

SUPLEMENTAÇÃO DE FITOESTERÓIS NO TRATAMENTO DA DISLIPIDEMIA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Phytosterol supplementation in the treatment of dyslipidemia in children and adolescents: a systematic review

Luisa Montone Mantovani^{a,*} , Camila Pugliese^a 

RESUMO

Objetivo: Realizar uma revisão sistemática sobre os efeitos da suplementação de fitoesteróis no tratamento da dislipidemia em crianças e adolescentes.

Fontes de dados: Revisão nos bancos SciELO, Lilacs, Bireme, Pubmed e Web of Science, sem limite de tempo. Descritores: *phytosterols or plant sterols, dyslipidemias, hypercholesterolemia, cholesterol, children, adolescent*, nas línguas inglesa e portuguesa. Os artigos incluídos foram publicados nos idiomas português, inglês ou espanhol e avaliaram o efeito da suplementação de fitoesteróis em pacientes pediátricos com dislipidemia. Estudos que envolviam adultos ou animais, trabalhos de revisão, estudos de caso e resumos foram excluídos. A extração independente de artigos foi realizada por dois autores. Do total de 113 resumos, 19 foram lidos na íntegra, e 12 utilizados neste manuscrito.

Síntese de dados: A suplementação de fitoesteróis para a redução dos níveis de colesterol mostrou-se eficiente, de forma a promover a redução de aproximadamente 10% dos níveis de LDL-colesterol, sendo observadas reduções acima de 10% em 8 a 12 semanas de intervenção. Os estudos não mostraram alterações significantes nos níveis de HDL-colesterol e triglicérides. Com base na ausência de efeitos adversos, seu uso parece ser seguro e de boa tolerância em crianças e adolescentes.

Conclusões: A suplementação com fitoesteróis parece ser de grande auxílio terapêutico para o tratamento da hipercolesterolemia em crianças e adolescentes. São necessários mais estudos que avaliem o efeito em longo prazo da suplementação de fitoesteróis.

Palavras-chave: Fitoesteróis; Suplementos nutricionais; Dislipidemia; Hipercolesterolemia; Criança.

ABSTRACT

Objective: To carry out a systematic review on the effects of phytosterol supplementation on the treatment of dyslipidemia in children and adolescents.

Data sources: Review in the SciELO, Lilacs, Bireme, PubMed and Web of Science databases, with no time limit. Descriptors: *phytosterols or plant sterols and dyslipidemias, hypercholesterolemia, cholesterol, children, adolescent*, in English and Portuguese. The articles included were published in Portuguese, English or Spanish and evaluated the effect of phytosterol supplementation in pediatric patients with dyslipidemia. Documents that involved adults or animals, review papers, case studies and abstracts were excluded. Two authors performed independent extraction of articles. Of 113 abstracts, 19 were read in full and 12 were used in this manuscript.

Data synthesis: Phytosterol supplementation to reduce cholesterol levels has been shown to be effective in reducing LDL-cholesterol levels by approximately 10%, with reductions above 10% in LDL-cholesterol levels observed after 8 to 12 weeks of intervention. Studies have not shown significant changes in HDL-cholesterol and triglyceride levels. Based on the absence of adverse effects, its use seems to be safe and of good tolerance in children and adolescents.

Conclusions: Phytosterol supplementation seems to be of great therapeutic aid for the treatment of hypercholesterolemia in children and adolescents. Further studies assessing the long-term effect of phytosterol supplementation are necessary.

Keywords: Phytosterols; Dietary supplements; Dyslipidemias; Hypercholesterolemia; Child.

*Autora correspondente. E-mail: luisa.mmantovani@gmail.com (L.M. Mantovani).

^aUniversidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Recebido em 02 de dezembro de 2019; aprovado em 16 de fevereiro de 2020; disponível on-line em 09 de novembro de 2020.

INTRODUÇÃO

A dislipidemia em crianças e adolescentes representa um fator de risco determinante de aterosclerose e pode contribuir para a doença coronariana na vida adulta.¹ Já está estabelecido que células gordurosas estão presentes na aorta de indivíduos aos 10 anos e nas artérias coronárias aos 20 anos, e que a progressão das estrias gordurosas ocorre a partir dos 15 anos de idade.²

A dislipidemia trata-se de um distúrbio metabólico caracterizado por concentrações anormais de lipídeos e/ou lipoproteínas no sangue.² É definida pela elevação dos níveis de colesterol total (CT) ou lipoproteína de baixa densidade (LDL) e/ou triglicérides (TG) e/ou pela diminuição da lipoproteína de alta densidade (HDL).³ Além disso, sabe-se que a elevação dos níveis de LDL-colesterol é um fator de risco estabelecido para doença cardiovascular.¹

Os distúrbios lipídicos podem ter causas primárias (de origem genética) ou secundárias (decorrentes de estilo de vida inadequado, de certas condições mórbidas ou de medicamentos).⁴ Assim, a dislipidemia infantil é multifatorial, podendo estar associada a fatores ambientais e comportamentais e a obesidade, salvo os de etiologia genética, como a hipercolesterolemia familiar (HF).¹

A prevalência das dislipidemias na faixa etária infanto-juvenil no Brasil varia entre 24 e 40%.² Estima-se que no mundo existam mais de 10 milhões de indivíduos portadores de HF; no entanto, menos de 10% têm diagnóstico conhecido de HF, e menos de 25% recebem tratamento hipolipemiante.⁵

A I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência recomenda o tratamento farmacológico hipolipemiante para crianças a partir dos dez anos de idade, sendo propostas modificações no padrão alimentar e no estilo de vida para crianças maiores de dois anos, as quais incluem dieta reduzida em gorduras saturadas e colesterol e prática de atividade física.⁶ Mudanças dietéticas adequadas e estilo de vida ativo auxiliam em reduzir os fatores de risco cardiovasculares e devem ser incentivados, mas na incapacidade de resposta a tais intervenções e na impossibilidade de recomendação de tratamento farmacológico, o uso de fitoesteróis pode ser considerado.³

Esteróis e estanois vegetais são também conhecidos como fitoesteróis, que são compostos bioativos estruturalmente semelhantes ao colesterol, sendo os esteróis as formas insaturadas (sitosterol e campesterol) e os estanois seus derivados saturados (sitostanol e campestanol).⁴ Sua ação principal é a de reduzir o LDL-colesterol por inibição na absorção intestinal de colesterol.⁷ São naturalmente encontrados em frutas, vegetais, óleos vegetais, castanhas e sementes.⁸ A ingestão de fitoesteróis por meio de fontes naturais varia de 200 a 400 mg ao dia em dietas habituais.⁹ Estes podem também ser adicionados a alimentos como margarinas, sucos, iogurtes e cereais. Além do uso em alimentos enriquecidos, também é possível sua suplementação.²

Já é comprovada a relação inversa entre o consumo habitual de fitoesteróis na dieta e os níveis séricos de colesterol ou de LDL-colesterol,⁴ sendo sua suplementação recomendada por diversas diretrizes.^{3,4,10,11} Contudo, seu uso é geralmente reservado para crianças com dislipidemias primárias, não havendo concordância a respeito da dose e segurança dessa prática a todos os pacientes dislipidêmicos. Portanto, esta revisão propõe uma investigação dos efeitos da suplementação de fitoesteróis no tratamento da dislipidemia em crianças e adolescentes.

MÉTODO

Esta revisão foi conduzida com base nas recomendações da *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*¹² nas seguintes bases de dados: SciELO, Lilacs, Bireme, Pubmed e Web of Science. Os descritores utilizados foram *phytosterols or plant sterols, dyslipidemias, hypercholesterolemia, cholesterol, children, adolescent*, nas línguas inglesa e portuguesa. A pesquisa bibliográfica foi realizada com base no questionamento “Quais os efeitos da suplementação de fitoesteróis no tratamento da dislipidemia em pacientes pediátricos?”, o qual baseou-se no modelo *Population, Intervention, Comparison, Outcome*.¹³

Foram adotados como critérios de inclusão ensaios clínicos nos idiomas inglês, espanhol e português que avaliaram o efeito da suplementação de fitoesteróis em pacientes pediátricos com dislipidemia. Também foram considerados os estudos referenciados pelos artigos selecionados e que preenchiam os critérios de seleção. Documentos que não diziam respeito ao propósito deste estudo, que envolviam adultos ou animais, trabalhos de revisão, estudos de casos, resumos e trabalhos que não incluíam amostra com dislipidemia foram excluídos. Não houve delimitação quanto ao ano de publicação dos artigos.

A identificação dos artigos foi realizada inicialmente por meio de análise por título para exclusão de artigos repetidos ou que não contemplassem os critérios predefinidos. Posteriormente, os resumos restantes foram avaliados em relação à adequação quanto aos critérios de inclusão e exclusão. Os estudos que apresentaram os critérios predeterminados tiveram o texto completo adquirido para análise detalhada e extração de dados. Os artigos selecionados foram lidos por dois avaliadores que decidiram, de modo independente, sobre a inclusão com base nos critérios de elegibilidade. Qualquer problema de divergência sobre a seleção dos artigos foi decidido consensualmente.

Os estudos selecionados tiveram as seguintes características registradas:

- Características dos participantes do estudo (incluindo idade, tipo de dislipidemia e método de diagnóstico) e critérios de inclusão e exclusão do estudo.

- Tipo de intervenção (incluindo tipo de fitoesterol, dose, duração, administração e veículo alimentar).
- Principais resultados (incluindo nível de redução sérica de colesterol e frações lipídicas, tempo de segmento e efeitos não desejados do tratamento).

Posteriormente, foram realizadas síntese e análise crítica dos estudos.

Para verificar a validade dos ensaios clínicos, determinaram-se tamanho da amostra, extensão da perda no acompanhamento dos participantes dos estudos e cegamento de pacientes, profissionais de saúde, coletores de dados e avaliadores de resultados.

RESULTADOS

Foram identificados inicialmente 311 trabalhos nas bases de dados eletrônicas. Após refinamento por título, foram selecionados 113 resumos para serem analisados. Os estudos potencialmente relevantes ao tema tiveram o texto completo adquirido para análise detalhada quanto aos critérios de elegibilidade. Adicionalmente, sete estudos identificados em outras listas de referências dos artigos selecionados e relacionados ao tema foram incluídos. Por fim, a síntese descritiva foi composta de 12 referências, cujos períodos de publicação estiveram entre 1993 e 2017.¹⁴⁻²⁵ A Figura 1 apresenta o diagrama de fluxo das etapas de busca e seleção dos estudos.

Todos os estudos selecionados são ensaios clínicos randomizados^{15,17-20,25} e não randomizados^{14,16,21-24} publicados em inglês. Dez deles foram realizados na Europa,^{14-20,22-24} um no Japão²¹ e um no Brasil.²⁵ Todos os estudos randomizados passaram por um período inicial duplo-cego. A perda de acompanhamento dos participantes foi descrita por: não aderência à dieta,^{22,24,25} motivos pessoais não relacionados à pesquisa,^{17,22,25} mudança de estágio puberal,²⁴ palatabilidade do produto ou náusea,²³ dificuldade de ingestão do produto.^{20,22} A Tabela 1 expõe uma breve descrição de todas as referências mediante os seguintes itens: autor(es), ano de publicação, delineamento, métodos e conclusão.

No total foram incluídos 370 crianças e adolescentes entre 2 e 19 anos de idade, sendo a variação do tamanho amostral dos estudos de 9 a 59 participantes. Quanto ao tipo de dislipidemia, nove estudos incluíram crianças/adolescentes com HF¹⁴⁻²² e seis com dislipidemia sem causa genética ou sem etiologia determinada.^{18,21-25} Nenhum estudo incluiu ou relatou a inclusão de crianças/adolescentes em uso de medicamentos hipolipemiantes. Três estudos incluíram pacientes em uso de medicação para asma ou alergia^{17,19,20} e um em uso de medicação para transtorno do *deficit* de atenção com hiperatividade.²⁰ Um ensaio clínico excluiu crianças/adolescentes

com diagnóstico de fitosterolemia,¹⁴ e cinco excluíram pacientes com doenças crônicas.^{18,22-25} Dois estudos solicitaram aos participantes a exclusão da ingestão de produtos contendo estanois ou esteróis vegetais antes do início do estudo a fim de evitar viés em pesquisa.^{18,25}

Em dois ensaios clínicos,^{17,19} parte dos participantes fez uso de óleo de peixe (fígado de bacalhau ou ácido graxo poli-insaturado ômega-3) e de suplemento vitamínico contendo retinol, tocoferol e vitamina D (nenhum contendo carotenoides). Apesar de serem instruídos a consumir a mesma dose de medicação/suplemento durante todo o estudo, pode haver viés no desfecho da análise dos níveis séricos de vitaminas e antioxidantes lipossolúveis desses estudos.

As crianças e os adolescentes receberam durante o período do estudo uma dieta com baixo teor de gordura saturada e colesterol, preconizada pelos respectivos autores.^{14-20,22-25} Apenas no estudo de Matsuyama et al.²¹ os participantes não passaram por restrições dietéticas, entretanto, foram orientados a manter os hábitos alimentares durante todo o estudo.

A intervenção realizada nos respectivos estudos quanto a tipo de fitoesterol, dose, duração e veículos alimentares utilizados está representada na Tabela 2. Em todos os ensaios clínicos selecionados o desfecho primário avaliado foi a redução da concentração sérica de LDL-colesterol.

Os estudos não mostraram alterações significantes nos níveis de HDL-colesterol e TG, com exceção dos resultados encontrados em somente um ensaio clínico,¹⁴ em que foram observados redução em 12% ($p < 0,05$) nos níveis de HDL-colesterol e aumento significativo ($p < 0,05$) dos TG após três e sete meses de suplementação, mas permaneceu em faixa de normalidade.

Somente dois estudos incluíram a análise do efeito da suplementação de fitoesteróis após o período de ingestão. O estudo de Matsuyama et al.²¹ verificou elevação significativa de CT e LDL-colesterol após quatro meses ($p < 0,05$). Já Amundsen et al.¹⁹ observaram que a eficácia na redução do colesterol foi sustentada durante seis meses posteriores.

Após intervenção, alguns dos ensaios clínicos observaram redução na concentração plasmática de carotenoides hidrocarbonados (β -caroteno,^{14,16,17,19} α -caroteno^{14,19} e licopeno¹⁷), α -tocoferol^{16,23} e retinol.²³ Outros estudos identificaram aumento de α -tocoferol¹⁹ e retinol.^{17,19} Os demais estudos não verificaram alteração nos níveis de β -caroteno,²³ γ -tocoferol²³ e retinol.¹⁶

Apenas dois estudos^{20,22} identificaram efeito colateral da suplementação de fitoesteróis, sendo a queixa recorrente, em ambos estudos, o desconforto abdominal em seis crianças, comparado a oito do grupo placebo e uma criança no grupo intervenção, respectivamente. Os demais estudos não relataram a ocorrência de efeitos colaterais.

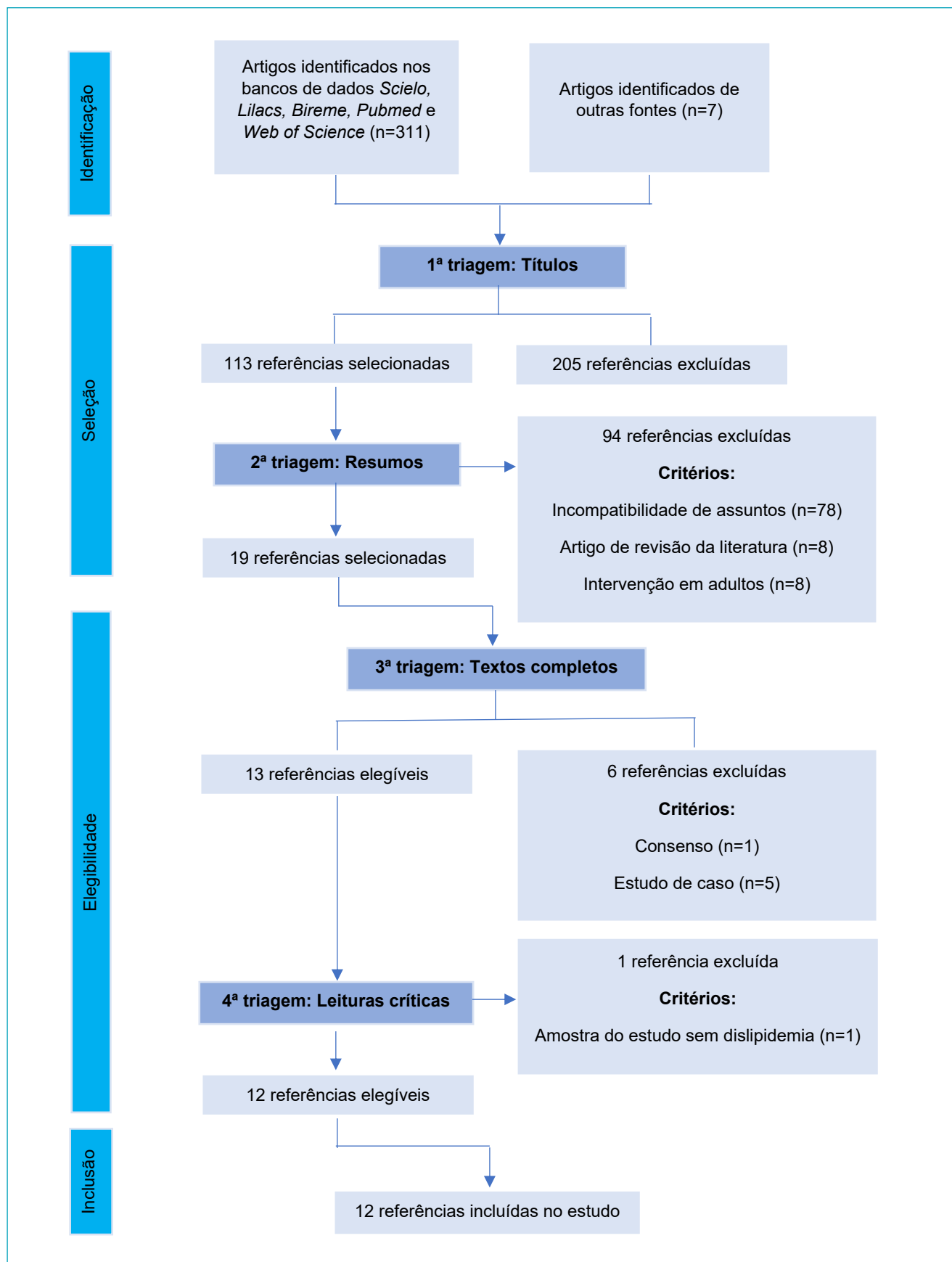


Figura 1 Diagrama de fluxo acerca das etapas de identificação, seleção, elegibilidade e inclusão das referências.

Tabela 1 Artigos selecionados, segundo seu(s) autor(es), ano, delineamento, métodos e sua conclusão.

Autor(es), ano	Delineamento	Métodos		Conclusão
		Tipo de dislipidemia	Pacientes	
Becker et al., 1993 ¹⁴	Ensaio clínico	HF	n=9 (9–14 anos)	A suplementação de sitostanol, mesmo em dose inferior ao sitosterol, mostrou-se significativamente mais efetiva na redução de LDL-c, e seu uso pode ser indicado para o tratamento de HF em crianças.
Gylling et al., 1995 ¹⁵	Ensaio clínico randomizado duplo-cego	HF	n=15 (2–15 anos)	Dentro de uma dieta equilibrada, o uso de margarina com éster de sitostanol parece ser efetivo e seguro para o tratamento de hipercolesterolemia em crianças com HF.
Vuorio et al., 2000 ¹⁶	Ensaio clínico	HF	n=24 (3–13 anos)	O uso de margarina com éster de estanol provou ser efetivo e seguro para o tratamento hipolipemiante para crianças.
Amundsen et al., 2002 ¹⁷	Ensaio clínico cruzado randomizado duplo-cego	HF	n=38 (7–12 anos)	Dentro de uma dieta equilibrada, a suplementação de esterol induz a redução de LDL-c, sem efeitos adversos, em crianças com HF.
Ketomäki et al., 2003 ¹⁸	Ensaio clínico cruzado randomizado duplo-cego	HF (n=17) Hipercolesterolemia** (n=6)	n=23 (2–9 anos)	Ésteres de estanol e esterol diminuem as concentrações de colesterol no plasma.
Amundsen et al., 2004 ¹⁹	Ensaio clínico cruzado controlado randomizado duplo-cego	HF	n=37 (7–13 anos)	A suplementação de esteróis como <i>spread</i> apresenta eficácia na redução do colesterol em crianças com HF dentro de uma dieta controlada, e essa redução é sustentada durante seis meses posteriores.
Jakulj et al., 2006 ²⁰	Ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado por placebo	HF	n=41 (7–12 anos)	O consumo de estanois pode ser uma estratégia benéfica, segura e de boa aceitação para redução dos níveis de LDL-c em crianças com HF.
Matsuyama et al., 2007 ²¹	Ensaio clínico	Hiperlipidemia tipo IIa (n=7) Hiperlipidemia* (n=8) HF (n=7)	n=22 (6–17 anos)	Os fitoesteróis são capazes de reduzir o colesterol em crianças com hiperlipidemia.
Guardamagna et al., 2011 ²²	Ensaio clínico	HF heterozigótica (n=29) HF combinada (n=11) Hipercolesterolemia* (n=12)	n=52 (8–16 anos)	O consumo diário de esterol produz mudanças favoráveis no perfil lipídico, reduzindo o LDL-c.
Garaiova et al., 2013 ²³	Ensaio clínico	Hiperlipidemia*	n=25 (11–17 anos)	A emulsão combinada de plantas esteróis, óleo de peixe e vitamina B pode modular o perfil lipídico em crianças e adolescentes com hipercolesterolemia.
Garoufi et al., 2014 ²⁴	Ensaio clínico	Hipercolesterolemia*	n=59 (4,5–15,9 anos)	A suplementação de esteróis pode ser benéfica para o tratamento da hipercolesterolemia em crianças; não somente em níveis de LDL-c, como também em partículas mais aterogênicas.
Ribas et al., 2017 ²⁵	Ensaio clínico randomizado duplo-cego	Hipercolesterolemia**	n=25 (6–19 anos)	A suplementação de esteróis vegetais é efetiva e segura para o tratamento da dislipidemia infantil.

HF: hipercolesterolemia familiar; LDL-c: *low density lipoprotein-cholesterol* (lipoproteína de baixa densidade-colesterol); TG: triglicérides; PCR: proteína C-reativa; *etiologia não determinada; **etiologia sem causa genética.

Tabela 2 Ensaios clínicos randomizados avaliando os efeitos da suplementação de fitoesteróis sobre a colesterolemia.

Autor(es), ano	Tipo de fitoesterol	Dose (g/dia)	Duração (em semanas)	Veículo	↓LDL-c (%)	p-valor (versus grupo controle)	↓CT (%)	p-valor (versus grupo controle)
Becker et al., 1993 ¹⁴	Esteróis	6	12	Pastilhas	19,5	<0,01	17,1	<0,01
	Estanóis	1,5	12 e 28		33,2 e 29,2		25,7 e 23,5	
Gylling et al., 1995 ¹⁵	Estanóis	3	6	Margarina	15	<0,01	10,6	<0,01
Vuorio et al., 2000 ¹⁶	Estanóis	2,24	12	Margarina	17,9	<0,001	13,6	<0,001
Amundsen et al., 2002 ¹⁷	Esteróis	1,6	8	<i>Spread*</i>	10,2	<0,01	7,4	<0,01
Ketomäki et al., 2003 ¹⁸	Esteróis	2	5	<i>Spread*</i>	9	<0,001	6	<0,01
	Estanóis				12		9	
Amundsen et al., 2004 ¹⁹	Esteróis	1,2	8	<i>Spread*</i>	11,4	<0,001	9,1	<0,001
Jakulj et al., 2006 ²⁰	Estanóis	2	4	logurte desnatado	9,2	<0,001	7,5	<0,001
Matsuyama et al., 2007 ²¹	Esteróis	0,4	16	Pão	Todos: 6,3 HF: 11,2	<0,05	Todos: 2,2 HF: 6	Todos: NS HF: <0,05
Guardamagna et al., 2011 ²²	Esteróis	1,6 a 2	12	logurte desnatado	HF: 12,4 HND: 16	<0,05	HF: 10,2 HND: 13	<0,05
Garajova et al., 2013 ²³	Esteróis	1,3	16	Preparação emulsificada	8,4	<0,05	7,7	<0,05
Garoufi et al., 2014 ²⁴	Esteróis	2	48	logurte desnatado	13	<0,001	9,4	<0,001
Ribas et al., 2017 ²⁵	Esteróis	1,2	8	Leite desnatado	10,2	<0,01	5,9	NS

LDL-c: *low density lipoprotein-cholesterol* (lipoproteína de baixa densidade-colesterol); CT: colesterol total; HF: hipercolesterolemia familiar; NS: não significativo; HND: hipercolesterolemia não determinada; *pasta.

DISCUSSÃO

A suplementação de fitoesteróis para a redução dos níveis de colesterol, de acordo com os ensaios clínicos mencionados neste trabalho, mostrou-se eficiente, de forma a promover a redução de aproximadamente 10% dos níveis de LDL-colesterol. A maioria dos ensaios clínicos considerados apresentou amostra de pacientes com HF.¹⁴⁻²² Entretanto, aqueles que incluíram crianças e adolescentes com hipercolesterolemia de etiologia não determinada ou sem causa genética também obtiveram resultados benéficos sobre a colesterolemia.^{18,21-25}

O mecanismo subjacente a esse efeito hipocolesterolêmico é a redução da absorção de colesterol do lúmen intestinal na circulação por uma competição entre estanois/esteróis vegetais e colesterol intestinal pela incorporação em micelas mistas. Os fitoesteróis são mais hidrofóbicos que o colesterol, dessa forma, agrupam-se melhor no interior da micela.²⁶ Assim, impedem a incorporação do colesterol nas micelas, diminuindo sua biodisponibilidade e o

fluxo de colesterol do lúmen intestinal para a circulação e aumentando a síntese hepática de colesterol.²⁷ O colesterol livre que não é então incorporado no interior das micelas é eliminado por meio das fezes, resultando na diminuição da absorção de colesterol nos enterócitos. O efeito da absorção reduzida e da síntese aumentada de colesterol é uma redução nas concentrações séricas de LDL.²⁸ Embora haja muita pesquisa a respeito dos fitoesteróis, sua ação hipocolesterolêmica não foi completamente elucidada.²⁹

A dose média de fitoesteróis administrada foi de cerca de 2,1 g/dia (variação de 0,4 a 6 g/dia) em crianças entre 2 e 19 anos de idade. No entanto, a Sociedade Brasileira de Cardiologia sugere que o uso de fitoesteróis deve ser parte das mudanças de estilo de vida e está indicado para crianças acima de cinco anos com HF, como aprovado para uso no Brasil.⁴ Assim, a I Diretriz Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar recomenda a ingestão de 1,2 a 1,5 g por dia em crianças portadoras de HF heterozigótica.³ A *European*

Society of Cardiology e a *European Atherosclerosis Society*,¹⁰ assim como o *Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents*,¹¹ orientam, como medida de suporte, o consumo de 2 g de esteróis/estanois por dia em crianças com HF. Já o Consenso da Associação Brasileira de Nutrologia propõe que crianças e adolescentes obesos com dislipidemia recebam 1,6 g de fitoesterol diariamente.² Ademais, presume-se que todas as crianças e todos os adolescentes dislipidêmicos sem indicação para tratamento farmacológico se beneficiariam do uso da suplementação de fitoesteróis para a redução dos níveis de CT e LDL, como observado no presente estudo.

Os ensaios clínicos selecionados utilizaram a administração de esteróis ou estanois vegetais ou ambos para a intervenção. Os principais fitoesteróis utilizados foram o sitosterol e o sitostanol. A respeito das diferentes subclasses de fitoesteróis, os estudos que compararam a eficácia dos estanois vegetais e dos esteróis vegetais verificaram que, embora ambos tenham produzido reduções no LDL-colesterol, o estanol vegetal ainda em menor dose parece ser capaz de reduzir mais efetivamente o LDL.^{14,18} No entanto, uma metanálise realizada por Talati et al.³⁰ não observou diferenças significativas entre os efeitos dos esteróis e estanois vegetais sobre o LDL-colesterol, sugerindo que seus efeitos são similares.

A administração dos esteróis/estanois vegetais ocorreu durante as refeições, principalmente no café da manhã, no almoço e no jantar. Os estudos que utilizaram como matriz alimentar ou veículo de suplementação margarina e *spread* orientaram seu consumo pela adição em pão,^{16,18} sanduíche,^{15,17} mingau¹⁸ ou pela mistura a uma refeição quente.¹⁷ É importante que os fitoesteróis sejam consumidos com as refeições, pois os fitoesteróis esterificados são hidrolisados pela enzima colesterol redutase no intestino delgado no período pós-prandial. Assim, quando livres, estão disponíveis para impedir a incorporação de colesterol nas micelas.⁷

Os veículos utilizados para a suplementação foram: pastilhas, margarinas, iogurte, leite, pão, *spread*, emulsões. Apesar de todos reduzirem de forma significativa o LDL-colesterol, a maior redução parece ter ocorrido com o uso de pastilhas, enquanto o uso de pão e emulsão resultou numa redução inferior. De acordo com estudo de Clifton et al.,³¹ o qual comparou a eficácia individual de alimentos enriquecidos com plantas esteróis, verificou maior redução de LDL-colesterol com o uso de leite desnatado, seguido de iogurte desnatado, e uma redução menor foi observada com o uso de pão e cereal, valendo-se da hipótese de que os fitoesteróis podem ficar presos no centro das gotículas lipídicas e não estão disponíveis até que a gordura seja digerida. Todavia, a queda do LDL-colesterol também é vista com o uso de margarina enriquecida com ésteres de estanois,^{15,16} talvez mais do que o observado nos estudos que utilizaram leite²⁵ e iogurte desnatado.^{20,22,24} Assim, pode ser que alimentos enriquecidos com fitoesteróis com baixo teor de gordura sejam igualmente eficazes àqueles com

alto teor de gordura. Além dessa comparação, existe também a de alimentos sólidos *versus* líquidos.³² Os resultados obtidos de uma metanálise sugerem que altas doses de fitoesteróis em alimentos sólidos podem ter um efeito redutor de LDL-colesterol mais pronunciado do que em alimentos líquidos. Porém a discussão sobre se o tipo de alimento (matriz alimentar) influencia sua eficácia ainda está em andamento.³²

É possível também que a eficácia dos fitoesteróis diminua com o maior tempo de suplementação, como observado nos ensaios clínicos selecionados cuja suplementação foi superior a 12 semanas.^{14,21,23,24} Os estudos que variaram de 8 a 12 semanas apresentaram resultados semelhantes na redução de LDL-colesterol, sendo essa redução superior a 10%, dependendo também da dose de suplementação.^{14,16,17,19,22,25} O único estudo cujo período de intervenção durou quatro semanas apresentou uma redução de LDL-colesterol, apesar de significativa, inferior a 10%.²⁰

A despeito do efeito benéfico da suplementação de fitoesteróis sobre a colesterolemia, um potencial efeito deletério é a fitosterolemia, também denominada sitosterolemia, uma desordem autossômica recessiva e hereditária rara que está relacionada a mutações nos genes dos cotransportadores de fitoesteróis/colesterol ABCG5 e ABCG8. Essas mutações promovem aumento de 50 vezes na concentração circulante de esteróis vegetais e estão associadas com aterosclerose precoce.^{33,34} É importante ressaltar que a suplementação de fitoesteróis é contraindicada para os raros pacientes que apresentam fitosterolemia,⁴ apesar de o consumo de alimentos enriquecidos com fitoesteróis estar associado, nesses casos, com aumento menor, cerca de 2 vezes, nos esteróis vegetais circulantes.³⁵

Outro potencial efeito colateral está relacionado à absorção de vitaminas e antioxidantes lipossolúveis. Os fitoesteróis podem interferir na absorção de vitaminas lipossolúveis⁸ por reduzirem os níveis de LDL-colesterol, já que este é também transportador dessas vitaminas. Portanto, se os níveis forem reduzidos, haverá menor transporte.⁷ Os níveis séricos das vitaminas A, D e K1 em geral não são afetados pelo consumo de fitoesteróis.³⁵ Entretanto, alguns dos ensaios clínicos selecionados sugerem que os fitoesteróis possam promover redução na concentração plasmática de carotenoides hidrocarbonados (β -caroteno,^{14,16,17,19} α -caroteno^{14,19} e licopeno¹⁷), α -tocoferol^{16,23} e retinol.²³ Outros estudos não observaram tais reduções.^{16,17,19,23} Apesar da preocupação de que as vitaminas lipossolúveis sejam reduzidas pelos fitoesteróis, as reduções parecem permanecer dentro da faixa de normalidade, não havendo implicações negativas sobre a saúde.³⁶ Assim, de forma a evitar reduções nos níveis séricos de carotenoides durante o consumo de fitoesteróis, o aumento no consumo diário de frutas e hortaliças ricas em carotenoides deve ser considerado.^{7,19,37}

Na faixa etária pediátrica poucos estudos avaliaram o efeito da suplementação de fitoesteróis em relação ao perfil lipídico. Entretanto, os estudos publicados até o presente momento

recomendam o uso de fitoesteróis como forma de tratamento somente para crianças com hipercolesterolemia que não conseguiram alcançar níveis desejados de LDL-colesterol após mudanças no estilo de vida.¹⁴⁻²⁵ Além disso, a abordagem de suplementação com fitoesteróis pode diminuir os níveis de colesterol o suficiente para evitar a necessidade de tratamento medicamentoso.¹²

Os ensaios clínicos incluídos nesta revisão apresentaram algumas limitações, embora tenham respondido ao questionamento inicial. Alguns fatores limitantes discutíveis foram o tamanho amostral, o curto período de segmento e as possíveis variáveis de confusão. Além disso, cinco estudos não relataram fontes de financiamento,^{14,17,18,20,21} e poucos declararam conflito de interesse.^{23,24} Já esta revisão apresenta limitação quanto ao número de autores incluídos, visto a seleção criteriosa utilizada na escolha dos trabalhos que respondessem à questão principal.

Apesar de sua capacidade limitada de redução da fração do LDL-colesterol, principalmente quando administrada em alimentos enriquecidos, a suplementação de fitoesteróis parece ser de grande auxílio terapêutico para a redução do colesterol em crianças e adolescentes com hipercolesterolemia familiar, de etiologia não

determinada ou sem causa genética, a partir de 5 anos de idade, conforme preconizado pela Sociedade Brasileira de Cardiologia.

Vale ressaltar que os fitoesteróis devem ser utilizados como forma de tratamento, e não de prevenção, em crianças/adolescentes com hipercolesterolemia que não conseguiram alcançar níveis desejados de LDL-colesterol após mudanças no estilo de vida. A administração nas refeições (almoço e jantar), por um período de 8 a 12 semanas, parece atingir redução significativa de LDL-colesterol superior a 10%, em conjunto a uma dieta adequada.

Além disso, baseado na ausência de efeitos adversos em ensaios experimentais, seu uso parece ser seguro e de boa tolerância. Ainda são necessários mais estudos que analisem o efeito da suplementação de fitoesteróis em longo prazo para verificar se seu efeito hipocolesterolêmico é mantido após o período de ingestão.

Financiamento

O estudo não recebeu financiamento.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

- Lozano P, Henrikson NB, Morrison CC, Dunn J, Nguyen M, Blasi PR, et al. Lipid screening in childhood and adolescence for detection of multifactorial dyslipidemia: evidence report and systematic review for the US preventive services task force. *JAMA*. 2016;316:634-44. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.6423>
- Nogueira-de-Almeida CA, Mello ED, Mello PP, Mello PD, Zorzo RA, Ribas-Filho D. Consenso da Associação Brasileira de Nutrologia sobre manejo da dislipidemia secundária à obesidade infanto-juvenil. *Int J Nutrol*. 2017;10:161-78. <https://doi.org/10.22565/ijn.v10i4.328>
- Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz brasileira de hipercolesterolemia familiar (HF). *Arq Bras Cardiol*. 2012;99:1-28. <https://doi.org/10.5935/abc.20120202>
- Faludi AA, Izar MC, Saraiva JF, Chacra AP, Bianco HT, Afíune A Neto, et al. Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109 (2 Suppl 1):1-76. <https://doi.org/10.5935/abc.20170121>
- World Health Organization. Familiar hypercholesterolemia (FH). Report of a WHO consultation. Geneva: WHO; 1997.
- Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz de prevenção da aterosclerose na infância e na adolescência. *Arq Bras Cardiol*. 2005;85 (Suppl 6):3-36. <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2005002500001>
- Malinowski JM, Gehret MM. Phytosterols for dyslipidemia. *Am J Health Syst Pharm*. 2010;67:1165-73. <https://doi.org/10.2146/ajhp090427>
- Vuorio A, Kovanen PT. Decreasing the cholesterol burden in heterozygous familial hypercholesterolemia children by dietary plant stanol esters. *Nutrients*. 2018;10:pii:E1842. <https://doi.org/10.3390/nu10121842>
- Ras RT, van der Schouw YT, Trautwein EA, Sioen I, Dalmeijer GW, Zock PL, et al. Intake of phytosterols from natural sources and risk of cardiovascular disease in the European prospective investigation into cancer and nutrition-the Netherlands (EPIC-NL) population. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22:1067-75. <https://doi.org/10.1177/2047487314554864>
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37:2999-3058. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>
- Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents, National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*. 2011;128 (Suppl 5):S213-56. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-2107C>
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Loannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2009;6:e1000100. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000100>

13. Santos CM, Pimenta CA, Nobre MR. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Rev Latino-Am. Enfermagem*. 2007;15:508-11. <https://doi.org/10.1590/S0104-11692007000300023>
14. Becker M, Staab D, von Bergmann K. Treatment of severe familial hypercholesterolemia in childhood with sitosterol and sitostanol. *J Pediatr*. 1993;122:292-6. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(06\)80136-8](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(06)80136-8)
15. Gylling H, Siimes MA, Miettinen TA. Sitostanol ester margarine in dietary treatment of children with familial hypercholesterolemia. *J Lipid Res*. 1995;36:1807-12.
16. Vuorio AF, Gylling H, Turtola H, Kontula K, Ketonen P, Miettinen TA. Stanol ester margarine alone and with simvastatin lowers serum cholesterol in families with familial hypercholesterolemia caused by the FH-North Karelia mutation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:500-6. <https://doi.org/10.1161/01.atv.20.2.500>
17. Amundsen AL, Ose L, Nenseter MS, Ntanios FY. Plant sterol ester-enriched spread lowers plasma total and LDL cholesterol in children with familial hypercholesterolemia. *Am J Clin Nutr*. 2002;76:338-44. <https://doi.org/10.1093/ajcn/76.2.338>
18. Ketomäki AM, Gylling H, Antikainen M, Siimes MA, Miettinen TA. Red cell and plasma plant sterols are related during consumption of plant stanol and sterol ester spreads in children with hypercholesterolemia. *J Pediatr*. 2003;142:524-31. <https://doi.org/10.1067/mpd.2003.193>
19. Amundsen AL, Ntanios F, Put NV, Ose L. Long-term compliance and changes in plasma lipids, plant sterols and carotenoids in children and parents with FH consuming plant sterol ester-enriched spread. *Eur J Clin Nutr*. 2004;58:1612-20. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602015>
20. Jakulj L, Vissers MN, Rodenburg J, Wiegman A, Trip MD, Kastelein JJ. Plant stanols do not restore endothelial function in pre-pubertal children with familial hypercholesterolemia despite reduction of low-density lipoprotein cholesterol levels. *J Pediatr*. 2006;148:495-500. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.11.023>
21. Matsuyama T, Shoji K, Takase H, Kamimaki I, Tanaka Y, Otsuka A, et al. Effects of phytosterols in diacylglycerol as part of diet therapy on hyperlipidemia in children. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2007;16:40-8.
22. Guardamagna O, Abello F, Baracco V, Federici G, Bertucci P, Mozzi A, et al. Primary hyperlipidemias in children: effect of plant sterol supplementation on plasma lipids and markers of cholesterol synthesis and absorption. *Acta Diabetol*. 2011;48:127-33. <https://doi.org/10.1007/s00592-010-0233-1>
23. Garaiova I, Muchová J, Nagyová Z, Mišlanová C, Oravec S, Dukát A, et al. Effect of a plant sterol, fish oil and B vitamin combination on cardiovascular risk factors in hypercholesterolemic children and adolescents: a pilot study. *Nutr J*. 2013;12:7. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-12-7>
24. Garoufi A, Vorre S, Soldatou A, Tsentidis C, Kossiva L, Drakatos A, et al. Plant sterols-enriched diet decreases small, dense LDL-cholesterol levels in children with hypercholesterolemia: a prospective study. *Ital J Pediatr*. 2014;40:42. <https://doi.org/10.1186/1824-7288-40-42>
25. Ribas SA, Sichieri R, Moreira AS, Souza DO, Cabral CT, Gianinni DT, et al. Phytosterol-enriched milk lowers LDL-cholesterol levels in Brazilian children and adolescents: double-blind, cross-over trial. *Nutr Metab Cardiovasc*. 2017;27:971-7. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2017.09.010>
26. Plat J, Nichols JA, Mensink RP. Plant sterols and stanols: effects on mixed micellar composition and LXR (target gene) activation. *J Lipid Res*. 2005;46:2468-76. <https://doi.org/10.1194/jlr.M500272-JLR200>
27. De Smet E, Mensink RP, Plat J. Effects of plant sterols and stanols on intestinal cholesterol metabolism: suggested mechanisms from past to present. *Mol Nutr Food Res*. 2012;56:1058-72. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201100722>
28. Gylling H, Plat J, Turley S, Ginsberg HN, Ellegard L, Jessup W, et al. Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2014;232:346-60. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.11.043>
29. Obara CE, Nascimento BL, Danziger C, Mattos FR, Ferreira NA. Propriedades químicas dos estanois e esteróis vegetais. *Revista Terra & Cultura*. 2018;29:55-60.
30. Talati R, Sobieraj DM, Makanji SS, Phung OJ, Coleman CI. The comparative efficacy of plant sterols and stanols on serum lipids: a systematic review and meta-analysis. *J Am Diet Assoc*. 2010;110:719-26. <https://doi.org/10.1016/j.jada.2010.02.011>
31. Clifton PM, Noakes M, Sullivan D, Erichsen N, Ross D, Annison G, et al. Cholesterol-lowering effects of plant sterol esters differ in milk, yoghurt, bread and cereal. *Eur J Clin Nutr*. 2004;58:503-9. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601837>
32. Demonty I, Ras RT, van der Knaap HC, Duchateau GS, Meijer L, Zock PL, et al. Continuous dose-response relationship of the LDL-cholesterol-lowering effect of phytosterol intake. *J Nutr*. 2009;139:271-84. <https://doi.org/10.3945/jn.108.095125>
33. Renner C, Connor WE, Steiner RD. Sitosterolemia presenting as pseudohomozygous familial hypercholesterolemia. *Clin Med Res*. 2016;14:103-8. <https://doi.org/10.3121/cmr.2016.1294>
34. Buonomo PS, Iughetti L, Pisciotta L, Rabacchi C, Papadia F, Bruzzi P, et al. Timely diagnosis of sitosterolemia by next generation sequencing in two children with severe hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2017;262:71-7. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.002>
35. Cabral CE, Klein MR. Fitoesteróis no tratamento da hipercolesterolemia e prevenção de doenças cardiovasculares. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109:475-82. <https://doi.org/10.5935/abc.20170158>
36. Baumgartner S, Ras RT, Trautwein EA, Mensink RP, Plat J. Plasma fat-soluble vitamin and carotenoid concentrations after plant sterol and plant sterol consumption: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Nutr*. 2017;56:909-23. <https://doi.org/10.1007/s00394-016-1289-7>
37. Noakes M, Clifton P, Ntanios F, Shrapnel W, Record I, McInerney J. An increase in dietary carotenoids when consuming plant sterols or stanols is effective in maintaining plasma carotenoid concentrations. *Am J Clin Nutr*. 2002;75:79-86. <https://doi.org/10.1093/ajcn/75.1.79>