



Visão do Especialista

**Quando utilizar
fitoesteróis no tratamento
da dislipidemia?**

QUANDO UTILIZAR FITOESTERÓIS NO TRATAMENTO DA DISLIPIDEMIA?

Dr^a Maria Cristina de Oliveira Izar, M.D., Ph.D. - CRM-SP 43024

- Livre-docente em Cardiologia, Universidade Federal de São Paulo
- Presidente do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia 2018/2019
- Diretora Científica da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo 2018/2019
- Departamento de Medicina, Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil

O QUE SÃO FITOESTERÓIS?

Fitoesteróis, fitoestanóis e seus ésteres são um grupo de esteroides alcoólicos e ésteres que ocorrem naturalmente em plantas e vegetais, e não podem ser sintetizados pelo corpo humano. Os fitoesteróis são constituintes naturais da nossa dieta, e possuem estrutura química semelhante à do colesterol, diferindo apenas pela presença de um ou dois grupamentos metil ou etil em sua cadeia lateral, ligada ao C-24¹. As principais fontes de fitoesteróis são os alimentos de origem vegetal, entre eles os óleos, as nozes e castanhas, os cereais, as sementes e os grãos, seguidos pelas frutas, verduras e pelos legumes². Os fitoesteróis, por serem compostos pouco solúveis em água, requerem, para sua absorção, a solubilização em micelas gigantes, compostas por ácidos biliares, triglicérides, lipoproteínas e lípidos, chamadas "micelas mistas"³. Essas micelas agem como veículo para nutrientes insolúveis absorvidos no sangue a partir do trato digestivo e, também, transportam colesterol livre da fase micelar ao enterócito. Após consumo dos fitoesteróis, os ésteres são hidrolisados no

intestino delgado, e as formas livres competem com o colesterol pela incorporação nas micelas mistas, reduzindo a quantidade de colesterol nas mesmas.

A redução dos níveis de colesterol pelo consumo de fitoesteróis é promovida pela competição com o colesterol na formação da micela, o que desloca o colesterol para fora dessa estrutura, diminuindo sua absorção pelo enterócito³. Existem outros mecanismos que culminam na redução do colesterol⁴, tais como: ativação de transportadores intestinais ABCG5 e ABCG8, excreção transintestinal de colesterol, levando à maior excreção fecal de esteróis neutros e maior captação hepática do colesterol, mediada pelo receptor de LDL.

A absorção do colesterol dietético a partir do intestino é uma parte importante da homeostase do colesterol, e representa o primeiro passo pelo qual a dieta exerce seus efeitos metabólicos. Uma típica dieta ocidental contém quantidades semelhantes de colesterol e de fitoesteróis, sendo que 55% do colesterol da dieta e apenas cerca de 1% dos fitoesteróis ingeridos são absorvidos (**Figura 1**).

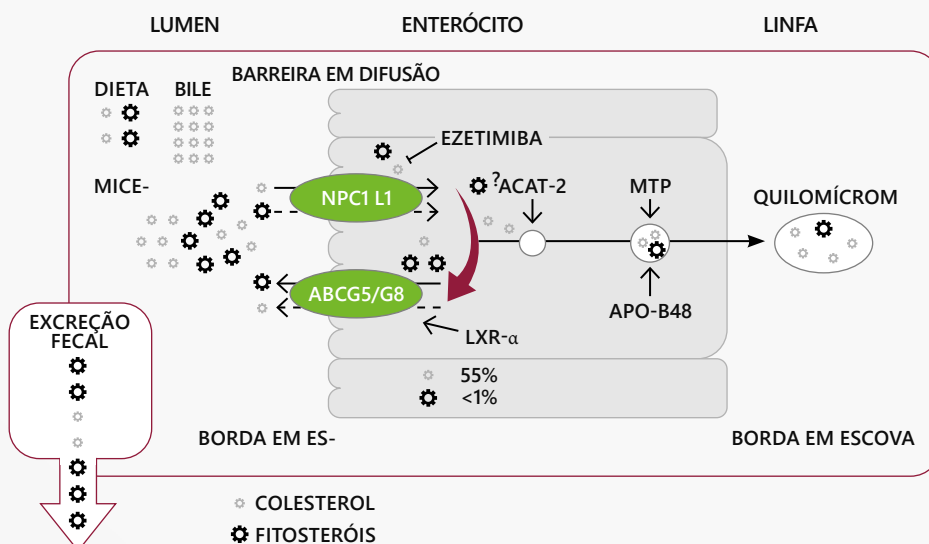


Figura 1. Mecanismos de ação dos fitoesteróis na redução da absorção do colesterol. Adaptado de: Izar MC, et al; 2011⁵.

Do mesmo modo que o fígado secreta o colesterol livre na bile, também pode excretar preferencialmente fitoesterol, e esse transporte é mediado pela NPC1L1 hepática³. O fitoesterol excretado na bile pode ser reutilizado, limitando novamente a absorção do colesterol.

O consumo de fitoesteróis em uma dieta ocidental é da ordem de 100 a 400 mg ao dia^{2,6}, e a quantidade necessária para redução do colesterol gira em torno de 1,6 a 2,0 g ao dia, o que não é possível sem a suplementação. Ainda, a ingestão de fitoesteróis promove reduções de 10% do LDL-colesterol, podendo chegar a 15% quando associada a uma dieta hipolipemiante⁷. Existem estudos clínicos e metanálises demonstrando seus benefícios de forma isolada ou associados a medicamentos hipolipemiantes, com vantagens mantidas em longo prazo^{8,9}.

FITOESTERÓIS E ESTATINAS

As estatinas são fármacos que inibem a enzima HMG-CoA redutase, limitando a síntese endógena de colesterol. Há, assim, uma diminuição dos níveis intracelulares de colesterol e de seus precursores, e um aumento do catabolismo das lipoproteínas que contêm ApoB, devido a um *upregulation* na expressão gênica do receptor de LDL no fígado, com menor produção de VLDL hepática⁶. Já os fitoesteróis possuem estrutura química e funções celulares semelhantes às do colesterol, e, quando ingeridos, reduzem os níveis de colesterol por mecanismo de ação distinto daquele das estatinas. Eles competem, assim, com o colesterol intestinal pela sua solubilização e incorporação a micelas complexas, forma pela qual são transportados ao enterócito por uma via mediada pelo transportador NPC1L1, limitando, dessa forma, a absorção do colesterol⁴. A absorção dos fitoesteróis é da ordem de 0,5 a 2,0% para os esteróis, e de 0,02 a 0,4% para os estanois, e seus níveis séricos estão, em geral, abaixo de 1 mg/dL^{6,7}. Com base em dados de metanálise, a ingestão de 0,7 a 1,1 g/dia de fitoesteróis reduz o LDL-colesterol em até

6,7%, e a ingestão de doses acima de 2,5 g/dia são acompanhadas por reduções de LDL-colesterol de 11,3%. Pelos mecanismos de ação distintos existe um sinergismo de desempenho do uso dos fitoesteróis quando combinados às estatinas^{8,9}.

Alguns estudos avaliaram a eficácia dos fitoesteróis associados às estatinas na redução do LDL-colesterol, e uma metanálise que incluiu oito ensaios clínicos randomizados, com um total de 306 pacientes, demonstrou que a ingestão de 1,8 a 6,0 g por dia de fitoesteróis, por um período de 4 a 14 semanas, em associação às estatinas, reduziu significativamente o colesterol total (-14,01 mg/dL; IC 95% -18,66 a -9,37) e o LDL-colesterol (-13,26 mg/dL; IC 95% -17,34 a -9,18), sem modificar o HDL-colesterol ou os triglicérides, quando comparada ao uso isolado de estatinas⁹.

Análises de subgrupo evidenciaram que não houve diferenças na eficácia entre estanois e esteróis, nem demonstraram se os pacientes estavam ou não fazendo intervenção nutricional. Considerando-se que reduções de LDL-colesterol de 1mg/dL se associam a uma redução de eventos de 1%¹⁰, a magnitude da redução do LDL-colesterol observada nessa metanálise com fitoesteróis, além da alcançada com as estatinas, parece importante. Muitos pacientes em uso de estatinas não alcançam as metas lipídicas, e existe um risco residual em parte relacionado ao não alcance de metas. Foley e col.¹¹ relataram que apenas 48% dos pacientes alcançaram as metas de LDL-colesterol com as doses iniciais das estatinas, e que, entre aqueles que requereram titulação da dose de estatinas, um percentual adicional de 14% alcançou as metas lipídicas. Assim, a maioria dos pacientes requer titulação ou associação de fármacos para alcance de metas lipídicas. A adição de fitoesteróis às estatinas pode permitir a redução adicional do LDL-colesterol para alcance das metas lipídicas. A redução adicional dos valores de LDL-colesterol quando fitoesteróis são associados às estatinas é equivalente àquela obtida quando se duplica a dose da estatina. A **figura 2** representa os efeitos dos fitoesteróis no LDL-colesterol.

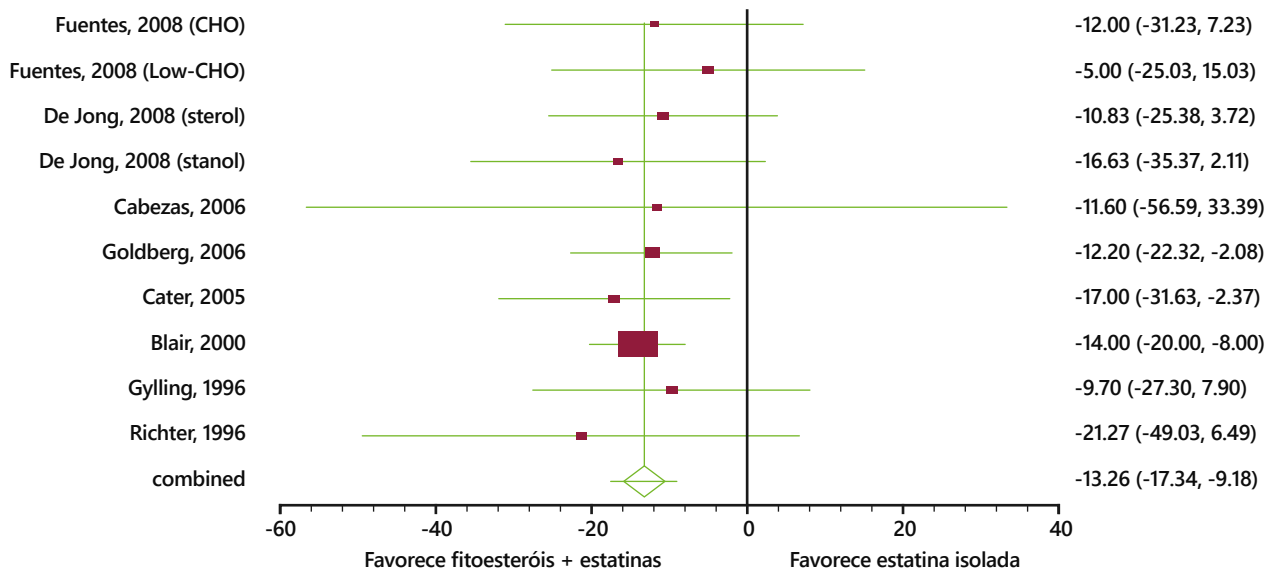


Figura 2. Metanálise apresentando os efeitos dos fitoesteróis nos níveis de LDL-colesterol. Os resultados são relatados como médias e intervalos com 95% de confiança, em mg/dL. Adaptado de Scholle JM, et al; 2009⁹.

Os fitoesteróis, quando associados às estatinas, reduzem o LDL-colesterol em 6%, sugerindo um efeito aditivo dos fitoesteróis a esses fármacos¹². Foi proposto um modelo matemático para avaliar o efeito aditivo da suplementação de fitoesteróis na redução do LDL-colesterol¹³. Por esse modelo, a adição de 2g/dia de fitoesteróis reduz o LDL-colesterol em cerca de 8 a 9%, gerando eficácia igual ou superior àquela obtida ao dobrar a dose da estatina. Em estudo de coorte, foram analisados os efeitos do uso costumeiro de fitoesteróis entre indivíduos usuários e não usuários de estatinas. Foram observadas reduções do colesterol total de 0,16, 1,40 e 1,60 mmol/L, respectivamente, em quem utilizou fitoesteróis, estatinas ou a combinação de ambos em algum momento entre duas avaliações, comparados a quem não fez uso costumeiro de fitoesteróis ou de estatinas. Os efeitos dos fitoesteróis foram semelhantes em usuários e não usuários de estatinas, e foram maiores quanto maior o consumo diário de fitoesteróis¹⁴.

Avaliando-se aspectos de segurança em pacientes hipercolesterolêmicos sob uso de estatinas e suplementados com fitoesteróis até 2,5 g, em seguimento de longo prazo, não se observaram alterações em testes das funções neurocognitivas ou de depressão¹⁵.

Uma metanálise de cinco estudos randomizados e

controlados por placebo sobre diabetes tipo 2¹⁶ revelou que o uso de fitoesteróis reduziu significativamente o colesterol total e o LDL-colesterol, com tendência a aumento de HDL-colesterol. Sabendo-se do risco de desenvolvimento de diabetes com o uso de estatinas, a associação desses fármacos, em menores doses, aos fitoesteróis pode ser uma opção atrativa, permitindo o alcance de metas lipídicas sem incorrer nos riscos de novos casos de diabetes.

Os fitoesteróis são efetivos quando administrados de maneira isolada, associados a uma dieta com reduzido conteúdo lipídico, e possuem efeitos aditivos quando associados às estatinas. Na forma encapsulada, demonstraram efeitos semelhantes aos alimentos enriquecidos com fitoesteróis na redução do LDL-colesterol¹⁷.

Cabe ressaltar que, em uma dieta habitual ocidental, o consumo de fitoesteróis é de cerca de 100 a 400 mg/dia², sendo que a recomendação das diretrizes para reduções do colesterol total e da fração LDL-colesterol é de 2 g /dia, quantidade que não é alcançada nem mesmo por indivíduos vegetarianos. Dessa forma, a suplementação de fitoesteróis torna-se uma opção atrativa, isoladamente ou associada às estatinas, no controle das dislipidemias, além de ser recomendada por diversas diretrizes nacionais e internacionais^{6,18-20}.

ESTRATÉGIAS PARA OTIMIZAÇÃO DAS REDUÇÕES LIPÍDICAS

Além do seu uso na população geral como estratégia para redução do LDL-colesterol e prevenção da doença cardiovascular, os fitoesteróis também podem ser empregados em combinação com outros hipolipemiantes.

Em pacientes em uso de estatinas, a adição de fitoesteróis reduz de 10 a 15% os níveis de LDL-colesterol, um efeito superior ao dobro da dose da estatina, geralmente ao redor de 6%^{9,12-14}.

Em pacientes sob uso de ezetimiba também foi descrito efeito aditivo, com redução de 8% no LDL-colesterol pela suplementação com fitoesteróis (2 g/dia), em comparação ao uso isolado de ezetimiba²¹.

Efeitos aditivos com relação a outros hipolipemiantes, como fibratos ou sequestrantes de ácidos biliares, são menos descritos, embora potenciais benefícios com fibratos sejam esperados.

Associados às estatinas, os fitoesteróis promovem reduções dos triglicérides²³. O **quadro 1** resume os principais efeitos descritos pelo uso de fitoesteróis de forma isolada ou combinada com outros hipolipemiantes.

QUADRO 1. RECOMENDAÇÕES DO CONSENSO PARA USO DE FITOESTERÓIS⁶.

- Como medida adjunta à adoção de estilo de vida saudável para pacientes em todos os níveis de risco cardiovascular é indicado o consumo de alimentos com a adição de 2 g diárias de fitoesteróis ou de fitoestanóis - ambos igualmente efetivos em reduzirem o LDL-colesterol em até 10%.
- Os fitoesteróis podem ser eficientemente combinados com estatinas.
- Dados mais limitados também sugerem que fitoesteróis podem reduzir o LDL-colesterol em combinação com fibratos ou ezetimiba. Nessa condição, o alcance de metas de LDL-colesterol e o benefício cardiovascular global podem ser aumentados.
- O aumento do consumo de fitoesteróis pode ser considerado como medida adjunta às orientações nutricional e de estilo de vida para reduzir modestamente os níveis elevados de triglicérides. Essa recomendação ainda necessita de apropriado estudo em populações com hipertrigliceridemia.

SEGURANÇA COM O USO DOS FITOESTERÓIS

As taxas de absorção dos fitoesteróis e dos fitoestanóis são muito baixas, sendo estimadas entre 0,5% a 2%, e entre 0,04% a 0,2%, respectivamente²². Além de baixa absorção, esses esteróis vegetais possuem eficiente excreção biliar após captação hepática, o que determina níveis circulantes muito baixos (de 0,3 a 1,0 mg/dL para os fitoesteróis, e de 0,002 a 0,012 mg/dL para os fitoestanóis), níveis na ordem de 500 a 10.000 vezes menores do que as concentrações de colesterol²⁴. As concentrações séricas também são fortemente influenciadas pelos cotransportadores ATP Binding Cassette (ABC) G5/G8²⁵ que reconhecem o esteroide vegetal como estranho e o transportam do enterócito de volta à luz intestinal^{26,27}.

QUEM SÃO OS PACIENTES QUE SE BENEFICIAM COM O USO DOS FITOESTERÓIS?

Com base nessas considerações sobre o benefício e a segurança com os fitoesteróis e em recomendações de diretrizes, os pacientes que se beneficiam com a suplementação a partir de fitoesteróis são (**Figuras 3 e 4**):

- 1)** Indivíduos com colesterol elevado e com riscos cardiovasculares intermediário ou baixo, que não tenham indicação para tratamento medicamentoso. O painel de especialistas da Sociedade Europeia de Aterosclerose⁷ indica esses produtos como parte das modificações de estilo de vida.
- 2)** Pacientes de alto risco ou de muito alto risco recebendo terapia hipolipemiante com estatinas ou outros fármacos, que não atingiram as metas de LDL-colesterol, ou, ainda, os intolerantes a estatinas.
- 3)** Dada a importância crescente de estratégias preventivas iniciadas precocemente na hipercolesterolemia, a inclusão de fitoesteróis a uma dieta balanceada, para adultos e crianças (em nosso país, para aquelas acima de cinco anos de idade) com hipercolesterolemia familiar, isoladamente ou associada a terapias farmacológicas, deve ser considerada.

ATUALIZAÇÃO DA DIRETRIZ BRASILEIRA DE DISLIPIDEMIAS E PREVENÇÃO DA ATEROSCLEROSE - 2017

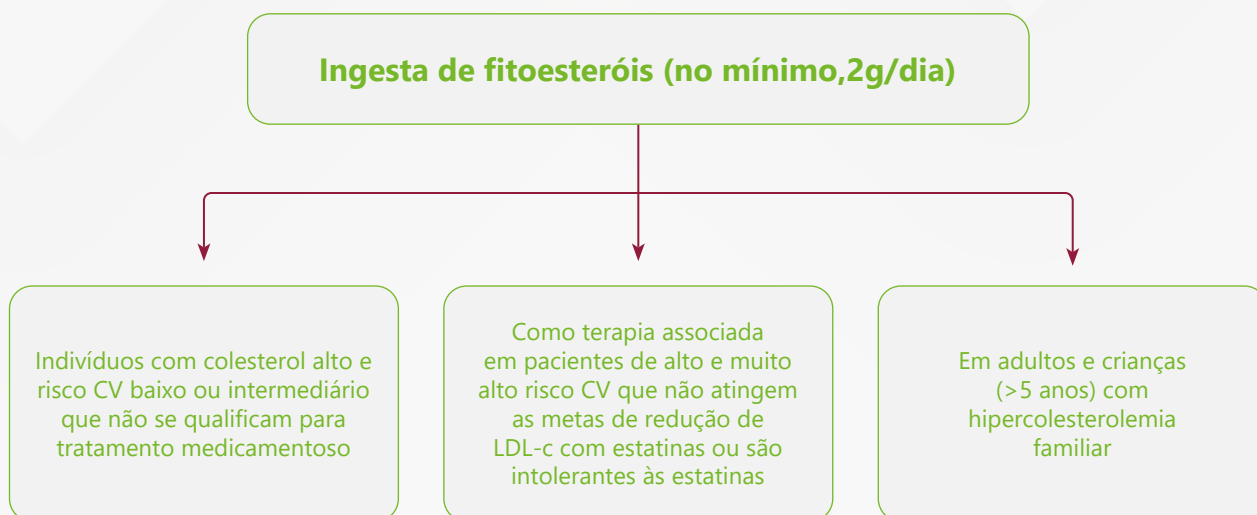


Figura 3. Recomendações da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre o consumo de fitosteróis²⁰.

2016 ESC/EAS GUIDELINES FOR MANAGEMENT OF DYSLIPIDAEMIAS

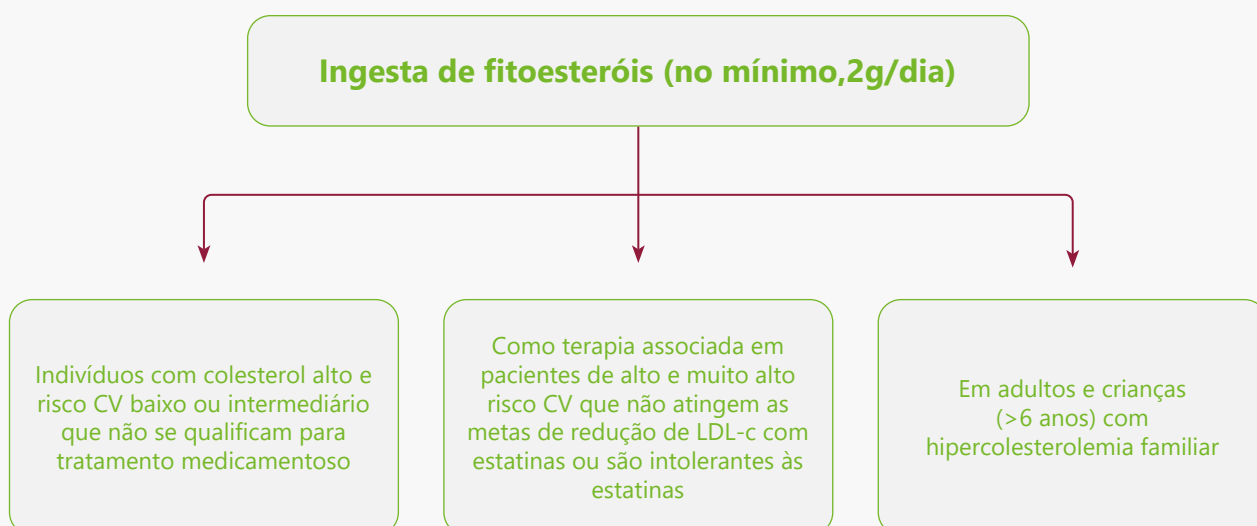


Figura 4. Recomendações da Sociedade Europeia de Cardiologia e Sociedade Europeia de Aterosclerose sobre o consumo de fitoesteróis⁶.

CONCLUSÕES

Metanálises de ensaios clínicos randomizados confirmam que reduzir o LDL-C em 1 mmol/L com medicamentos como as estatinas, diminui em cerca de 20% os desfechos cardiovasculares em cinco anos; reduções maiores (de 2 a 3 mmol/L) trazem benefício ainda maior²⁷. Em uma metarregressão de ensaios prospectivos que duraram três ou mais anos, foi demonstrado que a diminuição do colesterol não HDL com diversos tratamentos que incluíram resinas, *bypass* ileal, estatinas, entre outros fármacos, promove a redução de morbimortalidade cardiovascular. Isso sugere que outras estratégias que não contemplam apenas as estatinas também podem alavancar a redução de eventos cardiovasculares, independentemente do mecanismo de redução do LDL-C ou do Não-HDL-C²⁸. Todas essas

evidências sugerem que a exposição a níveis menores de colesterol por tempo prolongado se associa a menores taxas de eventos cardiovasculares.

As recomendações para o uso dos fitoesteróis se baseiam em sua capacidade de reduzir os níveis de LDL-colesterol, seja isoladamente ou associados às estatinas. Mesmo os indivíduos com valores limitrofes de colesterol e de baixo risco também se beneficiam da suplementação com fitoesteróis ao longo da vida.

A vida moderna traz o ônus de uma alimentação desbalanceada, e a tecnologia oferece a opção de compensar esse desequilíbrio a partir da suplementação com fitoesteróis em cápsulas; há, ainda, a questão da comodidade, pois podem tais fármacos ser levados a qualquer lugar.

Referências:

1. Ostlund Jr RE. Phytosterols in human nutrition. *Annu Rev Nutr.* 2002;22:533-49.
2. Martins CM, Fonseca FA, Ballus CA, Figueiredo-Neto AM, Meinhart AD, de Godoy HT, et al. Common sources and composition of phytosterols and their estimated intake by the population in the city of São Paulo, Brazil. *Nutrition.* 2013;29(6):865-71.
3. Hui DY, Howles PN. Molecular mechanisms of cholesterol absorption and transport in the intestine. *Semin Cell Dev Biol.* 2005;16(2):183-92.
4. 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(7):1058-72.
5. Izar MC, Tegani DM, Kasmah SH, Fonseca FA. Phytosterol and phytosterolemia: gene-diet interactions. *Genes Nutr.* 2011;6(1):17-26.
6. Gylling H, Plat J, Turley S, Ginsberg HN, Ellegård L, Jessup W, et al. Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease. *Atherosclerosis.* 2014;232(2):346-60.
7. Musa-Veloso K, Poon TH, Elliot JA, Chung C. A comparison of the LDL-cholesterol lowering efficacy of plant stanols and plant sterols over a continuous dose range: Results of a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids.* 2011;85(1):9-28.
8. Katan MB, Grundy SM, Jones P, Law M, Miettinen T, Paoletti R, et al. Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels. *Mayo Clin Proc.* 2003;78(8):965-78.
9. Scholle JM, Baker WL, Talati R, Coleman CI. The effect of adding plant sterols or stanols to statin therapy in hypercholesterolemic patients: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Nutr.* 2009;28(5):517-24.
10. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285(19):2486-97.
11. Foley KA, Simpson RJ, Crouse JR, Weiss TW, Markson LE, Alexander CM. Effectiveness of statin titration on low-density lipoprotein cholesterol goal attainment in patients at high risk of atherogenic events. *Am J Cardiol.* 2003;92(1):79-81.
12. Simons LA. Additive effect of plant sterol-ester margarine and cerivastatin in lowering low-density lipoprotein cholesterol in primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 2002;90(7):737-40.
13. Eussen SR, Rompelberg CJ, Klungel OH, van Eijkeren JC. Modelling approach to simulate reductions in LDL cholesterol levels after combined intake of statins and phytosterols/-stanols in humans. *Lipids Health Dis.* 2011;10:187.
14. Eussen SR, de Jong N, Rompelberg CJ, Garssen J, Verschuren WM, Klungel OH. Dose-dependent cholesterol-lowering effects of phytosterol/phytostanol-enriched margarine in statin users and statin non-users under free-living conditions. *Public Health Nutr.* 2011;14(10):1823-32.
15. Schiepers OJ, de Groot RH, van Bostel MP, Jolles J, de Jong A, Lütjohann D, et al. Consuming functional foods enriched with plant sterol or stanol esters for 85 weeks does not affect neurocognitive functioning or mood in statin-treated hypercholesterolemic individuals. *J Nutr.* 2009;139(7):1368-73.
16. Baker WL, Baker EL, Coleman CI. The effect of plant sterols or stanols on lipid parameters in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009;84(2):e33-7.
17. McPherson T, Ostlund RE, Goldberg AC, Bateman JH, Schimmöeller L, Spilburg CA. Phytostanol tablets reduce human LDL-cholesterol. *J Pharm Pharmacol.* 2005;57(7):889-96.
18. Santos RD, Gagliardi AC, Xavier HT, Casella Filho A, Araújo DB, Cesena FY, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar (HF). *Arq Bras Cardiol.* 2012;99(2 Supl. 2):1-28.
19. European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, et al. Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32(14):1769-818.
20. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afune Neto A, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol* 2017;109(2Supl.1):1-76.
21. Lin X, Racette SB, Lefevre M, Ma L, Speare CA, Steger-May K, et al. Combined effects of ezetimibe and phytosterols on cholesterol metabolism: a randomized, controlled feeding study in humans. *Circulation* 2011;124(5):596-601.
22. Castro Cabezas M, de Vries JH, Van Oostrom AJ, Iestra J, van Staveren WA. Effects of a stanol-enriched diet on plasma cholesterol and triglycerides in patients treated with statins. *J Am Diet Assoc.* 2006;106(10):1564-9.
23. Ostlund Jr RE, McGill JB, Zeng C-M, Covey DF, Stearns J, Stenson WF, et al. Gastro-intestinal absorption and plasma kinetics of soy D5-phytosterols and phytostanols in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002;282(4):E911-6.
24. Björkhem I, Boberg KM, Leitersdorf E. Inborn errors in bile acid biosynthesis and storage of sterols other than cholesterol. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease.* 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 2961-88.
25. Berge KE, Tian H, Graf GA, Yu L, Grishin NV, Schultz J, et al. Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. *Science.* 2000;290(5497):1771-5.
26. Lee MH, Lu K, Hazard S, Yu H, Shulenin S, Hidaka H, et al. Identification of a gene, ABCG5, important in the regulation of dietary cholesterol absorption. *Nat Genet.* 2001;27(1):79-83.
27. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376(9753):1670-81.
28. Robinson JG, Wang S, Smith BJ, Jacobson TA. Meta-analysis of the relationship between non-high-density cholesterol reduction and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(4):316-22.

As opiniões emitidas nesta publicação são de inteira responsabilidade do autor e não refletem, necessariamente, a opinião do Abbott Laboratórios do Brasil.