

Efeitos terapêuticos dos fitosteróis e fitostanóis na colesterolemia

Silvia L. C. Martins¹, Heliênia F. Silva¹, Maria Rita Carvalho Garbi Novaes², Marina Kiyomi Ito¹

Departamento de Nutrição. Faculdade de Ciências da Saúde. Universidade de Brasília¹. Faculdade de Medicina. Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde. Brasília-DF, Brasil²

RESUMO. Os ésteres de esterois e estanois vegetais são reconhecidos como componentes “funcionais” dos alimentos por apresentarem propriedades hipocolesterolêmicas. Os fitosteróis são compostos esteróides de óleos vegetais. Neste estudo foi realizada uma análise crítica/revisão de estudos experimentais e clínicos recentes, publicados em base de dados Medline e Lilacs, abordando a ação farmacológica dos fitoesteróis e fitostanóis na colesterolemia. Os efeitos hipocolesterolêmicos são observados pela ingestão de doses maciças, em dose única ou múltipla, de até 2,5 g/dia destes compostos. O consumo diário por durante quatro semanas tem evidenciado a redução dos níveis sanguíneos de colesterol total (CT) e LDL-colesterol (LDL-c) em cerca de 10%. O mecanismo de ação na diminuição da colesterolemia se deve, possivelmente, à sua semelhança estrutural com o colesterol, o que favorece uma competição na absorção intestinal, entre ésteres de esterois e/ou estanol e o colesterol. Efeitos adversos da suplementação de fitosteróis e fitostanóis ocasionaram a diminuição da absorção de algumas vitaminas e antioxidantes lipossolúveis.

Palavras-chaves: Fitosteróis, fitostanóis, colesterolemia.

SUMMARY. Therapeutic effects of phytosterols and phytostanols in cholesterolmia. Plant sterol and stanol esters are called “functional” compounds due to their hypocholesterolemic properties. The objective of this review is to update recent findings concerning the effect of phytosterols in the blood cholesterol, emphasizing the results from experimental and human studies. The hypocholesterolemic effect is observed with the intake of 2.5g/day of phytosterols or phytostanols. Daily intake, usually of stanols, for 4 weeks has shown to be effective in lowering blood total- as well as LDL-cholesterol by about 10%. The mechanism of action in lowering blood cholesterol comes from their structural similarity to cholesterol, hence they act by competing with cholesterol at the luminal absorption site. The adverse effects of a high intake of phytosterols and phytostanols are the lower absorption of some liposoluble vitamins and antioxidants.

Key words: Pphytosterols, phytostanols, blood cholesterol.

INTRODUÇÃO

Os efeitos dos fitosteróis na redução da colesterolemia tem sido amplamente estudados desde a década de 50 e, atualmente, são reconhecidos como componentes “funcionais” por apresentarem propriedades hipocolesterolêmicas (1,2).

Os esteróides são componentes essenciais às membranas das células, e podem ser produzidos por animais e plantas. Os fitosteróis são compostos esteróides oriundos dos óleos vegetais e apresentam grande similaridade estrutural com o colesterol (1). São compostos com 28 ou 29 carbonos, diferindo do colesterol (27 carbonos) pela presença de um radical metila ou etila adicional na cadeia carbônica (3). Os fitosteróis mais estudados: β -sitosterol e campesterol apresentam uma insaturação em sua estrutura, similar ao colesterol. Quando essa dupla ligação não está presente ou é desfeita artificialmente, temos os análogos β -sitostanol e campestanol (Figura 1) (3). Os estanois são os esteróides saturados e podem ser extraídos dos alimentos ou produzidos artificialmente por meio de hidrogenação, sendo menos abundantes nos alimentos *in natura* do que os esteróides (1).

Embora na literatura sejam relatados outros efeitos dos fitosteróis, como sua ação estrogênica no sistema reprodutivo e inibição do crescimento de certos tipos de cancer (4), o objetivo desta revisão é analisar os estudos mais recentes sobre os efeitos dose fitosteróis e fitostanóis especificamente sobre a colesterolemia.

METODOLOGIA

Foram selecionados artigos experimentais e clínicos, randomizados, duplo-cegos e placebo-controlados, publicados nos últimos dez anos, em bases de dados Medline e Lilacs, cujos objetivos eram avaliar o efeito de fitosteróis e fitostanóis na redução de hipercolesterolemia leve ou moderada.

Fontes alimentares

Existe uma grande variedade de fitosteróis presentes nos alimentos, sendo identificadas mais de 40 substâncias (1). Os mais abundantes nos produtos *in natura* são o β -sitosterol, o campesterol e o estigmasterol, que podem ocorrer tanto na

forma cristalina quanto esterificada a ácidos graxos livres, ácidos fenólicos ou açúcares (5). Estes fitosteróis são os que mais se assemelham ao colesterol, pois são do tipo 4-desmetilesteróis, ou seja, não contêm grupo metila no carbono 4 (1). Dentre os alimentos ricos em fitosteróis e fitostanóis, destacam-se a soja, os frutos oleaginosos e os óleos vegetais em geral, principalmente de canola, arroz e girassol (6). A dieta ocidental provê cerca de 100-300 mg de fitosteróis por dia, sendo seu consumo no norte europeu estimado em 200-300 mg/dia, enquanto japoneses e vegetarianos consomem em torno de 300-450 mg/dia (7-9). Com relação aos fitostanóis, a dieta ocidental fornece entre 20 e 50 mg por dia (7).

Desde 1980, reconhece-se que os fitoesteróis poderiam ser adicionados aos alimentos. No entanto, a adição de fitostéreis e fitostanóis cristalinos a alimentos industrializados não é a melhor opção, pois as alterações organolépticas inerentes ao uso destas substâncias isoladas limitam seu uso. Estes compostos cristalinos, além de deixarem um sabor “rançoso”, são também pouco solúveis quando adicionados aos alimentos, ao contrário dos esterificados (fitosterol-ester). Por isso, os estudos mais recentes têm avaliado a aplicação de fitosteróis e fitostanóis esterificados a ácidos graxos. Alguns trabalhos utilizam óleo de girassol como veículo, por promover boa solubilidade junto à fase oleosa de margarinas e cremes vegetais (5,10), mas alguns autores também relatam o uso de emulsões lipídicas mistas, contendo óleos de milho, soja e canola, ou algum destes isoladamente (11,12). Como consequência, a indústria alimentícia têm investido na adição de fitosteróis e fitostanóis em margarinas, cream-cheeses, cremes vegetais e molhos para salada, incorporando-os em maior quantidade na dieta humana (1).

Dessa forma, os estudos descritos a seguir avaliam os efeitos de fitosteróis e fitostanóis adicionados industrialmente a margarinas e cremes vegetais.

Efeitos sobre a colesterolemia

O relatório de estratégias para redução de colesterol sanguíneo do Programa Nacional Americano de Educação em Colesterol (NCEP – National Cholesterol Education Program) estima que para cada 1% de redução na concentração de colesterol sanguíneo, o risco de doenças cardiovasculares diminuiria em 2% (13). Segundo essas diretrizes, a terapia dietética é primeiro passo para a diminuição do colesterol sanguíneo, que pode favorecer uma diminuição de 10 a 13% do LDL-colesterol (LDL-c) de forma lenta. Logo, um suplemento à dieta que seja seguro e bem tolerado pode ser útil no manejo não farmacológico da hipercolesterolemia visando redução mais rápida do LDL-c (13,14).

A margarina contendo ésteres de fitostanol foi lançada na Finlândia em 1995. Naquele mesmo ano, resultados de um ensaio clínico realizado naquele país mostraram que a margarina com ésteres de estanol vegetal pode efetuar uma

redução significativa no colesterol total e no LDL-c de 10 a 14%, respectivamente, em pacientes com hipercolesterolemia leve (15).

A revisão de estudos (1), avaliando a eficácia de margarinas com adição de fitosteróis e fitostanóis, identificou uma diminuição média de 14% no LDL-c com uma dose diária igual ou maior que 2 g/dia, para indivíduos com idade entre 50 e 59 anos. Em pessoas com idade entre 40 e 49 anos, a diminuição do LDL-c foi de 9%. Dados observacionais de ensaios randomizados mostraram que, em pessoas de 50 a 59 anos, a diminuição do LDL-c em 0,5 mmol/L diminuiu o risco cardiovascular em 25% depois de dois anos de suplementação. Em pessoas mais jovens, a diminuição do colesterol foi menor, mas houve a associação entre níveis de colesterol e doenças cardiovasculares mais forte. Dos estudos descritos, um não apresentou redução significativa de colesterol, apesar do consumo diário de 3g de fitostanol. Este ensaio (16) diferiu dos outros trabalhos em dois aspectos metodológicos: Primeiro, os indivíduos estudados não consumiram uma dieta com composição fixa, o que prejudicou a comparação dos resultados. Segundo, o sitostanol utilizado foi administrado em cápsulas, ao invés de adicionado à gordura das refeições. Isto pode ter dificultado a sua dispersão e solubilização no lúmen intestinal e, conseqüentemente, limitando os efeitos da redução do colesterol.

Recentemente, outros mais ensaios clínicos, randomizados, duplo-cegos e placebo-controlados, foram publicados, possibilitando maior conhecimento quanto à ação hipocolesteremiante dos fitostanóis. A Tabela 1 resume alguns dos trabalhos que testaram a capacidade de esteróis e estanóis vegetais em reduzir a absorção do colesterol.

FIGURA 1

Estrutura química de fitosteróis e fitostanóis. Os fitosteróis são compostos semelhantes ao colesterol, porém apresentam um grupamento metila ou etila extra na cadeia carbônica linear. Os fitostanóis são moléculas similares aos fitosteróis, porém não apresentam a insaturação do anel carbônico

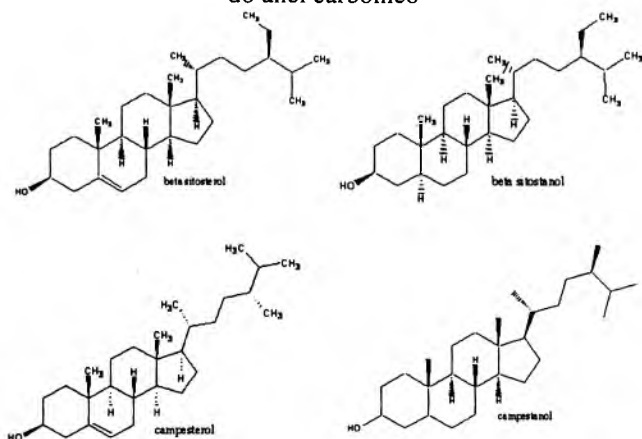


TABELA 1
Efeitos da suplementação fitosteróis e/ou fitostanóis na redução do LDL-colesterol- Estudos clínicos

Autores	Estudo	n	Idade média	Tempo	Composto	Dose (g/dia)	Redução LDL
Jones PJH et al., (12)	Randomizado duplo-cego	32	25 a 60 anos	50 dias	Estanol	± 1,5 (22 mg/kg/dia)	23 a 31%
Hallikainen MA et al., (17)	Randomizado duplo-cego	42	30 a 65 anos	12 semanas	Esterol e estanol	2,02 esterol (com 0,10 estanol) 2,06 esterol (com 0,09 estanol) e placebo (com 0,09 g total estanol)	Estanol= 12,7% Esterol= 10,4 %
Lottenberg AMP et al., (19)	Randomizado duplo-cego cruzado	60	> 30 anos	8 semanas	Esterol	3	10 a 12%
Plat J. (21)	Randomizado duplo-cego cruzado	43	16 a 65 anos	12 semanas	Estanol	2,5 (dose única eu ou fracionada em 3 vezes)	9 a 10%
Nestel P, 2000	Randomizado imples-cego	37	60 anos (de 34 a 70 anos)	12 semanas	Esterol e estanol	2,4 esterol e 2,4 estanol	13,6 %
Maki CK, (14)	Randomizado duplo-cego	40	21 a 75 anos	5 semanas	Esterol	2 doses diferentes: High Sterol (2,2) Low Sterol (1,1)	High =10,2% Low = 7,1%
Neil HAW, Meijer GW, Roe LS, (10)	Randomizado duplo-cego cruzado	63	18 a 69 anos	4 meses	Esterol	2,5	15%
Gylling H & Miettinen TA, (11)	Randomizado duplo-cego	30	66 anos	1 ano	Estanol + Sinvastatina	2	27%
Judd JT., (18)	Randomizado duplo-cego	53	25 a 65 anos	8 semanas	Esterol	2,2	10%

Obs : Em nenhum dos trabalhos encontrou-se diferença estatisticamente significativa entre os gêneros masculino e feminino.

Hallikainen et al. (17) avaliaram a ingestão de margarina com ésteres de fitostanóis ou fitosteróis., em pacientes hipercolesterolêmicos. Os pacientes consumiram durante 4 semanas fitostanóis ou fitosteróis, na dose de 2,01 a 2,04 g/dia. Houve redução significativa ($p < 0,001$) do colesterol total (CT) em 9,2 e 7,3 % e de LDL-c em 12,7 e 10,4%, respectivamente, para estanois e esteróis. Não houve diferença na eficiência de redução entre estanois e esteróis.

Resultados semelhantes foram obtidos por Judd et al. (18) que utilizaram em molhos para salada 3,6 gramas de fitosteróis e obtiveram diminuição no (CT) de 7% e no LDL-

c de 10%, enquanto o HDL permaneceu inalterado. A diminuição de CT e LDL-c com manutenção dos níveis de HDL têm intensa ligação com a diminuição de risco cardiovascular. Segundo Lottenberg et al. (19), a utilização de 3g/dia de fitosteróis na dieta de margarina por 60 adultos brasileiros, portadores de hipercolesterolemia moderada, promoveu redução de 10% do CT e de 12% do LDL-c em um mês de intervenção. Resultados similares foram obtidos por Neil et al (10), com 32 pacientes a uma dose de 2,5g/dia de fitosteróis, durante quatro meses.

O efeito dose depende foi testado em ésteres de estanol

(20), tendo sido observada redução significativa do LDL-c a partir do consumo de 1,6 g/dia de estanol. O aumento da dose diária de 2,4 para 3,2 g não resultou em efeito adicional clinicamente importante, indicando a existência de saturação do efeito do estanol sobre o colesterol sanguíneo a partir de 2,4 g/dia.

A influência da forma de administração e posologia sobre os efeitos terapêuticos destes compostos, também foram avaliados estudados. No estudo de Plat et al. (21), indivíduos normocolesterolêmicos ou levemente hipercolesterolêmicos consumiram, em ordem aleatória: placebo, 2,5 g de fitosterol no almoço ou 2,5 g de fitosterol divididos em três doses, administradas junto às três principais refeições (0,42g no desjejum; 0,84g no almoço e 1,25g no jantar). Cada período de administração das doses durou 4 semanas. Observou-se uma diminuição similar de LDL-c (9,4%) tanto na população que ingeriu 3 porções de fitosterol fitostanol por dia quanto na que ingeriu apenas 1 porção. Este estudo mostra que não é necessário ingerir o fitostanol junto com colesterol dos alimentos. Os autores especulam quanto à existência de outras ações do fitosterol, além da solubilidade micelar do colesterol, no lumen intestinal ou na interação com os enterócitos.

Um fator que otimizou a ação dos fitostanóis foi sua ligação com a lecitina de soja. Ostlund et al. (22) demonstraram que, para promover redução do colesterol sérico, a administração de cápsulas de lecitina de soja enriquecidas com 700, 300 ou 100 mg/dia de sitostanol foi mais eficiente do que o sitostanol isolado (1000 mg/dia), promovendo redução de 36,7%, 34,4%, 5,6% e 11,3%, respectivamente. Este estudo sugere que a lecitina de soja pode promover maior solubilização do fitostanol na fase micelar da digestão, indicando um efeito sinérgico, potencializando a ação hipocolesterolêmica.

Os fitosteróis também podem colaborar com a ação das estatinas, drogas inibidoras da hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase, acelerando a redução no colesterol sérico e do LDL-c (10,11).

Relativamente poucos estudos foram publicados quanto ao efeito dos fitosteróis naturalmente presentes nos alimentos. Considerando que, além dos triacilgliceróis, os fitosteróis constituem o principal componente de óleos vegetais refinados, Ostlund et al. (23) utilizando técnica inédita de remoção do fitosterol contido no óleo, avaliou o efeito do óleo de milho com e sem fitosteróis na absorção de colesterol hexadeuterado ([26,26,26,27,27,27 - $2H_6$], colesterol) em humanos. A adição de 150 mg/ refeição teste de fitosterol diminuiu em 12,1% a absorção de colesterol. Estes resultados indicam a existência do efeito hipocolesterolemiantes dos fitosteróis presentes nos óleos de milhos comerciais, atribuído anteriormente somente aos ácidos graxos destes óleos.

Uma maior produção hepática de colesterol pode ocorrer quando há maior consumo de fitosteróis e fitostanóis, como uma adaptação do organismo na sentido de recuperar os níveis

séricos anteriores. No entanto, tal resposta depende da predisposição genética, uma vez que existe uma variabilidade grande entre os indivíduos no que se refere à absorção do colesterol. Vanhanen et al. (24) mostraram que a maior redução do LDL-c, quando suplementados com sitostanol-éster, ocorreu no grupo homocigoto para apoproteína (apo) E-4, ao contrário do grupo apo E-3, pois é em indivíduos portadores do alelo E-4 que há maior absorção de colesterol. Isso sugere que, mesmo havendo um feedback hepático, a redução do LDL-c se sobressai.

Recentemente, Tammi et al. (25) avaliaram, durante sete meses, o efeito da suplementação randomizada de fitosteróis na dieta de desmame de crianças saudáveis em relação ao controle da colesterolemia. As crianças eram participantes do projeto finlandês: *Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project for Children (STRIP)*. Os autores compararam o desmame tradicional, que incluía leite de vaca integral, com o desmame experimental, cujo leite de vaca era desnatado e adicionado de óleo vegetal para manter o mesmo teor lipídico. A oferta média de fitosteróis era duas vezes maior na dieta experimental do que na dieta controle (132 e 65 mg/dia, respectivamente). Os resultados demonstraram que o grupo controle, exposto a um maior consumo de gordura saturada, apresentou valores séricos maiores de substâncias precursoras do colesterol (Δ -8-colestenol, desmosterol e latosterol) do que o grupo exposto aos fitosteróis e óleo vegetal, cujos valores permaneceram inalterados. Isto sugere que a exposição destes indivíduos à maior ingestão de fitosteróis não induziu a um aumento na produção hepática de colesterol, como postulado anteriormente. Portanto, essa possível compensação endógena, secundária à privação de colesterol exógeno, precisa ser elucidada à luz de mais estudos controlados, esclarecendo os fatores determinantes desse processo.

Mecanismos de ação dos fitosteróis

Apesar das semelhanças estruturais em relação ao colesterol, os fitosteróis e estanois são diferentes quanto à sua utilização pelo organismo. Heinemann et al. (26) observaram uma redução de 50% na absorção do colesterol com o uso de fitosterol, assim como de 85% com fitostanol. Além disso, Becker et al. (27) verificaram que houve aumento na excreção fecal de colesterol após a utilização destas substâncias, onde 1,5 g/dia de sitostanol aumentou a excreção fecal de esteróis totais em 88%, enquanto que sitosterol, a 6g/dia, aumentou em 45%.

A diferença nas taxas de absorção entre esteróis e estanois varia de acordo com o tamanho da cadeia carbônica e com o grau de saturação. Com relação ao tamanho da cadeia, as maiores estruturas apresentam menor absorção, devido à maior hidrofobicidade destes compostos.

Comparando estas diferenças, verifica-se que, enquanto

a absorção de colesterol (C-27) varia entre 20 e 80% do ingerido, os fitosteróis campesterol (C-28) e sitosterol (C-29) são absorvidos em torno de 15% e 1,5-5%, respectivamente (1,3). Com relação ao grau de saturação, a absorção é menor em compostos saturados. Os fitostanóis, portanto, são os compostos que apresentam as menores taxas de absorção, pois além de serem saturados, assumem estruturas com 28 ou 29 carbonos. O sitostanol é absorvido na ordem de 0 a 3%, e o campestanol apresenta níveis igualmente baixos de absorção (28-31).

Os fitosteróis são potencialmente tão aterogênicos quanto o colesterol, mas a aterogênese dificilmente ocorre devido à menor absorção dos fitosteróis, mantendo os níveis séricos entre 0,3 e 1,7 mg/dL (32). A aterogênese secundária à absorção maciça destes compostos só ocorre na presença de fitosterolemia, uma desordem autossômica recessiva rara cujos valores séricos de fitosteróis excedem os níveis de normalidade. O acúmulo sanguíneo de fitosteróis, principalmente β -sitosterol, campesterol, estigmasterol e avenosterol, favorece o aparecimento de aterosclerose coronariana e aórtica, assim como de xantomas, artrite, hemólise e infarto (25,33).

O defeito nas proteínas transportadoras ABCG5 e ABCG8 foi recentemente identificado como a causa desta hiper-absorção de fitosteróis (34). O estudo destas proteínas tem permitido avanços importantes na compreensão dos mecanismos de transporte intestinal dos esteróis. A absorção do colesterol, fitosteróis e fitostanóis pelos enterócitos é um processo rápido (35). Entende-se atualmente que as proteínas transportadoras ABC são capazes de discriminar entre colesterol e outros esteróis, sendo as responsáveis pelo transporte reverso das moléculas de fitosteróis para o lumen intestinal (36). Investigações utilizando animais transgênicos dão suporte à hipótese de que a discriminação ocorre no efluxo destes compostos para o lumen intestinal e para a bile. Animais geneticamente alterados para as proteínas ABCG5 e/ou ABCG8 hiper-absorvem não apenas o colesterol mas também os fitosteróis. Pesquisa recente, em camundongos, de avaliação das taxas de captação intestinal, absorção, discriminação e excreção biliar de esteróis marcados reforça a hipótese de efluxo seletivo de esteróis como o principal componente que favorece maior absorção para a corrente sanguínea de colesterol em relação aos fitosteróis (35). Segundo os autores, a identificação dos receptores nucleares hormonais órfãos, tais como o RXR e receptor X farnesóide, sugere a possibilidade de outras proteínas ABC transportadoras estarem envolvidas no transporte intestinal dos esteróis, sendo atualmente área de intensa investigação.

Reações adversas e toxicidade do fitosteróis

As principais reações adversas de ingestão de altas doses de fitosteróis estão associadas à diminuição plasmática das

vitaminas e antioxidantes lipossolúveis (1,37). Ensaios randomizados é maior em relação aos carotenóides mais lipofílicos, tais como os α e β carotenóides e o licopeno. A diminuição pode variar de 12 a 26% para β -caroteno, 10 a 12% para α e até 20% para o licopeno sérico após suplementação de fitosteróis e fitostanóis (1,28). Esta diminuição é minimizada, porém se mantém mesmo quando controlada em relação às mudanças nos níveis sanguíneos de LDL-colesterol (1,18). Por outro lado, os níveis séricos de retinol, vitaminas D e K parecem não ser afetados (1,17,18). A ingestão de fontes dietéticas de carotenóides, na proporção de uma porção a mais de frutas e hortaliças ricas em carotenóides por dia, foi suficiente para manter as concentrações plasmáticas destes carotenóides (38). Em relação à toxicidade dos fitosteróis e fitostanóis, em ratos, a administração de 6,6 g/kg/dia durante 90 dias não foi suficiente para gerar alterações toxicológicas significativas (39). Além disso, outros estudos realizados a curto e médio prazo, entre 50 dias e 12 meses, não evidenciaram efeitos colaterais no trato gastrointestinal durante a fase experimental, e nenhum efeito tardio foi relatado.

Métodos experimentais, in vivo e in vitro utilizando, em ratos, foram utilizados para avaliar o efeito estrogênico dos fitosteróis (5). Foi, tendo sido verificado que estes compostos não apresentam propriedades de ligação aos receptores de estrógeno, ação transcricional dos genes responsivos a estes receptores ou atividade uterotrófica.

Regulamentação da adição de fitosteróis e fitostanóis a alimentos industrializados

No ano de 2000, a Food and Drug Administration (FDA) aprovou o uso terapêutico dos ésteres de esterol ou estanol vegetal na redução do risco de doenças cardiovasculares (40). Esta decisão permitiu que alimentos adicionados com estas substâncias, como margarinas, cremes vegetais, molhos cremosos para salada, apresentassem a explicação de que ajudam a prevenir a doença cardiovascular (40). Segundo a FDA, esses alimentos devem conter no mínimo 1,7g de fitostanol-éster em cada porção, devendo ser administrados duas vezes ao dia, somando 3,4g/dia. O fitosterol-éster deve estar presente na quantidade de 0,65g por porção, totalizando 1,3g/dia. Portanto, a rotulagem dos alimentos que contêm ésteres de fitosterol ou fitostanol deverá incluir a seguinte informação: "uma porção de (nome do alimento) fornece XX gramas de fitosteróis/fitostanóis" (40). O rótulo poderá, também, ser acompanhado da seguinte frase, exemplificada com fitostanóis: "Alimentos que contêm pelo menos 1,7 gramas por porção de ésteres de estanol vegetal, ingeridos duas vezes por dia nas refeições, resultando em uma ingestão diária total de pelo menos 3,4 gramas, como parte de uma alimentação com baixos teores de gordura saturada e colesterol, podem reduzir o risco de doenças cardíacas" (40).

Embora nos Estados Unidos (41) e Europa (42) existam produtos sendo comercializados com aditivos contendo fitosteróis, no Brasil, ainda não existe regulamentação específica à de rotulagem de alimentos adicionados de fitosteróis ou fitostanóis. O único produto existente no mercado brasileiro foi registrado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aos moldes da regulamentação do da FDA.

CONCLUSÃO

Os fitosteróis e fitostanóis são compostos eficientes na redução da colesterolemia, podendo ser utilizados de forma isolada ou combinados a outros agentes hipocolesterolemiantes. Estes efeitos são observados pela ingestão de doses maciças, de até 2,5 g/ dia destes compostos, não encontrados em alimentos naturais. As evidências existentes são principalmente de produtos alimentícios nos quais estes compostos que foram aditivados. Poucos estudos de informação têm sido publicados enfatizando os efeitos dos fitosteróis e fitostanóis quanto, naturalmente presentes nos alimentos, no controle do colesterol sanguíneo.

O efeito adverso atribuído à suplementação de fitosteróis e fitostanóis, refere-se à discreta diminuição da absorção de vitaminas lipossolúveis, especialmente vitaminas A e E, o que poderia ser compensado com o aumento no consumo de frutas e hortaliças.

O resultados benéficos obtidos observado nas pesquisas clínicas realizadas, associados à elucidação dos mecanismos de absorção destes compostos pelo organismo humano, sugerem um papel importante dos fitosteróis e estanois na alimentação contemporânea, além de apresentarem-se como adjuvantes importantes no tratamento da hipercolesterolemia e, conseqüentemente, na prevenção da doença arterial coronariana.

REFERÊNCIAS

1. Law MR. Plant sterol and stanol margarines and health. *Br Med J* 2000; 320:861-864.
2. Pollak OJ. Reduction of blood cholesterol in man. *Circulation* 1953;7:702-6.
3. Nguyen TT. The cholesterol-lowering action of plant stanol esters. *J Nutr* 1999;129:2109-12.
4. Awad AB, Fink C. Phytosterols as anticancer dietary components: evidence and mechanism of action. *J Nutr* 2000;130:2127-30.
5. Baker VA, Hepburn PA, Kennedy SJ, Jones PA, Lea LJ, Sumpter JP, Ashby J. Safety evaluation of phytosterol esters. Part 1. Assessment of oestrogenicity using a combination of in vivo and in vitro assays. *Food Chem Toxicol* 1999;37:13-22.
6. Wheihrauch JL, Gardner JMC. Sterol content of foods of plant origin. *J. Am. Diet. Assoc.* 1978;73:39-47.
7. Morton GM, Lee SM, Buss DH, Lawrence P. Intakes and major dietary sources of cholesterol and phytosterols in the British diet. *J Hum Nutr Diet* 1995;8:429-40.
8. Nair PP, Turjman N, Kissie G. Diet, nutrition intake and metabolism in populations at high and low risk for colon cancer. Dietary cholesterol, β -sitosterol and stigmasterol. *Am J Clin Nutr* 1984;40:927-30.
9. Nakashima K, Ikeda I, Fuchigami K, Shiroishi Y, Sugano M. The composition of regular meals in university refectory – with special reference to the content of sterols and dietary fiber. *J Clin Nutr* 1981;58:261-8.
10. Neil HAW, Meijer GW, Roe LS. Randomised controlled trial of use by hypercholesterolaemic patients of vegetable oil sterol-enriched fat spread. *Atherosclerosis* 2001;156:329-37.
11. Gylling H, Miettinen TA. Baseline intestinal absorption and synthesis of cholesterol regulate its response to hypolipidaemic treatments in coronary patients. *Atherosclerosis* 2002;160:477-81.
12. Jones PJH, Ntanos FY, Raeini-Sarjaz M, Vanstone CA. Cholesterol-lowering efficacy of a sitostanol-containing phytosterol mixture with a prudent diet in hyperlipidemic men. *Am J Clin Nutr* 1999;69:1144-50.
13. National Cholesterol Education Program. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Cholesterol in Adults. *JAMA* 1993;269:3015-23.
14. Maki KC, Davidson MH, Umponowicz DM, Schaefer EJ, Dicklin MR, Ingram KA, Chen S, McNamara JR, Gebhart BW, Ribaya-Mercado JD, Perrone G, Robins SJ, Franke WC. Lipid responses to plant-sterol-enriched reduced-fat spreads incorporated into a National Cholesterol Education Program Step I diet. *Am J Clin Nutr* 2001;74:33-43.
15. Miettinen TA, Puska P, Gylling H, Vanhanen H, Vartiainen E. Reduction of serum cholesterol with sitostanol-ester margarine in a mildly hypercholesterolemic population. *N Engl J Med* 1995;333:1308-12.
16. Denke MA. Lack of efficacy of low-dose sitostanol therapy as an adjunct to a cholesterol-lowering diet in men with moderate hypercholesterolemia. *Am J Clin Nutr* 1995;61:392-6.
17. Hallikainen MA, Sarkkinen ES, Gylling H, Erkkilä AT, Uusitupa MU. Comparison of the effects of plant sterol ester and plant stanol ester-enriched margarine in lowering serum cholesterol concentrations in hypercholesterolaemic subjects on a low-fat diet. *Eur J Clin Nutr* 2000;54:715-725.
18. Judd JT, Baer DJ, Chen SC, Clevidence BA, Muesing RA, Kramer M, Meijer GW. Plant sterol esters lower plasma lipids and most carotenoids in mildly hypercholesterolemic adults. *Lipids* 2002;37:33-4.
19. Lottenberg AMP, Nunes VS, Nakandakare ER, Neves M, Bernik M, Santos JE, Quintão ECR. Eficiência dos ésteres de fitoesteróis alimentares na redução dos lípides plasmáticos em hipercolesterolêmicos moderados. *Arq Bras Cardiol* 2002;79:139-42.
20. Hallikainen MA, Sarkkinen ES, Uusitupa MIJ. Plant stanol esters affect serum cholesterol concentrations of hypercholesterolemic men and women in a dose-dependent manner. *J Nutr* 2000;130: 767-76.

21. Plat J, van Onselen ENM, van Heugten MMA, Mensink RP. Effects on serum lipids, lipoproteins and fat soluble antioxidant concentrations of consumption frequency of margarines and shortenings enriched with plant stanol esters. *Eur J Clin Nutr* 2000;54:671-7.
22. Ostlund Jr RE, Spilburg CA, Stenson WF. Sitostanol administered in lecithin micelles potently reduces cholesterol absorption in humans. *Am J Clin Nutr* 1999;70:826-31.
23. Ostlund Jr RE, Racette SB, Okeke A, Stenson WF. Phytosterols that are naturally present in commercial corn oil significantly reduce cholesterol absorption in humans. *Am. J Clin Nutr* 2002;75:1000-4.
24. Vanhanen HT, Blomqvist S, Ehnholm C, Hyvonen M, Jauhainen M, Torstila I, Miettinen TA. Sitostanol ester in dietary oil reduces serum cholesterol. Effect on serum plant sterols and cholesterol precursors. *J Lipid Res* 1993;34:1535-44.
25. Tammi A, Rönnemaa T, Valsta L, Seppänen R, Rask-Nissilä L, Miettinen TA, Gylling H, Viikari J, Anttolainen M, Simell O. Dietary plant sterols alter the serum plant sterol concentration but not the cholesterol precursor sterol concentrations in young children (the STRIP study). *J Nutr* 2001;131:1942-5.
26. Heinemann T, Kullak-Ublick GA, Pietruck B, von Bergmann K. Mechanisms of action of plant sterols on inhibition of cholesterol absorption. Comparison of sitosterol and sitostanol. *Eur J Clin Pharmacol* 1991;40(Suppl 1):S59-S63.
27. Becker M, Staab D, von Bergmann K. Treatment of severe familial hypercholesterolemia in childhood with sitosterol and sitostanol. *J Pediatr* 1993;122:292-6.
28. Gylling H, Puska P, Vartiainen E, Miettinen TA. Serum sterols during stanol ester feeding in a mildly hypercholesterolemic population. *J Lipid Res* 1999;40:593-600.
29. Sanders DJ, Minter HJ, Howes D, Hepburn PA. The safety evaluation of phytosterol esters. Part 6. The comparative absorption and tissue distribution of phytosterols in the rat. *Food Chem Toxicol* 2000;38:485-91.
30. Westrate JA, Meijer GW. Plant-sterol enriched margarines and reduction of plasma total and LDL-cholesterol concentrations in normocholesterolemic and mildly hypercholesterolaemic subjects. *Eur J Clin Nutr* 1998;52:334-43.
31. Xu G, Salen G, Tint GS, Batta AK, Shefer S. Campestanol (24-methyl-5 α -cholestan-3 β -ol) absorption and distribution in New Zealand White rabbits: effect of dietary sitostanol. *Metabolism* 1999;48:363-8.
32. Salen G, Ahrens EHJ, Grundy SM. Metabolism of β -sitosterol in man. *J Clin Investig* 1970;49:952-67.
33. Lu, K, Lee M-H, Patel SB. Dietary cholesterol absorption; more than just bile. *Trends Endocrinol Metab* 2001;12(7):314-20.
34. Allayee, H, Laffitte, BA, Lusis AJ. Biochemistry. Na absorbing study of cholesterol. *Science* 2000;290, 1709-11.
35. Igel M, Giesa U, Lütjohann D, von Bergmann K. Comparison of the intestinal uptake of cholesterol, plant sterols, and stanols in mice. *J. Lip. Res.* 2003;44:533-8.
36. Chen, HC. Molecular mechanisms of sterol absorption. *J. Nutr.* 2001;131: 2603-5.
37. Jones PJ, Raehini-Sarjaz M. Plant sterols and their derivatives: the current spread of results. *Nutr Rev* 2001;59:21-4.
38. Noakes M, Clifton P, Ntanos 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.
39. Hepburn PA, Horner AS, Smith M. Safety evaluation of phytosterol esters. Part 2. Subchronic 90-day oral toxicity study on phytosterol esters – a novel functional food. *Food Chem Toxicol* 1999;37:521-32.
40. Department of Health and Human Services, Food And Drug Administration. 21 CFR Part 101: food labeling health claims; plant sterol/stanol esters and coronary heart disease, interim final rule. *Fed Reg* 2000;65:54686-739.
41. Hasler CM, Kundrat S, Wool D. Functional foods and cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep* 2000;2:467-75.
42. Condo Jr AM, Baker DC, Moreau RA, Hicks KB. Improved method for the synthesis of trans-feruloyl- β -sitostanol. *J Agric Food Chem* 2001;49:4961-4.

Recibido: 20-10-2003

Aceptado: 11-06-2004