



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Instituto de Medicina Social

Ana Karolina Marques Moriel Tavares

**Efeito de suplemento dietético à base de fitosterol associado à Dieta
Passo II do NCEP sobre o LDL em crianças e adolescentes
dislipidêmicos: Ensaio clínico randomizado cruzado, duplo cego**

Rio de Janeiro

2019

Ana Karolina Marques Moriel Tavares

Efeito de suplemento dietético à base de fitosterol associado à Dieta Passo II do NCEP sobre o LDL em crianças e adolescentes dislipidêmicos: Ensaio clínico randomizado cruzado, duplo cego

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Epidemiologia.

Orientadora: Prof.^a Dra. Diana Barbosa Cunha
Coorientadora Prof.^a Dra. Simone Augusta Ribas

Rio de Janeiro

2019

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/CB/C

T231 Tavares, Ana Karolina Marques Moriel

Efeito de suplemento dietético à base de fitosterol associado à dieta passo II do NCEP sobre o LDL em crianças e adolescentes dislipidêmicos: ensaio randomizado cruzado, duplo cego / Ana Karolina Marques Moriel Tavares – 2019. 76 f.

Orientadora: Diana Barbosa Cunha
Coorientadora: Simone Augusta Ribas

Dissertação (mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Medicina Social.

1. Dislipidemia – Teses. 2. Fitosteróis – Uso terapêutico – Teses. 3. Adolescente – Teses. 4. Criança – Teses. 5. LDL - Colesterol – Teses. 6. Ensaio clínico controlado – Teses. 7. Epidemiologia – Teses. I. Cunha, Diana Barbosa. II. Ribas, Simone Augusta. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Medicina Social. IV. Título.

CDU 613.885:342.7

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Ana Karolina Marques Moriel Tavares

Efeito de suplemento dietético à base de fitosterol associado à Dieta Passo II do NCEP sobre o LDL em crianças e adolescentes dislipidêmicos: Ensaio clínico randomizado cruzado, duplo cego

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Epidemiologia.

Aprovada em 27 de fevereiro de 2019.

Orientadora: Prof.^a Dra. Diana Barbosa Cunha

Instituto de Medicina Social - UERJ

Coorientadora: Prof.^a Dra. Simone Augusta Ribas

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO

Banca Examinadora:

Prof.^a Dra. Rosely Sichieri

Instituto de Medicina Social - UERJ

Prof.^a Dra. Márcia Regina Simas Torres Klein

Instituto de Nutrição - UERJ

Dra. Bruna Kulik Hassan

Universidade Federal Fluminense

Rio de Janeiro

2019

DEDICATÓRIA

Dedico esta tese à minha avó e ao meu esposo pelo amor,
incentivo e por todo apoio

AGRADECIMENTOS

À Deus pelo amor que Ele tem por todos nós e por ter me ajudado em todos os momentos da minha vida.

À meus avós que me deram a oportunidade ingressar na universidade.

À meu esposo pelo apoio.

À professora Dra. Diana Cunha por toda compreensão e carinho durante os dois anos de mestrado.

À professora Dra. Simone Augusta Ribas pelo acolhimento e oportunidade de desenvolvimento do estudo.

Ao coordenador do Laboratório Central do Hospital Universitário Pedro Ernesto Wagner Lobão pela colaboração na coleta dos exames de sangue.

À todos do NEBIN (professores e alunos) pela parceria e companheirismo nesses anos de mestrado.

À coordenação e secretaria da Pós-graduação em Saúde Coletiva pelo apoio e acolhimento

À todas crianças e adolescentes participantes desse estudo.

RESUMO

TAVARES, Ana Karolina Marques Moriel. *Efeito de suplemento dietético à base de fitosterol associado à dieta passo II do NCEP sobre o LDL em crianças e adolescentes dislipidêmicos: ensaio randomizado cruzado, duplo cego*. Dissertação. 76f. (Mestrado em Saúde Coletiva) – Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2019.

Apesar das evidências do efeito hipolipemiante dos esteróis vegetais entre adultos dislipidêmicos, dados sobre o uso de cápsulas com fitosteróis em crianças são limitados. O presente estudo teve como objetivo avaliar o efeito de suplemento dietético à base de fitosterol associado à dieta Passo II no NCEP no LDL de crianças e adolescentes dislipidêmicos em um hospital universitário no Rio de Janeiro. Deste modo, foi realizado um ensaio clínico randomizado cruzado, duplo cego com uso de placebo durante vinte semanas utilizando como critério de inclusão valores de lipoproteína de baixa densidade (LDL) maior que 110mg/dL. Cinquenta e três crianças com idade entre 7 e 14 anos foram recrutadas, das quais 40 eram elegíveis para participar do estudo, sendo submetidas ao período do *run in* durante quatro semanas onde receberam orientações para seguir as recomendações da dieta PASSO II do NCEP. Ao final do *run in* trinta e uma crianças e adolescentes permaneceram com LDL superior à 110mg/dL e foram randomizados para participar do estudo. O grupo intervenção recebeu cápsulas contendo 1,5g/dia de fitosteróis na forma livre e esterificada e o grupo controle recebeu cápsulas contendo 2g/dia de óleo de girassol durante o período de oito semanas. Os participantes foram submetidos ao período do wash out durante quatro semanas. Foram coletados dados bioquímicos incluindo glicose, colesterol total, LDL, lipoproteína de alta densidade (HDL), triglicerídeos e dados antropométricos nas semanas 0, 8, 12 e 20. Foi realizada análise por intenção de tratar através dos modelos generalizados lineares mistos, usando o software SAS. Ao final do *run in* 9 participantes reduziram o LDL à menos 110mg/dL, representando 25% da amostra. Foi observado ainda a prevalência de obesidade em 66,7% dos participantes que reduziram o LDL no *run in*. Após oito semanas, os participantes do grupo intervenção reduziram o LDL em 6,5%, enquanto o grupo controle apresentou redução de 1,7%. O HDL aumentou em 15,2% no grupo intervenção e 0,1% no grupo controle. 35% dos participantes do grupo intervenção alcançaram os valores considerados desejáveis para o LDL. Contudo, nenhuma destas variações foi significativamente diferente entre os grupos. Apesar do estudo não observar diferença estatisticamente significativa nas reduções do LDL entre os grupos o uso de suplementos a base de fitosteróis por meio de cápsulas mostrou-se seguro no tratamento das dislipidemias na infância e adolescência. Nota-se ainda que a dieta PASSO II do NCEP mostrou-se efetiva na redução do LDL nas crianças e adolescentes obesos, sendo este um resultado relevante para redução do risco cardiovascular. Os resultados apresentados no presente estudo reforçam a necessidade de novos estudos envolvendo suplementação de fitosterol por meio de cápsulas, para que estes possam ser comparados.

Palavras-chave: Adolescentes. Crianças. Dislipidemia. LDL. Fitosterol.

ABSTRACT

TAVARES, Ana Karolina Marques Moriel Tavares. *Effect of phytosterol dietary supplement associated with NCEP step II diet on LDL in dyslipidemic children and adolescents: double-blind, cross-over trial*. Dissertação. 76f. (Mestrado em Saúde Coletiva) – Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2019.

Even with the evidence of lipid-lowering effect of plant sterols among dyslipidemic adults, the use of capsules with phytosterols in children is limited. The objective of the present study was evaluate the effect of phytosterol-based dietary supplementation associated with the Step II diet NCEP, in LDL of dyslipidemic children and adolescents at university hospital in Rio de Janeiro. A randomized, double-blind, crossover clinical trial with placebo was realized for 20 weeks. Thirty-one children and adolescents between seven and fourteen years old participated in the study. The intervention group received capsules containing 1.5g / day of phytosterols in the free and esterified form and the control group received capsules containing 2g / day of sunflower oil during the eight-week period. The participants were submitted to wash out during four weeks. Biochemical data were collected including glucose, total cholesterol, low density lipoprotein (LDL), high density lipoprotein (HDL) and triglycerides; anthropometric measures at weeks 0, 8, 12 and 20. Intention-to-treat analysis were performed, using the proc mixed procedure in SAS. In the end of run in 9 participants reduced LDL above 110mg/dL, representing 25% sample size. The prevalence of obesity was also observed in 66.7% of the participants who reduced LDL in the run-in. Intention-to-treat analysis were performed, using the proc mixed procedure in SAS. After eight weeks, participants in the intervention group reduced LDL by 6.48%, while the control group had a reduction of 1.68%. HDL increased by 15.2% in the intervention group and 0.07% in the control group. 35% of participants in the intervention group achieved values considered desirable for LDL. However, none of these variations was significantly different between groups. Even the study did not achieve significantly statistic difference on reduction of LDL between the groups, the intake of phytosterol's capsule showed safe on dislipidemic in child and youth treatment. It is also noted that the step II diet of the NCEP proved to be effective in reducing LDL in obese children and adolescents, which is a revealing result for reducing cardiovascular risk. The results presented in the present study reinforce the need for new studies involving supplementation of phytosterol with capsules, so that they can be compared.

Keywords: Adolescents. Children. Dyslipidemia. LDL. Phytosterol.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Ciclo de transporte lipídico.....	17
Figura 2 –	Figura esquemática do desenho do estudo.....	40
Figura 3 –	Ilustração do frasco utilizado para entrega das cápsulas.....	43
Figura 4 –	Imagem ilustrativa das cápsulas utilizadas no estudo.....	43
Figura 5 –	Diagrama de fases do ensaio.....	47
Figura 6 –	Varição nas concentrações séricas (em mg/dL)	52

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 -	Valores de referência de lipídeos e lipoproteínas para crianças e adolescentes.....	19
Quadro 2 -	Prevalência de dislipidemia em crianças e adolescentes entre os anos de 2007 e 2018.....	21
Quadro 3 -	Recomendação atual de consumo dietético nas dislipidemias na infância.....	25
Quadro 4 -	Ensaio clínico envolvendo suplementação com fitosterol em crianças.....	31

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características dos participantes elegíveis ao estudo na fase -4 e 0, entre o grupo que reduziu o LDL no <i>run in</i> e o grupo que não reduziu.....	49
-		
Tabela 2	Características dos participantes do estudo na linha de base.....	50
-		
Tabela 3	Varição média bruta e percentual de mudança no perfil lipídico dos participantes do estudo ao final do ensaio, de acordo com o grupo de alocação.....	51
-		
Tabela 4	Análise de efeito de carreamento.....	52
-		

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

MUFA	Ácidos graxos monoinsaturados
PUFA	Ácidos graxos poli-insaturados
SFA	Ácidos graxos saturados;
TFA	Ácidos graxos trans
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AHA	Associação Americana do Coração
CHILD	<i>Cardiovascular Health Integrated Lifestyle Diet</i>
DP	Desvio padrão
DCV	Doenças cardiovasculares
ERICA	Estudo de Riscos Cardiovasculares em Adolescentes
FDA	Food and Drugs Administration
HF	Hipercolesterolemia familiar
HUPE	Hospital Universitário Pedro Ernesto
IMC	Índice de Massa Corporal
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IDL	<i>Intermediary Density Lipoprotein</i>
LCAT	Lecitina Colesterol Aciltransferase
Lp(a)	Lipoproteína (a)
LDL-C	<i>Low Density Lipoprotein</i>
NCEP	<i>National Cholesterol Education Program</i>
NHANES	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
NHLBI	<i>National Heart, Lung, and Blood Institute</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
SBC	Sociedade Brasileira de Cardiologia
UERJ	Universidade do Estado do Rio de Janeiro
VLDL	<i>Very low Density Lipoprotein</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO.....	12
1	Revisão da literatura.....	14
1.1	Dislipidemia na infância e na adolescência.....	14
1.2	Fisiologia e metabolismo lipídico.....	15
1.3	Etiologia das dislipidemias.....	17
1.4	Diagnóstico de dislipidemia.....	19
1.5	Prevalência de dislipidemia no Brasil e no mundo.....	20
1.6	Influência da dieta no perfil lipídico.....	21
1.6.1	Gordura dietética.....	22
1.6.1.1	Ácidos graxos e triglicerídeos.....	22
1.6.2	Carboidratos.....	23
1.6.3	Colesterol.....	23
1.6.4	Recomendações nutricionais no manejo da dislipidemia.....	24
1.7	Uso de nutracêuticos no tratamento das dislipidemias.....	26
1.8	Suplemento de fitosterol e seus mecanismos de atuação nas dislipidemias....	26
1.9	Tratamento farmacológico das dislipidemias na infância.....	34
2	JUSTIFICATIVA.....	36
3	OBJETIVOS.....	38
3.1	Geral.....	38
3.2	Específicos.....	38
4	MATERIAL E MÉTODOS.....	39
4.1	Desenho do Estudo.....	39
4.2	População do Estudo.....	41
4.3	Tamanho da amostra e procedimentos de randomização.....	42
4.4	Natureza da intervenção.....	43
4.5	Análise bioquímica.....	44
4.6	Avaliação antropométrica.....	45
4.7	Análise estatística.....	45
5	RESULTADOS.....	47
6	DISCUSSÃO.....	53

7	ASPECTOS ÉTICOS	42
	CONCLUSÃO	60
	REFERÊNCIAS	61
	APÊNDICE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	73
	ANEXO – Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa	74

INTRODUÇÃO

A dislipidemia constitui um quadro clínico caracterizado por alterações nas concentrações séricas de lipídeos ou lipoproteínas, podendo ser decorrente de causas genéticas ou ambientais como hábitos alimentares inadequados (SPOSITO et al., 2007). As alterações no perfil lipídico, incluindo elevação das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) constituem um importante fator de risco para as doenças cardiovasculares (DCV) e por sua vez doença aterosclerótica (PIEPOLI et al., 2016). Ainda que a manifestação clínica do evento aterosclerótico ocorra por volta da quarta década de vida, o desenvolvimento fisiopatológico da doença pode ter seu início ainda na infância como foi demonstrado através de estudos anatomopatológicos que identificaram a presença de estrias gordurosas em artérias de indivíduos jovens (FRANCOSO et al., 2002; MCGILL et al., 2000; ZIESKE et al., 2002; MCGILL et al., 2008).

A detecção precoce de alterações lipídicas na infância é de extrema relevância, visto que as crianças que apresentam maior risco para DCV na fase adulta podem ser beneficiadas através de intervenções dietéticas mais intensas (NEUTZLING et al., 2019; BATISTA & FRANCESCHINI, 2003; ROMALDINI et al., 2004).

Nesse contexto, o padrão alimentar vem sendo investigado em diversos estudos epidemiológicos observacionais e de intervenção nas últimas décadas, evidenciando que as dietas com alto consumo de gorduras saturadas e *trans* constituem fatores de risco cardiovascular (YUSUF et al., 2004; ASTRUP et al., 2011). As diretrizes vigentes de terapia nutricional nas desordens lipídicas recomendam o consumo de gorduras saturadas em até 10% do valor calórico total, sugerindo sua substituição por gorduras poli e monoinsaturadas, recomendando ainda restrição ao consumo de gorduras *trans* (ECKEL et al., 2015, FALUDI et al., 2017).

Os nutracêuticos constituem terapias inovadoras no tratamento das dislipidemias, seus efeitos na redução dos valores séricos de colesterol total e LDL vem sendo evidenciados através de diversos estudos, indicando que o seu uso pode potencializar os efeitos da dieta no controle das desordens lipídicas (CICERO et al., 2017; JELLINGER et al., 2017).

Dentre os nutracêuticos com evidências na redução do LDL estão os fitosteróis. Tratam-se de compostos presentes exclusivamente em plantas e vegetais, cuja estrutura química assemelha-se à do colesterol, promovendo competição pela absorção do mesmo

no lúmen intestinal, levando a redução do LDL plasmático (AMUNDSEN et al., 2002; ABUMWEIS et al., 2014).

Contudo, são escassos os ensaios clínicos que avaliaram o efeito da suplementação de fitosteróis por meio de cápsulas para a redução do LDL em crianças e adolescentes. Assim, o objetivo do presente estudo é avaliar o efeito de um suplemento dietético à base de fitosteróis, associado à dieta pobre em gorduras no LDL de crianças e adolescentes dislipidêmicos atendidos em um hospital universitário.

1 REVISÃO DA LITERATURA

1.1 Dislipidemia na infância e na adolescência

As doenças cardiovasculares (DCV) são consideradas uma epidemia global, sendo 80% de sua incidência em países de baixa e média renda (YUSUF et al., 2014). Segundo dados recentes, a Organização Mundial da Saúde (OMS) ressalta que as DCV representam cerca de 31% do total de óbitos no mundo e estima que o número de mortes por este agravo alcance 25 milhões de pessoas em 2030 (WHO, 2011, 2015). No Brasil, as DCV são responsáveis por um terço das mortes e continuam sendo a principal causa de gastos com assistência médica (SIQUEIRA et al., 2017). Dentre os principais fatores de risco para DCV estão as desordens lipídicas conhecidas como dislipidemias (PIEPOLI et al., 2016).

As dislipidemias são definidas pela presença de alterações no perfil lipídico, incluindo elevadas concentrações séricas de colesterol, triglicerídeos, lipoproteína de baixa densidade (LDL) e concentração reduzida de lipoproteínas de alta densidade (HDL) (XAVIER et al., 2013). Estudos epidemiológicos prospectivos demonstram que níveis elevados de LDL em crianças e adolescentes constituem um importante fator de risco para o desenvolvimento de doença aterosclerótica na fase adulta, como pode ser evidenciado através de estudos de análise anatomopatológicas em jovens, constatando a origem da doença na infância (MCGILL et al., 1998; MCGILL et al., 2008).

Nota-se um aumento crescente na prevalência de alterações lipídicas em crianças e adolescentes no mundo, o que segundo alguns estudos, pode ser justificado pelo excesso de ganho de peso na infância, sendo este decorrente de hábitos alimentares irregulares (DOS SANTOS et al., 2008; ALCANTARA NETO et al., 2012; CORONELLI & MOURA, 2019). Dados recentes dos Estados Unidos mostram que 20% das crianças e adolescentes americanos apresentam alguma alteração no perfil lipídico (KIT et al., 2015). No Brasil, dados atuais de um estudo de abrangência nacional revelaram que 20% dos adolescentes brasileiros também apresentam alguma alteração no perfil lipídico (FARIA-NETO et al., 2016).

Com intuito de melhorar o atual panorama e evitar a progressão das alterações lipídicas, o Painel de Especialistas do *National Heart, Lung, and Blood Institute* (NHLBI) recomendou a triagem lipídica universal para crianças e adolescentes entre nove e onze anos, (NHLBI, 2011). A Academia Americana de Pediatria (AAP) reforçou a necessidade

deste rastreamento na infância e incluiu tais orientações em sua diretriz de recomendações para os cuidados de saúde pediátrica publicada em 2014 (GEOFFREY et al., 2014).

A justificativa para a triagem deve-se aos estudos que evidenciam que a aterosclerose é um processo desenvolvido ao longo da vida e iniciado e progredido na infância e adolescência (MCGILL et al., 2001; GOODING et al., 2015; BENUCK et al., 2015; SMITH et al., 2016). As recomendações anteriores à diretriz do NHLBI preconizavam a triagem lipídica apenas de crianças com parentes de primeiro grau com histórico de dislipidemia ou doença cardiovascular prematura (DANIELS, 2015).

Porém, diversos estudos evidenciaram que tal abordagem subestimaria entre 30 e 60% a prevalência real de desordens lipídicas na infância, uma vez que a triagem restrita apenas à crianças com histórico familiar de DCV não identifica crianças com desordens lipídicas leve e moderada (LAPINLEIMU et al., 2002; WALD et al., 2008; KWITEROVICH et al., 2008; KELISHADI et al., 2015; DANIELS, 2015).

Tendo em vista a dislipidemia na infância como um fator de risco relevante para o surgimento das doenças cardiovasculares e eventos ateroscleróticos na fase adulta, as medidas de prevenção cardiovascular devem ser iniciadas na infância, uma vez que a detecção precoce de das alterações lipídicas pode reduzir de forma significativa o risco de ocorrência aterosclerose na fase adulta (MCGILL et al., 2001; JUONALA et al., 2011, NHLBI, 2011).

1.2 Fisiologia e metabolismo lipídico

Os principais lipídeos presentes no sangue são formados em sua maioria por triglicerídeos, fosfolipídios, colesterol e ácidos graxos. Por serem substâncias insolúveis em ambiente aquoso, os lipídeos necessitam de substâncias hidrossolúveis associadas à proteínas para serem solubilizados e transportados via sistema linfático, tais substâncias denominadas lipoproteínas (ALTMANN et al., 2004).

Os triglicerídeos são formados por três moléculas de ácidos graxos ligados a uma molécula de glicerol. O colesterol por sua vez constitui as membranas celulares, contribuindo para fluidez de sua estrutura, além de ser responsável pela ativação das enzimas situadas nas mesmas. O colesterol é precursor dos hormônios esteroides, vitamina D e sais biliares (WAITZBERG et al., 2009).

Os ácidos graxos podem ser classificados como saturados, pois não possuem a dupla ligação e em mono e poli-saturados, de acordo com o número de ligações duplas

em sua cadeia. Os ácidos graxos mais frequentes na alimentação são láurico, místico, palmítico e esteárico. O ácido graxo monoinsaturado mais frequente na alimentação é o oleico. Entre os ácidos graxos poli-insaturados podem ser classificados como ômega 3 (eicosanoico - EPA) e o docosahexanoico – DHA e linolênico ou ômega 6 (linoleico) (SPOSITO et al., 2007).

As lipoproteínas são compostas por lipídeos e proteínas denominadas apolipoproteínas (apo), as quais desempenham funções permitem a solubilização e o transporte lipídeos por estes apresentarem-se na forma hidrofóbica em meio aquoso (AMABIS et al, 2010).

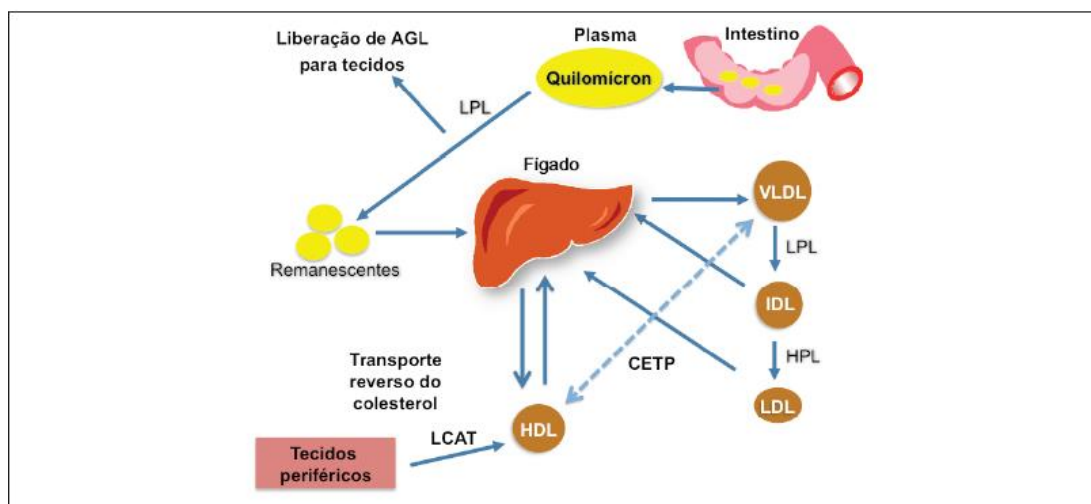
Existem dois grupos de lipoproteínas: O primeiro grupo abrange as lipoproteínas ricas em triglicerídeos (TG), sendo estas maiores e menos densas, representadas pelos quilomícrons, de origem intestinal, e pelas lipoproteínas de densidade muito baixa ou “*very low density lipoprotein*” (VLDL), de origem hepática. O segundo grupo engloba as lipoproteínas ricas em colesterol, as LDL e HDL. Existe ainda outra classe de lipoproteínas, as IDL “*intermediary density lipoprotein*” ou lipoproteínas de densidade intermediária (WAITZBERG, 2009).

A maior parte da gordura ingerida da dieta é composta por triglicerídeos e estes são hidrolizados pelas enzimas pancreáticas em ácidos graxos livres, monoglicerídeos e diglicerídeos. Os lipídeos oriundos da dieta e da circulação entero-hepática são emulsificados pelos sais biliares formando as micelas (XAVIER et al., 2013).

A LDL é composta em sua grande maioria por colesterol, uma apo (ApoB100) e resíduos de triglicerídeos. As partículas de HDL são formadas no fígado, no intestino e na circulação. O colesterol livre das HDL recebido das membranas celulares é esterificado por ação da enzima Lecitina-colesterol Aciltransferase (LCAT) (WAITZBERG, 2009).

A transferência endógena de lipídios e de seus metabólitos, após a absorção intestinal consiste em três componentes inter-relacionados. O primeiro, envolvendo as VLDL, IDL e LDL, que coordenam o movimento dos lipídios do fígado para os tecidos periféricos (RAAL et al, 2010). Os componentes do sistema endógeno e exógeno das lipoproteínas estão ilustrados na figura 1.

Figura 1 - Ciclo de transporte lipídico



Legenda: Enzima lipase lipoproteica (LPL); lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL); lipoproteína de densidade intermediária (IDL); lipoproteínas de baixa densidade (LDL); lipoproteínas de alta densidade (HDL), enzima lecitina colesterol aciltransferase (LCAT).

Fonte: FALUDI et al., 2017.

O segundo envolvendo a HDL inclui uma série de eventos que levam os lipídios dos tecidos periféricos para o fígado, onde é metabolizado e eliminado na forma de ácidos graxos e sais biliares. O processo de captação do colesterol livre e periférico e sua esterificação ocorrem devido à ação de uma enzima, a lecitina colesterol aciltransferase – (LCAT). Tal processo é denominado como transporte reverso. O terceiro componente que não envolve lipoproteínas, efetua a transferência de lipídios mediada por ácidos graxos dos reservatórios de armazenamento para os órgãos de metabolização (WAITZBERG, 2009).

1.3 Etiologia das dislipidemias

As dislipidemias são multifatoriais, podendo estar relacionadas à fatores genéticos, ambientais ou comportamentais, e estas podem ser classificadas como primárias e secundárias. Enquanto a etiologia de causa primária envolve distúrbio lipídico de origem genética, a secundária geralmente é decorrente de doenças como obesidade, alimentação e estilo de vida inadequados ou relacionada ao uso de alguns medicamentos (NOBRE et al., 2013; XAVIER et al., 2013; LOZANO et al., 2016).

A maioria das dislipidemias na infância são de etiologia secundária, relacionadas ao estilo de vida e alimentação (HANEY et al., 2007). Os hábitos de vida inadequados como o consumo excessivo de açúcares, aliados ao sedentarismo constituem os principais

fatores associados às dislipidemias em crianças e adolescentes (LUDWIG et al., 2001; MALIK et al., 2006; NBHLI, 2011). O aumento da prevalência de dislipidemia de etiologia secundária tem sido observado como consequência do aumento crescente da obesidade infantil em todo o mundo, como pode observado em alguns estudos que relacionam valores elevados de IMC à maior prevalência de LDL em crianças, independente do sexo. (SHIRASAWA et al., 2013; KAVEY et al., 2016).

A relação entre alimentação e dislipidemia foi avaliada em diversos estudos nas últimas décadas, demonstrando que o padrão alimentar “ocidental” composto por alimentos como carne vermelha, ovos, grãos refinados, salgadinhos, lanches, biscoitos, chocolate e refrigerante está associado à alterações do perfil lipídico. (BERG et al., 2008; DESHMUKH-TASKAR et al., 2009; AMBROSINI et al., 2010; SHANG et al., 2012). Estudos brasileiros, também evidenciaram o consumo de alimentos ultraprocessados, ricos em gorduras *trans* e calorias de baixa qualidade associado ao maior risco de alterações das concentrações séricas de colesterol total e LDL (ALCÂNTARA NETO et al., 2012, RAUBER et al., 2014).

A qualidade do tipo de gordura na alimentação é outro ponto bem discutido na literatura. Apesar dos ácidos graxos saturados (AGS) desempenharem funções biológicas importantes, seu consumo elevado está associado a efeitos deletérios do ponto de vista metabólico e cardiovascular, em virtude de elevar o colesterol plasmático e de sua ação pró-inflamatória (ASTRUP et al., 2011; DE LIMA-SALGADO et al., 2011).

Estudos evidenciaram que o consumo de AGS deve ser limitado e que estes devem ser substituídos por ácidos graxos insaturados, principalmente pelos ácidos graxos poli-insaturados, por estes estarem associados à redução de LDL e colesterol total (BERGER et al., 2015; WILLIANS et al., 2016).

Uma metanálise analisou dados de aproximadamente cinquenta e nove mil indivíduos, incluindo estudos randomizados e reafirmou que a substituição parcial de ácidos graxos saturados por poli-insaturados durante dois anos reduziu em 17% o risco de eventos cardiovasculares (HOOPER et al., 2015). Um estudo epidemiológico que avaliou a dieta de vinte países mostrou que o consumo elevado de óleos tropicais e elevada ingestão de gordura saturada associada à menor ingestão de gorduras poli-insaturadas foram associados à maior mortalidade (WANG et al., 2016).

1.4 Diagnóstico de dislipidemia

O diagnóstico e classificação das dislipidemias são estabelecidos através da determinação das concentrações séricas de colesterol total, triglicerídeos, lipoproteínas de alta densidade (HDL) e lipoproteína de baixa densidade (LDL), podendo ser classificadas como hiperlipidemias e hipolipidemias (GIULIANO et al., 2008; FALUDI et al., 2017).

De acordo com os valores laboratoriais as dislipidemias são classificadas conforme a fração lipídica alterada em hipercolesterolemia isolada, hipertrigliceridemia isolada, hiperlipidemia mista e HDL baixo (XAVIER et al., 2013).

Na hipercolesterolemia isolada ocorre o aumento isolado de colesterol total, podendo estar associado à níveis elevados de LDL. Na hipertrigliceridemia isolada ocorre aumento isolado nos valores séricos de triglicerídeos, enquanto que na hiperlipidemia mista ocorre o aumento do colesterol total e dos triglicerídeos. Níveis de HDL baixos também são um tipo de classificação de dislipidemia, podendo estar associado à elevadas concentrações séricas de LDL ou triglicerídeos (SPOSITO et al., 2007).

Os critérios para diagnóstico das dislipidemias em crianças e adolescentes são distintos de acordo com as diretrizes estabelecidas em cada país, o que influencia os dados de prevalência das alterações lipídicas (TOMERELI et al., 2015). Os valores de referência para lipídeos e lipoproteínas em crianças e adolescentes utilizados no Brasil estão apresentados no quadro 1.

Quadro 1 - Valores de referência de lipídeos e lipoproteínas para crianças e adolescentes

Fonte	Ano	CT (mg/dL)	LDL-c (mg/dL)	HDL-c (mg/dL)	Triglicerídeos (mg/dL)
SBC	2005	<150	<100	>45	<100
NHLBI	2011	<170	<110	>45	<75 (menores de 9 anos) <95 (10-19 anos)

Legenda: colesterol total (CT), Lipoproteína de baixa densidade (LDL), lipoproteína de alta densidade (HDL),

Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), *National Heart, Lung, and Blood Institute* (NHLBI).

Fonte: A autora, 2019.

Em 2005 a Sociedade Brasileira de Cardiologia elaborou a I diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência, definindo os valores de referência para diagnóstico de dislipidemias nesta faixa etária (GIULIANO et al., 2005).

Em 2011 a Diretriz do Painel de Especialistas do NHLBI, lançou as Diretrizes Integradas para a Saúde Cardiovascular e Redução de Risco em Crianças e Adolescentes,

incluindo os valores de referência para diagnóstico de dislipidemias na infância (NHLBI, 2011). Recentemente, a Sociedade Brasileira de Cardiologia adotou tais valores como pontos de corte para diagnóstico de dislipidemia para crianças e adolescentes no Brasil (FALUDI et al., 2017).

No presente estudo, a definição e classificação dos valores lipídicos alterados na infância e adolescência seguiu as referências da diretriz do NHLBI cujos valores estão apresentados no quadro 1 (NHLBI, 2011).

1.5 Prevalência de dislipidemia no Brasil e no mundo

Embora o uso de diferentes pontos de corte para diagnóstico e classificação das dislipidemias em crianças e adolescentes dificulte a comparação dos dados de prevalência entre os estudos, observa-se que esta vem crescendo no mundo nas últimas décadas (TOMELERI et al., 2015). O quadro 2 apresenta as características dos estudos de prevalência de dislipidemias encontrados na literatura entre os anos de 2007 e 2018 com seus respectivos valores de referência adotados.

Observa-se que a prevalência de desordens lipídicas no mundo varia entre 15 e 32,7% em países como Estados Unidos, Dinamarca, Japão, Irã, Korea, Chile e China, utilizando os valores de referência para diagnóstico LDL >110 e >145mg/dL para a faixa etária de 6 à 19 anos (DAI et al., 2014; KELISHADI et al., 2014; KIT et al., 2015; YANEZ et al., 2015; DING et al., 2016; KIM et al., 2016; NIELSEN et al., 2017, CHENG et al., 2018). Na Alemanha a prevalência foi de 6,1% das crianças e adolescentes com idades entre 6 meses e 19 anos, considerando os valores de referência para diagnóstico LDL >130mg/dL (DATHAN-STUMPF et al., 2016). Dados atuais de Portugal revelaram a prevalência de dislipidemia em 67,8% de uma amostra de crianças com idade média de 9 anos (FURTADO et al., 2018).

No Brasil, a prevalência de desordens lipídicas na infância e adolescência, varia entre 20 e 44% conforme estudos de revisão e estudos individuais de prevalência (RIBAS & SILVA, 2012; KUSCHNIR et al., 2016). Dados recentes do estudo multicêntrico de base escolar intitulado Estudo de Riscos Cardiovasculares em Adolescentes (ERICA) revelaram prevalência de hipercolesterolemia em 20,1% dos adolescentes (FARIANETO et al., 2016). No Rio de Janeiro um inquérito realizado em escolas estaduais relevou prevalência de hipercolesterolemia em 37% dos adolescentes, dos quais 45%

apresentaram frequência elevada de consumo inadequado de gorduras (TEIXEIRA et al., 2007).

Quadro 2 - Prevalência de dislipidemia em crianças e adolescentes entre os anos de 2007 e 2018

Autor	Ano	Local	N	Faixa etária Idade (anos)	Critério diagnóstico (mg/dL)	Prevalência (%)
Dai et al	2014	EUA	7058	9 - 19	LDL > 145	15
Nielsen et al	2017	Dinamarca	2141	6 - 19	LDL > 130 CT > 200	28
Kit et al	2015	EUA	1482	8 - 17	CT > 200 LDL > 145	20
Dathan-Stumpf et al	2016	Alemanha	2571	0 - 16	LDL > 130	6,1
Cheng et al	2018	China	12590	6 - 17	LDL > 110	15,8
Teixeira et al	2007	Brasil/Rio de Janeiro	577	12 - 19	CT > 170	31,2
Faria-Neto et al	2016	Brasil / Nacional	38069	12 - 17	LDL > 110 CT > 170	20
Shirasawa et al	2013	Japão	5869	9 - 10	LDL > 110	24
Kim et al	2016	Korea	2094	10 - 18	LDL > 130	18
Kelishadi et al	2014	Irã	4800	10 - 17	LDL > 110	15,5
Yáñez et al	2015	Chile	2900	10 - 14	CT ≥ 200 LDL ≥ 130	32
Ding et al	2016	Japão	3249	6 - 18	LDL > 110	18
Kuschnir et al	2016	Brasil/ Nacional	37504	12 - 17	HDL < 40 TG ≥ 150	32,7
Furtado et al	2018	Portugal	1496	9 - 10	LDL > 110	67,8

Legenda: colesterol total (CT), lipoproteína de baixa densidade (LDL), lipoproteína de alta densidade (HDL), triglicérides (TG). Estados Unidos da América (EUA).

Fonte: A autora, 2019.

1.6 A influência da dieta no perfil lipídico

Embora não seja considerado um fator de risco isolado, a dieta constitui um dos mais importantes fatores de risco modificáveis para alterações no perfil lipídico. Os efeitos das diferentes gorduras dietéticas sobre o perfil lipídico vem sendo demonstrado como relevante fator de risco às DCV (GIMENO E FERREIRA, 2007).

A base do tratamento das desordens lipídicas na infância envolve intervenções como modificações do estilo de vida, incluindo alterações na dieta com foco na redução dos níveis plasmáticos de colesterol (NHBLI, 2011; BAMBA, 2014).

1.6.1 Gordura dietética

1.6.1.1 Ácidos graxos e triglicerídeos

A maior parte das gorduras naturais é composta por aproximadamente 99% de triglicerídeos, sendo seu restante composto por frações de mono e diglicerídeos, ácidos graxos livres, fosfolipídeos e material não saponificável que contém esteroides. Os ácidos graxos compõem a parte principal dos triglicerídeos e podem ser classificados em saturados (AGS), monoinsaturados (AGM) e poliinsaturados (AGP) em relação à presença ou não do número de duplas ligações na cadeia carbônica (GIMENO & FERREIRA, 2007).

Embora os AGS apresentem importantes funções biológicas, seu consumo elevado, com exceção do esteárico pode contribuir para o aumento dos níveis séricos de colesterol total e LDL resultando em ação pró-inflamatória e eventos cardiovasculares (ASTRUP et al., 2011; DE LIMA-SALGADO et al., 2011). Estudos epidemiológicos têm indicado que dietas com alto teor de gordura saturada, em particular de ácido láurico (12:0), ácido mirístico (14:0) e ácido palmítico (16:0) diminuem a síntese do receptor do LDL, o que pode levar à aterosclerose e a trombose (DE OLIVEIRA et al., 2016).

As principais fontes alimentícias de AGS são alimentos de origem animal (leite integral e seus derivados; banha, bacon, toucinho, gordura das carnes, pele das aves e dos peixes), com exceção para a gordura do coco, de origem vegetal (SPOSITO et al., 2007). O consumo de gorduras saturadas deve ser limitado com substituição parcial por ácidos graxos insaturados, principalmente por poli-insaturados, pois estes estão associados à redução de CT e LDL e consequentemente associados à redução de eventos e mortes cardiovasculares (BERGER et al., 2015; WILLIAMS et al., 2016).

Os ácidos graxos *trans* devem ser excluídos da dieta, evidências apontam que seu consumo aumenta os níveis de LDL e induzindo a lesão aterosclerótica, condição que provoca maior risco cardiovascular como pode ser observado em estudos experimentais e epidemiológicos (MACHADO et al., 2012; SIRI-TARINO et al., 2015; WANG et al., 2016). As principais fontes de gordura *trans* são: margarina hidrogenada, óleos e gorduras hidrogenadas, gorduras industriais presentes nos sorvetes, chocolates, pães, molhos industrializados, maionese, e óleos para fritura industrial (JELLINGER et al., 2012).

A concentração sérica de triglicerídeos é sensível a variações do peso corporal e alterações na composição da dieta, principalmente à quantidade de gorduras e carboidratos.

A recomendação para o consumo de gorduras na hipertrigliceridemia varia conforme sua etiologia, cujas bases fisiopatológicas são distintas. A recomendação na hipertrigliceridemia primária varia entre 25 e 35% do VET associada ao controle da ingestão de açúcares. Na hipercolesterolemia de causa secundária recomenda-se o consumo entre 30 e 35% do VET e adequado consumo de carboidratos, com ênfase na restrição de açúcares (SANTOS et al., 2013; FALUDI et al., 2017).

1.6.2 Carboidratos

O metabolismo dos carboidratos oriundos da dieta tem mostrado impactos no perfil lipídico. Já foi descrito em estudos que consumo excessivo de carboidratos simples aumenta a glicemia e provoca liberação exacerbada de insulina, que por sua vez ativa fatores metabólicos para a produção de ácidos graxos e triglicerídeos, podendo levar a hipertrigliceridemia (LIVESEY & TAYLOR, 2008; LIVESEY, 2012).

De acordo com as diretrizes internacionais e da Sociedade Brasileira de Cardiologia, a recomendação para o consumo de carboidratos estabelecida para o tratamento das dislipidemias em crianças e adolescentes deve ser até 60% do valor energético total (VET). O consumo de açúcares simples deve ser restrito a 10% do VET diário (BAMBA, 2014; FALUDI et al., 2017). Em 2015 a Organização Mundial da Saúde (OMS) alertou para o consumo de açúcares de adição, recomendando que este não ultrapasse 5% do VET diário (WHO, 2015).

1.6.3 Colesterol

Ainda que as principais diretrizes de recomendações nutricionais para tratamento das desordens lipídicas na infância e adolescência como o National Cholesterol Education Program (NCEP) e o *Cardiovascular Health Integrated Lifestyle Diet* (CHILD) recomendarem a redução no consumo de colesterol para controle das dislipidemias, uma metanálise publicada recentemente demonstrou que o consumo dietético de colesterol exerce pouca influência na mortalidade cardiovascular. A diretriz brasileira atual de dislipidemias e prevenção da aterosclerose não restringe o consumo de colesterol oriundo da dieta no tratamento nutricional das dislipidemias na infância (BERGER et al., 2015; FALUDI et al., 2017).

Recente metanálise demonstrou que o colesterol oriundo da dieta exerce pouca influência no risco cardiovascular, porém o estudo demonstrou linearidade entre o consumo de colesterol alimentar e concentração plasmática de LDL (BERGER et al., 2015).

1.6.4 Recomendações nutricionais no manejo da dislipidemia

Em 1992, O *National Cholesterol Education Program* NCEP, em tradução livre Programa Nacional de Educação Sobre Colesterol (NCEP) foi pioneiro em estabelecer as recomendações para o tratamento das dislipidemias na infância e na adolescência em 2 passos. A Dieta Passo I consiste no consumo dietético de até 30% de gorduras do VET, dos quais 10% em forma de gordura saturada e o consumo de até 300mg de colesterol ao dia. A dieta Passo II, estabeleceu valores mais rigorosos para saturadas, em até 7% do VET e até 200mg de colesterol ao dia (NCEP, 1992). O quadro 3 apresenta as recomendações atuais de consumo dietético das dislipidemias na infância.

Após 19 anos, houve uma atualização dos critérios desse programa pelo Painel de Especialistas do NBHLI por meio da Diretriz denominada “*Cardiovascular Health Integrated Lifestyle Diet* (CHILD) em tradução livre - “*Saúde Cardiovascular Integrada a Dieta e Estilo de Vida*”. A Diretriz CHILD é a recomendação mais recente para o manejo das dislipidemias, sendo dividida também em duas fases; Passo 1 (CHILD -1) e Passo 2 (CHILD -2). A CHILD – 1 consiste no primeiro passo para as modificações na dieta de crianças maiores de um ano e adolescentes com histórico familiar de doença cardiovascular precoce, dislipidemia, obesidade, diabetes mellitus e hipertensão primária. As recomendações nutricionais estabelecidas pela CHILD -1 preconizam o consumo de gorduras entre 25 e 30% do VET, sendo entre 8 e 10% na forma saturada e até 20% na forma poli-insaturada e monoinsaturadas. A ingestão de gordura *trans* deve ser mínima e a de colesterol até 300mg por dia (NBHLI, 2011).

A CHILD – 2 consiste em orientações para crianças e adolescentes que persistirem com níveis de LDL-c alterados após três meses de tratamento seguindo a CHILD-1. Os valores preconizados pela CHILD – 2 estabelecem o consumo de gorduras entre 25 e 30% do VET, das quais, 7% de gordura na forma saturada e até 200mg de colesterol, recomenda-se ainda evitar o consumo de gordura *trans*. A CHILD- 2 recomenda ainda o consumo de até 2g de fitosteróis, inclusão de 6g/dia de fibra solúvel incluindo o psyllium

para crianças e adolescentes entre 2 e 12 anos de idade e até 12g para maiores de 12 anos. A suplementação de ômega 3 é indicada para casos de valores de triglicerídeos entre 200 e 499mg/dL na dose entre 1 e 4g/dia (NBHLI, 2011; BRAAMSKAMP et al., 2014; WILLIAMS et al., 2016).

No Brasil, recentemente a Sociedade Brasileira de Cardiologia adotou em partes as recomendações nutricionais para manejo das dislipidemias na infância preconizadas pela Diretriz CHILD, incluindo as recomendações de ingestão de proteínas, fibra solúvel e açúcares simples, alterando a recomendação de lipídeos para até 35% do VET, das quais 15% na forma de gordura monoinsaturada até 10% do VET em forma de gordura poli-insaturada, retirando a restrição do consumo de colesterol (FALUDI et al., 2017).

Quadro 3 - Recomendação nutricionais de consumo dietético nas dislipidemias na infância

Nutrientes	Recomendação
Calorias	Manter peso saudável
Carboidrato (%VCT)	50-60
Açúcares de adição (%VCT)	< 10
Proteína (%VCT)	15
Gordura (%VCT)	25-35
Ácidos graxos trans (%VCT)	Excluir da dieta
Ácidos graxos saturados (%VCT)	< 7
Ácidos graxos monoinsaturados (%VCT)	15
Ácidos graxos poli-insaturados (%VCT)	5-10
Fitosteróis	1,6 - 2g
Fibras insolúvel	25g
Fibra solúvel	6g

Legenda: Valor calórico total (VCT)

Fonte: FALUDI et al., 2017.

1.7 Uso de nutracêuticos no tratamento das dislipidemias

O uso de nutracêuticos no tratamento das desordens lipídicas consiste em estratégia nutricional inovadora, anterior à terapia medicamentosa e coadjuvante no tratamento das dislipidemias, tendo como objetivo potencializar os efeitos da dieta, contribuindo assim para a redução do risco cardiovascular (BARRIOS et al., 2017).

Os nutracêuticos ou fitoquímicos são compostos bioativos de origem vegetal ou microbiana, com potenciais efeitos benéficos sobre a saúde humana. Os fitoquímicos podem ser adicionados sob a forma de alimentos e bebidas enriquecidas ou ingeridos sob

a forma de cápsulas e comprimidos. (KWAK & JUKES, 2001; ROBERFROID, 2002; HUNGENHOLTZ, 2002; ANDLAUER & FÜRST, 2002).

Os fitoquímicos com propriedades hipolipemiantes são divididos em três categorias conforme seu mecanismo de ação, entre os quais estão os inibidores naturais de absorção intestinal de colesterol, potenciadores da excreção de LDL e os inibidores da síntese de colesterol hepática (CICERO et al., 2017).

A literatura conta com mais de 40 compostos bioativos que já demonstraram efeito hipolipemiante sobre o colesterol total e suas frações. Os mecanismos ainda não são totalmente claros, como as doses, tempo e via de administração, principalmente quando direcionado ao público pediátrico (DAS et al., 2012; HOUSTON, 2012; PIEPOLI et al., 2019). Os principais compostos bioativos aplicados no tratamento das dislipidemias são as fibras dietéticas, soja, berberina, policosanol e fitosteróis (HOUSTON et al., 2009; MANNARINO et al., 2014).

1.8 Suplementação de fitosterol e seus mecanismos de atuação nas dislipidemias

Dentre os nutracêuticos com evidências científicas mais expressivas na redução do LDL destacam-se os fitosteróis, que constituem uma classe de compostos bioativos presentes exclusivamente em vegetais (GYLLING et al., 2015).

O termo fitosterol engloba os esteróis vegetais, seus derivados saturados e os estanois vegetais. Estes compostos possuem estrutura química semelhante à do colesterol. Os fitosteróis são classificados em estenois cuja forma é saturada é representada pelo sitostanol e campestanol e esteróis, na forma insaturada, incluindo o sitosterol e campesterol (AMUNDSEN et al., 2002, COHN et al., 2010).

Os fitosteróis podem apresentar-se na forma livre ou esterificada. Os esteróis livres, apresentam solubilidade menor, em relação aos esteróis na forma esterificada (CLIFTON et al., 2008). O fitosteróis apresentados na forma esterificada são adicionados frequentemente em alimentos fonte de gorduras, o que os torna mais solúveis em relação aos esteróis apresentados na forma livre, sendo esta característica de grande relevância no efeito redutor dos fitosteróis no LDL (WESTER et al., 2000; AMIR et al., 2013; RAS et al., 2014)

As principais fontes alimentares de fitosteróis são os óleos vegetais, incluindo soja (300mg/100mL), oliva (300mg/100mL), girassol (411mg/100mL); frutas

oleaginosas como amêndoas (183mg/100mg); cereais como gérmen de trigo (344mg/100mg), farelo de trigo (200mg/100g) além de frutas como maracujá (44mg/100g) e laranja (24mg/100g) (GUPTA et al., 2011). A média de consumo de fitosteróis depende dos hábitos alimentares e pode variar entre 170 mg ao dia em populações que consomem dieta ocidental até 360 mg ao dia para populações com dietas ricas em produtos de origem vegetal (ROCHA et al., 2011).

A atuação do fitosterol ocorre no intestino delgado em três passos, iniciando-se com a incorporação as micelas e permitindo seu transporte pelo até a borda do enterócito, em seguida através do transporte no interior do enterócito e sendo concluído com a volta a luz intestinal pelos cotransportadores (NGUYEN et al., 2012; LEE et al., 2012).

A principal função desempenhada pelos fitosteróis na redução do LDL baseia-se na competição com o colesterol pela solubilização devido a sua similaridade à estrutura do colesterol, o que provoca a redução na quantidade de colesterol absorvida entre 30 e 50% (COHN et al., 2010; ABUMWEIS et al., 2014). Tal redução pode ser influenciada por alguns mecanismos, dentre os quais destacam-se a competição pela solubilização nas micelas presentes na luz intestinal, reduzindo, portanto, o colesterol disponível para absorção. Dentre os mecanismos propostos de ação dos fitosteróis sobre o colesterol podem ser incluídos a modificação da expressão dos genes que codificam as proteínas transportadoras de esteróis, reduzindo o transporte de colesterol para o enterócito, promovendo efluxo do colesterol dos enterócitos para o lúmen intestinal (COHN et al., 2010; ROCHA et al., 2011).

Outro mecanismo proposto de atuação deste nutracêutico consiste na redução da taxa de esterificação do colesterol no enterócito. O aumento da remoção de colesterol do organismo através da excreção de colesterol pelo intestino também consiste em um mecanismo de atuação dos fitosteróis no colesterol (GYLLING et al., 2015). Por fim, também é descrito na literatura, que eles também reduzem a absorção do colesterol via circulação entero-hepática, contribuindo para o declínio dos níveis de moléculas de colesterol hidrolisadas disponíveis para absorção (CALPE-BERDIEL et al., 2009).

A quantidade de fitosterol presente na dieta habitual parece ser insuficiente para alcançar a recomendação adequada, visto que a concentração encontrada nos alimentos é muito pequena, o que demandaria uma ingestão de grande quantidade dos mesmos para gerar efeito terapêutico significativo no LDL. Deste modo, é necessário complementar a dieta tradicional com alimentos enriquecidos ou suplementos alimentares em forma de cápsulas (ABUMWEIS et al., 2014). Dentre os alimentos supracitados disponíveis no

Brasil incluem leite, margarinas, iogurtes, sucos e barras de cereais (CABRAL & KLEIN, 2017).

Evidências científicas demonstram que doses diárias de fitosteróis entre 2 e 3g reduzem significativamente o LDL entre 6 e 15% em adultos, principalmente quando associado a uma dieta restrita em gordura saturada e colesterol (DEMONTY et al., 2009; RAS et al., 2014; CABRAL & KLEIN, 2017). Uma metanálise avaliou 124 ensaios clínicos publicados entre os anos de 2010 e 2011 com doses de fitosterol entre 0,6 e 3g ao dia proveniente de alimentos enriquecidos como leite, iogurte, maionese, produtos a base de soja e pão constatou a redução média de 5,5% no LDL-c para alimentos líquidos enriquecidos e a média de redução de 9,2% no LDL-c para alimentos sólidos enriquecidos (RAS et al., 2014).

O consumo de fitosteróis é contraindicado nos casos da doença genética rara denominada fitosterolemia, onde ocorre o aumento dos níveis de esteróis vegetais e ser relacionada a ocorrência de doenças cardiovascular. Contudo o consumo de alimentos enriquecidos com fitosteróis está associado ao aumento muito menor dos esteróis circulantes em relação aos casos de fitosterolemia (SILBERNAGEL et al., 2013).

A segurança do uso dos fitosteróis baseia-se na ausência de efeitos adversos nos estudos experimentais e estudos de curta duração (GYLLING et al., 2014, RONDANELLI et al., 2013; RUDKOWSKA et al., 2008; HUNTER et al., 2017).

Ainda que os fitosteróis diminuam a absorção de colesterol a absorção das vitaminas lipossolúveis em geral não é afetada de maneira a trazer riscos à saúde (TUOMILEHTO et al., 2009; GYLLING et al., 2010). Uma metanálise que avaliou o efeito do consumo médio de 2,5g de fitosteróis ao dia nas concentrações de vitaminas lipossolúveis e carotenoides encontrou reduções significativas para os carotenoides hidrocarbonados, incluindo α caroteno e β caroteno, entretanto o estudo não observou reduções significativas nas concentrações de tocoferol, vitamina D e retinol. Um achado relevante desta metanálise é que as reduções das vitaminas supracitadas permaneceram dentro da faixa de normalidade, não havendo indicações de que tais reduções possam trazer implicações negativas a saúde (BAUMGARTNER et al., 2017). Uma alternativa para evitar reduções nas concentrações plasmáticas de carotenoides durante o consumo de fitosteróis é o aumento do consumo diário de frutas e hortaliças ricas em carotenoides (NOAKES et al., 2002).

Devido à existência de poucos estudos que testaram a segurança do uso de fitosteróis na gestação e durante a lactação, a Sociedade Brasileira de Cardiologia

recomenda o uso e fitosteróis com cautela por este público (LAITINEN et al., 2009; FALUDI et al., 2017).

Ainda que o consumo dietético de fitosteróis tenha impacto importante no metabolismo do colesterol, a dose suplementar necessária para alcançar o efeito significativo na redução do LDL seria de 2g ao dia, dificilmente alcançado via alimentação (DEMONTY et al., 2009; GYLLING et al., 2014).

No cenário de estudos que avaliaram o efeito do fitosterol no LDL em crianças, as evidências científicas mostram que o efeito da suplementação deste nutracêutico alcança a redução de LDL comparável à observada em estudos com adultos. Contudo, a experiência clínica do efeito deste nutracêutico observada na redução do LDL na infância é restrita à casos de alterações lipídicas de etiologia primária, como a hipercolesterolemia familiar (GUARDAMAGNA et al., 2011).

Entre os estudos que avaliaram o efeito da suplementação de fitosteróis na redução dos valores lipídicos em crianças e adolescentes encontram-se ensaios clínicos e estudos paralelos que utilizaram alimentos enriquecidos como margarina, leite e iogurtes, com doses entre 1,2 e 2,3g de fitosteróis ao dia, alcançando reduções significativas nos valores séricos de LDL entre 10 e 16,6% (AMUNDSEN et al., 2002; AMUNDSEN et al. 2004; De JONGH et al., 2003; GAROUFI et al., 2014; OLIVARES et al., 2015; RIBAS et al., 2017). O quadro 4 apresenta os estudos que avaliaram o efeito da suplementação de fitosterol nas concentrações lipídicas em crianças e adolescentes por meio de alimentos enriquecidos.

O estudo de Jongh e colaboradores (2003) por sua vez, avaliou o efeito da suplementação de margarina enriquecida com 2,3g de fitosterol no LDL e na função vascular através de um ensaio clínico randomizado cruzado, duplo cego com quarenta e uma crianças diagnosticadas com hipercolesterolemia familiar. Foi observada a redução significativa de 14% no LDL ($p=0,00$), contudo, não foi observada melhora significativa da função endotelial (DE JONGH et al., 2003).

O ensaio randomizado realizado por Olivares e colaboradores avaliou o efeito de leite enriquecido com 2,5g de fitosteróis ao dia nos valores séricos de triglicerídeos durante oito semanas. O estudo foi realizado com sessenta e sete crianças e adolescentes dislipidêmicos, utilizando como critério de inclusão LDL >110mg/dL e CT >170mg/dL. Foi observada a redução de 11,5mg nos valores séricos de triglicerídeos no grupo que recebeu o leite enriquecido contra 5,64mg no grupo que recebeu o leite desnatado como

placebo. A diferença de redução no grupo suplementado vs placebo foi de 5,88mg (OLIVARES et al., 2015).

Já o ensaio clínico randomizado cruzado, duplo cego de Amundsen e colaboradores avaliou o efeito do consumo de margarina enriquecida com 1,6g de fitosterol associado à dieta restrita em gordura saturada durante oito semanas. O estudo foi realizado com trinta e oito crianças e adolescentes, diagnosticados com hipercolesterolemia familiar. Foi observada diferença de 10,2% na redução do LDL no grupo intervenção estatisticamente significativa em comparação ao grupo controle ($p=0,003$). (AMUNDSEN et al., 2002).

Em 2004 Amundsen e colaboradores avaliaram o efeito da suplementação de margarina enriquecida 1,2g com fitosterol nas concentrações lipídicas em trinta e sete crianças entre sete e treze anos, diagnosticados com hipercolesterolemia familiar. Os pesquisadores selecionaram os mesmos participantes do ensaio realizado anteriormente em 2002 (AMUNDSEN et al., 2002). O estudo foi dividido em dois braços e incluiu trinta e sete crianças e vinte responsáveis, ambos diagnosticados com desordem lipídica de etiologia primária. A média de consumo de margarina foi de 13,7g, correspondendo a dose de 1,2g de fitosterol ao dia, enquanto que o grupo de responsáveis consumiu em média 16,5g margarina, correspondendo a dose diária de 1,5g de fitosterol. Ao final do estudo houve redução significativa de LDL em 11,4% ($p=0,00$) no grupo das crianças e 11% no grupo dos responsáveis ($p=0,00$) (AMUNDSEN et al., 2004).

Ribas e colaboradores realizaram o primeiro ensaio clínico com crianças envolvendo alimento enriquecido com fitosteróis no Brasil. O ensaio realizado com vinte e oito crianças avaliou o efeito de leite enriquecido com 1,2g de fitosterol, associado às recomendações nutricionais da dieta Passo II do NCEP no LDL. O ensaio randomizado cruzado duplo cego teve duração de vinte semanas. Ao final do estudo foi observada redução de 10,2% no LDL, sendo esta estatisticamente significativa em comparação ao grupo controle ($p=0,00$). O ensaio constatou ainda a redução de 19,7% nos valores séricos de triglicérides (RIBAS et al., 2017).

O estudo prospectivo de Garoufi e colaboradores avaliou o efeito de um iogurte enriquecido com 2g de fitosteróis, associado a Dieta Passo II do NCEP nas concentrações séricas de LDL em cinquenta e nove crianças e adolescentes entre quatro e desesseis anos diagnosticadas com hipercolesterolemia. O estudo teve duração de doze meses e observou redução estatisticamente significativa nas concentrações séricas de LDL no grupo que utilizou o iogurte enriquecido com fitosterol (16,6%) em relação ao

grupo controle ($p=0,01$). Contudo trata-se de um estudo não controlado (GAROUFI et al., 2014).

Quadro 4 - Estudos envolvendo suplementação com fitosterol em crianças

Autor	Ano	Tipo de estudo	Amostra (n)	Dose (g)	Alimento/suplemento	Resultados (%)	p-valor
Amundsen et al	2002	Ensaio clínico	38	2	Margarina	↓LDL 10	0,00
De Jongh et al	2003	Ensaio clínico	41	2,3	Margarina	↓LDL 14	0,00
Amundsen et al	2004	Coorte aberto	37	1,2	Margarina	↓LDL 11,4	0,00
Garoufi et al	2014	Prospectivo	59	2	Iogurte	↓LDL 16,6	0,01
Olivares et al	2015	Ensaio clínico	67	2,5	Leite	↓TG 5,8mg*	0,05
Ribas et al	2017	Ensaio clínico	28	1,2	Leite	↓LDL 10,2	0,00

Legenda: Lipoproteína de baixa densidade (LDL), lipoproteína de alta densidade (HDL), triglicerídeos (TG). Diferença de 5,8mg nos valores séricos de triglicerídeos entre o grupo intervenção eo grupo placebo (*).

Fonte: A autora, 2019.

A suplementação com fitosterol aliada à modificações no estilo de vida é uma recomendação para crianças e adolescentes com colesterol elevado, com risco cardiovascular baixo ou intermediário, sendo indicada ainda como terapias adjuvantes ao tratamento farmacológico para pacientes que não atingem as metas de LDL-c com o uso das estatinas ou para os pacientes intolerantes a estas (SCHOLLE et al., 2009; GYLLING et al., 2014). As doses recomendadas para a suplementação de fitosteróis em crianças e adolescentes variam entre 1,5 e 2g ao dia. A idade mínima recomendada para a suplementação corresponde a cinco anos de idade (NHLBI, 2011; FALUDI et al., 2017).

Um estudo realizado no Canadá identificou que o consumo de fitosterol pode impactar em uma redução dos gastos com saúde pública em até 2,4 bilhões de dólares por ano em decorrência de seu efeito redutor no LDL e desta forma reduzir o risco cardiovascular (COLLINL et al., 2010).

Cabe destacar que dentre os estudos que avaliaram o efeito da suplementação de fitosteróis no LDL de crianças e adolescentes utilizaram alimentos enriquecidos como margarina (Amundsen et al., 2002). Contudo, a utilização da margarina enriquecida como veículo de suplementação de fitosteróis pode tornar-se não efetiva devido à sua baixa aceitabilidade, além disso, seu consumo pelo público infantil é questionável, uma vez que esse alimento possui grande concentração de gorduras *trans* (MCPHERSON et al, 2005).

As formas de comprimidos e cápsulas como veículo de para suplementação de fitosteróis pode representar uma alternativa relevante devido a possibilidade de concentrar doses maiores deste nutracêutico, além de proporcionar mais comodidade e flexibilidade para sua ingestão se comparada com alimentos enriquecidos (BERGER et al, 2004; MCPHERSON et al, 2005).

No cenário dos estudos que avaliaram o efeito de suplementação por meio de cápsulas no LDL encontram-se apenas estudos realizados em adultos, utilizando doses entre 1,8 e 2g de fitosterol ao dia, alcançando reduções no LDL entre 4,3 e 9,2% utilizando amostras contendo entre 28 e 30 participantes no período entre quatro e seis semanas (CABRAL & KLEIN, 2017).

Dentre os estudos que avaliaram a suplementação por meio de cápsulas em adultos destaca-se o ensaio paralelo de McKenney e colaboradores que avaliou a suplementação de cápsulas contendo 1,8g de fitosteróis esterificados associado as recomendações nutricionais do NCEP durante 12 semanas em quarenta e nove indivíduos entre 21 e 79 anos. O estudo foi dividido em duas fases, a primeira consistiu no período de adaptação da dieta do NCEP durante cinco semanas e posteriormente a segunda fase envolvendo a randomização, para distribuição das cápsulas contendo os fitosteóis. Foi observada a redução de estatisticamente significativa do LDL em relação ao grupo placebo, sendo esta 4,3% (MCKENNEY et al., 2014).

Também foi observada uma redução significativa do LDL no estudo de Maki e colaboradores que avaliou o efeito da suplementação de cápsulas de fitosterol fornecendo 1,8g ao dia de esteróis e estanois esterificados associados a dieta Passo II do NCEP em vinte e oito adultos com hipercolesterolemia de etiologia primária durante seis semanas (MAKI et al., 2013).

Foi observada redução significativa no LDL em um outro estudo de Maki e colaboradores que avaliou o efeito da suplementação de 1,8g de fitosteróis por meio de comprimidos em trinta e dois indivíduos adultos durante seis semanas. O estudo observou redução de 4,9% do LDL no grupo suplementado com fitosterol, sendo está estatisticamente significativa em relação ao placebo (MAKI et al., 2012).

Entretanto o estudo realizado por Ottestad e colaboradores não observou reduções significativas no LDL utilizando suplementação de 2g de fitosteróis contendo estanois e esteróis durante quatro semanas em quarenta e um indivíduos adultos (OTTEESTAD et al., 2013)

No cenário dos estudos que avaliaram o efeito de alimentos enriquecidos com fitosteróis em crianças com distúrbios lipídicos encontram-se seis estudos, dos quais quatro avaliaram o efeito dos fitosteróis sobre o LDL, um avaliou o efeito do fitosterol no LDL e na função endotelial e um estudo avaliou o efeito do fitosterol nos valores séricos dos triglicérides (AMUNDSEN et al., 2002; DE JONGH et al.; 2003; AMUNDSEN et al., 2004; GAROUFI et al., 2014; OLIVARES et al., 2015; RIBAS et al., 2017). Cabe destacar que entre estes, quatro foram ensaios clínicos randomizados (AMUNDSEN et al., 2002; DE JONGH et al.; 2003; OLIVARES et al., 2015; RIBAS et al., 2017) e dois foram estudos de coorte prospectivos abertos (AMUNDSEN et al., 2004; GAROUFI et al., 2013). Foram encontradas reduções no LDL entre 10 e 16,6% (AMUNDSEN et al., 2002; GAROUFI et al., 2013; RIBAS et al., 2017) e redução de 5,8mg/dL nos valores séricos de triglicérides (OLIVARES et al., 2015).

Além disso, três destes estudos foram conduzidos apenas em amostra de pacientes exclusivamente diagnosticados com hipercolesterolemia de etiologia primária (GAROUFI et al., 2014; OLIVARES et al., 2015), o que pode ter potencializado os efeitos encontrados, pois valores lipídicos de categoria mais elevadas como é o caso destas distúrbios lipídicos são mais sensíveis à maiores reduções, se comparadas as dislipidemias classificadas como leve e moderada, como os participantes do presente estudo.

Destaca-se ainda o uso de alimentos como margarina para veículo de suplementação de fitosterol, uma vez que esta concentra grande percentual de gordura saturada em sua composição, o que não condiz com as diretrizes de recomendações nutricionais para o tratamento das dislipidemias (SANTOS et al., 2013; FALUDI et al., 2017). Não foram encontrados estudos que utilizaram cápsulas de fitosterol como veículo de dosagem suplementar em crianças (GAROUFI et al., 2014; OLIVARES et al., 2015).

A suplementação de fitosteróis por meio de cápsulas pode ser uma alternativa prática como método para alcançar reduções do LDL, pois permite concentrar as doses, além de serem mais facilmente incluídos na rotina diária, diferentemente dos ajustes dietéticos necessários para incorporar os alimentos enriquecidos ao longo do dia (ABUMWEIS et al., 2008; DEMONTY et al., 2009; MAKI et al., 2012; MCKENNEY et al., 2014).

Cabe ainda ressaltar que os alimentos enriquecidos com fitosterol como o leite não estão mais disponíveis para venda no Brasil, os demais alimentos enriquecidos como as barras de cereais e os sucos são de difícil acesso devido ao alto custo de sua

comercialização, o que os torna pouco acessíveis para o consumo. Os suplementos de fitosterol em cápsulas são comercializados no Brasil e acessíveis para aquisição nas principais drogarias do país.

1.9 Tratamento farmacológico das dislipidemias na infância

A segurança e a efetividade do tratamento farmacológico das dislipidemias na infância, assim como seus critérios para uso na prática clínica não são claros e as evidências científicas para emprego de fármacos no tratamento das desordens lipídicas de etiologia secundária em crianças que não respondem à modificação no estilo de vida são limitadas (RADAELLI, et al., 2018).

O emprego de fármacos nas desordens lipídicas na infância baseia-se em evidências de estudos envolvendo apenas adultos, sendo limitados os estudos que avaliaram a segurança destes medicamentos em pacientes pediátricos, atenta-se ainda para o risco de ocorrência de eventos adversos decorrentes do uso destes fármacos na infância incluindo alterações nas enzimas hepáticas (DESCAMPS et al., 2011; RADAELLI et al., 2018).

Sendo assim, o tratamento farmacológico das dislipidemias na infância é indicado para crianças maiores de dez anos e para os casos de dislipidemia de etiologia primária (FALUDI et al., 2017).

De acordo com o Painel de Especialistas do NHLBI e da Sociedade Brasileira de Cardiologia, a terapia medicamentosa para dislipidemia na infância só deve ser iniciada após pelo menos seis meses de intensa modificação no estilo de vida e nos casos de dislipidemias graves como a hipercolesterolemia familiar homozigótica (LDL >190 mg/dL), hipertrigliceridemia primária (triglicerídeos >500mg/dL), em crianças com alto risco cardiovascular e somente a partir dos 10 anos de idade (NHBLI, 2011; FALUDI et al., 2017).

Ressalta-se ainda que o uso das estatinas à longo prazo pode reduzir a produção endógena de hormônios na puberdade e gerar impactos de forma negativa no crescimento, no desenvolvimento e na maturação sexual, por isso são contraindicadas em menores de 10 anos (MYSLIWIEC et al, 2014). São escassas as informações sobre a segurança e a eficácia a longo prazo da terapia medicamentosa em crianças e adolescentes com dislipidemias (RADAELLI, et al., 2018).

Dessa forma, a abordagem não farmacológica das dislipidemias como modificação do estilo de vida e o emprego de terapias adjuvantes como uso de

nutracêuticos constituem ainda as recomendações primárias para o tratamento de crianças menores de 10 anos com dislipidemias decorrentes de causas secundárias ou com baixo risco cardiovascular (NHBLI, 2011; KENNEDY, 2013; FALUDI, et al., 2017).

Nessa perspectiva, a suplementação de fitosterol consiste em uma alternativa para o tratamento das desordens lipídicas na infância, uma vez que o tratamento farmacológico convencional é indicado apenas para crianças maiores de dez anos (FALUDI et al., 2017).

2 JUSTIFICATIVA

As dislipidemias constituem um dos principais fatores de risco modificáveis para as doenças cardiovasculares. Valores séricos de LDL elevados estão relacionados ao processo de desenvolvimento da aterosclerose. É relatado que o processo fisiopatológico da aterosclerose é iniciado ainda na infância (DAVIS et al., 2001; RAITAKARI et al., 2003; MAGNUSSEN et al., 2009).

Diversos ensaios clínicos têm demonstrado relação entre a redução dos níveis de LDL e diminuição do risco relativo de doença cardiovascular. A diminuição de 40mg/dL de LDL reduz em 20% o risco de doença arterial coronariana e acidente vascular cerebral isquêmico (BAIGENT et al., 2010). Dessa forma, o controle de fatores de risco na infância como a dislipidemia pode reduzir o risco de aterosclerose na fase adulta (MCGILL et al., 2001; JUONALA et al., 2011).

Os fitosteróis são alternativas adjuvantes à terapia nutricional para o tratamento das dislipidemias na infância em pacientes qualificados com nível baixo ou intermediário

de risco cardiovascular e principalmente para as crianças e adolescentes, com idade inferior a dez anos, que não sejam qualificados para o tratamento farmacológico ou que sejam intolerantes a este (XAVIER et al., 2013; GYLLING et al., 2014; FALUDI et al., 2017).

Sabe-se ainda, que para obter o efeito hipolipemiante dos alimentos enriquecidos com fitosterol é necessário consumi-los em quantidades maiores e em dias consecutivos, o que pode tornar a alimentação monótona e de baixa adesão a estes alimentos em comparação ao tratamento com a suplementação (BERGER et al, 2004; MCPHERSON et al, 2005; GYLLING et al., 2014).

A suplementação de fitosteróis por meio de cápsulas é considerada uma alternativa prática e mais usual por permitir concentrar as doses de fitosterol para alcançar as reduções de LDL diferentemente dos alimentos enriquecidos que necessitam de ingestões de mais porções ao longo do dia (MAKI et al., 2013).

Outra característica relevante é o fato dos alimentos enriquecidos como a margarina apresentarem alta concentração de gorduras saturadas e *trans* em sua composição, podendo elevar o risco cardiovascular (MCPHERSON., et al, 2005). Atualmente os alimentos enriquecidos disponíveis no Brasil como iogurtes e sucos são restritos devido ao alto custo de comercialização, o que os torna pouco acessíveis principalmente as classes menos favorecidas.

Nessa perspectiva, as cápsulas são estratégias importantes para concentrar as doses de fitosterol necessárias para alcançar a redução dos níveis séricos de LDL, além de serem consideradas mais práticas por serem mais facilmente incluídas na rotina diária, diferentemente dos alimentos enriquecidos que necessitariam de ajustes dietéticos mais complexos para inserção destes no plano alimentar (BERGER et al, 2004; MCPHERSON et al, 2005; ABUMWEIS et al., 2008; DEMONTY et al., 2009).

O presente estudo busca o efeito terapêutico da suplementação de fitosterol na redução do LDL em crianças por estes em sua grande maioria não serem qualificados para o tratamento farmacológico em decorrência dos riscos de possíveis efeitos colaterais (FALUDI et al., 2017).

Cabe destacar que a suplementação de fitosterol com objetivo de redução do LDL pode impactar em economia nos gastos com saúde pública a longo prazo, visto que o LDL é um dos principais fatores de risco para as doenças cardiovasculares e estas representam a principal causa de morte no mundo (MCGILL et al., 2008; COLLINL et al., 2010).

São inexistentes os ensaios clínicos que avaliaram o efeito da suplementação de fitosteróis nos valores séricos de LDL por meio de cápsulas em crianças e adolescentes (OLIVARES et al., 2015; FALUDI et al., 2017).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar o efeito de uma intervenção envolvendo uso de suplemento à base de fitosterol associado à dieta restrita em gordura saturada e colesterol (Dieta Passo II do NCEP) sobre os níveis de LDL em crianças e adolescentes dislipidêmicos.

3.2 Objetivos específicos

- Avaliar o efeito da Dieta Passo II do NCEP no LDL em crianças e adolescentes no *run in* do ensaio randomizado
- Avaliar o efeito do suplemento à base de fitosterol nas concentrações séricas de colesterol total, triglicerídeos e HDL;

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um ensaio clínico randomizado do tipo cruzado, duplo cego com uso de placebo. O critério de inclusão utilizado no estudo foi valores séricos de LDL > 110 mg/dL (FALUDI et al., 2017). O estudo foi dividido em duas fases: Na primeira fase, realizou-se o *run in*, que consistiu na adaptação à dieta Passo II do NCEP entre as semanas - 4 e 0. Nesta fase, 40 participantes seguiram a dieta no período de 4 semanas. A segunda fase do estudo ocorreu entre as semanas 0 e 20, onde houve a randomização dos participantes que não obtiveram a redução do LDL após o término *run in*. As fases do estudo estão ilustradas através da figura 2.

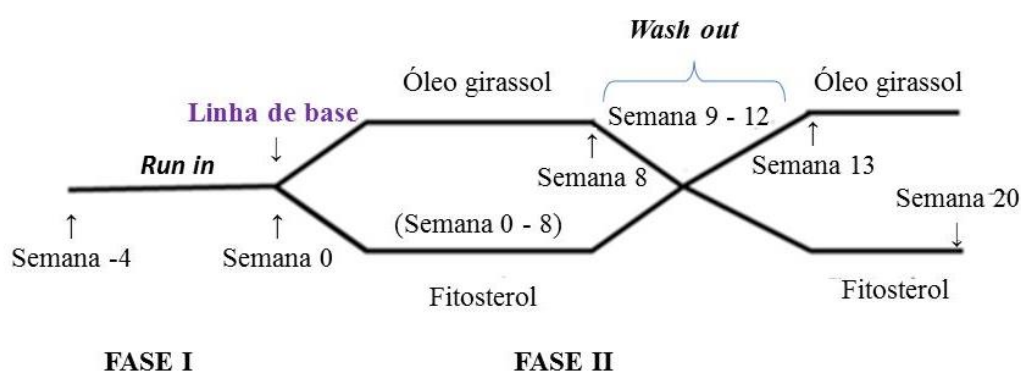
Os participantes que mantiveram os valores de LDL acima de 110 mg/dL ao término do *run in* foram considerados elegíveis para participar do ensaio envolvendo a suplementação de fitosterol e então randomizados através de uma sequência de números

aleatórios que ocorreu em blocos de 10 indivíduos e alocados em 2 grupos, intervenção ou controle.

O grupo intervenção iniciou o estudo recebendo duas cápsulas contendo fitosteróis e o grupo controle recebeu duas cápsulas de placebo contendo óleo de girassol. Os participantes de ambos os grupos receberam consultas bimestrais, onde foram orientados a ingerir uma cápsula vinte minutos antes do almoço e outra vinte minutos antes do jantar no período de 8 semanas.

Ao término da semana 8 os participantes foram submetidos ao período de *wash out* entre as semanas 9 a 12, onde não houve ingestão de cápsulas. Após o período do *wash out*, os participantes foram cruzados para receber a intervenção oposta durante 8 semanas (semanas 13-20).

Figura 2 - Figura esquemática do desenho do estudo



Fonte: A autora, 2019.

Foram coletados dados antropométricos (peso, estatura e perímetro da cintura, dobra cutânea tricipital, dobra cutânea subescapular) bioquímicos (colesterol total,

triglicéridos, LDL, HDL e dietéticos (recordatório de 24 horas) nas semanas -4, 0, 8, 12 e 20.

Todos participantes do estudo foram orientados a seguir a dieta Passo II durante todas as fases do estudo. Foram entregues o plano alimentar e uma lista de substituição adaptada para a dieta Passo II em todas as consultas nutricionais. As dietas e planos alimentares foram revistos em todas as consultas.

As recomendações de energia seguiram a Ingestão Recomendada (IDR) propostas em 2005 pelo Instituto de Medicina (IOM) para manutenção de peso em crianças e adolescentes, conforme o sexo (IOM/2005). A descrição do cálculo do VET está apresentada no quadro 5.

A orientação para a dieta diária foi fornecida para todos os participantes como preconizou as recomendações do NCEP apresentando a seguinte composição de macronutrientes: até 55% do VET composto por carboidrato, até 15% composto por proteína, e menos de 30% composto de gordura total, das quais menos de 7 % de gordura saturada e menos de 200mg colesterol. A orientação quanto aos demais nutrientes seguiu as recomendações nutricionais das IDRs (Ingestão Dietética Recomendada), de acordo com a faixa etária estudada do Instituto de Medicina (IOM/IDR, 2005).

Quadro 5 - Recomendações energéticas (IDR/IOM, 2005)

Genêro	Manutenção de peso
Meninos	Valor energético total= $114-(50.9 \times \text{idade[anos]} + \text{AF} \times (19.5 \times \text{peso [Kg]} + 1161.4 \times \text{altura[m]})$ Sendo o coeficiente de atividade física: AF=1.00 se o nível de AF é estimado ser $\geq 1.0 < 1.4$ (sedentário) AF=1.12 se o nível de AF é estimado ser $\geq 1.4 < 1.6$ (baixo ativo) AF=1.24 se o nível de AF é estimado ser $\geq 1.6 < 1.9$ (ativo) AF=1.45 se o nível de AF é estimado ser $\geq 1.9 < 2.5$ (muito ativo)
Meninas	Valor energético total= $389-(41.2 \times \text{idade[anos]} + \text{AF} \times (15.0 \times \text{peso [Kg]} + 701.6 \times \text{altura[m]})$ Sendo o coeficiente de atividade física: AF=1.00 se o nível de AF é estimado ser $\geq 1.0 < 1.4$ (sedentário) AF=1.12 se o nível de AF é estimado ser $\geq 1.4 < 1.6$ (baixo ativo) AF=1.24 se o nível de AF é estimado ser $\geq 1.6 < 1.9$ (ativo) AF=1.45 se o nível de AF é estimado ser $\geq 1.9 < 2.5$ (muito ativo)

Legenda: Ingestão energética(IDR), Instituto de Medicina (IOM), coeficiente de atividade física (AF), kilograma (Kg), metro(m), Institute of medicine (IOM), Dietary reference intakes (DRI).

Fonte: Institute of Medicine, 2005.

O plano alimentar elaborado apresentou informações sobre horários e grupos alimentares, incluindo leite e derivados, pães e similares, gordura, frutas, hortaliças A e B, cereais e tubérculos, leguminosas e proteína. As quantidades e porções foram distribuídas em seis horários.

Foi solicitado aos pacientes que não utilizassem suplementos vitamínicos e outros alimentos suplementados com fitosteróis, bem como alimentos hipolipemiantes como aveia e linhaça durante o período do estudo.

4.2 População do estudo

Participaram do estudo crianças e adolescentes dislipidêmicos, de ambos os sexos, com a faixa etária delimitada entre 6 e 16 anos, do Ambulatório de Nutrição em Pediatria e do Núcleo de Estudos da Saúde do Adolescente (NESA), do Hospital Universitário Pedro Ernesto/UERJ, localizado no município do Rio de Janeiro- RJ.

Os critérios de exclusão foram: pré-existência de doenças cardíacas, cerebrovasculares ou metabólicas associadas à dislipidemia (diabetes, síndrome nefrótica, hipertensão arterial sistêmica), síndrome de Down, síndrome de Prader-Willi, e qualquer desordem endócrina incluindo hipotireoidismo e Síndrome de Cushing. Crianças e adolescentes em uso de alimentos hipolipemiantes ou qualquer medicação que possa causar alteração no perfil lipídico (corticoides, estrógenos, progesterona, beta-bloqueadores e tiazídicos) também foram excluídos da pesquisa, bem como adolescentes gestantes.

- Aspectos éticos

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário Pedro Ernesto, registro CAAE: 32971314.7.0000.5259. Os procedimentos para o levantamento de dados estiveram de acordo com o preconizado na Resolução 196/96 do Ministério da Saúde, respeitando os princípios da autonomia, privacidade e da não maleficência. Antes da realização da entrevista, os responsáveis foram informados sobre os objetivos da pesquisa, os procedimentos a serem empregados e foi reafirmada a garantia de sigilo e anonimato dos participantes. As crianças e adolescentes participaram da pesquisa

mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelo pai/ mãe ou responsável, ressaltando o sigilo quanto à identificação do conteúdo das respostas, bem como a liberdade de retirar-se da pesquisa a qualquer momento.

O ensaio foi registrado na plataforma de Registros Brasileiros de Ensaio Clínicos (REBEC) sob o Número de Registro: RBR-48yb5y.

4.3 Tamanho da amostra e procedimento de randomização

Considerando 5% de diferença nas concentrações séricas de LDL no grupo intervenção, com poder de 95% e nível de significância de 5% e considerando o estudo cruzado, o estudo foi desenhado para 30 indivíduos.

A alocação inicial dos participantes nos dois grupos foi gerada por um pesquisador não envolvido com a coleta de dados, por meio de randomização baseada em sequência numérica, em blocos de 10 indivíduos. Os recipientes contendo as cápsulas utilizados eram opacos e somente o responsável pela randomização teve acesso à entrega das cápsulas em sala reservada ao lado do consultório onde ocorrem as consultas. A Figura 3 ilustra o recipiente utilizado para entrega das cápsulas. Pacientes e seus responsáveis também foram cegados às atribuições do tratamento até a realização de toda a análise de dados. As cápsulas fornecidas aos participantes dos grupos intervenção e controle eram gelatinosas, com aparência análoga.

Figura 3 - Ilustração do frasco utilizado para entrega das cápsulas



Fonte: Site acetplace, 2019.

4.4 Natureza da intervenção

O suplemento dietético à base de fitosterol utilizado no estudo foi o produto denominado DuploStat do laboratório Abbot, composto por uma suspensão oleosa com 750mg de fitosteróis livres e esterificados do tipo beta - sitostanol e 50mg de lecitina de soja em cada cápsula. O produto utilizado como placebo foi o óleo de girassol do laboratório Ultrafarma, composto por óleo de girassol, água purificada, gelatina e umectante glicerina. Cada capsula de 1g era composta por 750 mg de ácido linoleico (ômega 6), 250mg de ácido oleico (ômega 9) e 0,65mg de tocoferol (vitamina E). A aparência da cápsula de fitosterol quanto a do placebo eram semelhantes, o que facilitou o cegamento do estudo. A figura 4 ilustra a aparência de cada cápsula.

Figura 4 - Imagem ilustrativa das cápsulas utilizadas no estudo

a)



b)



Legenda: a) cápsula de fitosterol, b) cápsula de óleo de girassol

Fonte: Site sorocaps, 2019.

Os participantes do grupo intervenção receberam duas cápsulas com 750mg de fitosterol cada, totalizando 1,5g ao dia, enquanto que o grupo controle recebeu duas cápsulas de placebo contendo 1000mg de óleo de girassol cada, totalizando 2g ao dia por um período de 8 semanas (semana 0 – 8 e 13 – 20). A dose de 1,5g/dia de fitosterol foi baseada na Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemia e Prevenção de Aterosclerose de 2017, que recomenda a suplementação de fitosterol para crianças e adolescentes entre 1,2g à 1,6g ao dia. A utilização do óleo de girassol como placebo foi baseada em estudos realizados anteriormente com cápsulas e que utilizaram este óleo como placebo (OTESTAD et al., 2013; RAS et al., 2014).

Os participantes foram orientados a consumir 1 cápsula vinte minutos antes do almoço e uma vinte minutos antes do jantar. A cada consulta, os pacientes retornavam com os potes das cápsulas para contabilizar possíveis sobras. Esta informação foi preenchida na ficha de acompanhamento do paciente pelo responsável pela randomização e entrega das cápsulas; e posteriormente utilizada no cálculo da variável sobra de

cápsula. Foram analisados ainda possíveis efeitos adversos das cápsulas através de uma pergunta aberta no questionário.

4.5 Análise bioquímica

As análises bioquímicas foram realizadas no Laboratório Central de Análises Clínicas do Hospital Universitário Pedro Ernesto. Após 12 horas de jejum, foram coletadas 10mL de sangue da veia esquerda em tubos de vacutainer. As amostras foram separadas em alíquotas, tubos do tipo eppendorfs e estocadas à -80°C, até sua utilização. As amostras foram processadas e o soro analisado em analisador bioquímico (INTEGRA PLUS 400/COBAS 6000), com cassete Roche (Roche®, São Paulo, Brasil).

Foram realizadas análises bioquímicas dos seguintes metabólitos: colesterol total, LDL, HDL, triglicerídeos e glicose. A glicemia de jejum foi determinada pelo método enzimático – hexoquinase, o colesterol total e os triglicerídeos pelo método calorímetro enzimático e para o HDL foi utilizado o método enzimático homogêneo (Roche®, São Paulo, Brasil). O LDL foi calculado usando a equação de Friedewald et. al de 1972, recomendada pela Academia Americana de Pediatria, 1992 pela seguinte fórmula ($LDL = \text{colesterol total} - HDL + \text{triglicerídeos}/5$).

4.6 Avaliação antropométrica

Para efetuar a medida da massa corporal e estatura foi utilizada a balança antropométrica Filizola®, com capacidade de até 150 kg, com precisão de 100g e um estadiômetro da Filizola® com precisão 0,1cm, respectivamente. As medidas do peso e da altura foram mensuradas com o avaliador posicionado em pé, de frente para a escala de medida, e o avaliado, descalço, usando roupas leves, posicionado de costas para a escala da balança, no centro da plataforma. As mensurações foram realizadas em duplicata, com o objetivo de minimizar os erros da medição. As aferições das medidas mencionadas acima foram realizadas por um avaliador previamente treinado.

Para o diagnóstico nutricional, a partir do peso dividido pela estatura ao quadrado, foi calculado o IMC para idade seguindo o padrão de referência da Organização Mundial de Saúde (WHO, 2007). Os valores obtidos de IMC foram interpretados em valores de Z Score. Os pontos de corte adotados seguiram as recomendações para avaliação do estado

nutricional de populações com a seguinte classificação: baixo peso: abaixo de -1 Z score; eutrofia: entre -1 e 1 Z score; sobrepeso: entre $+1$ e $+2$ Z score; obesidade: acima de $+2$ Z score da mediana de referência. Os participantes do estudo foram orientados a manter os padrões de atividade física durante todo o período do estudo, foi utilizado um questionário de atividade física validado para PeNSE 2015 (Pesquisa Nacional de Saúde Escolar) em todas as consultas.

4.7 Análise estatística

Foi realizado Teste T para comparação das médias de IMC, colesterol total, LDL, HDL, triglicerídeos e glicose nas semanas -4 e 0 entre o grupo que foi randomizado e o grupo que não entrou no projeto.

O efeito da suplementação com fitosterol na variação das concentrações séricas do colesterol total, LDL, HDL, triglicerídeos e glicemia foi examinado por intenção de tratar, empregando-se modelos generalizados lineares mistos, usando o software SAS (2013, 9.4; SAS Institute NC, Cary, NC). Os modelos incluíram as variáveis tempo, grupo de alocação e o termo de interação tempo*grupo. Além disso, modelos ajustados pelo número de cápsulas não ingeridas foram desenvolvidos. Para cada análise foi testada a estimativa do parâmetro de covariância adequada. Foi realizada análise para avaliar efeito de carregamento para as variáveis colesterol total, glicose, LDL, HDL e triglicerídeos.

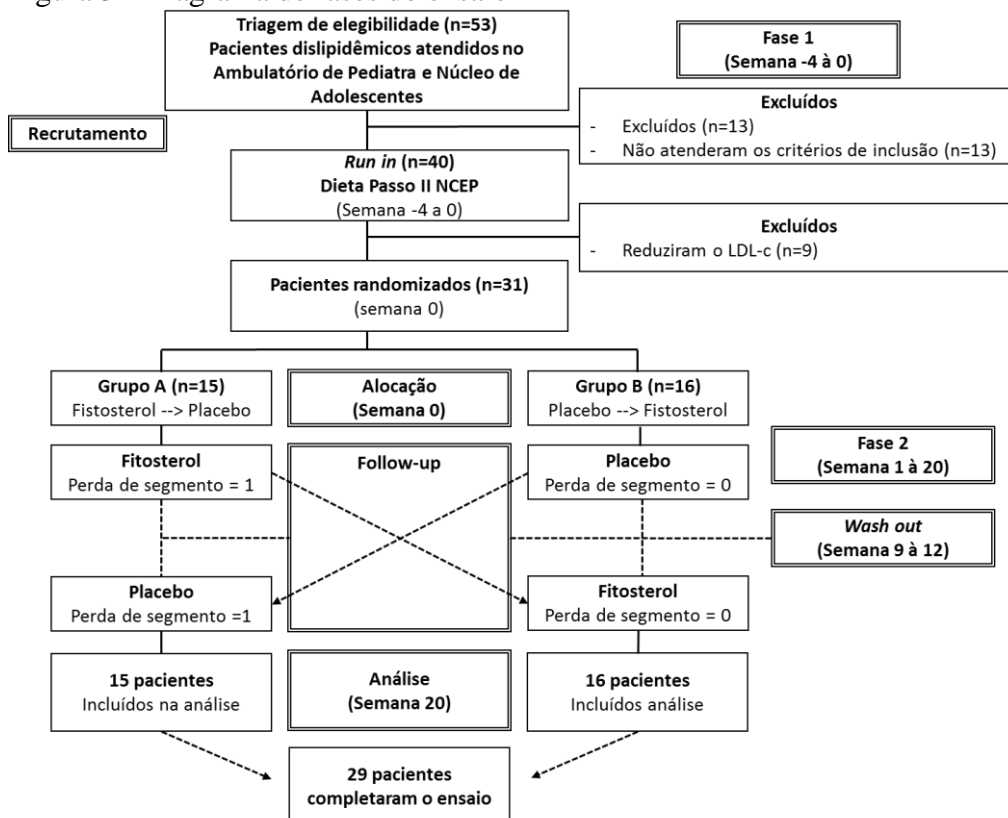
5 RESULTADOS

Foram recrutadas 53 crianças e adolescentes para participar do estudo, dos quais 40 eram elegíveis, e foram incluídos no *run in*. Destes, 31 permaneceram com valores de LDL >110mg/dL ao final do *run in* e foram randomizados para participar do ensaio.

Houveram duas perdas no decorrer do estudo: uma participante alocada no grupo intervenção saiu no estudo na segunda fase (Semanas 0 a 8) por motivo de mudança de município e um participante do sexo masculino deixou o estudo na fase do *wash out* por motivos familiares não relacionados ao estudo, totalizando 6,6% de perdas do total da amostra.

Além disso, houveram 6 perdas de exames (1 na semana 0 e 2 na semana 8 no grupo controle e 3 no grupo intervenção na semana 0). Os motivos relacionados a essas perdas foram: perda do pedido de exame por parte do responsável 2 casos no grupo controle e 2 no grupo intervenção) e perda do tubo de sangue pelo laboratório (1 caso no grupo controle e 1 no grupo intervenção). A Figura 5 apresenta o diagrama descrevendo as fases do ensaio.

Figura 5 - Diagrama de fases do ensaio



Fonte: A autora, 2019.

A tabela 1 apresenta as características dos participantes elegíveis a participar do estudo, comparando aqueles que ao final do *run-in* reduziram os valores de LDL a menos de 110 mg/dL e desta forma não entraram no estudo e aqueles que permaneceram com LDL >110mg/dL e foram randomizados para participar do ensaio. Ao final do *run in*, 9 participantes reduziram o LDL a menos de 110mg/dL, representando 22,5% do total de participantes elegíveis. A média de idade entre o grupo que reduziu o LDL foi de 8 anos e 33,3% eram do sexo masculino.

A média de IMC na semana -4 foi maior no grupo que reduziu o LDL (24,9 Kg/m²) quando comparada ao grupo que não reduziu o LDL (20,9 9 Kg/m²) (p=0,04). A média de LDL (134mg/dL) na semana -4 foi maior no grupo que não reduziu o (p=0,49). Foram observadas reduções nas médias das variáveis colesterol total (5,1%) (p=0,52) e LDL (21,4%) (p=0,49) no grupo que reduziu o LDL ao término do *run in*.

A tabela 2 apresenta as características das 31 crianças e adolescentes, que deram seguimento no ensaio clínico envolvendo a intervenção com fitosterol ao término do período de *run in*, representando a linha de base do estudo. Do número total dos participantes do ensaio, 74,2% eram crianças. O tipo de dislipidemia mais prevalente foi

a hipercolesterolemia combinada (93,5%). A média de idade foi de 9 anos, 58,1% eram do sexo feminino e 70,9% do total da amostra apresentava excesso de peso

Tabela 1 - Características dos participantes elegíveis ao estudo na fase -4 e 0, entre o grupo que reduziu o LDL no *run in* e o grupo que não reduziu

Variável	Grupo que reduziu LDL n=9			Grupo que não reduziu LDL n=31			Dif Semana -4 P valor
	Semana -4	Semana 0	p valor	Semana -4	Semana 0	p valor	
	Media (DP)	Media (DP)		Media (DP)	Media (DP)		
Idade (anos)		8 (2,86)		9 (2,22)			0,75
Exames (mg/dL)							
Glicose	84 (6,4)	84 (4,5)	0,85	80 (17,8)	75 (8,3)	0,33	0,57
CT	193 (22,0)	183 (27,3)	0,09	198 (25,4)	205 (27,8)	0,05	0,52
TRIG	109 (40,1)	120 (45,8)	0,88	109 (74,3)	103 (56,8)	0,46	0,73
LDL	121 (10,5)	95 (10,2)	0,01	125 (18,0)	134 (23,3)	0,01	0,49
HDL	53 (14,7)	48 (14,7)	0,11	50 (19,4)	51 (14,9)	0,61	0,68
IMC (kg/m²)	24,9 (7,1)	24,9 (14,1)	0,09	20,9 (4,40)	20,7 (4,2)	0,94	0,04
Sexo	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)		

Masculino	3 (33,3)		13 (41,9)		0,05
Estado nutricional					
Eutrofia	1 (11,1)	1 (11,1)	10 (32,3)	9 (29,1)	0,83
Sobrepeso	2 (22,2)	2 (22,2)	8 (25,8)	10 (32,2)	
Obesidade	6 (66,7)	6 (66,7)	13(41,9)	12 (38,7)	

Legenda: Triglicéridos (TRIG), Colesterol total (CT), lipoproteína de baixa densidade (LDL), lipoproteína de alta densidade (HDL), índice de massa corporal (IMC).

Fonte: A autora, 2019.

Tabela 2 - Características dos participantes do estudo na linha de base (n=31)

Variáveis	n (%)
Sexo	
Masculino	13 (41,9)
Crianças	26 (74,2)
Adolescentes	5 (25,8)
Tipo de Dislipidemia	
Hipercolesterolemia	2 (6,4)
Hiperlipidemia combinada	29 (93,5)
Antropometria	
Eutrofia	9 (29,1)
Sobrepeso	10 (32,2)
Obesidade	12 (38,7)
Bioquímica (mg/L)	
	Média (DP)
Glicose	75 (8,3)
Colesterol total	205 (27,8)
Triglicéridos	103 (56,8)
LDL	134 (23,3)
HDL	51 (14,9)

Legenda: lipoproteína de baixa densidade (LDL), lipoproteína de alta densidade (HDL).

Fonte: A autora, 2019.

A tabela 3 apresenta a variação média e percentual brutas do perfil lipídico dos participantes do estudo ao final do ensaio, de acordo com o grupo de alocação e os valores de p referentes aos modelos generalizados mistos. A figura 6 apresenta as médias preditas das variações de LDL, triglicerídeos, colesterol total e HDL ao longo do tempo, de acordo com o grupo de alocação. Apesar de não ter sido observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos, observou-se que os participantes do grupo intervenção apresentaram maior redução dos níveis séricos de colesterol total em mg/dL (8,22 *versus* 2,91) e LDL (8,20 *versus* 2,11). O grupo controle apresentou redução maior nos valores séricos de triglicerídeos em mg/dL em relação ao grupo intervenção (7,12 *versus* 2,90). O grupo intervenção apresentou maior aumento dos níveis de HDL em mg/dL (7,70 *versus* 0,31).

A média de adesão às cápsulas observada no grupo intervenção foi de 95,7 *versus* 93,8% no grupo controle. Foi observado que 4 pacientes de cada grupo tiveram adesão menor que 90%. A inclusão da variável sobre de cápsulas como ajuste não alterou os resultados das análises.

Tabela 3 - Variação média bruta, desvio padrão e percentual de mudança no perfil lipídico dos participantes do estudo ao final do ensaio, de acordo com o grupo de alocação

Variável	Intervenção						Controle						p valor		
	Linha de base (mg/dL)	DP	Final (mg/dL)	DP	Dif ¹ (mg/dL)	Dif ² (%)	Linha de base (mg/dL)	DP	Final (mg/dL)	DP	Dif ³ (mg/dL)	Dif ⁴ (%)	Dif ⁵ (%)	Modelo não ajustado	Modelo ajustado
Colesterol total	195,90	60,20	194,50	23,38	-8,22	-4,60	204,0	29,20	188,60	31,40	-2,91	-1,40	2,62	0,48	0,61
LDL	130,50	45,00	122,20	21,35	-8,20	-6,48	131,4	18,90	115,40	23,60	-2,11	-1,68	4,85	0,24	0,37
HDL	48,60	16,90	52,50	15,73	+7,7	+15,2	51,2	18,50	59,30	34,50	+0,31	+0,07	15,22	0,26	0,26
Triglicerídeos	95,40	56,10	95,80	56,35	-2,90	-2,70	107,2	63,00	91,10	34,70	-7,12	-6,30	3,66	0,76	0,78

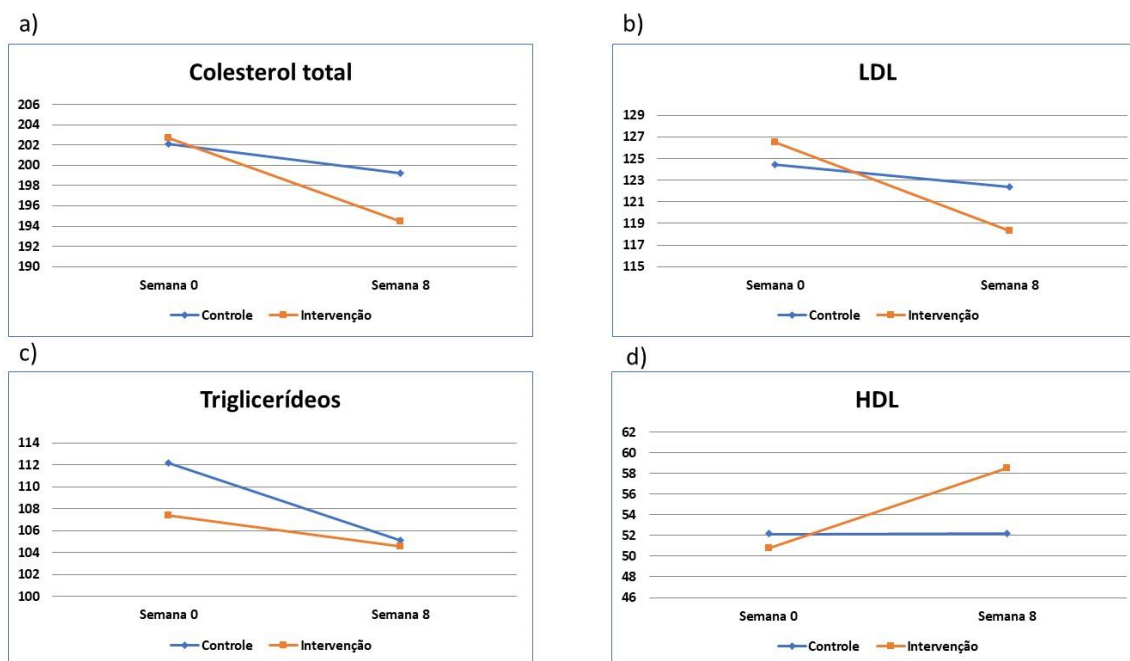
Legenda: Lipoproteína de baixa densidade (LDL), lipoproteína de alta densidade (HDL), miligrama por decilitro (mg/dL), desvio padrão (DP), diferença média das variáveis ao final do estudo no grupo intervenção no grupo intervenção (Dif¹), percentual de diferença das variáveis ao final do estudo no grupo intervenção (Dif²), diferença média das variáveis ao final do estudo no grupo controle (Dif³), percentual de diferença das variáveis ao final do estudo no grupo controle (Dif⁴), diferença média das variáveis entre o grupo intervenção e controle ao final do estudo (Dif⁵), resultado dos modelos generalizados mistos incluindo as variáveis tempo, tratamento e tratamento*tempo (Modelo não ajustado), resultado dos modelos generalizados mistos incluindo as variáveis tempo, tratamento e tratamento*tempo ajustada para sobre de cápsula (Modelo ajustado).

Fonte: A autora, 2019.

Foi observado que no grupo intervenção 35% das crianças e adolescentes alcançaram o nível de normalidade para os valores séricos de LDL (<110mg/dL) e 16,1% alcançaram o nível de normalidade para os valores de colesterol total (<170mg/dL). No grupo controle 25% alcançaram os valores de normalidade para LDL e 12% reduziram o colesterol total a menos 170mg/dL, alcançando os valores de normalidade lipídica para

idade. Não foram observados relatos de efeitos adversos decorrente do uso das cápsulas entre os participantes.

Figura 6 - Variação nas concentrações séricas (em mg/dL) de: a) colesterol total; b) lipoproteína de baixa densidade (LDL); c) triglicerídeos; d) lipoproteína de alta densidade (HDL).



Fonte: A autora, 2019.

A tabela 4 apresenta o resultado da análise de efeito de carreamento, constatando que o tempo de *wash-out* foi adequado entre os períodos de intervenção.

Tabela 4 - Análise de efeito de carregamento

Variável	p-valor	Estimador
Colesterol total	0,96	0,48
LDL	0,93	0,66
HDL	0,38	-5,37
Triglicérides	0,57	14,3

Legenda: lipoproteína de baixa densidade (LDL), lipoproteína de alta densidade (HDL).

Fonte: A autora, 2019.

6 DISCUSSÃO

Neste ensaio clínico envolvendo suplementação de 1,5g de fitosteróis em forma de cápsula, associado à dieta Passo II do NCEP em crianças e adolescentes dislipidêmicos, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos intervenção e controle na variação do perfil lipídico.

Até onde sabemos, este é o primeiro ensaio clínico envolvendo suplementação de fitosterol por meio de cápsulas para redução de LDL em crianças e adolescentes brasileiros. A literatura conta com quatro ensaios clínicos randomizados que avaliaram o efeito da suplementação de fitosterol em crianças utilizando alimentos enriquecidos como leite e margarina encontrando reduções significativas no LDL entre 10 e 12%, utilizando doses entre 1,2 e 2,5g ao dia (AMUNDSEN et al., 2002; OLIVARES et al., 2015; RIBAS et al., 2017). Existe ainda um estudo que avaliou o efeito de iogurte enriquecido com 2g de fitosterol em cinquenta e nove crianças e adolescentes com hipercolesterolemia e encontrou redução significativa de 13% no LDL. Porém, trata-se de um estudo não randomizado (GAROUFI et al., 2014).

Ainda que o presente estudo não tenha observado diferença estatisticamente significativa entre os grupos, o grupo intervenção apresentou redução de 6,48% no LDL, sendo 4,9% a diferença de redução em relação ao placebo. A ausência de efeito observada no presente estudo vai de encontro aos achados de três ensaios clínicos randomizados que avaliaram o efeito de suplementação de fitosterol por meio de cápsulas em adultos (MCPHERSON et al., 2005; WOODGATE et al., 2006; OTESTAD et al., 2013).

Woodgate e colaboradores desenvolveram um ensaio clínico randomizado do tipo paralelo no Canadá, que avaliou o efeito da suplementação de 2g de fitosterol na forma de esteróis livres em trinta adultos com hipercolesterolemia leve e moderada no período de vinte e oito dias. Os autores encontraram redução de 9% no LDL, sem diferença significativa em comparação ao grupo placebo (Woodgate et al., 2006). Otestad e colaboradores também avaliaram o efeito de 2g de fitosteróis livres em forma de cápsula nas concentrações lipídicas de quarenta adultos e encontraram redução de 2,7% no LDL, também não significativa. O estudo não observou diferença no consumo dietético entre os grupos (OTESTAD et al., 2013). O estudo de McPherson e colaboradores não encontrou redução significativa no LDL para suplementação de 1g de fitosteróis em cápsulas, a ausência de efeito foi atribuída ao tempo de desintegração dos compostos da cápsula, sendo este um fator relevante no efeito redutor do fitosterol no LDL (MCPHERSON et al., 2005).

Os autores dos dois primeiros estudos citados acima atribuíram os resultados encontrados ao tipo de fitosterol do composto da cápsula, neste caso os esteróis livres, sugerindo que estes possam ter menos efeito na redução do LDL se comparados aos fitosteróis esterificados (WOODGATE et al., 2006; OTESTAD et al., 2013). Contudo estudos atuais de revisão e metanálise evidenciaram reduções comparáveis entre os esteróis livres e esterificados, sugerindo que ambos exercem efeito similar na redução do LDL (TRAUTWEIN et al., 2018). Outro fator que poderia contribuir para a ausência de efeito seria baixa adesão às cápsulas. Contudo, a adesão às cápsulas observada nos dois estudos foi alta, superior a 90%, sendo semelhante ao presente estudo. (WOODGATE et al; 2006; OTESTAD et al., 2013).

Por outro lado, três ensaios clínicos envolvendo suplementação de fitosterol por meio de cápsulas em adultos encontraram reduções significativas no LDL entre 4,3 e 11%, utilizando doses entre 1,6 e 3g ao dia com duração entre quatro e seis semanas (CARR et al., 2009; MAKI et al., 2013; MCKENNEY et al., 2014).

Maki e colaboradores avaliaram o efeito de comprimido com 1,8g de esteróis e estanois no LDL em trinta e oito adultos com hipercolesterolemia familiar. Inicialmente os indivíduos foram submetidos ao período de adaptação à Dieta Passo II do NCEP durante cinco semanas para então serem randomizados e receber a intervenção. O ensaio foi cruzado e duplo-cego. A média de LDL na linha de base foi de 155mg/dL e foi observada a diferença de 4,9% na redução do LDL em comparação ao grupo controle, sendo esta estatisticamente significativa ($p=0,002$) (MAKI et al., 2012). Contudo, o ensaio incluiu apenas participantes diagnosticados com hipercolesterolemia familiar, classificados com LDL alto e muito alto, o que pode ter potencializado os resultados, uma vez que valores mais elevados são mais sensíveis a maiores reduções, além disso apesar do estudo ser cruzado, não houve período de wash out entre as intervenções, sendo esta uma limitação. Cabe destacar ainda que os resultados encontrados refere-se a uma amostra de indivíduos adultos, o que limita sua comparação com a população pediátrica.

Outro ensaio clínico de Maki e colaboradores (2013) que avaliou o efeito de cápsulas de 1,8g de fitosteróis incluiu vinte e oito indivíduos com idades entre vinte e um e setenta e nove anos de idade diagnosticados com hipercolesterolemia familiar. Foi observada a redução significativa no LDL ($p=0,00$) em relação ao grupo controle, sendo esta igual a 9,2%. A média de LDL na linha de base foi de 153mg/dL, maior que a observada no presente estudo (MAKI et al., 2013). O estudo também incluiu o período inicial de cinco semanas para a adaptação as recomendações da dieta Passo II do NCEP. O período de intervenção teve duração de seis semanas, porém não houve período de wash out, não havendo intervalo entre as intervenções, sendo esta uma limitação do estudo, pois pode ter ocorrido efeito de carreamento. Cabe destacar ainda a inclusão de adultos e idosos na mesma amostra, o que representa uma limitação do estudo de Maki e colaboradores, uma vez que alguns estudos evidenciaram que o efeito da suplementação de fitosterol pode ser potencializado em indivíduos mais velhos. Além disso por se tratar de um estudo realizado em adultos e idosos, seus resultados não podem ser comparados a estudos realizados com crianças e adolescentes.

Já o estudo de Mckenney e colaboradores (2014) avaliou o efeito de cápsulas de 1,8g de fitosteróis no LDL associada à dieta Passo II do NCEP em trinta indivíduos com hipercolesterolemia familiar através de um ensaio clínico randomizado, cruzado, duplo-cego. O período da intervenção teve duração de seis semanas, além do período inicial de cinco semanas para adaptação as recomendações da dieta passo II do NCEP, anterior à randomização. Contudo, não houve o período de wash out anterior ao cruzamento, sendo

esta uma limitação do estudo. A média de LDL na linha de base foi de 151mg/dL, superior a média do presente estudo. Foi observada a redução de 5,4% no LDL no grupo intervenção com diferença de 4,3% em relação ao grupo placebo, sendo esta estatisticamente significativa (MCKENNEY et al., 2014). Já o estudo de Carr e colaboradores avaliou o efeito de 3g de fitosterol ao dia e encontraram redução de significativa no LDL de 11% (CARR et al., 2009).

Outra característica relevante observada nos estudos que encontraram efeito utilizando cápsulas contendo fitosterol foi a orientação de ingestão junto as principais refeições. Evidências indicam que o consumo de cápsulas de fitosteróis na ausência das refeições pode comprometer consideravelmente seu efeito redutor no do LDL (DEMONTHY et al., 2008; RAS et al., 2014). Tal fato pode ter relevância no presente estudo uma vez que os participantes possam não ter seguido esta recomendação. Os estudos que não encontraram reduções significativas no LDL citados anteriormente não orientaram os participantes a consumirem as cápsulas junto as principais refeições, tal fato pode explicar parte dos resultados (WOODGATE et al., 2006; OTESTAD et al., 2013).

No cenário dos estudos realizados com crianças e que avaliaram o efeito da suplementação de fitosteróis no LDL encontram-se estudos que utilizaram alimentos enriquecidos como leite, iogurte e margarina. Foram observadas reduções entre 10 e 16,6% no LDL, com doses de fitosteróis entre 1,2 e 2,3g de ao dia (AMUNDSEN et al., 2002; DE JONGH et al; 2003; GAROUFI et al., 2014; OLIVARES et al., 2015; RIBAS et al., 2017). Foram encontrados seis estudos, dos quais quatro foram ensaios clínicos randomizados (AMUNDSEN et al., 2002; DE JONGH et al; 2003; OLIVARES et al., 2015; RIBAS et al., 2017) e dois foram estudo prospectivos não controlados (GAROUFI et al., 2014). Apenas dois dos estudos citados acima contaram com o período inicial anterior a intervenção para avaliar a adesão ao estudo (AMUNDSEN et al., 2002; RIBAS et al., 2017).

O estudo de Amundsen e colaboradores (2002) avaliou através de um ensaio clínico randomizado, cruzado, duplo cego o efeito de margarina enriquecida com 2g de fitosteróis ao dia no LDL em trinta e duas crianças diagnosticadas com hipercolesterolemia familiar, com média de LDL igual a 208mg/dl na linha de base. Foi observada a redução significativa do LDL em 10% (AMUNDSEN et al., 2002). Contudo a redução do LDL encontrada no estudo pode ter sido potencializada ou superestimada pelo fato dos participantes apresentarem médias de LDL classificadas como muito altas

na linha de base, ($>190\text{mg/dL}$), uma vez que valores mais altos de LDL são mais sensíveis a maiores reduções. Além disso, todos os participantes do estudo foram diagnosticados com hipercolesterolemia de etiologia primária, o que torna limitada a comparação dos resultados com outros estudos (GUARDAMAGNA et al., 2011).

O estudo contou com o período do run in de quatro semanas e os participantes foram orientados a seguir as recomendações da dieta Passo I do NCEP durante todo o período do estudo, que permite o consumo de até 30% do VET em forma de lipídeos, dos quais até 10% sob forma de gordura saturada (AMUNDSEN et al., 2002). De forma similar, o presente estudo orientou os participantes a seguirem as recomendações do NCEP, porém com recomendações mais rigorosas, com base na dieta Passo II do NCEP, cuja recomendação limita o consumo de menos de 30% do VET sob forma de gorduras totais, das quais até 7% de gordura saturada (NCEP, 1992).

Em 2004 Amundsen e colaboradores avaliaram o efeito da suplementação de margarina enriquecida com fitosterol nas concentrações lipídicas através de um estudo de coorte aberto não controlado, com duração de vinte e seis semanas. Os pesquisadores selecionaram os mesmos participantes do ensaio realizado anteriormente em 2002 (AMUNDSEN et al., 2002). O estudo foi dividido em dois braços e incluiu trinta e sete crianças entre sete e treze anos e vinte responsáveis, com idades entre trinta e cinquenta e um anos, ambos diagnosticados com hipercolesterolemia familiar. Todos os participantes foram orientados a consumir 20g de margarina enriquecida com fitosterol.

A média de consumo foi de 13,7g no grupo das crianças, correspondendo a dose de 1,2g de fitosterol ao dia, enquanto que o grupo de responsáveis consumiu em média 16,5g margarina, correspondendo a dose diária de 1,5g de fitosterol. Ao final do estudo houve redução significativa de LDL em 11,4% no grupo das crianças ($p=0,00$) e 11% no grupo dos responsáveis ($p=0,00$) (AMUNDSEN et al., 2004). Contudo, trata-se de um estudo não controlado, sendo esta uma limitação. Além disso, parte dos responsáveis fizeram uso de medicamentos hipolipemiantes, o que pode ter potencializado os resultados, superestimando os efeitos da suplementação. Cabe destacar ainda, que os participantes do estudo já haviam sido submetidos à intervenção com 2g de fitosterol no estudo anterior, o que pode ter potencializado os resultados encontrados. Outra limitação refere-se ao tempo de duração do estudo, sendo esta superior aos demais estudos apresentados anteriormente, o que pode ter potencializado os efeitos da intervenção, além de tornar mais limitada a comparação dos resultados.

O estudo de Jongh e colaboradores (2003) por sua vez, avaliou o efeito da suplementação de margarina enriquecida com 2,3g de fitosterol no LDL e na função vascular através de um ensaio clínico randomizado com quarenta e uma crianças diagnosticadas com hipercolesterolemia familiar. O estudo foi cruzado, duplo cego e o período de intervenção durou quatro semanas. Os participantes foram submetidos ao período de wash out durante seis semanas. A média de LDL na linha de base foi de 219mg/dL no grupo intervenção e 85mg/dL no grupo controle. Foi observada a redução significativa de 14% no LDL ($p=0,00$), contudo, não houve melhora significativa da função endotelial (DE JONGH et al., 2003). Cabe destacar a diferença de média de LDL entre os grupos na linha de base, pois os valores séricos de LDL do grupo intervenção (219mg/dL) eram muito superiores em comparação ao grupo controle (85mg/dL). Além disso, valores muito elevados de LDL são mais sensíveis à reduções maiores, o que pode ter potencializado os resultados observados. Nota-se ainda que o tempo de intervenção foi inferior aos demais estudos, podendo ser mais uma limitação.

Já o estudo Garoufi e colaboradores (2014) avaliou o efeito de um iogurte enriquecido com 2g de esteróis associado à dieta Passo II do NCEP através de um estudo prospectivo, realizado com cinquenta e nove crianças entre quatro e dezesseis anos. O estudo dividiu os participantes em dois grupos conforme os valores de LDL, o grupo intervenção reuniu os participantes com LDL superior à 130mg/dL, enquanto o grupo controle foi composto pelos participantes com LDL inferiores à 130mg/dL. A média de LDL na linha base foi de 201mg/dL no grupo intervenção e 100mg/dL no grupo controle. O estudo observou redução do LDL em 16,6% no grupo intervenção, sendo esta estatisticamente significativa em relação ao grupo controle ($p=0,001$), a média de LDL se manteve maior no grupo intervenção ao final do estudo, sendo esta 176 versus 87mg/dL (GAROUFI et al., 2014). Contudo, trata-se de um estudo não controlado, além disso o estudo teve duração de doze meses, tempo de duração superior aos demais estudos apresentados anteriormente, o que pode ter interferido nos resultados. Cabe ressaltar ainda que os valores de LDL na linha de base no grupo intervenção eram superiores aos valores do grupo controle, o que também pode ter potencializado o efeito da suplementação neste grupo, sendo esta uma limitação para a comparação dos resultados com os demais estudos.

O estudo de Olivares e colaboradores (2015) por sua vez avaliou por meio de um ensaio clínico randomizado o efeito de um leite enriquecido com 2,2g de fitosteróis ao dia nos valores séricos de triglicérides em sessenta e sete crianças entre cinco e doze

anos. O ensaio clínico foi randomizado, cruzado, duplo cego e teve a duração de 8 semanas. Foi observada redução de 12,6% nos valores séricos de triglicerídeos, não sendo estatisticamente significativa em relação ao grupo placebo. A média de triglicerídeos ao final do estudo foi de 79,5mg/dL. Contudo, o estudo não avaliou o efeito desta suplementação nos valores séricos de LDL (OLIVARES et al., 2015).

O ensaio clínico randomizado conduzido por Ribas e colaboradores (2017) é o estudo ao qual mais se assemelha com o presente ensaio, pois além de ter o mesmo tempo de duração contou com o período igual de intervenção, *run in*, e wash out, além disso, os participantes foram orientados a seguir as recomendações da dieta Passo II durante todo o período do estudo. O ensaio foi randomizado, cruzado, duplo cego e avaliou o efeito de um leite enriquecido com fitosterol, associado à dieta Passo II do NCEP nas concentrações séricas de LDL. A dose utilizada foi de 1,2g ao dia, foi observada a redução de 10,2% no LDL no grupo intervenção, sendo esta estatisticamente significativa em relação ao grupo placebo ($p=0,00$). Os participantes do estudo apresentavam alterações lipídicas leves e moderadas, similar ao presente estudo e a média de LDL na linha de base foi de 125mg/dL, inferior à do presente estudo (RIBAS et al., 2017).

Um achado importante do presente estudo refere-se à redução de 21,4% do LDL no *run in* observada em 22,5% participantes recrutados para participar do estudo, o que sugere que a dieta Passo II proposta pelo NCEP pode se uma estratégia eficaz no controle da dislipidemia em crianças e adolescentes com excesso de peso.

Cabe destacar que são limitados os estudos de intervenção em crianças e adolescentes que tenham avaliado o efeito da dieta Passo II do NCEP. Os achados do presente estudo são semelhantes aos resultados do estudo de Azadbakht e colaboradores (2007), que observaram efeito significativo desta dieta na redução do LDL (-9mg/dL e $p<0,05$) em quarenta e quatro crianças Iranianas entre dez e dezoito anos após três meses. (AZADBAKHT et al., 2007). Dados de um dos primeiros estudos de revisão publicados após a implementação das diretrizes do NCEP evidenciaram reduções significativas de LDL em 15% da população pediátrica observada, indicando que as orientações preconizadas pela diretriz se mostram efetivas no controle lipídicos do público infantil (MIETUS-SNYDER et al., 1993).

Ainda que o presente estudo não tenha encontrado reduções significativas no LDL para a suplementação com 1,5g de fitosterol por meio de cápsulas, a redução de 6,4% no LDL pode ser expressa em uma redução entre 6,4 e 12,8% do risco cardiovascular nos participantes com base em evidências divulgadas pelo NCEP, que

demonstrou a redução de 1 a 2% do risco cardiovascular para cada 1% de redução no LDL (NCEP, 2001).

CONCLUSÃO

O presente estudo observou que o consumo de 1,5g de fitosteróis ao dia por meio de cápsulas não apresentou efeitos colaterais e reduziu o LDL de crianças e adolescentes em 6,4%, porém, sem diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo controle. Por se tratar do primeiro ensaio clínico envolvendo suplementação de fitosteróis por meio de cápsulas nesta faixa etária, se faz necessário novos estudos, para que estes resultados possam ser comparados.

REFERÊNCIAS

- ABUMWEIS, SuhadS; BARAKE, Roula; JONES, PeterJH. Plant sterols/stanols as cholesterol lowering agents: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Food & nutrition research**, v. 52, n. 1, p. 1811, 2008.
- ABUMWEIS, Suhad S. et al. Implementing phytosterols into medical practice as a cholesterol-lowering strategy: overview of efficacy, effectiveness, and safety. **Canadian Journal of Cardiology**, v. 30, n. 10, p. 1225-1232, 2014.
- ALCÂNTARA NETO, O. D. D. et al. Fatores associados à dislipidemia em crianças e adolescentes de escolas públicas de Salvador, Bahia. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 15, p. 335-345, 2012.
- ALTMANN, Scott W. et al. Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. **Science**, v. 303, n. 5661, p. 1201-1204, 2004.
- AMABIS, J M; Martho, G R; *Biologia dos organismos 2*. Editora Moderna, 2004. 2ª edição.
- 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.
- AMBROSINI, Gina L. et al. Dietary patterns and markers for the metabolic syndrome in Australian adolescents. **Nutrition, metabolism and cardiovascular diseases**, v. 20, n. 4, p. 274-283, 2010.

AMUNDSEN, Ågot L. et al. Plant sterol ester–enriched spread lowers plasma total and LDL cholesterol in children with familial hypercholesterolemia. **The American journal of clinical nutrition**, v. 76, n. 2, p. 338-344, 2002.

AMUNDSEN, Å. L. et al. Long-term compliance and changes in plasma lipids, plant sterols and carotenoids in children and parents with FH consuming plant sterol ester-enriched spread. **European journal of clinical nutrition**, v. 58, n. 12, p. 1612, 2004.

ANDLAUER, Wilfried; FÜRST, Peter. Nutraceuticals: a piece of history, present status and outlook. **Food Research International**, v. 35, n. 2-3, p. 171-176, 2002.

ASTRUP A, Dyerberg J, Elwood P, Hermansen K, Hu FB, Jakobsen MU, et al. The role of reducing intakes of saturated fat in the prevention of cardiovascular disease: where does the evidence stand in 2010. **Am J Clin Nutr**. 2011;93(4):684-8.

ASTRUP, A. et al. The role of reducing intakes of saturated fat in the prevention of cardiovascular disease: where does the evidence stand in 2010?–. **The American journal of clinical nutrition**, v. 93, n. 4, p. 684-688, 2011.

AZADBAKHT, L. et al. Particle size of LDL is affected by the National Cholesterol Education Program (NCEP) step II diet in dyslipidaemic adolescents. **British journal of nutrition**, v. 98, n. 1, p. 134-139, 2007.

BAIGENT, 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: **Elsevier** 2010.

BAMBA, V. Update on screening, etiology, and treatment of dyslipidemia in children. **The journal of clinical endocrinology & metabolism**, v. 99, n. 9, p. 3093-3102, 2014.

BARRIOS, V. et al. A nutraceutical approach (Armolid Plus) to reduce total and LDL cholesterol in individuals with mild to moderate dyslipidemia: **Review of the clinical evidence**. **Atheroscler Suppl**, v. 24, p. 1-15, Feb 2017.

BATISTA, M. D. C. R.; FRANCESCHINI, S. D. C. C. Impacto da atenção nutricional na redução dos níveis de colesterol sérico de pacientes atendidos em serviços públicos de saúde. **Arq Bras Cardiol**, v. 80, n. 2, p. 162-6, 2003.

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

BERG, C. M. et al. Food patterns and cardiovascular disease risk factors: The Swedish INTERGENE research program–. **The American journal of clinical nutrition**, v. 88, n. 2, p. 289-297, 2008. ISSN 0002-9165.

BERGER, S. et al. Dietary cholesterol and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis–3. **The American journal of clinical nutrition**, v. 102, n. 2, p. 276-294, 2015. ISSN 0002-9165.

BRAAMSKAMP, M. J. et al. Management of hypercholesterolemia in children. **Paediatr Drugs**, v. 16, n. 2, p. 105-14, Apr 2014. ISSN 1174-5878. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s40272-013-0060-2> >.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução n. 2, de 7 de janeiro de 2002. Aprova o Regulamento Técnico de Substâncias Bioativas e Probióticos Isolados com Alegação de Propriedades Funcional e ou de Saúde. Diário Oficial da União, Poder Executivo, de 9 de janeiro de 2002.

CALPE-BERDIEL, L.; ESCOLÀ-GIL, J. C.; BLANCO-VACA, F. New insights into the molecular actions of plant sterols and stanols in cholesterol metabolism. **Atherosclerosis**, v. 203, n. 1, p. 18-31, 2009.

CAPELL, W. H.; ECKEL, R. H. Severe hypertriglyceridemia with a history of treatment failure. *Nature Reviews Endocrinology*, v. 1, n. 1, p. 53, 2005. ISSN 1759-5037.

CARR, T. P. et al. Stearate-enriched plant sterol esters lower serum LDL cholesterol concentration in normo- and hypercholesterolemic adults. *The Journal of nutrition*, v. 139, n. 8, p. 1445-1450, 2009. ISSN 0022-3166.

CHENG, H., Chen, F. F., Ye, P. Y., & Mi, J. (2018). Characteristics of cardiometabolic risk factors of children and adolescents aged 6-17 years in seven cities in China from 2013 to 2015. *Zhonghua yu fang yi xue za zhi [Chinese journal of preventive medicine]*, 52(11), 1130-1135.

CICERO A F G , COLLETI A, BAJRAKTARI G et al. Lipid-lowering nutraceuticals in clinical practice: position paper from an International Lipid Expert Panel. *Nutrition Reviews*, Volume 75, Issue 9, 1 September 2017, Pages 731–767.

COHN, J. S. et al. Reduction in intestinal cholesterol absorption by various food components: mechanisms and implications. *Atherosclerosis Supplements*, v. 11, n. 1, p. 45-48, 2010. ISSN 1567-5688.

COLLIN L. Gyles, JaredG. Carlberg, Jennifer Gustafson, DavidA. Davlut & PeterJ.H. Jones (2010) Economic valuation of the potential health benefits from foods enriched with plant sterols in Canada, **Food & Nutrition Research**, 54:1, DOI: 10.3402/fnr.v54i0.5113

CORONELLI, C. L. S.; MOURA, E. C. D. Hipercolesterolemia em escolares e seus fatores de risco. **Revista de Saúde Pública**, v. 37, p. 24-31, 2019. ISSN 1518-8787.

DAI S, Yang Q, Yuan K, Loustalot F, Fang J, Daniels SR, Hong Y. Non-high-density lipoprotein cholesterol: distribution and prevalence of high serum levels in children and adolescents: United States National Health and Nutrition Examination Surveys, 2005-2010. **J Pediatr**. 2014 Feb;164(2):247-53

DAS, L. et al. Role of nutraceuticals in human health. **Journal of food science and technology**, v. 49, n. 2, p. 173-183, 2012. ISSN 0022-1155.

DATHAN-STUMPF, A., Vogel, M., Hiemisch, A., Thiery, J., Burkhardt, R., Kratzsch, J., & Kiess, W. (2016). Pediatric reference data of serum lipids and prevalence of dyslipidemia: Results from a population-based cohort in Germany. **Clinical biochemistry**, 49(10-11), 740-749.

DAVIS, P. H. et al. Carotid intimal-medial thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age: the Muscatine Study. **Circulation**, v. 104, n. 23, p. 2815-2819, 2001. ISSN 0009-7322.

DE ANGELIS, Rebeca Carlota. Importância de alimentos vegetais na proteção da saúde: fisiologia da nutrição protetora e preventiva de enfermidades degenerativas. 2005.

DE LIMA-SALGADO, T. M. et al. Molecular mechanisms by which saturated fatty acids modulate TNF- α expression in mouse macrophage lineage. **Cell biochemistry and biophysics**, v. 59, n. 2, p. 89-97, 2011. ISSN 1085-9195.

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.

DEMONTY, I. et al. Fish-oil esters of plant sterols improve the lipid profile of dyslipidemic subjects more than do fish-oil or sunflower oil esters of plant sterols-. **The American journal of clinical nutrition**, v. 84, n. 6, p. 1534-1542, 2006. ISSN 0002-9165.

DE JONGH, S. et al. Plant sterols lower LDL cholesterol without improving endothelial function in prepubertal children with familial hypercholesterolaemia. **Journal of inherited metabolic disease**, v. 26, n. 4, p. 343-352, 2003.

DESHMUKH-TASKAR, P. R. et al. Dietary patterns associated with metabolic syndrome, sociodemographic and lifestyle factors in young adults: the Bogalusa Heart Study. **Public health nutrition**, v. 12, n. 12, p. 2493-2503, 2009. ISSN 1475-2727.

DING, W., Cheng, H., Yan, Y., Zhao, X., Chen, F., Huang, G., ... & Mi, J. (2016). 10-year trends in serum lipid levels and dyslipidemia among children and adolescents from several schools in Beijing, China. **Journal of epidemiology**, 26(12), 637-645.

DOS SANTOS, M. G. et al. Fatores de risco no desenvolvimento da aterosclerose na infância e adolescência. **Arq Bras Cardiol**, v. 90, n. 4, p. 301-308, 2008.

ECKEL RH, Jakicic JM, Ard JD, de Jesus JM, Houston Miller N, Hubbard VS, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S76-99. Erratum in: *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S100-1. **Circulation**. 2015;131(4):e326.

FALUDI, A. A. et al. Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose–2017. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 109, n. 2, p. 1-76, 2017. ISSN 0066-782X.

FARIA-NETO, J. et al. ERICA: prevalência de dislipidemia em adolescentes brasileiros. **Rev Saúde Pública**, v. 50, n. Supl 1, p. 10s, 2016.

FRANÇOSO, L. A.; COATES, V. Evidências anatomopatológicas do início da aterosclerose na infância e adolescência. **Arq Bras Cardiol**, v. 78, n. 1, p. 131-6, 2002.

FURTADO, J. M., Almeida, S. M., Mascarenhas, P., Ferraz, M. E., Ferreira, J. C., Vilanova, M., ... & Ferraz, F. P. (2018). Anthropometric features as predictors of atherogenic dyslipidemia and cardiovascular risk in a large population of school-aged children. **PloS one**, 13(6), e0197922.

GAROUFI A, Vorre S, Soldatou A, Tsentidis C, Kossiva L, Drakatos A, et al. Plant sterols-enriched diet decreases small, dense LDLcholesterol levels in children with hypercholesterolemia: a prospective study. **Ital J Pediatr** 2014 May 3;40:42.

GEOFFREY, R. S. et al. 2014 recommendations for pediatric preventive health care. **Pediatrics**, v. 133, n. 3, p. 568, 2014. ISSN 1098-4275.

GIMENO, S. G. A.; VÍVOLO, S. R. G. F. Fatores da dieta nas doenças cardiovasculares. **Epidemiologia nutricional**, 2007.

GIULIANO, Isabela de Carlos Back et al. I diretriz de prevenção da aterosclerose na infância e na adolescência. **Arquivos brasileiros de cardiologia**. São Paulo. Vol. 85, supl 6 (dez. 2005), p. 1-36, 2005.

GUARDAMAGNA, O. et al. Primary hyperlipidemias in children: effect of plant sterol supplementation on plasma lipids and markers of cholesterol synthesis and absorption. **Acta diabetologica**, v. 48, n. 2, p. 127-133, 2011. ISSN 0940-5429.

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.

GYLLING, Helena et al. Very high plant stanol intake and serum plant stanols and non-cholesterol sterols. **European journal of nutrition**, v. 49, n. 2, p. 111-117, 2010.

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 ;13:50. Cardiovasc Disord**. 2013

GYLLING, Helena et al. Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease. **Atherosclerosis**, v. 232, n. 2, p. 346-360, 2014.

HANEY, E. M. et al. Screening and treatment for lipid disorders in children and adolescents: systematic evidence review for the US Preventive Services Task Force. **Pediatrics**, v. 120, n. 1, p. e189-e214, 2007. ISSN 0031-4005.

HOOPER, L. et al. Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 6, p. Cd011737, Jun 10 2015. ISSN 1361-6137. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd011737> >.

HOUSTON, M. The role of nutraceutical supplements in the treatment of dyslipidemia. **J Clin Hypertens** (Greenwich), v. 14, n. 2, p. 121-32, Feb 2012.

HUNGENHOLTZ, J.; SMID, E. J. Nutraceutical production with food-grade microorganisms. **Current Opinion in Biotechnology**. v. 13, p. 497-507, 2002.

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. [

INSTITUTE OF MEDICINE. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids. Washington (DC): National Academy Press; 2005. **J Nutr**, 139 (2009), pp. 271-284.

JELLINGER, P. S. et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. **Endocrine Practice**, v. 23, n. s2, p. 1-87, 2017. ISSN 1934-2403.

JELLINGER, P. S. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease Clinical Practice Guidelines. **Diabetes Spectr**, v. 31, n. 3, p. 234-245, Aug 2018.

KAVEY, Rae-Ellen. Combined dyslipidemia in children and adolescents. In: Endotext [Internet]. **MDText**. com, Inc., 2016.

KELISHADI, R. et al. A systematic review and meta-analysis on screening lipid disorders in the pediatric age group. **Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences**, v. 20, n. 12, p. 1191, 2015.

KENNEDY MJ, Jellerson KD, Snow MZ, Zacchetti ML. Challenges in the pharmacologic management of obesity and secondary dyslipidemia in children and adolescents. **Pediatrics Drugs**. 2013;15(5):335-42.

KIT, B. K. et al. Prevalence of and trends in dyslipidemia and blood pressure among US children and adolescents, 1999-2012. **JAMA pediatrics**, v. 169, n. 3, p. 272-279, 2015. ISSN 2168-6203.

KUSCHNIR, M. C. C., Bloch, K. V., Szklo, M., Klein, C. H., Barufaldi, L. A., Abreu, G. D. A., ... & Moraes, A. J. P. D. (2016). ERICA: prevalence of metabolic syndrome in Brazilian adolescents. **Revista de saude publica**, 50, 11s.

KWAK, N.; JUKES, D. J. Functional foods. Part 1: the development of a regulatory concept. **Food Control**. v. 12, p. 99-107, 2001

KWITEROVICH, P. O. Clinical and laboratory assessment of cardiovascular risk in children: Guidelines for screening, evaluation, and treatment. **Journal of Clinical Lipidology**, v. 2, n. 4, p. 248-266, 2008. ISSN 1933-2874.

LAITINEN K, Isolauri E, Kaipiainen L, Gylling H, Miettinen TA. Plant stanol ester spreads as components of a balanced diet for pregnant and breast-feeding women: evaluation of clinical safety. **Br J Nutr**. 2009;101(12):1797-804.

LAPINLEIMU, J. et al. Recognition of familial dyslipidemias in 5-year-old children using the lipid phenotypes of parents: The STRIP project. **Atherosclerosis**, v. 160, n. 2, p. 417-423, 2002. ISSN 0021-9150.

LEE S, Gershkovich P, Darlington JW, Wasan KM. Inhibition of cholesterol absorption: targeting the intestine. **Pharm Res**. 2012;29 (12):3235-50.

LIVESEY, G. Glycaemic responses and toleration. Sweeteners and sugar alternatives in food technology, p. 1-26, 2012.

LIVESEY, G.; TAYLOR, R. Fructose consumption and consequences for glycation, plasma triacylglycerol, and body weight: meta-analyses and meta-regression models of intervention studies-. **The American journal of clinical nutrition**, v. 88, n. 5, p. 1419-1437, 2008.

LOZANO, P., Henrikson, N. B., Morrison, C. C., Dunn, J., Nguyen, M., Blasi, P. R., & Whitlock, E. P. (2016). Lipid screening in childhood and adolescence for detection of multifactorial dyslipidemia: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. **Jama**, 316(6), 634-644.

LUDWIG, D. S.; PETERSON, K. E.; GORTMAKER, S. L. Relation between consumption of sugar-sweetened drinks and childhood obesity: a prospective, observational analysis. **The Lancet**, v. 357, n. 9255, p. 505-508, 2001.

MACHADO, R. M. et al. Omega-6 polyunsaturated fatty acids prevent atherosclerosis development in LDLr-KO mice, in spite of displaying a pro-inflammatory profile similar to trans fatty acids. **Atherosclerosis**, v. 224, n. 1, p. 66-74, Sep 2012.

MAGNUSSEN, C. G. et al. The association of pediatric low-and high-density lipoprotein cholesterol dyslipidemia classifications and change in dyslipidemia status with carotid intima-media thickness in adulthood: evidence from the Cardiovascular Risk in Young Finns Study, the Bogalusa Heart Study, and the CDAH (Childhood Determinants of Adult Health) Study. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 53, n. 10, p. 860-869, 2009. ISSN 0735-1097.

MALIK, V. S.; SCHULZE, M. B.; HU, F. B. Intake of sugar-sweetened beverages and weight gain: a systematic review-. **The American journal of clinical nutrition**, v. 84, n. 2, p. 274-288, 2006.

MANNARINO, M. R.; MINISTRINI, S.; PIRRO, M. Nutraceuticals for the treatment of hypercholesterolemia. **Eur J Intern Med**, v. 25, n. 7, p. 592-9, Sep 2014.

MARANGONI, F.; POLI, A. Phytosterols and cardiovascular health. **Pharmacological Research**, v. 61, n. 3, p. 193-199, 2010. ISSN 1043-6618.

MARTIN, C. A. et al. Trans fatty acid content of Brazilian biscuits. **Food chemistry**, v. 93, n. 3, p. 445-448, 2005. ISSN 0308-8146.

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 hypercholesterolaemia: a randomized, placebo-controlled crossover trial. **Int J Food Sci Nutr**. 2012;63(4):476-82.

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.

MCGILL, H. C., JR.; MCMAHAN, C. A. Determinants of atherosclerosis in the young. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. **Am J Cardiol**, v. 82, n. 10b, p. 30t-36t, Nov 26 1998.

MCGILL, H. C., JR.; MCMAHAN, C. A.; GIDDING, S. S. Preventing heart disease in the 21st century: implications of the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) study. **Circulation**, v. 117, n. 9, p. 1216-27, Mar 4 2008.

MIETUS-SNYDER, Michele et al. Effects of nutritional counseling on lipoprotein levels in a pediatric lipid clinic. *American Journal of Diseases of Children*, v. 147, n. 4, p. 378-381, 1993.

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.

MCPHERSON, Timothy B. et al. Phytostanol tablets reduce human LDL-cholesterol. **Journal of pharmacy and pharmacology**, v. 57, n. 7, p. 889-896, 2005.

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.

MYSLIWIEC, M. et al. Management of familial hypercholesterolemia in children and adolescents. Position paper of the Polish Lipid Expert Forum. **J Clin Lipidol**, v. 8, n. 2, p. 173-80, Mar-Apr 2014;114(2):244-9.

NEUTZLING, M. B. et al. Overweight and obesity in Brazilian adolescents. **International Journal of obesity**, v. 24, n. 7, p. 869, 2000.

NGUYEN TM, Sawyer JK, Kelley KL, Davis MA, Rudel LL. Cholesterol esterification by ACAT2 is essential for efficient intestinal cholesterol absorption: evidence from thoracic lymph duct cannulation. **J Lipid Res.** 2012;53 (1):95-104.

NIELSEN TRH, Lausten-Thomsen U, Fonvig CE, Bojsoe C, Pedersen L, Bratholm PS, Hansen T, Pedersen O, Holm J. Dyslipidemia and reference values for fasting plasma lipid concentrations in Danish/North-European White children and adolescents. **Bmc Pediatr.** 2017; 17: 116. Published online 2017 Apr 28.

NOAKES, M. et al. An increase in dietary carotenoids when consuming plant sterols or stanols is effective in maintaining plasma carotenoid concentrations. **The American journal of clinical nutrition**, v. 75, n. 1, p. 79-86, 2002.

NOBRE, L. N.; LAMOUNIER, J. A.; DO CC FRANCESCHINI, S. Sociodemographic, anthropometric and dietary determinants of dyslipidemia in preschoolers. **Jornal de pediatria**, v. 89, n. 5, p. 462-469, 2013.

NOGUEIRA-DE-ALMEIDA, Carlos Alberto et al. Consenso da Associação Brasileira de Nutrologia sobre manejo da dislipidemia secundária à obesidade infanto-juvenil. **International Journal of Nutrology**, v. 10, n. 4, p. 161-178, 2017.

NUOTIO, J. et al. Prediction of Adult Dyslipidemia Using Genetic and Childhood Clinical Risk Factors: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. **Circ Cardiovasc Genet**, v. 10, n. 3, Jun 2017.

OLIVARES B, J. A. et al. Leche enriquecida con esterolees vegetales como estrategia para conseguir una disminuci3n de la trigliceridemia en la infancia: ensayo cl3nico doble ciego, aleatorizado y controlado. **Nutrici3n Hospitalaria**, v. 32, n. 3, p. 1056-1060, 2015.

PIEPOLI, M. F. 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**, v. 37, n. 29, p. 2315-2381, Aug 1 2016.

RAAL, F. J. et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **The Lancet**, v. 375, n. 9719, p. 998-1006, 2010.

RADAELLI, G. et al. Statin Treatments And Dosages In Children With Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analysis. **Arq Bras Cardiol**, v. 111, n. 6, p. 810-21, Dec 2018.

RAITAKARI, O. T. et al. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. **Jama**, v. 290, n. 17, p. 2277-2283, 2003.

RAS, R. T.; GELEIJNSE, J. M.; Trautwein, E. A. LDL-cholesterol-lowering effect of plant sterols and stanols across different dose ranges: a meta-analysis of randomised controlled studies. **British Journal of Nutrition**, v. 112, n. 2, p. 214-219, 2014.

RAUBER, F.; HOFFMAN, D. J.; VITOLO, M. R. Diet quality from pre-school to school age in Brazilian children: a 4-year follow-up in a randomised control study. **British Journal of Nutrition**, v. 111, n. 3, p. 499-505, 2014.

RIBAS A S e Silva L C S L Los índices antropométricos; predictores de la dislipidemia en niños y adolescentes del norte de Brasil. **Nutr. Hosp.** vol.27 n.4 Madrid Jul./Aug. 2012.

ROBERFROID, M. Functional food concept and its application to prebiotics. **Digestive and Liver Disease**. v. 34, Suppl. 2, p. 105-10, 2002.

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.

ROCHA, M. et al. A review on the role of phytosterols: new insights into cardiovascular risk. **Current pharmaceutical design**, v. 17, n. 36, p. 4061-4075, 2011. ISSN 1381-6128.

ROMALDINI, C. C. et al. Fatores de risco para aterosclerose em crianças e adolescentes com história familiar de doença arterial coronariana prematura. **J Pediatr**, v. 80, n. 2, p. 135-40, 2004.

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.

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.

SANTOS RD, Gagliardi AC, Xavier HT, Magnoni CD, Cassani R, Lottenberg AM, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. [First guidelines on fat consumption and cardiovascular health]. **Arq Bras Cardiol**. 2013;100(1 Suppl 3):1-40.

SANTOS, R.D. et al . I Diretriz sobre o consumo de gorduras e saúde cardiovascular. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo , v. 100, n. 1, supl. 3, p. 1-40, Jan. 2013.

SCHOLLE, J. M. et al. The effect of adding plant sterols or stanols to statin therapy in hypercholesterolemic patients: systematic review and meta-analysis. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 28, n. 5, p. 517-524, 2009. ISSN 0731-5724.

SHANG, X. et al. Dietary pattern and its association with the prevalence of obesity and related cardiometabolic risk factors among Chinese children. **PloS one**, v. 7, n. 8, p. e43183, 2012. ISSN 1932-6203.

SHIRASAWA, T. et al. LDL-cholesterol and body mass index among Japanese schoolchildren: a population-based cross-sectional study. **Lipids in health and disease**, v. 12, n. 1, p. 77, 2013. ISSN 1476-511X.

SILBERNAGEL G, Genser B, Nestel P, März W. Plant sterols and atherosclerosis. **Curr Opin Lipidol**. 2013;24(1):12-7.

SIQUEIRA, A. D. S. E.; SIQUEIRA-FILHO, A. G. D.; LAND, M. G. P. Analysis of the Economic Impact of Cardiovascular Diseases in the Last Five Years in Brazil. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 109, n. 1, p. 39-46, 2017.

SIRI-TARINO, P. W. et al. Saturated fats versus polyunsaturated fats versus carbohydrates for cardiovascular disease prevention and treatment. **Annual review of nutrition**, v. 35, p. 517-543, 2015. ISSN 0199-9885.

SPOSITO, A. C. et al. IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose: Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 88, p. 2-19, 2007.

STONE NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Smith SC Jr, et al; 2013 ACC/AHA Cholesterol Guideline Panel. Treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: synopsis of the 2013 ACC/AHA cholesterol guideline. **Ann Intern Med**. 2014;160(5):339-43.

TOMELERI, C. M. et al. Prevalence of dyslipidemia in adolescents: comparison between definitions. **Rev Port Cardiol**, v. 34, n. 2, p. 103-9, Feb 2015. ISSN 0870-2551. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.repc.2014.08.020> >.

TRAUTWEIN, Elke et al. LDL-Cholesterol Lowering of Plant Sterols and Stanols—Which Factors Influence Their Efficacy?. **Nutrients**, v. 10, n. 9, p. 1262, 2018.

TUOMILEHTO J, Tikkanen MJ, Högström 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.

WALD, D. S.; BESTWICK, J. P.; WALD, N. J. Child-parent screening for familial hypercholesterolaemia: screening strategy based on a meta-analysis. **Bmj**, v. 335, n. 7620, p. 599, 2007. ISSN 0959-8138.

WANG, Q. et al. Impact of nonoptimal intakes of saturated, polyunsaturated, and trans fat on global burdens of coronary heart disease. **Journal of the American Heart Association**, v. 5, n. 1, p. e002891, 2016. ISSN 2047-9980.

WESTER, Ingmar. Cholesterol-lowering effect of plant sterols. *European Journal of Lipid Science and Technology*, v. 102, n. 1, p. 37-44, 2000.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Guideline: sugars intake for adults and children**. World Health Organization, 2015.

WILLIAMS, C. M.; SALTER, A. Saturated fatty acids and coronary heart disease risk: the debate goes on. **Current opinion in clinical nutrition and metabolic care**, v. 19, n. 2, p. 97-102, 2016. ISSN 1363-1950.

WOODGATE, Derek; CHAN, Christina HM; CONQUER, Julie A. Cholesterol-lowering ability of a phytosterol softgel supplement in adults with mild to moderate hypercholesterolemia. **Lipids**, v. 41, n. 2, p. 127-132, 2006.

XAVIER, Hermes T. et al. V Diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 101, n. 4, p. 1-20, 2013.

YÁÑEZ, B Salesa et al. Dislipidemias en escolares chilenos: prevalencia y factores asociados. *Nutrición Hospitalaria*, v. 31, n. 5, p. 2079-2087, 2015.

YUSUF, Salim et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The lancet*, v. 364, n. 9438, p. 937-952, 2004.

YUSUF, Salim et al. Cardiovascular risk and events in 17 low-, middle-, and high-income countries. **New Englan Journal of Medicine**, v. 371, n. 9, p. 818-827, 2014.

ZIESKE, Arthur W.; MALCOM, Gray T.; STRONG, Jack P. Natural history and risk factors of atherosclerosis in children and youth: the PDAY study. **Pediatric pathology & molecular medicine**, v. 21, n. 2, p. 213-237, 2002.



APENDICE - Termo de consentimento livre e esclarecido

UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO DIVISÃO DE NUTRIÇÃO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

PROJETO: Investigação do efeito do suplemento dietético à base de fitoesterol sobre as concentrações do LDL-colesterol em pacientes pediátricos dislipidêmicos: estudo cruzado duplo cego

Com a finalidade de assegurar uma infância saudável e evitar futuras doenças cardiovasculares, há a necessidade de adotar programas preventivos de saúde. Atualmente, os fitosteróis (compostos vegetais) são considerados a melhor opção de suplemento dietético para diminuição do LDL-c em crianças e adolescentes com hipercolesterolemia que ainda não podem receber tratamento medicamentoso. Deste modo desenvolveu-se o projeto de pesquisa **“Investigação do efeito do suplemento dietético à base de fitoesterol sobre as concentrações do LDL-colesterol em pacientes pediátricos dislipidêmicos: estudo cruzado duplo cego”** que tem como objetivo avaliar o efeito da suplementação do fitosterol dietético associado à dieta restrita em gordura saturada e colesterol sobre os níveis do colesterol em crianças e adolescentes que apresentem alterações no perfil lipídico no sangue (elevadas concentrações de colesterol e frações e triglicerídeos) atendidos no ambulatório de dislipidemia infantil do Hospital Universitário Pedro Ernesto.

Serão coletados dos interessados em participar da pesquisa dados clínicos, socioeconômicos e alimentares a serem obtidos através de um questionário. Para a avaliação do estado nutricional, o indivíduo será pesado e medida a sua estatura, bem como a sua circunferência da cintura e, suas pregas cutâneas. Para a avaliação do efeito da suplementação do fitoesterol em forma de cápsulas, o pesquisador irá ofertar de forma aleatória aos participantes 2 cápsulas que fornecerão 1,5 g/dia de fitosterol e uma quantidade equivalente de um mix de óleos vegetais sem fitosterol em um pote opaco por um período de 8 semanas. Com o objetivo de garantir a transparência aos resultados, nem o pesquisador, nem o paciente saberá qual tipo de tratamento estará recebendo durante a realização do estudo. Para a obtenção dos teores de colesterol, frações e triglicerídeo será realizado o exame de sangue por profissionais treinados, após o jejum de 12

horas. O exame ocorrerá na primeira consulta e a cada mês de intervenção. Os dados coletados serão avaliados de forma global e utilizados único e exclusivamente para fins do objeto do trabalho, sendo resguardado o sigilo, o direito às informações a qualquer momento, bem como de retirar-se da pesquisa, sem haver qualquer forma de represália.

**SIMONE AUGUSTA RIBAS
TAVARES**

Co- Orientador CPF 04747675744

ANA KAROLINA NARQUES MORIEL

Pesquisador CPF12658978758

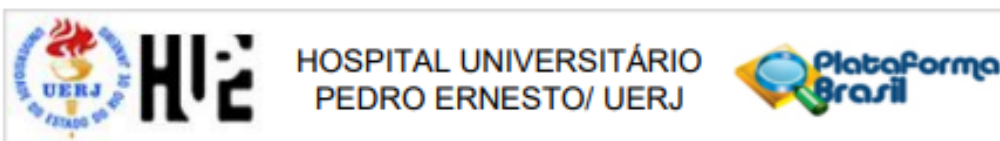
Endereço: Divisão de Nutrição- HUPE/UERJ

Declaro que li as informações acima, sobre a pesquisa, que me sinto perfeitamente esclarecido sobre o conteúdo da mesma, assim como seu risco e benefícios. Declaro ainda que, por minha livre vontade, autorizo o(a) menor _____ a participar da presente pesquisa.

Rio de Janeiro, ____/____/____

Assinatura do responsável

ANEXO – Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Investigação do efeito terapêutico do suplemento dietético à base de fitosterol sobre as concentrações do LDL-colesterol em pacientes pediátricos dislipidêmicos: estudo cruzado duplo cego

Pesquisador: SIMONE AUGUSTA RIBAS

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 32971314.7.0000.5259

Instituição Proponente: Hospital Universitário Pedro Ernesto/UERJ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.675.453

Apresentação do Projeto:

Emenda para aprovação de documentação e alteração de informações relativas ao protocolo.

Objetivo da Pesquisa:

Emenda para aprovação de documentação e alteração de informações relativas ao protocolo.

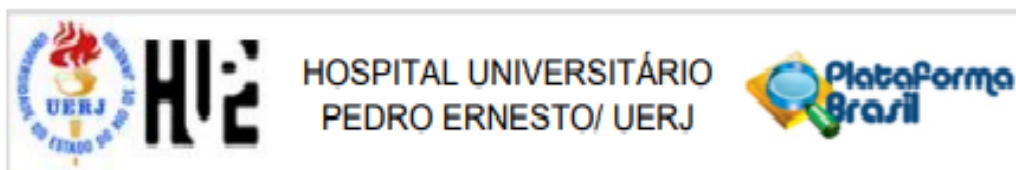
Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Emenda para aprovação de documentação e alteração de informações relativas ao protocolo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Justificativa da Emenda: Informo que o presente projeto é um braço do projeto aprovado em 2014. No projeto anterior, o fitosterol foi ofertado ao participante na forma de composto lácteo enriquecido. Tivemos resultados positivos, que confirmaram o efeito hipolipemiante, pois foi observado uma redução 9,7% sobre as concentrações LDL-colesterol dos participantes pediátricos. No presente trabalho, a autora só modificou a forma que o fitosterol será fornecido aos participantes, que será na forma de cápsula. A pesquisadora deseja observar se o efeito hipolipemiante do fitosterol será maior ou igual sobre o perfil lipídico em comparação ao alimento enriquecido com este nutracêutico.

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo
Bairro: Vila Isabel **CEP:** 20.551-030
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2868-8253 **Fax:** (21)2264-0853 **E-mail:** cep-hupe@uerj.br



Continuação do Parecer: 1.675.453

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os documentos enviados a este Comitê estão dentro das boas práticas em pesquisa e apresentando todas as informações necessárias para apreciação ética.

Recomendações:

De acordo com a Resolução 446/12 do Conselho Nacional de Saúde/CNS, o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), que deverá seguir os seguintes itens:

- Os campos de assinatura devem seguir o seguinte padrão:

_____/_____/____

Nome do Participante(representante) Assinatura do Participante(representante) Data

_____/_____/____

Assinatura do Pesquisador

_____/_____/____

Nome do Pesquisador Assinatura do Pesquisador Data

Acrescentar o seguinte parágrafo no TCLE:

Contado do Comitê de Ética em Pesquisa - Caso seja necessário você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do HUPE para esclarecimentos ou informações quanto a validade da pesquisa: Av. 28 de setembro, 77 térreo Vila Isabel – CEP 20551-030 - Tel: 21-2868.8253 – Email: cep-

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A emenda apresenta todas as informações necessárias para avaliação ética. Diante do exposto e à luz da Resolução CNS nº466/2012, a Emenda pode ser enquadrada na categoria – APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente, o CEP recomenda ao Pesquisador: Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e no termo de consentimento livre e esclarecido, para análise das mudanças; Informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa; O Comitê de Ética solicita a V. Sª, que encaminhe relatórios parciais de andamento a cada 06 (seis) Meses da pesquisa e ao término, encaminhe a esta comissão um sumário dos resultados do projeto; Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.



Continuação do Parecer: 1.675.453

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_764891 E1.pdf	05/08/2016 15:27:24		Aceito
Folha de Rosto	folharosto.pdf	05/08/2016 14:20:23	SIMONE AUGUSTA RIBAS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Assentimento.pdf	05/08/2016 14:19:44	SIMONE AUGUSTA RIBAS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetoFITosterol.pdf	05/08/2016 14:18:33	SIMONE AUGUSTA RIBAS	Aceito
Outros	cartaanuencia.pdf	04/08/2016 11:18:55	SIMONE AUGUSTA RIBAS	Aceito
Outros	Protocolo de atendimento nutricional dislipidemia.docx	03/06/2014 16:25:35		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 12 de Agosto de 2016

Assinado por:
DENIZAR VIANNA ARAÚJO
 (Coordenador)

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo
 Bairro: Vila Isabel CEP: 20.551-030
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)2868-8253 Fax: (21)2264-0853 E-mail: cep-hupe@uerj.br