

Fitosteróis no Tratamento da Hipercolesterolemia e Prevenção de Doenças Cardiovasculares

Phytosterols in the Treatment of Hypercholesterolemia and Prevention of Cardiovascular Diseases

Carlos Eduardo Cabral¹ and Márcia Regina Simas Torres Klein^{1,2}

Divisão de Nutrição - Hospital Universitário Pedro Ernesto - Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ);¹ Departamento de Nutrição Aplicada - Instituto de Nutrição - Universidade do Estado do Rio de Janeiro,² Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Resumo

Os fitosteróis são compostos bioativos encontrados em alimentos de origem vegetal e que podem ser divididos em esteróis vegetais e estanois vegetais. Estudos clínicos indicam de forma consistente que a ingestão de fitosteróis (2 g/dia) está associada a uma redução significativa (8-10%) de níveis de colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C). Desta forma, diversas diretrizes recomendam a ingestão de 2 g/dia de esteróis e/ou estanois vegetais com o objetivo de reduzir os níveis de LDL-C. Como uma dieta ocidental típica contém apenas cerca de 300 mg/dia de fitosteróis, normalmente são utilizados alimentos enriquecidos com fitosteróis para alcançar a ingestão recomendada. Apesar dos fitosteróis reduzirem os níveis de LDL-C, não há evidências de que reduzam o risco de doenças cardiovasculares. Pelo contrário, alguns estudos sugerem que a elevação na concentração sérica de fitosteróis possa estar associada com aumento no risco de aterosclerose. Esta revisão tem como objetivo abordar as evidências disponíveis na literatura sobre a relação entre fitosteróis e risco de doenças cardiovasculares.

Introdução

As doenças cardiovasculares (DCV) permanecem como a principal causa de mortalidade em todo o mundo, sendo responsáveis por cerca de 30% de todas as mortes.¹ Durante as últimas duas décadas, as mortes por DCV apresentaram uma redução nos países desenvolvidos, mas aumentaram de forma acentuada nos países de baixa e média renda.^{1,2}

A aterosclerose é o principal processo patológico que leva ao desenvolvimento das DCV, incluindo o infarto agudo do miocárdio (IAM), a insuficiência cardíaca e o acidente vascular encefálico (AVE).³ A identificação precoce dos fatores de risco para DCV é fundamental para a prevenção do aparecimento e/ou progressão da aterosclerose. Dentre os principais fatores de risco para a aterosclerose, destacam-se o tabagismo, a hipertensão arterial, o diabetes mellitus, a idade avançada, a história familiar de DCV e a dislipidemia.^{4,5}

Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares; Fitosteróis; Colesterol; Aterosclerose; LDL-Colesterol.

Correspondência: Márcia Regina Simas Torres Klein •

Avenida 28 de Setembro, 87 - salas 363 e 367. CEP 20551-030, Vila Isabel, RJ - Brasil

E-mail: marciarsimas@gmail.com

Artigo recebido em 06/04/2017, revisado em 22/06/2017, aceito em 05/07/2017

DOI: 10.5935/abc.20170158

No desenvolvimento das DCV, já está comprovado o papel fundamental da dislipidemia, especialmente da hipercolesterolemia.⁴ Através de uma ampla faixa de concentração plasmática de colesterol, existe uma forte correlação linear positiva entre risco de DCV e níveis de colesterol total, assim como níveis de colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C). Além disto, já foi demonstrado que a redução dos níveis de LDL-C reduz o risco de DCV.^{4,6,7}

Existem evidências de que níveis séricos elevados de LDL-C podem causar DCV aterosclerótica independentemente de outros fatores de risco.⁸ A dislipidemia pode ser considerada um fator de risco primário para a DCV aterosclerótica, podendo ser um pré-requisito para a aterosclerose, ocorrendo antes da participação de outros fatores de risco.⁵ O aumento na concentração sérica de LDL-C parece ser necessário para a aterogênese. A LDL representa mais de 75% das lipoproteínas aterogênicas; as demais são os remanescentes enriquecidos em colesterol das lipoproteínas ricas em triglicerídeos (quilomícrons e lipoproteína de muito baixa densidade; VLDL). Ao penetrar na parede arterial, a LDL inicia e promove a aterosclerose.⁸

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), 39% dos adultos (> 25 anos) em todo o mundo têm concentrações elevadas de colesterol total (> 190 mg/dL). A prevalência é mais alta na Europa (54%), seguida das Américas (48%).⁹

O tratamento da hipercolesterolemia deve incluir medidas não farmacológicas, que estão recomendadas para todos os pacientes, assim como o uso da terapia farmacológica que pode ser indicada em situações específicas.¹⁰ As drogas disponíveis atualmente para o tratamento da hipercolesterolemia incluem as estatinas (inibidores da hidroximetilglutaril coenzima A [HMG-CoA] redutase), a ezetimiba (inibidor seletivo da absorção do colesterol) e as resinas ou sequestradores dos ácidos biliares. As estatinas devem ser utilizadas como primeira escolha, por apresentarem potente efeito na redução do LDL-C (25-55%) e por serem as drogas mais validadas por estudos na redução de eventos cardiovasculares. A ezetimiba apresenta um efeito moderado na redução do LDL-C (15-25%). As resinas podem ser associadas às estatinas quando a meta de LDL-C não é alcançada apesar do uso de estatinas, levando a uma redução de 5 a 30% nos níveis de LDL-C.^{4,8,10}

O tratamento não medicamentoso da dislipidemia deve englobar modificações de hábitos alimentares e atividade física, além da perda ponderal, quando indicada.¹⁰ Na abordagem nutricional, deve-se limitar a ingestão de ácidos graxos saturados e trans assim como de colesterol, além aumentar a ingestão de fibras solúveis. O consumo de fitosteróis também está indicado no tratamento da hipercolesterolemia, segundo várias diretrizes e consensos de diferentes sociedades em todo o mundo.^{4,5,8,10-12}

Existem evidências consistentes de que a ingestão de fitosteróis (2 g/dia) está associada a uma redução significativa do LDL-C (8-10%).¹¹ Entretanto, não existem dados indicando que o consumo de fitosteróis possa reduzir o risco de DCV. Pelo contrário, alguns estudos sugerem que a elevação concomitante na concentração plasmática de fitosteróis pode aumentar o risco de desenvolvimento de aterosclerose.^{13,14}

Esta revisão tem como objetivo abordar as evidências disponíveis na literatura sobre a relação entre fitosteróis e risco de DCV.

Fitosteróis

Definição, classificação e fontes alimentares

O termo “fitosteróis” é utilizado para descrever os esteróis vegetais e seus derivados saturados, os estanois vegetais.^{15,16} Os fitosteróis são compostos bioativos encontrados naturalmente em alimentos de origem vegetal e apresentam estrutura química similar à do colesterol,¹⁷ que é encontrado apenas em alimentos de origem animal. Mais de 250 fitosteróis já foram identificados.¹⁵ Os esteróis vegetais mais comuns na dieta são o beta-sitosterol, o campesterol e o estigmasterol. Já em relação aos estanois vegetais, o beta-sitostanol e o campestanol são os dois tipos mais comuns.¹⁸

As fontes alimentares de fitosteróis incluem os óleos vegetais, especialmente de milho (909 mg/100 mL), girassol (411 mg/100 mL), soja (320 mg/100 mL) e oliva (300 mg/100 mL); as frutas oleaginosas como amêndoas (183 mg/100 g); cereais como grão de trigo (344 mg/100 g) e farelo de trigo (200 mg/100 g); além de frutas e hortaliças, como maracujá (44 mg/100 g), laranja (24 mg/100 g) e couve-flor (40 mg/100 g).¹⁸ Uma dieta ocidental típica contém cerca de 300 mg de esteróis e 30 mg de estanois vegetais,¹⁷ enquanto dietas vegetarianas podem alcançar um teor mais elevado (300-500 mg/dia).¹⁸ Esta quantidade de fitosteróis presente em uma dieta habitual é considerada pequena para se alcançar a ingestão diária recomendada de fitosteróis capaz de apresentar efeitos terapêuticos na redução do LDL-C (~2 g/dia), sendo em geral necessário o consumo de alimentos enriquecidos com fitosteróis ou, então, o uso de suplementos de fitosteróis.^{16,18} No Brasil, estão disponíveis alguns alimentos industrializados enriquecidos com fitosteróis, incluindo margarina, iogurte e leite.

Mecanismo de ação sobre o colesterol

O principal mecanismo pelo qual os fitosteróis diminuem os níveis de LDL-C é através da redução (30-50%) na absorção intestinal de colesterol.^{15,16} Essa redução pode ser mediada por alguns mecanismos, dentre os quais se destaca a competição com o colesterol pela solubilização nas micelas mistas na luz intestinal, diminuindo a quantidade de colesterol disponível para absorção.^{15,19} Outros mecanismos propostos incluem: (1) modificação na expressão dos genes que codificam as proteínas transportadoras de esteróis, como a proteína Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1-L1), reduzindo o transporte de colesterol para o enterócito ou transportadores cassete de ligação a ATP (ABCG5 e ABCG8), promovendo o efluxo de colesterol dos enterócitos para o lúmen intestinal;

(2) redução na taxa de esterificação do colesterol no enterócito; e (3) aumento na remoção de colesterol do organismo através da excreção transintestinal de colesterol (TICE).¹⁷ Em resposta à redução na absorção de colesterol dietético, a síntese hepática de colesterol parece aumentar, porém o aumento na liberação hepática de colesterol não é suficiente para compensar a menor absorção de colesterol dietético.¹⁶

A absorção intestinal dos esteróis (< 2%) e estanois vegetais (< 0,2%) é bem menor do que a do colesterol (~50%).¹⁷ Como resultado da baixa absorção e eficiente excreção biliar após captação hepática, os níveis circulantes de fitosteróis são muito baixos, variando de 0,3 a 1,0 mg/dL para os esteróis e de 0,002 a 0,012 mg/dL para os estanois vegetais. A distribuição dos fitosteróis através das principais classes de lipoproteínas é similar à do colesterol, portanto, circulam principalmente nas partículas de LDL (65 - 70%).¹¹

Efeito hipocolesteremiante dos fitosteróis

Desde a década de 1950, inúmeros estudos indicam de forma consistente que os alimentos enriquecidos com fitosteróis reduzem as concentrações de LDL-C.²⁰⁻²⁴ A Tabela 1 mostra alguns ensaios clínicos randomizados e placebo-controlados publicados desde 2010 que avaliaram os efeitos de alimentos enriquecidos com fitosteróis sobre a colesterolemia. Nessa tabela, pode-se observar que a dose utilizada é em torno de 2 - 4 g/dia e a redução no LDL-C é de ~10%. Por exemplo, o estudo de Párraga-Martínez et al.,²⁵ avaliou a ingestão de 2 g/dia de estanois vegetais durante 12 meses e observou redução de 11% nos níveis de LDL-C. Já o estudo de Vásquez-Trespalcios & Romero-Palacio²⁶ avaliou a ingestão de 4 g/dia de estanois vegetais e observou após 4 semanas diminuição de 10,3% nos níveis LDL-C. Dentre os estudos listados na Tabela 1, o estudo que utilizou a maior dose de fitosteróis (8,8 g/dia de estanois vegetais) foi o realizado por Gylling et al.,²⁷ que observou redução de 17,1% nos níveis de LDL-C.

Metanálises recentes confirmam o efeito hipocolesteremiante dos fitosteróis, além de compararem efeitos dos esteróis com os dos estanois e avaliarem a relação dose-resposta.²¹⁻²⁴ A relação dose-resposta apresentou discreta variação entre as metanálises, e ainda não há um consenso. Uma metanálise conduzida por Ras et al.,²⁴ incluiu 124 estudos com dose média de fitosteróis de 2,1 g/dia (variação de 0,2 a 9,0 g/dia). A ingestão de 0,6 - 3,3 g/dia esteve associada com uma redução gradual na concentração do LDL-C de 6 - 12%. Os esteróis e estanois vegetais apresentaram efeitos comparáveis. Os estudos com doses excedendo 4 g/dia não foram agrupados, pois eram poucos e apresentavam doses muito variadas. Os autores concluíram que o efeito redutor do LDL-C tanto dos esteróis quanto dos estanois vegetais aumentam até uma ingestão de cerca de 3 g/dia, com um efeito médio de 12%.²⁴ Uma metanálise realizada por Talati et al.,²² comparou os efeitos dos esteróis e estanois vegetais sobre o LDL-C e também não observou diferenças significativas.

Os dados indicando o efeito hipocolesteremiante dos alimentos enriquecidos com fitosteróis são provenientes de estudos de intervenção com boa qualidade metodológica realizados com um número relativamente grande de

Tabela 1 – Ensaios clínicos randomizados avaliando os efeitos da suplementação de fitosteróis sobre a colesterolemia

Autores (ano)	n	Tipo de fitosterol (alimento/suplemento)	Dose de fitosterol (g/dia)	Duração	↓ LDL-C (%)	Valor de p (versus grupo controle)
Estudos com alimentos enriquecidos com fitosteróis						
Gylling et al. (2010) ²⁷	49 indivíduos com hipercolesterolemia leve a moderada	Estanóis (<i>spread</i> e bebida)	8,8	10 semanas	17,1	0,01
Gylling et al. (2013) ³⁹	92 indivíduos assintomáticos (sem uso de drogas hipolipemiantes)	Estanóis (<i>spread</i>)	3	6 meses	10,2	0,001
Buyuktuncer et al. (2013) ⁴⁰	70 indivíduos com hipercolesterolemia leve a moderada	Estanóis (iogurte)	1,9	4 semanas	6,3	0,005
Vásquez-Trespalcios & Romero-Palacio (2014) ²⁶	40 indivíduos com hipercolesterolemia moderada	Estanóis (iogurte)	4	4 semanas	10,3	< 0,01
Ras et al. (2015) ⁴¹	240 indivíduos com hipercolesterolemia	Esteróis (<i>spread</i>)	3	12 semanas	6,7	< 0,05
Párraga-Martinez et al. (2015) ²⁵	182 adultos com hipercolesterolemia	Estanóis (iogurte)	2	12 meses	11	0,01
Estudos com cápsulas ou comprimidos						
Maki et al. (2012) ³²	32 indivíduos com hipercolesterolemia primária	Esteróis/Estanóis (comprimido)	1,8	6 semanas	4,9	< 0,05
Maki et al. (2013) ²⁹	28 indivíduos com hipercolesterolemia primária	Esteróis/Estanóis (cápsula <i>softgel</i>)	1,8	6 semanas	9,2	< 0,001
Ottestad et al. (2013) ³⁰	41 indivíduos com colesterol total de 180 – 300 mg/dL	Esteróis/Estanóis (cápsula <i>softgel</i>)	2	4 semanas	2,7	0,32
McKenney et al. (2014) ³¹	30 adultos com hipercolesterolemia familiar	Esteróis/Estanóis (cápsula <i>softgel</i>)	1,8	6 semanas	4,3	< 0,01

LDL-C: colesterol da lipoproteína de baixa densidade.

participantes e, de uma forma geral, os resultados são consistentes.²⁸ De acordo com as principais sociedades científicas internacionais, o uso regular de 2 g/dia de fitosteróis sob supervisão pode ser recomendado para redução de 10% no nível de LDL-C.^{4,5,8,10-12}

Saindo um pouco do cenário dos alimentos enriquecidos, alguns estudos recentes avaliaram os efeitos dos fitosteróis em comprimidos ou cápsulas,²⁹⁻³² com objetivo de avaliar se esta forma de suplementação (considerada mais prática por muitos autores) também seria efetiva na redução do colesterol. O estudo de Maki et al.,²⁹ utilizou cápsulas de *softgel*, fornecendo 1,8 g/dia de esteróis/estanois esterificados em conjunto com modificações no estilo de vida recomendadas pelo *National Cholesterol Education Program* (NCEP) durante 6 semanas e observou redução de 9,2% nos níveis do LDL-C. Uma redução significativa do LDL-C também foi observada nos estudos conduzidos por Maki et al.,³² e McKenney et al.,³¹ Entretanto, o estudo conduzido por Ottestad et al.,³⁰ não observou redução significativa nos níveis de LDL-C. Uma metanálise recente³³ incluindo oito estudos publicados de 1992 a 2013 com duração de 4-6 semanas e doses de fitosteróis entre 1 a 3 g/dia em comprimidos ou cápsulas observou uma redução significativa do LDL-C (em média 12 mg/dL), que foi semelhante à observada com alimentos

enriquecidos com fitosteróis. Portanto, apesar de ainda não haver um consenso, a maioria dos estudos indica que o uso de fitosteróis em comprimidos ou cápsulas pode ser efetivo na redução dos níveis de LDL-C.

Existem evidências de que o consumo de fitosteróis em associação com terapia medicamentosa hipolipemiante é capaz de promover redução adicional do colesterol sérico. Tais benefícios já foram observados em associação com estatinas³⁴⁻³⁶ e também com ezetimiba.^{37,38} A metanálise elaborada por Han et al.,³⁶ incluiu 15 ensaios clínicos randomizados que avaliaram os efeitos de dietas enriquecidas com fitosteróis em pacientes em uso de estatinas. Os fitosteróis em combinação com as estatinas, em comparação com estatinas isoladamente, produziram redução significativa no LDL-C de 12 mg/dL.

Fitosteróis e doença cardiovascular

A relação direta entre ingestão de alimentos enriquecidos com fitosteróis e o risco de DCV ainda não foi investigada em ensaios clínicos randomizados. Já foi estimado que seria necessário o acompanhamento de pelo menos 33.000 indivíduos durante cerca de 10 anos para se avaliar de forma adequada os efeitos dos fitosteróis sobre desfechos duros (*hard endpoints*), tornando tais estudos pouco viáveis.⁴²

Por inferência com base na eficácia cardioprotetora de outras intervenções hipocolesterolêmicas, alguns autores consideram que os fitosteróis podem reduzir o risco cardiovascular; porém, esta afirmação não deve ser realizada até que estudos comprovando tal fato estejam disponíveis.⁴³

– Níveis séricos de fitosteróis

A especulação em relação a um potencial efeito deletério dos fitosteróis foi, em grande parte, motivada pelo fato da fitosterolemia (também conhecida como sitosterolemia), uma doença autossômica recessiva rara, ser caracterizada por um aumento de 50 vezes na concentração circulante de esteróis vegetais e estar associada com aterosclerose precoce. Entretanto, o consumo de alimentos enriquecidos com fitosteróis está associado com aumento muito menor (em torno de 2 vezes) nos esteróis vegetais circulantes.⁴⁴

Vários estudos já avaliaram a associação entre concentração plasmática de fitosteróis e DCV, porém os resultados são discordantes. Alguns estudos encontraram associação positiva entre os níveis séricos de fitosteróis (ou na relação fitosteróis/colesterol) e risco de DCV;^{13,14} enquanto outros não observaram associação ou até mesmo encontraram associação inversa.⁴⁵⁻⁴⁷ Genser et al.,⁴⁸ publicaram uma revisão sistemática e metanálise baseada em 17 estudos envolvendo 11.182 indivíduos e não observaram evidência de associação entre concentração sérica de fitosteróis e desenvolvimento de DCV. Os autores desta metanálise atribuíram a grande divergência nos resultados dos estudos aos diferentes desenhos de estudos e ajustes para potenciais variáveis de confundimento. Eles sugerem que vieses podem ocorrer se os investigadores não realizam ajustes adequados, principalmente para os níveis séricos das lipoproteínas, em especial para o LDL-C.⁴⁸ Outra possibilidade é o fato dos fitosteróis circulantes por si só não aumentarem o risco de DCV, mas sim serem apenas marcadores da absorção de colesterol.⁴⁹

– Marcadores intermediários de risco cardiovascular

Devido à ausência de estudos avaliando desfechos cardiovasculares, a investigação de marcadores intermediários de risco para DCV representa uma forma aceitável e viável para se avaliar a relação entre fitosteróis e risco cardiovascular. Atualmente, estão disponíveis estudos avaliando disfunção endotelial, rigidez arterial, diâmetro dos vasos da retina e inflamação de baixo grau.^{39,41,50-54}

No estudo realizado por Gylling et al.,³⁹ o consumo de estanois (3 g/dia) durante 6 meses apresentou efeitos benéficos sobre a rigidez arterial, especialmente em homens. Além disso, a função endotelial, avaliada por tonometria arterial periférica, melhorou com a redução do LDL-C e do colesterol não da lipoproteína de alta densidade (não-HDL). No estudo conduzido por Heggen et al.,⁵² foram testados os efeitos de duas margarinas ricas em esteróis vegetais (2 g/dia) provenientes de dois óleos vegetais distintos durante 4 semanas. Os autores observaram redução significativa da E-selectina e do inibidor do ativador do plasminogênio 1 (PAI-1) total com a ingestão de apenas uma das margarinas. Neste estudo não foi observada redução significativa da molécula de adesão celular vascular 1 (VCAM-1) e do fator de necrose tumoral

α (TNF- α) com nenhuma das margarinas e também não foi observada associação entre redução do LDL-C e modificações na E-selectina e no PAI-1 total.⁵²

Por outro lado, a suplementação com 3 g/dia de esteróis vegetais durante 12 semanas em 240 indivíduos com hipercolesterolemia não resultou em efeitos benéficos sobre a rigidez arterial e função endotelial.^{41,54} Neste estudo, a função endotelial foi avaliada por dilatação fluxo-mediada⁴¹ e biomarcadores circulantes: molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1), VCAM-1 e E-selectina.⁵⁴

Em dois ensaios clínicos cruzados realizados com crianças com hipercolesterolemia familiar, o consumo de fitosteróis durante 4 semanas não melhorou a função endotelial avaliada por dilatação fluxo-mediada, apesar de ter induzido redução significativa do LDL-C.^{50,51}

No ensaio clínico randomizado realizado por Kelly et al.,⁵³ foram avaliados os efeitos do consumo a longo prazo (85 semanas) de esteróis e estanois vegetais sobre o diâmetro dos vasos da retina (microcirculação). Foram incluídos no estudo três grupos de pacientes que consumiram margarina enriquecida com esteróis vegetais (2,5 g/dia), margarina enriquecida com estanois vegetais (2,5 g/dia) e margarina sem fitosteróis. Não foram observadas modificações significativas no diâmetro venular nos três grupos, porém as modificações na concentração sérica de campesterol (um tipo de esterol vegetal) se associaram positivamente com as modificações no diâmetro venular, independentemente do nível de LDL-C ($r = 0,39$, $p = 0,03$).

Em relação à inflamação, não foi observada redução significativa em nenhum dos marcadores avaliados no estudo conduzido por Ras et al.,⁵⁴: proteína C reativa (PCR), amiloide sérico A, interleucina (IL)-6, IL-8, TNF- α e ICAM-1. Em uma revisão sistemática e metanálise publicada recentemente, Rocha et al.,⁵⁵ avaliaram o efeito do consumo de fitosteróis sobre marcadores inflamatórios, em especial a PCR. Foram incluídos 20 ensaios clínicos randomizados ($n = 1.308$) envolvendo alimentos enriquecidos com fitosteróis como tratamento ativo. A redução na concentração de PCR com o consumo de fitosteróis foi de 0,10 mg/dL, não tendo alcançado significância estatística.⁵⁵

Os resultados desses estudos que avaliaram os efeitos dos fitosteróis sobre marcadores intermediários de risco cardiovascular não observaram efeitos benéficos consistentes. Sendo assim, atualmente não existem evidências de que o uso de fitosteróis possa reduzir o risco de DCV através da atuação sobre esses marcadores.

– Ingestão de fitosteróis oxidados

Publicações recentes têm alertado para outro potencial efeito deletério dos fitosteróis: a ingestão de fitosteróis oxidados. Os esteróis vegetais (mas não os estanois, pois são saturados), podem sofrer oxidação formando fitosteróis oxidados e, em analogia ao observado com o colesterol oxidado, acredita-se que essas substâncias podem ser aterogênicas.⁵⁶ Entretanto, nos estudos com humanos ainda não existe consenso se a ingestão de alimentos enriquecidos com esteróis é capaz de elevar a concentração sérica de fitosteróis oxidados. Por exemplo, no ensaio clínico randomizado e cruzado realizado

por Baumgartner et al.,⁵⁷ 43 indivíduos saudáveis consumiram durante 4 semanas margarina enriquecida com esteróis (3 g/dia), margarina enriquecida com estanois (3 g/dia) e uma margarina controle. O consumo da margarina enriquecida com esteróis não aumentou a concentração sérica de fitosteróis oxidados.⁵⁷ Outro estudo realizado pelo mesmo grupo⁵⁸ investigou os efeitos da ingestão de esteróis sobre a concentração de fitosteróis oxidados durante o período pós-prandial. Neste estudo, os indivíduos consumiram uma bebida contendo nenhuma quantidade ou 3 g de esteróis ou de estanois vegetais. Amostras de sangue foram coletadas até 8 h e após 4 h, os indivíduos receberam uma segunda bebida (sem esteróis ou estanois). A concentração de fitosteróis oxidados aumentou de forma significativa após o consumo da refeição com esteróis em comparação à refeição com estanois e a controle. Esse aumento foi observado apenas após o consumo da segunda bebida e os autores concluíram que ainda não se sabe se o aumento dos fitosteróis oxidados no período pós-prandial seria devido à absorção ou formação endógena. Portanto, até o presente momento, ainda não existe um consenso sobre o papel dos fitosteróis oxidados no desenvolvimento de DCV.

Fitosteróis e vitaminas lipossolúveis

Considerando-se que os fitosteróis reduzem a absorção intestinal de colesterol, é razoável se imaginar que essas substâncias também possam reduzir a absorção de vitaminas e antioxidantes lipossolúveis. Os níveis séricos das vitaminas A, D e K1 em geral não são afetados pelo consumo de fitosteróis.⁵⁹ Entretanto, alguns estudos sugerem que os fitosteróis possam promover uma redução modesta na concentração plasmática de carotenoides (principalmente o β -caroteno, α -caroteno e licopeno)^{27,60} e tocoferóis,⁶¹ porém outros estudos não observaram tal fato.^{62,63} Uma metanálise publicada recentemente avaliou os efeitos do consumo de fitosteróis nas concentrações plasmáticas de vitaminas lipossolúveis e carotenoides. Foram incluídos 41 ensaios clínicos randomizados (n = 3.306) com ingestão média de 2,5 g/dia de fitosteróis. Nas análises ajustadas para o colesterol total, a redução na concentração dos carotenoides hidrocarbonados (β -caroteno, α -caroteno e licopeno) e de alguns carotenoides oxigenados (zeaxantina e criptoxantina) foi significativa. Entretanto, não foi observada redução significativa na concentração do tocoferol, vitamina D, ou retinol. Um achado muito importante desta metanálise é que a concentração dessas substâncias permaneceu dentro da faixa da normalidade, não havendo indicação de que as reduções observadas possam ter implicações negativas sobre a saúde.⁶⁴ Noakes et al.,⁶⁵ demonstraram que é possível evitar reduções nas concentrações plasmáticas de carotenoides durante o consumo de fitosteróis através do aumento no consumo diário de frutas e hortaliças ricas em carotenoides.

O consumo de fitosteróis é seguro?

Ainda não estão disponíveis estudos com acompanhamento a longo prazo que possam garantir a segurança do consumo regular de produtos enriquecidos com fitosteróis, conforme salientado

em publicações recentes da *European Society of Cardiology / European Atherosclerosis Society*¹² e da *American Heart Association / American College of Cardiology*.⁶⁶ Entretanto, com base na ausência de efeitos adversos em estudos de curta duração e estudos experimentais, diversos autores consideram que o consumo de fitosteróis seja seguro, podendo ser indicado para redução do colesterol inclusive em associação com terapia farmacológica.^{11,59,63,67,68} Além disto, diferentes sociedades científicas recomendam sua utilização no tratamento da hipercolesterolemia.^{4,5,8,10-12,28} É importante ressaltar que a suplementação de fitosteróis é contraindicada para os raros pacientes que apresentam fitosterolemia (ou sitosterolemia).^{16,67}

A adição de fitosteróis como ingrediente redutor do colesterol a alimentos industrializados já foi aprovada por várias agências reguladoras em todo o mundo incluindo a *Health Canada*, *U.S. Food and Drug Administration (FDA)*, *European Food and Safety Authority (EFSA)*, *Food Standards Australia New Zealand (FSANZ)*¹⁶ e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) no Brasil.⁶⁹

Segundo a ANVISA, os alimentos enriquecidos com fitosteróis podem conter a seguinte alegação no rótulo: “Os fitosteróis auxiliam na redução da absorção de colesterol. Seu consumo deve estar associado a uma alimentação equilibrada e hábitos de vida saudáveis”. A ANVISA determina que para conter tal alegação, a porção do produto pronto para consumo deve fornecer no mínimo 0,8 g de fitosteróis livres. Além disto, no rótulo desses produtos deve constar frases como: “O produto não é adequado para crianças abaixo de 5 anos, gestantes e lactantes”.⁶⁹

Considerações finais

O consenso sobre fitosteróis da *European Atherosclerosis Society* publicado recentemente concluiu que com base no efeito redutor do LDL-C e na ausência de sinais adversos, o consumo de alimentos enriquecidos com fitosteróis pode ser considerado: (1) em indivíduos com hipercolesterolemia apresentando risco cardiovascular intermediário ou baixo que não possuem indicação de farmacoterapia, (2) como adjuvante da terapia farmacológica em pacientes com risco cardiovascular elevado e muito elevado que não conseguem alcançar os objetivos de LDL-C com estatinas ou são intolerantes às estatinas e (3) em adultos e crianças (> 6 anos) com hipercolesterolemia familiar juntamente com modificações no estilo de vida e terapia medicamentosa.¹¹

A grande maioria das diretrizes e consensos para tratamento da dislipidemia e/ou prevenção de DCV recomenda a ingestão de fitosteróis na quantidade de aproximadamente 2 g/dia com o objetivo de reduzir o LDL-C em cerca de 10% em associação com modificações no estilo de vida.^{4,5,8,10-12,28}

Atualmente, o conhecimento sobre a relação entre consumo de fitosteróis e risco de DCV é incompleto. As evidências disponíveis não confirmam se os fitosteróis conferem proteção cardiovascular e também não comprovam efeitos deletérios. Há necessidade de novos estudos, principalmente com a suplementação de fitosteróis a longo prazo.

Contribuição dos autores

Redação do manuscrito: Cabral CE, Klein MRST; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Klein MRST.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Referências

1. World Health Organization. (WHO). Cardiovascular Diseases (CVDs). Fact sheet. [Accessed in 2017 Feb 20]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>
2. World Health Organization. (WHO). World Heart Federation, World Stroke Organization. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Geneva; 2011. [Accessed on 2017 Feb 17] Available from: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/atlas_cvd/en/.
3. Frostegard J. Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease. *BMC Med.* 2013;11:117. [Accessed in 2017 Jul 12]. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/11/117>. doi: 10.1186/1741-7015-11-117.
4. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016;37(29):2315-81. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106.
5. Jellinger PS, Handelsman Y, Bell DS, Bloomgarden ZT, Brinton EA, Davidson M, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and a prevention of atherosclerosis. *Endocr Pract.* 2017;23(Suppl 2):1-87. doi: 10.4158/EP171764.APPGL.
6. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, et al; Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of cardiovascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet.* 2012;380(9841):581-90. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60367-5.
7. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2016;316(12):1289-97. doi: 10.1001/jama.2016.13985.
8. Expert Dyslipidemia Panel of the International Atherosclerosis Society Panel members. An International Atherosclerosis Society Position Paper: Global recommendations for the management of dyslipidemia – Full report. *J Clin Lipidol.* 2014;8(1):29-60. doi:10.1016/j.jaci.2013.12.005.
9. World Health Organization. (WHO). Global Health Observatory (GHO) data. Raised cholesterol. [Accessed on 2017 Feb 10]. Available from: http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/cholesterol_text/en/.
10. Simão AF, Precoma DB, Andrade JP, Correa Filho H, Saraiva JF, Oliveira GM, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. [I Brazilian Guidelines for cardiovascular prevention]. *Arq Bras Cardiol.* 2013;101(6 Suppl 2):1-63. doi: 10.5935/abc.2013S012.
11. Gylling H, Plat H, 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(2):346-60. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.11.043.
12. 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(39):2999-3058. doi:10.1093/eurheartj/ehw272.
13. Assmann G, Cullen P, Erbey J, Ramey DR, Kannenberg F, Schulte H. Plasma sitosterol elevations are associated with an increased incidence of coronary events in men: results of a nested case-control analysis of the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2006;16(1):13-21. doi: 10.1016/j.numecd.2005.04.001.
14. Strandberg TE, Tilvis RS, Pitkala KH, Miettinen TA. Cholesterol and glucose metabolism and recurrent cardiovascular events among the elderly: a prospective study. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(4):708-14. doi: 10.1016/j.jacc.2006.04.081.
15. Cohn JS, Kamili A, Wat E, Chung RW, Tandy S. Reduction in intestinal cholesterol absorption by various food components: mechanisms and implications. *Atheroscler Suppl.* 2010;11(1):45-8. doi: 10.1016/j.atherosclerosisup.2010.04.004.
16. AbuMweis SS, Marinangeli CP, Frohlich J, Jones PJ. Implementing phytosterols into medical practice as a cholesterol-lowering strategy: overview of efficacy, effectiveness, and safety. *Can J Cardiol.* 2014;30(10):1225-32. doi: 10.1016/j.cjca.2014.04.022.
17. Gylling H, Simonen P. Phytosterols, phytostanols, and lipoprotein metabolism. *Nutrients.* 2015;7(9):7965-77. doi: 10.3390/nu7095374.
18. Gupta AK, Savopoulos CG, Ahuja J, Hatzitolios AI. Role of phytosterols in lipid lowering: current perspectives. *QJM.* 2011;104(4):301-8. doi: 10.1093/qjmed/hcr007.
19. Rocha M, Banuls C, Bellod L, Jover A, Victor VM, Hernandez-Mijares A. A review on the role of phytosterols: new insights into cardiovascular risk. *Curr Pharm Des.* 2011;17(36):4061-75. PMID: 22188455.
20. 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. doi: 10.4065/78.8.965.
21. 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(2):271-84. doi: 10.3945/jn.108.095125.
22. 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(5):719-26. doi: 10.1016/j.jada.2010.02.011.
23. 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 Leukot Essent Fatty Acids.* 2011;85(1):9-28. doi: 10.1016/j.plefa.2011.02.001.
24. Ras RT, Geleijnse JM, Trautwein EA. LDL cholesterol-lowering effect of plant sterols and stanols across different dose ranges: a meta-analysis of randomised controlled studies. *Br J Nutr.* 2014;112(2):214-9. doi: 10.1017/S0007114514000750.

25. Párraga-Martínez I, López-Torres-Hidalgo JD, Del Campo-Del Campo JM, Galdón-Blesa MP, Precioso-Yáñez JC, Rabanales-Sotos J, et al. Long-term effects of plant stanols on the lipid profile of patients with hypercholesterolemia. A randomized clinical trial. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68(8):665-71. doi: 10.1016/rec.2014.07035.
26. Vásquez-Trespacios EM, Romero-Palacio J. Efficacy of yogurt drink with added plant stanol esters (Benecol®, Colanta) in reducing total and LDL cholesterol in subjects with moderate hypercholesterolemia: a randomized placebo controlled crossover trial NCT01461798. *Lipids Health Dis*. 2014;13:125. doi: 10.1186/1476-511X-13-125.
27. Gylling H, Hallikainen M, Nissinen MJ, Miettinen TA. The effect of a very high daily plant stanol ester intake on serum lipids, carotenoids, and fat-soluble vitamins. *Clin Nutr*. 2010;29(1):112-8. doi: 10.1016/j.clnu.2009.08.005.
28. Pirro M, Vetrani C, Bianchi C, Mannarino MR, Bernini F, Rivellese AA. Joint position statement on “Nutraceuticals for the treatment of hypercholesterolemia” of the Italian Society of Diabetology (SID) and of the Italian Society for the Study of Arteriosclerosis (SISA). *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017;27(1):2-17. doi: 10.1016/j.numecd.2016.11.122
29. Maki KC, Lawless AL, Reeves MS, Kelley KM, Dicklin MR, Jenks BH, et al. Lipid effects of a dietary supplement softgel capsule containing plant sterols/stanols in primary hypercholesterolemia. *Nutrition*. 2013;29(1):96-100. doi: 10.1016/j.nut.2012.05.002.
30. Ottestad I, Ose L, Wenersberg MH, Granlund L, Kirkhus B, Retterstol K. Phytosterol capsules and serum cholesterol in hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *Atherosclerosis*. 2013;228(2):421-5. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.03.001.
31. McKenney JM, Jenks BH, Shneyvas E, Brooks JR, Shenoy SF, Cook CM, et al. A softgel dietary supplement containing esterified plant sterols and stanols improves the blood lipid profile of adults with primary hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled replication study. *J Acad Nutr Diet*. 2014;114(2):244-9. doi: 10.1016/j.jand.2013.09.023.
32. Maki KC, Lawless AL, Reeves MS, Dicklin MR, Jenks BH, Shneyvas ED, et al. Lipid-altering effects of a dietary supplement tablet containing free plant sterols and stanols in men and women with primary hypercholesterolemia: a randomized, placebo-controlled crossover trial. *Int J Food Sci Nutr*. 2012;63(4):476-82. doi: 10.3109/09637486.2011.636345.
33. Amir Shaghghi M, Abumweis SS, Jones PJ. Cholesterol-lowering efficacy of plant sterols/stanols provided in capsule and tablet formats: results of a systematic review and meta-analysis. *J Acad Nutr Diet*. 2013;13(11):1494-503. doi: 10.1016/j.jand.2013.07.006.
34. Scholle JM, Baker WL, Talati R, Coleman CI. The effect of adding plant sterols or stanols to statin therapy in hypercholesterolemic patients: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Nutr*. 2009;28(5):517-24. PMID: 20439548.
35. Hallikainen M, Kurl S, Laakso M, Miettinen TA, Gylling H. Plant stanol esters lower LDL cholesterol level in statin-treated subjects with type 1 diabetes by interfering the absorption and synthesis of cholesterol. *Atherosclerosis*. 2011;217(2):473-8. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.03.041.
36. Han S, Jiao J, Xu J, Zimmermann D, Actis-Goretta L, Guan L, et al. Effects of plant stanol or sterol-enriched diets on lipid profiles in patients treated with statins: systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2016;6:31337. doi: 10.1038/srep31337.
37. Gomes GB, Zazula AD, Shigueoka LS, Fedato RA, da Costa AB, Guarita-Souza LC, et al. A randomized open-label trial to assess the effect of plant sterols associated with ezetimibe in low-density lipoprotein levels in patients with coronary artery disease on statin therapy. *J Med Food*. 2017;20(1):30-6. doi: 10.1089/jmf.2016.0042.
38. Lin X, Racette SB, Lefevre M, Ma L, Spearie 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. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.006692.
39. Gylling H, Halonen J, Lindholm H, Kontinen J, Simonen P, Nissinen MJ, et al. The effects of plant stanol ester consumption on arterial stiffness and endothelial function in adults: a randomised controlled clinical trial. *BMC Cardiovasc Disord*. 2013;13:50. doi: 10.1186/1471-2261-13-50.
40. Buyuktuncer Z, Fisunoğlu M, Guven GS, Unal S, Besler HT. The cholesterol lowering efficacy of plant stanol ester yoghurt in a Turkish population: a double-blind, placebo-controlled trial. *Lipids Health Dis*. 2013;12:91. doi: 10.1186/1476-511X-12-91.
41. Ras RT, Fuchs D, Koppenol WP, Garczarek U, Greyling A, Keicher C, et al. The effect of a low-fat spread with added plant sterols on vascular function markers: results of the Investigating Vascular Function Effects of Plant Sterols (INVEST) study. *Am J Clin Nutr*. 2015;101(4):733-41. doi:10.3945/ajcn.114.102053.
42. Silbernagel G, Baumgartner I, Marz W. Cardiovascular safety of plant sterol and stanol consumption. *J AOAC Int*. 2015;98(3):739-41. doi: 10.5740/jaoacint.SGE.ilbernagel.
43. Köhler J, Teupser D, Elässer A, Weingärtner O. Plant sterol enriched functional food and atherosclerosis. *Br J Pharmacol*. 2017;174(1):1281-9. doi: 10.1111/bph.13764.
44. Silbernagel G, Genser B, Nestel P, März W. Plant sterols and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*. 2013;24(1):12-7. doi:10.1097/MOL.0b013e32835b6271.
45. Wilund KR, Yu L, Xu F, Vega GL, Grundy SM, Cohen JC, et al. No association between plasma levels of plant sterols and atherosclerosis in mice and men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(12):2326-32. doi: 10.1161/01.ATV.0000149140.00499.92.
46. Strandberg TE, Gylling H, Tilvis RS, Miettinen TA. Serum plant and other noncholesterol sterols, cholesterol metabolism and 22 year mortality among middle-aged men. *Atherosclerosis*. 2010;210(1):282-7. doi: 10.1161/01.ATV.0000149140.00499.92.
47. Escurriol V, Cofán M, Moreno-Iribas C, Larrañaga N, Martínez C, Navarro C, et al. Phytosterol plasma concentrations and coronary heart disease in the prospective Spanish EPIC cohort. *J Lipid Res*. 2010;51(3):618-24. doi: 10.1194/jlr.P000471.
48. Genser B, Silbernagel G, De Backer G, Bruckert E, Carmena R, Chapman MJ, et al. Plant sterols and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2012;33(4):444-51. doi: 10.1093/eurheartj/eh441.
49. Tilvis RS, Miettinen TA. Serum plant sterols and their relation to cholesterol absorption. *Am J Clin Nutr*. 1986;43(1):92-7. PMID: 3942097.
50. de Jongh S, Vissers MN, Rol P, Bakker HD, Kastelein JJ, Stroes ES. Plant sterols lower LDL cholesterol without improving endothelial function in prepubertal children with familial hypercholesterolemia. *J Inherit Metab Dis*. 2003;26(4):343-51. PMID: 12971422.
51. Jakulj L, Vissers MN, Rodenburg J, Wiegman A, Trip MD, Kastelein JJ. Plant stanols do not restore endothelial function in prepubertal children with familial hypercholesterolemia despite reduction of low-density lipoprotein cholesterol levels. *J Pediatr*. 2006;148(4):495-500. doi: 10.1016/j.jpeds.2005.11.023.
52. Heggen E, Kirkhus B, Pedersen JI, Tonstad S. Effects of margarine enriched with plant sterol esters from rapeseed and tall oils on markers of endothelial function, inflammation and hemostasis. *Scand J Clin Lab Invest*. 2015;75(2):189-92. doi: 10.3109/00365513.2014.992040.
53. Kelly ER, Plat J, Mensink RP, Berendschot TT. Effects of long term plant sterol and -stanol consumption on the retinal vasculature: a randomized controlled trial in statin users. *Atherosclerosis*. 2011;214(1):225-30. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.10.038.
54. Ras RT, Fuchs D, Koppenol WP, Schalkwijk CG, Otten-Hofman A, Garczarek U, et al. Effect of a plant sterol-enriched spread on biomarkers of endothelial dysfunction and low grade inflammation in hypercholesterolemic subjects. *J Nutr Sci*. 2016;5:e44. doi:10.1017/jns.2016.40.
55. Rocha VZ, Ras RT, Gagliardi AC, Mangili LC, Trautwein EA, Santos RD. Effect of phytosterols on markers of inflammation: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2016;248:76-83. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.035.

56. Alemany L, Barbera R, Alegría A, Laparra JM. Plant sterols from foods in inflammation and risk of cardiovascular disease: a real threat? *Food Chem Toxicol.* 2014;69:140-9. doi: 10.1016/j.fct.2014.03.038.
57. Baumgartner S, Mensink RP, Husche C, Lütjohann D, Plat J. Effects of plant sterol- or stanol-enriched margarine on fasting plasma oxysterol concentrations in healthy subjects. *Atherosclerosis.* 2013;227(2):414-9. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.01.012.
58. Baumgartner S, Mensink RP, Konings M, Schott HF, Friedrichs S, Husche C, et al. Postprandial plasma oxysterol concentrations after consumption of plant sterol or stanol enriched mixed meals in healthy subjects. *Steroids.* 2015;99(Pt B):281-6. doi: 10.1016/j.steroids.2015.01.017.
59. Rondanelli M, Monteferrario F, Faliva MA, Perna S, Antoniello N. Key points for maximum effectiveness and safety for cholesterol-lowering properties of plant sterols and use in the treatment of metabolic syndrome. *J Sci Food Agric.* 2013;93(11):2605-10. Doi: 10.1002/jsfa.6174
60. Tuomilehto J, Tikkanen MJ, Höglström P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Piironen V, Toivo J, et al. Safety assessment of common foods enriched with natural nonesterified plant sterols. *Eur J Clin Nutr.* 2009;63(5):684-91. doi: 10.1038/ejcn.2008.11.
61. Richelle M, Enslin M, Hager C, Groux M, Tavazzi I, Godin JP, et al. Both free and esterified plant sterols reduce cholesterol absorption and the bioavailability of beta-carotene and alpha-tocopherol in normocholesterolemic humans. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(1):171-7. PMID: 15213045.
62. Mensink RP, de Jong A, Lütjohann D, Haenen GR, Plat J. Plant stanols dose-dependently decrease LDL-cholesterol concentrations, but not cholesterol-standardized fat-soluble antioxidant concentrations, at intakes up to 9 g/d. *Am J Clin Nutr.* 2010;92(1):24-33. doi: 10.3945/ajcn.2009.29143.
63. Rudkowska I, AbuMweis SS, Nicolle C, Jones PJ. Cholesterol-lowering efficacy of plant sterols in low-fat yogurt consumed as a snack or with a meal. *J Am Coll Nutr.* 2008;27(5):588-95. PMID: 18845709.
64. Baumgartner S, Ras RT, Trautwein EA, Mensink RP, Plat J. Plasma fat-soluble vitamin and carotenoid concentrations after plant sterol and plant stanol consumption: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Nutr.* 2017;56(3):909-23. doi 10.1007/s00394-016-1289-7.
65. 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(1):79-86. PMID: 11756063.
66. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Bum CB, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014;129(25 Suppl 2):S1-S45. doi: 10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a.
67. Hunter PM, Hegele RA. Functional foods and dietary supplements for the management of dyslipidaemia. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(5):278-88. doi: 10.1038/nrendo.2016.21.
68. Cofán M, Ros E. Clinical application of plant sterols and stanols products. *J AOAC Int.* 2015;98(3):701-6. doi: 10.5740/jaoacint.SGECofan.
69. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. ANVISA Alimentos com alegações de propriedades funcionais e ou de saúde. [Acesso em 2017 fev 16]. Disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/alimentos/alegacoes>.