/957/1/T_M_Catarina_Ferreira.pdf>. Acesso em: 25 fev. 2020.
13. FORTI, N., et al. **Dislipidemias em Crianças e Adolescentes. Bases para a Terapêutica**; Instituto do Coração do Hospital das Clínicas – FMUSP. Arq. Bras. Cardiol. v. 71; nº 06. 1998. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X1998001200011>. Acesso em: 20 fev. 2020.
14. FROSTEGARD J. Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease. **BMC Med.** [S.l.], n 11. Disponível em: <<http://www.biomedcentral.com/1741-7015/11/117>>. 2013. Acesso em: 25 mar. 2020.
15. GEBHARDT, R. Inhibition of cholesterol biosynthesis in primary cultured rat hepatocytes by artichoke (*Cynarascolymus L.*) extracts. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.** [S.l.], v.286, p.274-286, 1998. Acesso em: 22. fev. 2020.
16. GONÇALVES, M. C. R., et al. Modesto efeito hipolipemiante do extrato seco de Berinjela (*Solanum melongena L.*) em mulheres com dislipidemias, sob controle nutricional. **Rev Bras Farmacogn**, v.16, p.656-663, 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102695X2006000500012>. Acesso em: 25 fev. 2020.
17. KUHN, M.; WINSTON D. **Herbal therapy and supplements: a scientific and traditional approach.** Philadelphia. Edition Lippincott; Nova York, [S.l.] 2001. Disponível em: <<https://epdf.pub/winston-amp-kuhns-herbal-therapy-and-supplements-a-scientific-and-traditional-ap.html>>. Acesso em: 20 fev. 2020
18. LLORACH, R., et al., (*Cynara scolymus L.*) Byproducts as a potential source of health-promoting antioxidant phenolics. **J. Agric. Food Chem.** [S.l.], vol 50, n 12, p.3458–3464. 2002. Disponível em:

- <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12033811>>. Acesso em: 18 fev. 2020.
19. LUPATTELLI, G., et al. Artichoke juice improves endothelial function in hyperlipemia. **Life Science**. [S.l.]. v.76, n7. p.775-782, 2004. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15581909>>. Acesso em: 25 fev. 2020.
20. MARQUES, F.B. Fármacos inibidores da redutase da HMCoA. **Revista Portuguesa de Clínica Geral**. Coimbra, vol 177, n 1, p.142-148. 2001. Disponível em: <<http://www.rp.mgf.pt/ojs/index.php/rpmgf/article/download/9831/9569>>. Acesso em: 22 fev. 2020.
21. MENDIS, S.; PUSKA, P.; NORRVING, B. Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control. **World Health Organization**, Geneva, [S.l.]. p.164; 2011. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44701/9789244564370_rus.pdf>. Acesso em: 22 fev. 2020.
22. NEWMAN, T.B.; HULLEY, S.B. Carcinogenicity of lipid-lowering drugs. **JAMA**. 275: vol 275, n 1, p 55-60. 1996. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8531288>>. Acesso em: 25 mar. 2020.
23. PAGE, C. SUTTER, W. H.; Farmacologia Integrada. **Editora Manole**, Tamboré. vol 2. Pp 302 e 361.2004. Disponível em: <<https://www.wook.pt/livro/farmacologia-integrada-clive-page/51718>>. Acesso em: 18 fev. 2020.
24. PICON, P. D.; GADELHA, M. I. P.; ALEXANTE, R. F. Protocolo Clínico: Diretrizes Terapêuticas. **Dislipidemias em Pacientes de Alto Risco de Desenvolver Eventos Cardiovasculares**. [S.l.]. 2002. Disponível em: <<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-dislipidemia-livro-2013.pdf>>. Acesso em: 22 mar. 2020.
25. PIEPOLI, M.F., et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: **Eur Heart J**. [S.l.], vol 37, n 29, p.2315-81. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27222591>>. Acesso em: 15 mar. 2020.

26. REINER, Z., et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias. **European Heart Journal**. [S.l.] vol 32, n 14. p.1769–1818. 2011. Disponível em: <<https://academic.oup.com/eurheartj/article/32/14/1769/528352>>. Acesso em: 18 mar. 2020.
27. SEWRIGHT, K. A.; CLARKSON, P. M.; THOMPSON, P. D. Statin myopathy: incidence, risk factors, and pathophysiology. **CurrAtheroscler Rep**. [S.l.]. v.9, p.389-396, 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18001622>>. Acesso em: 28 fev. 2020.
28. SHIMODA, H, et al., Anti-hyperlipidemic sesquiterpenes and new sesquiterpene glycosides from the leaves of artichoke (*Cynarascolymus L.*): structure requirement and mode of actionBioorg. **Med. Chem. Lett**. [S.l.]. vol 13, n 2 .p.223-228. 2003. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12482428>>. Acesso em: 25 fev. 2020.
29. SILVERMAN, M.G., et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. **JAMA**. [S.l.]. vol 316. n 12. 13985. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27673306>>. Acesso em: 28 fev. 2020.
30. SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. IV Diretrizes brasileira sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose. **Arq Bras Cardiol**, v.88, n.1, p.2-19, 2007. Disponível em: <<http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2007/diretriz-DA.pdf>>. Acesso em: 25 mar. 2020.
31. WORLD HEALTH ORGANIZATION. (WHO). Cardiovascular Diseases (CVDs). **Fact sheet**. [S.l.] p 1-2. 2017. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>>. Acesso em: 22 mar. 2020.
32. ZAPOLSKA-DOWNAR., et al. Protective properties of artichoke (*Cynarascolymus*) against oxidative stress induced in cultured endothelial cells and monocytes. **Life Sciences**, [S.l.], v.71, n 24, p.2897-2908, 2002. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12377270>>. Acesso em: 18 mar. 2020.