ESTERÓIS VEGETAIS NA ALIMENTAÇÃO

Os esteróis vegetais encontram-se naturalmente em pequenas quantidades nos alimentos, como os óleos vegetais e frutos oleaginosos (amêndoas, nozes, etc.), cereais integrais, frutos e vegetais. Ajudam a reduzir os níveis de colesterol do organismo, pois bloqueiam parcialmente a sua absorção pelo intestino.

OS ESTERÓIS

Os esteróis vegetais, também chamados de fitoesteróis, são substâncias orgânicas encontradas abundantemente na natureza, usualmente em frações não saponificáveis de gorduras de animais e plantas. Todos possuem o esqueleto básico peridrociclopentanofenantreno.

Os esteróis mais comuns, tais como o colesterol (encontrado em praticamente todos os organismos eucariotes), β-sitosterol e estigmasterol (encontrados em óleos vegetais) e ergosterol (encontrado em leveduras e outras fontes microbiológicas), diferem entre si principalmente quanto à natureza da cadeia lateral ligada ao C-17.

Os esteróides, assim como os esteróis, são substâncias orgânicas que também possuem um núcelo peridrociclopentanofenantreno. Eles diferem dos esteróis por possuírem um menor oiu nenhuma cadeia lateral na posição C-17, e por possuírem um ou mais grupos carbonílicos ligados aos anéis do esqueleto esteroidal. São compostos de grande importância médica e usados na terapêutica antiinflamatória e anticoncepcional, entre outras.

A maioria dos processos industriais de produção de esteróides utiliza matérias-primas obtidas de fontes naturais. A síntese total de esteróides também é possível, apesar de não ser economicamente viável.

Recentemente, tem havido um grande interesse pela procura de métodos alternativos para obtenção de esteróides. Devido a sua grande abundância natural, os esteróis tem sido apontados como candidatos potenciais como precursores para síntese. O β-sitosterol, que pode ser isolado da fração insaponificável de óleos vegetais, é uma matéria-prima alternativa na produção desses intermediários.

Os esteróis vegetais são consumidos em alimentos à base de plantas. Por serem processados pelo trato digestivo, se inserem no lúmen intestinal, uma área de alta absorção de nutrientes, e interagem com enzimas e produtos químicos digestivos. Os esteróis vegetais são transportados para o fígado, onde são processados na bile e ajudam no processo digestivo.

Os esteróis são insolúveis em água e apresentam baixa solubilidade nos óleos. As principais fontes de esteróis vegetais são: semente de girassol, semente de gergelim, óleos vegetais e margarina. Esses fitoesteróis praticamente não são absorvidos pelo intestino e como a sua estrutura é semelhante à do colesterol, acoplam nas micelas intestinais, formando cristais mistos, não absorvidos.

ESTERÓIS VEGETAIS E O METABOLISMO LIPÍDICO

Os fitoesteróis estão normalmente presentes na alimentação humana, ocorrendo em maior concentração nos óleos vegetais. A concentração sérica dos fitoesteróis é inferior em 0,5 % a do colesterol.

A baixa concentração de fitoesteróis nos alimentos não possibilita a obtenção da dose considerada efetiva na redução da colesterolemia (~2g/dia). Os estudos científicos disponíveis têm demonstrado que a ingestão de 2g de fitoesteróis por dia permite um decréscimo de colesterol total de 5% a 10% e de colesterol LDL de 10% a 15%, sem alteração dos níveis de triacilgliceróis e HDL. Um valor de ingestão acrescido não se traduz em uma maior redução daqueles lipídios.

Ainda não foi demonstrado que a utilização de esteróis/estanóis se associe à diminuição da morbilidade e mortalidade cardiovascular e mortalidade por todas as causas.

O mecanismo de ação envolve uma diminuição da absorção intestinal de colesterol exógeno de origem alimentar e endógeno de origem biliar, por competição nas micelas, e consequente aumento da eliminação fecal.

A sua ação hipocolesterolemiante é aditiva à terapêutica farmacológica com estatinas, mas não a deve substituir.

Os resultados das pesquisas indicam um efeito hipocolesterolemiante mais marcante nos indivíduos com níveis basais de colesterolemia mais elevados.

Os alimentos fortificados com esteróis parecem acarretar uma diminuição das concentrações plasmáticas de carotenóides que, contudo, podem e devem ser corrigidas pelo aumento do aporte alimentar destes.

Não está demonstrado haver risco da ingestão de alimentos fortificados com esteróis nas quantidades habitualmente recomendadas.

Alguns estudos apontam para uma maior redução nas LDL quando os seus veículos alimentares (os produtos lácteos com baixo teor em gordura, nomeadamente o iogurte líquido) são ingeridos simultaneamente com alimentos, ou seja, no contexto de uma refeição.

Em indivíduos com níveis de LDL elevado, a ingestão de alimentos com fitoesteróis pode ser um complemento à adoção de um padrão alimentar saudável, mas não a substitui.

PROPRIEDADES HIPOLIPIDEMIANTES DOS ESTERÓIS VEGETAIS

A ingestão diária de 1g a 3g de esteróis vegetais pode diminuir os valores de colesterol LDL entre 10% a 15%. Esta redução deve-se a uma diminuição da absorção de colesterol, quer da dieta, quer biliar, e é acompanhada geralmente de um aumento da síntese endógena. Ingestões de esteróis vegetais em doses superiores a 3g não mostram efeitos adicionais.

Aparentemente não existe vantagens em ingerir esteróis vegetais várias vezes ao dia, pois os esteróis vegetais parecem permanecer algum tempo no intestino, assim é suficiente e também mais conveniente, uma ingestão diária única. No entanto, a hora do dia é importante, devendo ser ingerido em uma refeição principal. O efeito na diminuição do colesterol é visível ao final da terceira semana e requer, para isso, um consumo regular, pois a cessação da suplementação com esteróis vegetais pode levar a um aumento dos valores de colesterol LDL.

Estudos verificaram que os níveis de colesterol total e LDL não diminuíram nos indivíduos que apenas tomaram uma dose diária (1,7g/dia) de esteróis vegetais no café da manhã, independentemente das quantidades de colesterol presentes nessa refeição. Assim, surgiu a hipótese de existir um ritmo circadiano de absorção de colesterol.

Deste modo, o horário de ingestão dos esteróis vegetais não é indiferente ao ritmo circadiano da síntese de colesterol. Por volta das 6 horas da manhã a síntese endógena de colesterol atinge o pico máximo e vai diminuindo ao longo do dia. A produção de ácidos biliares também tem um ritmo diurno que é o oposto ao da produção de colesterol. Uma vez que a síntese e a absorção de colesterol estão inversamente relacionadas, as pesquisas sugerem a hipótese da

absorção de colesterol ser menor de manhã e aumentar durante o dia, ou seja, apresentar um ritmo circadiano contrário ao da produção de colesterol. Esta hipótese explica o fato de uma única dose de esteróis vegetais não apresentar efeitos na diminuição do colesterol total e LDL quando tomada no café da manhã.

Inicialmente, por questões técnicas e pela facilidade, os esteróis vegetais eram adicionados a produtos alimentícios com elevado teor de gordura; no entanto, por uma questão de bom senso e com a ajuda das tecnologias atuais, foi possível adicionar os esteróis vegetais a produtos alimentícios com teores de gordura menores, como o leite, os iogurtes, o pão e os cereais.

A eficácia dos esteróis vegetais na redução de níveis de colesterol total e LDL não é a mesma para os diferentes alimentos fortificados. Os esteróis vegetais incorporados em maionese, molhos para saladas, leite e iogurtes provocaram diminuições nos níveis de colesterol LDL superiores aos registrados em outros produtos alimentícios, como sumo de laranja, pão e cereais. Apesar do leite e dos iogurtes apresentarem teores de gordura inferiores aos da maionese, mostraram ser igualmente eficazes.

Estudos compararam as propriedades hipocolesterolemiantes dos esteróis vegetais quando adicionados a diferentes alimentos: o leite, o iogurte, o pão e os cereais. Verificou-se que apesar da dose de esteróis vegetais ingerida por dia ser igual (1,6g) as diminuições registradas eram diferentes. Com leite enriquecido com esteróis vegetais conseguiam-se reduções na ordem dos 8,7% a 15,9%, com o iogurte entre 5,6% e 8,6%, enquanto com pão apenas 6,5% e com os cereais 5,4%.

Não existem muitos estudos que analisem a eficácia dos esteróis vegetais em alimentos com níveis de gordura mais baixos, como o pão, os cereais, o leite e os iogurtes, no entanto, os que existem mostraram uma diminuição dos níveis plasmáticos de colesterol entre 6% a 14%. As diminuições encontradas podem não ser iguais às registradas com outros alimentos, mas uma vez que são bastante consumidos, podem ser úteis como possíveis veículos da suplementação de esteróis vegetais para obtenção de níveis de colesterol mais baixos.

Pesquisas testaram os efeitos hipocolesterolemiantes dos esteróis vegetais em cápsulas (1,3g/dia). Os resultados foram promissores, pois provocaram diminuições nas concentrações de colesterol e, além disso, apresentaram uma vantagem em relação aos alimentos enriquecidos, uma vez que permitem fornecer a dose recomendada destes compostos sem que essa esteja associada a um valor energético adicional.

OS ESTERÓIS VEGETAIS E O COLESTEROL

É sabido, há quase 50 anos, que os esteróis vegetais baixam os níveis de colesterol no sangue, por inibirem parcialmente a absorção intestinal de colesterol. Hoje em dia, estes compostos estão disponíveis em uma variada gama de produtos alimentícios para os consumidores que desejam diminuir os seus níveis de colesterol sanguíneo.

Os esteróis vegetais apresentam uma estrutura muito semelhante à do colesterol. Os esteróis podem ser encontrados naturalmente e em pequenas quantidades em muitas frutas, legumes, frutos secos, sementes, leguminosas, óleos vegetais, entre outros, sendo um constituinte essencial das membranas celulares. Por sua vez, os estanóis podem ser encontrados em quantidades menores ainda, em muitas das mesmas fontes, contudo, são passíveis de ser obtidos, para utilização comercial, a partir da hidrogenação dos esteróis vegetais. As pessoas que seguem uma alimentação tipicamente ocidental consomem diariamente cerca de 20mg a 50mg de esteróis, e de 150mg a 400mg de estanóis. Com estes níveis tão baixos, não são verificados efeitos significativos, do ponto de vista clínico, sobre a absorção de colesterol.

A relação existente entre os níveis elevados de colesterol sanguíneo, em particular do colesterol LDL (lipoproteína de baixa densidade), e o aumento do risco de doenças cardiovasculares está bem demonstrada. É possível reduzir os valores de colesterol, assim como o risco cardiovascular, através de uma dieta saudável e equilibrada (com pouca gordura saturada e colesterol, com níveis otimizados de ácidos graxos poliinsaturados, ômega 3 e ômega 6, rica em frutas e vegetais) e mantendo-se fisicamente ativo.

Numerosos ensaios clínicos demonstram que os esteróis vegetais reduzem o colesterol total e o LDL ao inibirem parcialmente a sua absorção. Demonstram ainda que o seu efeito é comparável ao conseguido através de outras estratégias, como a alimentação pobre em gorduras e/ou utilização de fármacos que reduzem o colesterol, como as estatinas.

Estudos revelam que o consumo de 1g a 3g de esteróis vegetais por dia é capaz de reduzir o colesterol sanguíneo, contudo não foram conseguidas reduções adicionais com consumos superiores a 3g. O consumo diário de 2g destes compostos resulta normalmente em uma redução do colesterol LDL em 10% do seu valor. Quando combinado este consumo com uma dieta saudável, pobre em gordura saturada, pode atingir-se uma redução na ordem dos 15%. Com base em dados epidemiológicos, é estimada que uma redução de cerca de 10% no colesterol LDL pode resultar em uma diminuição de 20% no risco de doença coronária.

Interação dos esteróis vegetais com o colesterol

Ao nível do estômago as enzimas digestivas começam a decompor as gorduras que posteriormente seguem para o intestino delgado. Uma vez no duodeno, as gorduras são emulsionadas com a ajuda da bílis e dos sucos pancreáticos. Esses produtos emulsionados formam agregados de pequenas moléculas conhecidas como micelas, estas são pequenas o suficiente para passar por difusão através das microvilosidades intestinais e permitirem, assim, a absorção de lipídios através da superfície das células intestinais.

O transporte de colesterol para o interior do enterócito não está completamente esclarecido, contudo, existem duas hipóteses sobre o mecanismo em questão. A primeira é de que essa passagem é feita por difusão passiva, um processo baseado no gradiente de concentração, sem gasto de energia. A segunda hipótese, por sua vez, defende que o colesterol é absorvido através de um processo mediado por proteínas. O receptor Niemann-Pick C-1 like-1 (NPC1L1) transporta o colesterol para dentro dos enterócitos.

A absorção de colesterol parece ser regulada por uma classe de proteínas de membrana denominadas Adenosina trifosfato-binding cassette (ATP-binding cassette - ABCG5, ABCG8 e ABC1) que são transportadores que se localizam na bordadura dos enterócitos e que regulam o *uptake* de colesterol, secretando-o dos enterócitos, de novo para o lúmen intestinal.

Uma vez nos enterócitos o colesterol tem que ser esterificado pela acetilcoenzima A (ACAT) antes de ser incorporado nos quilomicra, que são depois libertados na membrana basolateral, por exocitose, e deixam o intestino através dos vasos linfáticos, sendo drenados no ducto torácico, em direção ao fígado.

Os ácidos biliares utilizados na digestão dos lipídios são reabsorvidos no íleo e são também depois levados para o fígado através da circulação portal, onde são reutilizados na produção da bílis.

A digestão de esteróis vegetais inicia-se na boca, onde os alimentos que os contém começam a ser degradados em moléculas de gordura menores, para poderem ser emulsionadas. À semelhança do que acontece com o colesterol e a emulsificação das gorduras aumenta a área de contato para as enzimas digestivas atuarem.

O transporte dos esteróis vegetais nas micelas acredita-se ser feito ou por difusão ou pelos mesmos transportadores do colesterol (NPC1L1, ABC1, ABCG5 e ABCG8).

Uma vez no interior do enterócitos os esteróis vegetais têm que ser esterificados pela ACAT, tal como o colesterol, antes de serem incorporados nos quilomicra e subsequentemente lançados na corrente sanguínea. Contudo os esteróis vegetais apresentam baixa afinidade para a ACAT e logo são fracamente esterifizados. Este fato pode explicar a diminuída absorção de esteróis vegetais e a sua baixa concentração sanguínea.

Desde o início dos anos 50 que se tem estudado os esteróis vegetais como potenciais inibidores da absorção de colesterol. Contudo, somente em 1995 foram adicionados a alimentos pela primeira vez na Finlândia.

Os mecanismos pelos quais os esteróis vegetais interferem com a absorção de colesterol não estão ainda completamente esclarecidos, contudo são reconhecidos três aspectos possíveis para esse efeito. Efeitos a nível físico-químico, efeitos no local de absorção e efeitos a nível do "tráfego" intracelular de esteróis.

Com relação aos efeitos a nível físico-químico, os esteróis vegetais, pelo fato de serem mais hidrofóbicos que o

colesterol, tem maior afinidade para as micelas. Assim sendo, podem substituir o colesterol nestas partículas e ser absorvidos ao invés dele. Existe também a hipótese dos esteróis vegetais e o colesterol formarem, juntos, cristais fracamente absorvíveis, contudo esta co-cristalização parece ser pouco provável de acontecer *in vivo*.

Com relação aos efeitos no local de absorção, a enzima pancreática esterase do colesterol hidrolisa este composto transformando-o em colesterol livre, e somente na forma livre é que o colesterol pode ser absorvido pelos enterócitos. Devido à sua semelhança estrutural com o colesterol, os esteróis vegetais parecem atuar como substrato para essa enzima, diminuindo a sua atividade e a sua ação sobre o colesterol.

Com relação aos efeitos a nível do tráfego intracelular de colesterol, o *up-take* de colesterol é regulado por transportadores presentes na bordadura em escova da membrana intestinal (ABCG5 e ABCG8). Estes transportadores usam ATP como fonte de energia para excretar os esteróis de novo para o lúmen intestinal e, devido a semelhanças estruturais, os esteróis vegetais competem com o colesterol por estes transportadores. Outra possível forma de ação é o fato de os esteróis vegetais parecerem suprimir a atividade da ACAT e, consequentemente, reduzirem o *up-take* de colesterol. Limitando a esterificação e a incorporação do colesterol em quilomicra, diminuem a sua absorção e a sua concentração plasmática.

EFEITOS DA UTILIZAÇÃO DE ESTERÓIS VEGETAIS

Assim como o colesterol, as vitaminas lipossolúveis também são transportados por lipoproteínas, assim sendo, as concentrações destes compostos podem diminuir após a suplementação com esteróis vegetais.

Geralmente, a suplementação com esteróis vegetais provoca diminuições da concentração de carotenóides e tocoferol, ao passo que as concentrações de vitamina D, K e de retinol não mostram alterações.

Para que estes efeitos sejam minimizados deve-se aumentar a ingestão diária de frutas e hortícolas. Um estudo com 46 indivíduos hipercolesterolêmicos, que foram aconselhados de acordo com as recomendações da *American Heart Association*, a ingerir diariamente 5 ou mais porções de frutas e hortícolas, sendo que uma ou mais dessas porções deveria ser de alimentos ricos em carotenóides (cenoura, batata doce, abóbora, tomate, damasco, espinafres ou brócoles), demonstrou que o colesterol total diminuiu cerca de 6,1% a 7,3%, e o LDL cerca de 6,4% a 9,6%. Não foram registradas alterações no HDL nem nos TG. Os carotenóides, luteína, α-caroteno e β-caroteno aumentaram 11%, 29% e 13%, respectivamente.

Apesar das concentrações de β-caroteno terem aumentado, eram cerca de 9% mais baixas que as do grupo controle.

Praticando uma dieta com um conteúdo em gordura inferior a 30% do valor energético total, e suplementando-a com esteróis vegetais, consegue-se diminuir as concentrações plasmáticas de colesterol sem que as das vitaminas lipossolúveis sejam muito afetadas. Os níveis de β-caroteno diminuem sem significado estatístico, permanecendo dentro dos níveis recomendados, além disso não foi verificado diferenças nas vitaminas A e E.

As recomendações do NCEP-ATP III permitem alcançar reduções dos níveis de colesterol LDL, na ordem dos 3% a 10%, mas em alguns indivíduos esta diminuição não é suficiente para alcançar os valores desejáveis. Estudos verificaram uma diminuição de 20,7% e 43%, dependendo se a dose de esteróis vegetais era de 1,1g/dia ou 2,2g/dia, respectivamente. Quando aliavam esteróis vegetais a uma dieta segundo as recomendações do NCEP-ATP III. Além destas, verificaram que a concentração de todos os carotenóides diminuiu; apenas o licopeno ficou ligeiramente abaixo dos valores recomendados.

Assim sendo, no sentido de evitar as diminuições nas concentrações plasmáticas de carotenóides após a ingestão de esteróis vegetais aconselha-se o aumento da ingestão de alimentos ricos em carotenóides, pela eficácia demonstrada.

A sitosterolemia ou fitosterolemia é uma doença autossômica recessiva rara que se caracteriza por uma absorção excessiva de esteróis vegetais e também de colesterol. Por esse motivo, os indivíduos afetados por esta doença sofrem de hipercolesterolemia, e podem desenvolver xantomas e doença cardiovascular prematura.

Esta doença ocorre por mutação nos genes que codificam os membros da família da ATP-binding cassette, mais precisamente nos genes que codificam para os transportadores ABCG5 e ABCG8. Estes são responsáveis pela regulação da absorção intestinal de colesterol e esteróis vegetais e promovem a excreção biliar de esteróis. Logo, estas mutações levarão a uma acumulação de esteróis e, consequentemente, a um agravamento da aterosclerose.

Assim sendo, os indivíduos com sitosterolemia apresentam valores de esteróis vegetais cerca de 30 vezes superior aos valores normais. Enquanto os indivíduos normais absorvem cerca de 5% dos 200mg a 300mg diários de esteróis vegetais e excretam a maior parte através dos ácidos biliares, os indivíduos com sitosterolemia absorvem de 25% a 60% dessa quantidade e apenas excretam uma pequena percentagem através dos ácidos biliares.

Enquanto os indivíduos com hipercolesterolemia familiar desenvolvem xantomas na terceira década de vida, os indivíduos com sitosterolemia desenvolvem-nos na primeira e, ao contrário dos primeiros, respondem drasticamente a restrições alimentares e a resinas sequestradoras de ácidos biliares.

É importante estudar a relação entre a suplementação com esteróis vegetais e o efeito destes na função endotelial, pois os indivíduos com sitosterolemia apresentam aterosclerose precoce e risco de DCV aumentado.

Além disso, já foram encontrados esteróis vegetais nas lesões ateroscleróticas de indivíduos com absorção de colesterol aparentemente normal e alguns estudos epidemiológicos tem mostrado uma relação positiva entre esteróis vegetais e risco aumentado de doenças vascular, devido ao potencial aterogênico destes compostos, quando se encontram em concentrações elevadas.

Vários estudos tem sido desenvolvidos com a finalidade de esclarecer esta questão, contudo os resultados são ainda inconclusivos. A disfunção endotelial é um indicador precoce das alterações vasculares ateroscleróticas, precedendo a formação da placa de ateroma. Alguns estudos mostram uma relação positiva entre a concentração plasmática de esteróis vegetais e a ocorrência de DCV, por agravamento da função endotelial, apesar de verificarem uma diminuição dos níveis de colesterol total e LDL. Contudo, pelo menos um desses estudos, foi realizado em ratos e a quantidade de esteróis vegetais em g/kg de peso/dia, foi cerca de 100 vezes superior à recomendada para humanos.

Os estudos nesta área são ainda escassos, havendo a necessidade de mais pesquisas para melhorar esta importante questão.

SEGURANÇA DOS ESTERÓIS VEGETAIS

Apesar dos efeitos colaterais encontrados em alguns estudos, na maioria dos casos, para as dose recomendadas, os esteróis vegetais parecem ser bem tolerados. A FDA considerou os esteróis vegetais como seguros (*Generally Recognized as Safe*- GRAS) e autorizou a utilização da menção de saúde "esteróis vegetais podem reduzir o risco de DCV". A nível Europeu, o *Scientific Commitee on Foods of the European Union* concluiu que o uso das margarinas com esteróis vegetais é seguro em humanos.

O balanço risco vs. benefício parece ser favorável até ao momento, contudo a área carece de estudos que avaliem os efeitos adversos verificados a longo prazo, decorrentes do consumo crônico de esteróis vegetais (consumo por períodos superiores a cinco anos).

A nível Europeu, desde 2004, existe uma regulamentação relativa à rotulagem de alimentos e ingredientes alimentícios com adição de esteróis e estanóis vegetais. De acordo com essa regulamentação, os rótulos devem informar acerca da existência de esteróis vegetais no produto, e que este se destina exclusivamente a pessoas que pretendem diminuir os níveis de colesterol no sangue, e que não devem ser ingeridos esteróis vegetais em doses superiores a 3g por dia.

Além disso, os rótulos devem indicar a quantidade de esteróis vegetais em percentagem ou em g/100g ou 100ml do produto. Devem informar que os indivíduos que fazem medicação hipolipidemiante só devem ingerir o produto segundo vigilância médica, e que o mesmo não é aconselhado a grávidas, lactantes e a crianças com idade inferior a cinco anos. O rótulo destes produtos deve informar também acerca da possibilidade da redução dos níveis de β-caroteno quando do consumo dos mesmos, e aconselhar a ingestão de frutas e hortícolas.