



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS E
BIOLOGIA CELULAR**

SIMONE AUGUSTA RIBAS

**INVESTIGAÇÃO DO EFEITO TERAPÊUTICO DO PSYLLIUM
SOBRE A DISLIPIDEMIA INFANTO - JUVENIL**

**Belém/Pará
2011**



SIMONE AUGUSTA RIBAS

**INVESTIGAÇÃO DO EFEITO TERAPÊUTICO DO PSYLLIUM
SOBRE A DISLIPIDEMIA INFANTO - JUVENIL**

**Tese apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Neurociências e Biologia
Celular (Universidade Federal do Pará)
para obtenção do grau de Doutor.**

**Orientador: Prof. Dr. Marcelo de Oliveira Bahia
Co-orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Santana da Silva**

**Belém/Pará
2011**

Autorizo, exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese. Em caso de utilização é obrigatória a citação da fonte no texto, com a respectiva referência bibliográfica.

RIBAS, S.A. Investigação do efeito terapêutico do psyllium sobre a dislipidemia infanto-juvenil 2011. [Tese de Doutorado em Neurociências e Biologia Celular] – Universidade Federal do Pará / UFPA; Belém, 2011, 146p.

Assinatura:

Belém, 09 de janeiro de 2012.

INVESTIGAÇÃO DO EFEITO TERAPÊUTICO DO PSYLLIUM SOBRE A DISLIPIDEMIA INFANTO - JUVENIL

Tese elaborada sob orientação do Prof. Dr. Marcelo Bahia e co-orientação do Prof. Dr. Luiz Carlos Santana da Silva, pela aluna Simone Augusta Ribas do Programa de Pós Graduação em Neurociências e Biologia Celular.

Aprovado em:

BANCA EXAMINADORA

_____/_____/_____
Prof. Dr. José Ricardo Santos Vieira (Titular)
Universidade Federal do Pará – UFPA

_____/_____/_____
Prof. Dr. Marília de Souza Araújo (Titular)
Universidade Federal do Pará – UFPA

_____/_____/_____
Prof. Dr. Milena Coelho Fernandes Caldato (Titular)
Centro Universitário do Pará – CESUPA

_____/_____/_____
Prof. Dr. Xaene Maria F.D. Mendonça (Suplente)
Universidade Federal do Pará – UFPA

**BELÉM/ PARÁ
2011**

Primeiramente a Deus

*Por toda a força e determinação que me proporcionou
para a realização desta etapa na minha vida.*

A minha filha Letícia Ribas Pinto

*Pelas inúmeras noites e finais de semana que deixei de
lhe dar atenção para a conclusão desta tese.*

Ao meu marido Alexandre e Mota Pinto,

pelo companheirismo, amor, carinho

e pela sua infinita paciência comigo.

Ao meu co- orientador Luiz Carlos Santana da Silva

*Pela confiança e apoio para a concretização deste
projeto.*

E ao orientador Marcelo Bahia por torná-lo possível.

AGRADECIMENTOS

Às nutricionistas ELAINE DE OLIVEIRA PINTO, RENATA DOURADO, ISABELA E CRISTIELLI SOARES pela ajuda imprescindível na coleta de dados, e, sobretudo pela amizade.

À chefia do Laboratório Central do HUPE, dos Ambulatórios de Pediatria e do Núcleo de Estudos de Adolescentes pela ajuda para a realização deste trabalho.

Às minha chefia DENISE DUTRA WEINER pela compreensão nas vezes que tive que me ausentar do trabalho para a realização deste projeto.

Ao Laboratório farmacêutico Almeida PRADO que patrocinou a compra da fibra psyllium.

RESUMO

Psyllium é uma fonte rica de fibra solúvel mucilagínosa e é considerado um suplemento dietético útil no tratamento de pacientes com hipercolesterolemia. O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia e a segurança da suplementação do psyllium na redução do perfil lipídico em crianças e adolescentes brasileiros dislipidêmicos. Cinquenta e cinco sujeitos (6-19 anos) com hipercolesterolemia moderada foram avaliados em um estudo clínico, paralelo, duplo cego, controlado e randomizado, conduzido em 2 períodos. Inicialmente, todos participantes recrutados passaram por um estágio de adaptação à dieta restrita em gordura saturada (<7%) e colesterol (<200 mg/dia) que durou 6 semanas antes do tratamento. Após este período, os participantes elegíveis foram alocados aleatoriamente para 2 grupos (controle n=25 e psyllium n=30) usando uma sequência numerada randomizada gerada por computador. Durante o período de 8 semanas do ensaio clínico, o grupo psyllium manteve a dieta restrita em gordura saturada e colesterol, suplementada diariamente com 7,0 g de psyllium, enquanto o grupo controle recebeu a mesma dieta adicionada com uma quantidade equivalente de celulose (placebo). No final do tratamento, quatro sujeitos foram excluídos após randomização (perdas no seguimento) totalizando 51 sujeitos (grupo controle=24; grupo psyllium n=27), que completaram o estudo. O grupo que recebeu psyllium apresentou um decréscimo significativo nas concentrações de colesterol total (CT) (4,1% [-0,20mmol/L]; p=0,01) e de LDL-colesterol (LDL-c) (7,2% [-0,24 mmol/L]; p<0,001) em comparação à linha de base. Reduções adicionais foram observadas quando comparadas com o grupo controle (CT:4,1% [0,20mmol/L]; p=0,002) e (LDL-c:7,8% [0,26mmol/L]; p=0,007). Nenhum dos participantes relatou aversão ao cheiro, sabor e textura do psyllium, nem a presença de efeitos adversos significativos. A terapia com psyllium se mostrou eficaz na redução das concentrações do LDL-c e demonstrou ser seguro e aceitável pela população do estudo.

Unitermos: psyllium, LDL-colesterol, crianças e adolescentes

ABSTRACT

Psyllium is one of the richest known sources of soluble mucilaginous dietary fibre, and is considered to be a useful supplement to dietary therapy for the treatment of patients with hypercholesterolemia. The aim of this study was to assess the efficacy and safety of psyllium as a dietary supplement for the reduction of the lipidic profile of dyslipidemic Brazilian children and adolescents. Fifty-five subjects (6-19y) with mild to moderate hypercholesterolemia were evaluated in a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel clinical trial, conducted in two periods. During the initial dietary adaptation phase, all subjects enrolled were treated with diet low in saturated fat (<7%) and cholesterol (<200mg/day) for 6-week prior to the treatment phase. After this period, all eligible participants were allocated randomly to two groups (control n=25 and psyllium n=30) using a computer-generated random number sequence. Over an eight-week clinical trial period, one group (psyllium) were maintained a diet low in saturated fat and cholesterol supplemented daily with 7.0g of psyllium, while the control group received the same diet plus with an equivalent amount of cellulose (placebo). At the end of the treatment period, four subjects were excluded following randomisation (lost to follow up) leaving 51 subjects (control group n= 24; psyllium group n=27, who completed the study. At the end of experiment, the psyllium group presented a significant decrease in the concentrations of total cholesterol, TC (4.1% [-0.20 mmol/L]; p=0.01) and LDL-cholesterol, LDL-c (7.2% [-0.24 mmol/L]; p<0,001). Additional reductions were observed in comparison with the control group (TC: 4.1% [-0.20 mmol/L]; p=0.007) and LDL-c: 7.8% [-0.26 mmol/L]; p=0.002). None of the participants reported any aversion to the smell, taste, appearance or texture of the psyllium, and absence serious adverse effects. Psyllium therapy shows significant efficacy on lowering of the LDL-c. It also demonstrates to be safe and acceptable for pediatric population in the study.

Keywords: Psyllium, dietary fiber; LDL cholesterol; children; adolescents.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Classificação e constituição das lipoproteínas.....	16
Figura 2- Transporte metabólico do colesterol e de suas frações	17
Figura 3- Captação endógena do colesterol.....	18
Figura 4- Valores de referência lipídica propostos para a faixa etária de 2 a 19 anos.....	20
Figura 5- Prevalência de dislipidemia em algumas cidades brasileiras.....	24
Figura 6- Metas dietéticas da Fase 1 e 2 da NCEP.....	29
Figura 7- Gorduras da dieta, fontes alimentares e seu impacto no organismo.....	30
Figura 8- Relação do consumo do nutracêutico e percentual de redução da concentração do LDL-c.....	33
Figura 9- Psyllium (<i>Plantago ovata</i>) –planta.....	38
Figura 10- Psyllium (<i>Plantago ovata</i>) –semente.....	38
Figura 11- Características físico-químicas do psyllium.....	38
Figura 12- Descrição das características dos principais ensaios clínicos envolvendo psyllium.....	40
Figura 13- Produtos comerciais à base de psyllium.....	45
Figura 14- Fluxograma do desenho do estudo.....	54
Figura 15- Tamanho da amostra e poder do teste para LDL-c.....	62
Figura 16- Distribuição das médias das lipoproteínas entre as fases do estudo (semana -6, semana 0, semana 4 e semana 8) dos grupos psyllium e controle.....	67
Figura 17: Percentual de redução do perfil lipídico após tratamento nos 2 grupos analisados.....	68

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Classificação percentual das características demográficas e sócio-econômica dos participantes do estudo na linha de base, RJ, 2011.....	65
Tabela 2- Distribuição das medianas (intervalos interquartis) dos índices antropométricos dos grupos controle e psyllium na linha de base e após 8 semanas de tratamento (análise por protocolo), RJ, 2011.....	66
Tabela 3- Distribuição das medianas (intervalos interquartis) do perfil lipídico e glicemia após 8 semanas de tratamento, RJ, 2011.	69
Tabela 4- Distribuição das medianas e intervalos interquartis da composição diária do consumo alimentar após 8 semanas de tratamento, RJ, 2011.....	71

LISTA DE ABREVIATURAS

AGS- Ácido graxo saturado

AGM- Ácido graxo monoinsaturado

AGPI- Ácido graxo polinsaturado

AGCC- Ácido graxo de cadeia curta

CDC- Centro de Controle e Prevenção de Doenças

CT- Colesterol Total

DCV- Doença cardiovascular

HC- Hipercolesterolemia (> 200mg/dL)

HDL-c- Lipoproteína de alta densidade- colesterol

IDL- Lipoproteína de densidade intermediária

IMC- Índice de Massa Corporal

HMG-CoA- hidroximetilglutaril Coenzima A

HUPE- Hospital Universitário Pedro Ernesto

LDL-c- Lipoproteína de baixa densidade

NCEP- Programa Nacional de Educação Colesterol

OMS/ WHO- Organização Mundial de Saúde/ World Health Organization

QFA- Questionário de Frequência Alimentar

RA- Registro Alimentar

TG- Triglicerídeo

VLDL-c- Lipoproteína de muito baixa densidade- colesterol

SUMÁRIO

1-INTRODUÇÃO.....	12
2- REVISÃO DE LITERATURA.....	15
2.1- FISIOLOGIA E METABOLISMO LIPÍDICO.....	15
2.1.1- Metabolismo celular das lipoproteínas.....	18
2.1.2- Desordens metabólicas envolvendo lipoproteínas.....	19
2.2- Dislipidemia e aterosclerose.....	21
2.3- EPIDEMIOLOGIA DA DISLIPIDEMIA INFANTO-JUVENIL NO BRASIL.....	23
2.4- INFLUÊNCIA DA DIETA SOBRE O METABOLISMO LIPÍDICO.....	25
2.4.1- Gordura dietética.....	25
2.4.2- Carboidratos.....	30
2.4.3- Alimentos funcionais ou nutracêuticos.....	32
2.5- INFLUÊNCIA DA FIBRA SOLÚVEL SOBRE O PERFIL LIPÍDICO.....	34
2.5.1- Interferência no metabolismo lipídico e/ ou dos ácidos biliares.....	34
2.5.2- Efeito dos ácidos graxos de cadeia curta no metabolismo lipídico.....	36
2.5.3- Redução da lipogênese hepática estimulada pela insulina.....	36
2.6- ASPECTOS GERAIS E FUNCIONAIS SOBRE O PSYLLIUM.....	37
2.6.1- Características gerais do psyllium.....	37
2.6.2- Propriedades funcionais do psyllium.....	39
2.6.3 – Ação do psyllium sobre o perfil lipídico.....	40
2.6.4 – Métodos de administração e efeitos colaterais relacionados ao psyllium.....	43
2.6.5 – Formas de utilização e veiculação do psyllium.....	44
2.7- OUTRAS VARIÁVEIS QUE INTERFEREM NO PERFIL LIPÍDICO.....	46
2.7.1- Estilo de vida.....	46
2.7.2- Fumo e Álcool.....	46
2.7.3- Atividade Física.....	47
2.8- MÉTODO DIAGNÓSTICO PARA DISLIPIDEMIA NA INFÂNCIA.....	48
2.9- IMPORTÂNCIA DO ESTUDO NA PRÁTICA CLÍNICA.....	49
3- OBJETIVOS.....	51
3.1- OBJETIVO GERAL.....	51
3.2- OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	51
4- MÉTODOS.....	52

4.1- PARTICIPANTES.....	52
4.2- DESENHO DO ESTUDO.....	53
4.3- INTERVENÇÃO.....	56
4.3.1- Dieta e psyllium.....	56
4.4- DESFECHOS.....	57
4.4.1- Desfecho primário.....	57
4.4.2- Desfechos secundários.....	58
4.5- TAMANHO DA AMOSTRA.....	62
4.6- ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	62
5- RESULTADOS.....	64
5.1- CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES.....	64
5.2- DESFECHO PRIMÁRIO.....	66
5.2.1- Análise do perfil lipídico.....	66
5.3- DESFECHOS SECUNDÁRIOS.....	69
5.3.1- Análise do consumo alimentar.....	69
5.3.2- Análise da aceitação e da presença de efeitos adversos.....	72
6- DISCUSSÃO.....	73
6.1- INTERPRETAÇÃO DO DESFECHO PRIMÁRIO.....	73
6.2- CONSIDERAÇÕES SOBRE O DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	76
6.3- CONSIDERAÇÕES SOBRE PLANO DE INTERVENÇÃO.....	77
6.4- LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	79
6.4.1- Tamanho da amostra.....	79
6.4.2- Coleta de dados.....	79
6.4.3- Duração do experimento.....	80
7- CONCLUSÃO.....	81
REFERÊNCIAS.....	83
APÊNDICES.....	97
ANEXOS.....	144

1- INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) ainda permanecem como a primeira causa de morbidade e mortalidade nos Estados Unidos e nos países em desenvolvimento (CDC, 2010; BRASIL, 2009) e estão associadas principalmente às altas concentrações séricas de LDL- colesterol (LDL-c) (GUARDAMAGNA et al., 2009). Dados disponíveis indicam que a dislipidemia já afeta 28 a 40% das crianças e adolescentes brasileiros (MOURA et al., 2004; RIBAS e SANTANA DA SILVA, 2009).

Cerca de 95% dos casos de dislipidemias são atribuídas à causas secundárias. A alimentação revela-se como um dos fatores da vida moderna mais importante para o desenvolvimento de distúrbios no metabolismo lipídico. Por isso, como meta de prevenção, os especialistas indicam a adoção de uma dieta restrita em gordura saturada e em colesterol para redução dos níveis de LDL-c (NCEP, 2001; SPOSITO et al., 2007).

Considerando a importância e o crescente interesse no meio científico no tratamento e/ou prevenção das doenças crônicas não transmissíveis através da alimentação, a categoria de alimentos, denominada de alimentos funcionais ou nutracêuticos, tem sido categoricamente pesquisada (JENKINS et al., 2002; SIRTORI et al., 2009). Dentre os alimentos funcionais que vêm se destacando na prevenção da hipercolesterolemia e conseqüentemente do desenvolvimento de doenças cardiovasculares encontram-se as fibras dietéticas. Estudos científicos confirmaram que a fibra, principalmente a solúvel, reduz o risco para DCV, pois se correlaciona de forma negativa com vários fatores de risco para doença cardiovascular, tais como peso corpóreo, pressão sanguínea, níveis plasmáticos de TG, LDL-c e fibrinogênio (LUDWIG et al., 1999).

Dentre as fibras dietéticas, o psyllium é uma das fontes de fibra solúvel que vêm ganhando destaque na literatura internacional por demonstrar efeitos

hipocolesterolêmicos significativos em vários ensaios clínicos envolvendo adultos e crianças (ANDERSON et al., 2009; SIRTORI et al., 2009).

Psyllium, também conhecido como Ispaghula e Isappgol, é um polissacarídeo que pode ser extraído da casca ou da semente da espécie *Plantago ovata* (Plantaginaceae) (MARLETT e FISCHER, 2003), erva nativa de parte da Ásia, regiões mediterrâneas da Europa e Norte da África (KOOCHKEI et al., 2007) e é atualmente comercializado em vários países da Europa, Índia e Paquistão (RIDEOUT et al., 2008).

Estudos prévios apontaram que esta fibra quando consumida em conjunto com uma dieta restrita em gordura saturada é responsável pela redução de cerca de 6 a 7% das concentrações séricas de LDL-c (BROWN et al., 1999; ANDERSON et al., 1991), sem qualquer efeito nas concentrações de HDL-colesterol (HDL-c) ou TG (SIRTORI et al., 2009). No entanto, os efeitos nas concentrações de apolipoproteína (apo B) ainda não são conclusivos (GANJI e KUO, 2008).

Apesar das diretrizes voltadas para a prevenção da dislipidemia (GIULIANO et al., 2005a, NCEP, 1992) apresentarem evidências (WILLIAMS et al., 1995, DAVIDSON et al., 1996) da ação redutora do psyllium sobre o perfil lipídico, ainda não é consenso sua indicação na prática clínica como terapia coadjuvante para dislipidemia infantil, que se atribui em parte pela existência de poucas informações do poder de eficácia, tolerância e segurança relacionado às crianças, da existência de trabalhos discordantes do efeito redutor do psyllium (SPENCER et al., 1995; VAN ROSENDAAL et al., 2004) e da variação da dose e do tempo de tratamento aplicada aos experimentos. Além disso, é importante ressaltar que os estudos clínicos internacionais randomizados e controlados existentes são escassos (4) e já se encontram com pelo menos 14 anos de defasagem de publicação (GLASSMAN, 1990; DAVIDSON et al., 1996; DENISON e LEVINE, 1993; WILLIAMS et al., 1995). Os outros existentes são apenas antigos estudos de revisão (KWITEROVICH JR, 1995; MORENO et al., 2003).

Com o propósito de esclarecer e obter mais informações sobre este nutracêutico aos profissionais da área de saúde, principalmente em relação à eficácia e à segurança, este trabalho tem como objetivo investigar a ação do psyllium sobre o perfil lipídico em crianças e adolescentes hipercolesterolêmicos provenientes da cidade do Rio de Janeiro, Brasil. A importância desta pesquisa se eleva, pelo fato de ser o primeiro estudo clínico realizado no Brasil sobre este tema.

2- REVISÃO DE LITERATURA

Antes de se investigar o efeito terapêutico do psyllium sobre o metabolismo lipídico, faz-se necessário a detenção de conhecimento prévio das principais interações metabólicas que envolvem a fração lipídica endógena e exógena no organismo.

2.1- FISIOLOGIA E METABOLISMO LIPÍDICO

Do ponto de vista fisiológico e clínico, os lipídios biologicamente mais relevantes são os fosfolípides, o colesterol, os triglicerídeos (TG) e os ácidos graxos. Os fosfolípides formam a estrutura básica das membranas celulares. O colesterol é precursor dos hormônios esteróides, dos ácidos biliares e da vitamina D. Além disso, como constituinte das membranas celulares, o colesterol atua na fluidez destas e na ativação de enzimas aí situadas. Os triglicerídeos constituem uma das formas de armazenamento energético mais importante no organismo, as quais são depositadas nos tecidos adiposo e muscular.

Os lipídeos por serem compostos insolúveis em meio aquoso, ou seja substâncias hidrofóbicas, necessitam de compostos hidrossolúveis associados a proteínas (apolipoproteína ou apo), denominados lipoproteínas para serem transportadas pela corrente sanguínea e linfática aos tecidos alvos.

Existem quatro grandes classes de lipoproteínas separadas em dois grupos: (i) as ricas em TG, 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; e (ii) as ricas em colesterol de densidade baixa “low density lipoprotein” (LDL-c) e de densidade alta ou “high density lipoprotein” (HDL-c). Existe ainda uma classe de lipoproteínas de densidade intermediária ou “intermediary density lipoprotein” (IDL) e a lipoproteína (a) [Lp(a)], que resulta da ligação

covalente de uma partícula de LDL à apo (a). A função fisiológica da Lp(a) não é conhecida, mas, em estudos observacionais, ela tem sido associada à formação e progressão da placa aterosclerótica (DANESH, 2000). A representação das classes das lipoproteínas de acordo com sua composição lipídica e protéica (apo), caracterizando-se como partículas de densidades e tamanhos diferentes está descrito na Figura 1.

Lipoproteínas	Principais componentes	Principais apolipoproteínas
Quilomícron (Qm)	90% triglicerídeo	A-I,II,B-48,C-I,II,III,E
Lipoproteína de muita baixa densidade (VLDL)	65% triglicerídeo	B-100,C-I,II,III,E
Lipoproteína de densidade intermediária (IDL)	35% fosfolipídeos 25% colesterol	B-100,C-III,E
Lipoproteína de baixa densidade (LDL)	50% colesterol 25% proteína	B-100
Lipoproteína de alta densidade (HDL)	55% proteína 25% fosfolipídeo	A-I,II,C-I,II,III,D,E

Figura 1- Classificação e constituição das lipoproteínas

Fonte: WAITZBERG e BORGES, 2009.

Em relação ao transporte exógeno, os quilomícrons são responsáveis por carrear os lípidos absorvidos pelo intestino, originários da dieta e da circulação entero-hepática. No fígado, o conteúdo de colesterol é regulado por três mecanismos principais: a) síntese intracelular do colesterol; b) armazenamento após esterificação; c) excreção pela bile. Na luz intestinal, o colesterol é excretado na forma de metabólitos ou como ácidos biliares (SPOSITO et al.,2007). Já, em relação à transferência endógena de lipídios e de seus metabólitos, após a absorção intestinal, envolve três componentes inter-relacionados. O primeiro, envolvendo as lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL), as lipoproteínas de densidade intermediária (IDL) e as de alta densidade LDL-c, coordena o movimento dos lipídios do fígado para os tecidos periféricos. O segundo envolvendo as HDL-c, inclui uma série de eventos que levam os lipídios dos tecidos

periféricos para o fígado. 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 (JONES e KUBOW, 2003). Os componentes do sistema endógeno e exógeno das lipoproteínas estão ilustrados na Figura 2.

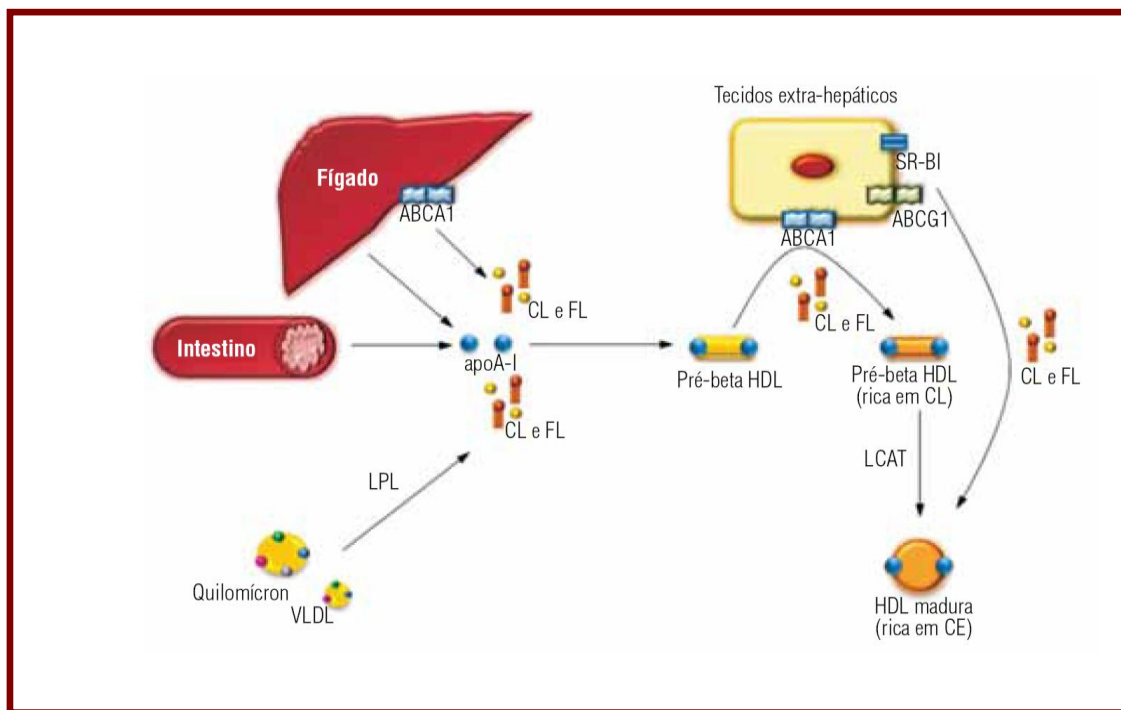


Figura 2- Transporte metabólico do colesterol e de suas frações

Legenda: CL- colesterol; FL-fosfolípideo; CE- colesterol esterificado

Fonte: LEANÇA et al., 2010.

O detalhamento, *in vivo* e *in vitro*, do metabolismo das HDL e suas propriedades antiaterogênicas é consistente aos resultados de importantes estudos populacionais prospectivos. Estes trabalhos demonstram uma associação inversa entre HDL e doença arterial coronariana (DAC), ainda mais forte do que a associação positiva entre esta doença e as concentrações plasmáticas de LDL-c (AUSTIN et al., 1994; STEINBERGER, 2003).

Grande parte da propriedade antiaterogênica das HDL relaciona-se a seu papel no transporte reverso do colesterol, embora outras ações protetoras devam ser descritas, como a redução da oxidação das LDL no interstício celular, desempenho de atividades antiinflamatórias e vasodilatadoras óxido nítrico dependentes, reguladas pelo endotélio (PASSARELLI et al., 2005; BARTER e RYE, 1996).

2.1.1- Metabolismo celular das lipoproteínas

A principal fonte de colesterol nas células advém da síntese deste esteróide a partir de Acetil CoA, em uma série de reações enzimáticas, sendo que a enzima chave que regula o fluxo ao longo da via metabólica é a hidroximetilglutaril-CoA (HMG-CoA) redutase, que converte HMG-CoA em mevalonato. A base fisiológica do processo que garante a homeostasia do colesterol está descrita na figura 3 (PASSARELLI et al., 2005).

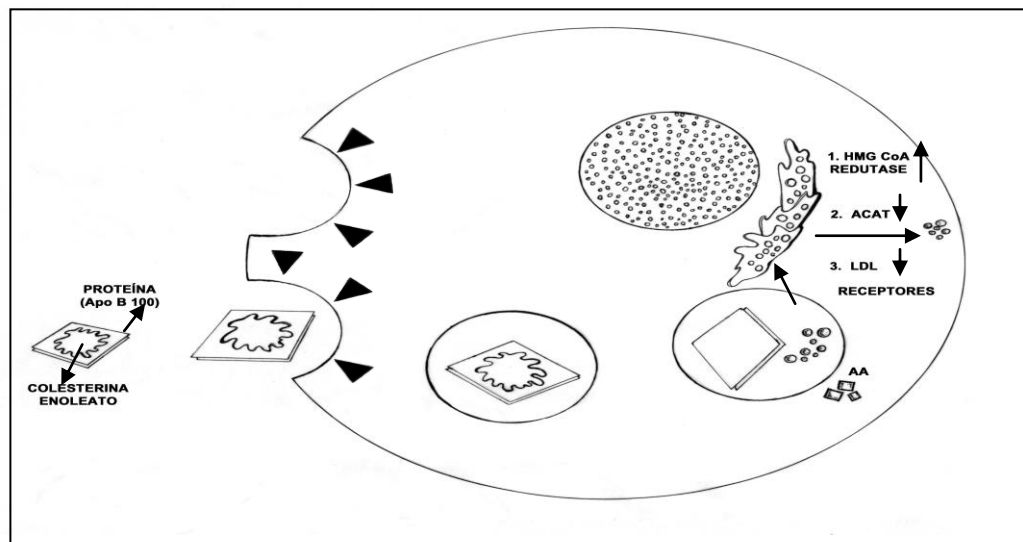


Figura 3- Captação endógena do colesterol

Fonte: Direitos autorais cedido por Wilfredo Bragança

A compreensão dos mecanismos moleculares envolvidos na homeostasia celular do colesterol foi possível graças à identificação do fator de transcrição "*sterol regulatory*

element binding protein” (SREBP), uma proteína de ligação ao elemento regulatório de esteróide (HORTON et al., 2002). Os fatores de transcrição SREBP atuam no controle geral da biossíntese e captação lipídica, modulando a expressão de enzimas-chave envolvidas na síntese de ácidos graxos, conseqüentemente de triglicerídeos e de fosfolipídeos.

2.1.2- Desordens metabólicas envolvendo lipoproteínas

A dislipidemia pode ser definida como uma condição em que os níveis circulantes de lipídeos ou lipoproteínas se encontram fora da normalidade, devido a alterações na sua produção, catabolismo ou *clearance* da circulação, em consequência de fatores genéticos e ambientais (RABELO, 2001).

Segundo a I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na infância e adolescência (GIULIANO et al., 2005a) a apresentação laboratorial das dislipidemias compreende quatro situações bem definidas:

- 1) Hipercolesterolemia isolada (valores aumentados de Colesterol Total - CT);
- 2) Hipertrigliceridemia isolada (valores aumentados de triglicerídeos - TG);
- 3) Hiperlipidemia mista (valores aumentados de CT e TG);
- 4) Diminuição isolada de HDL-c associado com aumento de LDL-c e/ou de TG.

Esta classificação é válida para indivíduos em dieta livre e sem medicação hipolipemiante há pelo menos três semanas.

Os valores de referência propostos para os lípides séricos na infância e adolescência segundo a National Cholesterol Education Program (NCEP,1992) estão descritos na figura 4 abaixo:

Lipoproteínas (mmol/L[mg/dL])	Normal	Limítrofe	Alto
Colesterol Total	<4,4 [<170]	4,40-5,15 [170-199]	≥5,18 [≥200]
LDL-colesterol	<2,85 [<110]	2,85-3,34 [110-129]	≥3,34 [≥130]
HDL-colesterol	>1,66 [>64]	1,55-0,91 [60-35]	<0,91 [<35] (baixo)
Triglicerídeo			
2 a 9 anos	<0,85 [<75]	0,85-1,12 [75-99]	≥1,13 [≥100]
10 a 19 anos	<1,02 [<90]	1,02-1,46 [90-129]	≥1,47 [≥130]

Figura 4- Valores de referência propostos para a faixa etária de 2 a 19 anos
 Para conversão dos valores de colesterol mmol/L para mg/dL, dividir por 0,02586
 Fonte : NCEP,1992

Segundo a IV Diretriz Brasileira de Dislipidemia em relação com a etiologia, as hiperlipidemias podem ser classificadas em 2 grupos (SPOSITO et al., 2007):

- 1- Primárias: Condiçionadas geneticamente na maioria dos casos, ditas também "familiares". Podem ser determinadas por herança mono ou poligênica. A alteração genética pode se traduzir em defeitos relacionados à apolipoproteína, aos seus receptores ou ainda às enzimas que participam do sistema de transporte de lipídeos.
- 2- Secundárias: Surgem associadas e em decorrência de um quadro primário de doença, fatores dietéticos, drogas ou dois ou mais destes fatores combinados. A obesidade e o álcool frequentemente são fatores de desencadeamento de hiperlipidemias, tanto primárias quanto secundárias.

Segundo a I Diretriz Brasileira de Prevenção da Aterosclerose na Infância e Adolescência (GIULIANO et al., 2005a), a suspeita de hipercolesterolemia familiar (HF) em crianças e adolescentes tem por base os critérios estabelecidos pelo programa de rastreamento familiar *Make Early Diagnoses Prevent Early Deaths* (MEDPED): valor de

colesterol total > 270 mg/dL ou LDL-c > 200 mg/dL e parentes de primeiro grau com colesterol total > 220 mg/dL ou LDL-c > 155 mg/dL (MARKS et al., 2003).

2.2- DISLIPIDEMIA E ATEROSCLEROSE

A dislipidemia é considerada um dos principais fatores de risco para a aterosclerose, doença cardíaca coronariana e acidente vascular cerebral (JELLINGER et al., 2000). O seu papel na deflagração da aterosclerose coronariana está bem estabelecido. Em especial, níveis elevados do colesterol total e LDL-c, redução nos níveis do HDL-c e aumento dos níveis de triglicerídeos, podem induzir à doença coronariana (BERENSON, 2002).

Atualmente, entende-se o processo aterosclerótico não apenas como decorrência do acúmulo de lipídios nas paredes dos vasos, mas também como consequência da disfunção endotelial e da ativação do sistema inflamatório (CASELLA et al., 2003).

Trabalhos realizados nos últimos anos demonstraram que na fase inicial do processo aterogênico há expressão de várias moléculas de adesão na superfície de células endoteliais, sendo que estas moléculas modulam a interação do endotélio vascular com os leucócitos. Este recrutamento de leucócitos mononucleares para a camada íntima dos vasos é um evento celular precoce que ocorre no ateroma em formação. Assim, após a ativação leucocitária, moléculas endoteliais, tais como as de adesão intercelular (ICAM-1 e ICAM- 2) e a de adesão da célula vascular (VCAM-1), começam a participar do processo de ativação inflamatória, podendo inclusive serem utilizadas como marcadoras do processo inflamatório. Estas moléculas permitem adesão estável dos leucócitos e sua subsequente passagem pela camada de células endoteliais (SANZ e FAYAD, 2008).

Neste contexto, a oxidação de lipoproteínas, como o LDL-c, constitui um importante fator de risco para inflamação no processo aterosclerótico. Entre as alterações causadas pela presença de LDL-oxidado está também a produção de interleucina-1 (IL-1), que estimula a migração e proliferação das células musculares lisas da camada média arterial. Estas, ao migrarem para a íntima, passam a produzir não só citocinas e fatores de crescimento, como também a matriz extracelular que formará parte da capa fibrosa da placa aterosclerótica madura (SIQUEIRA et al, 2006). Um das explicações para a ocorrência deste processo, é que o LDL oxidado danifica a habilidade das células endoteliais em produzir óxido nítrico. Este gás tem como principais funções: proteger as partículas do LDL da oxidação, aumentar o fluxo sanguíneo, diminuir a adesão dos monócitos para o endotélio e coagulação sanguínea (LAUFS et al.,1998)

O acúmulo da LDL no compartimento plasmático pode ocorrer em virtude de uma dieta desbalanceada rica em gorduras, da síntese endógena de colesterol ou mesmo pela diminuição do catabolismo da LDL pelo fígado, causado por um defeito gênico que promove deficiência na expressão ou na função dos seus receptores ou da apo B, resultando na hipercolesterolemia (PASSARELLI et al.,2005).

Vários receptores, denominados receptores *scavengers* de LDLox, estão envolvidos na fagocitose dessa lipoproteína oxidada pelos macrófagos e na conseqüente transformação dessas células em células espumosas, como por exemplo o CD36, SR-BI (*scavenger receptor class B type I*), SR-A (*scavenger receptor class A*), CD-68, LOX-1 (*lectin-like oxidized LDL receptor-1*), CXCL16 (*SR-PSOX/CXC chemokine ligand 16*), FEEL-1 (*fasciclin EGF-like, laminin-type EGF-like, and link domain-containing scavenger receptor-1*), SREC (*scavenger receptor expressed by endothelial cells*), CD163 (MOORE e FREEMAN, 2006; RAHAMAN et al., 2006)

Estudos realizados em animais mostram que, além das células musculares lisas, as células espumosas são componentes essenciais da placa aterosclerótica (SANS e FAYAD, 2008), pois contribuem para um estado mais avançado formando as placas

fibrosas que causam o impedimento do fluxo sanguíneo com consequente necrose (LIBBY, 2008).

2.3- EPIDEMIOLOGIA DA DISLIPIDEMIA INFANTO-JUVENIL NO BRASIL

A prevalência de dislipidemia infanto-juvenil cresceu consideravelmente em várias cidades brasileiras nesta última década (Figura 5). A prevalência situa-se entre 28 e 40%, quando o ponto de corte adotado para o colesterol total sérico é superior a 2,84 mmol/L (170 mg/dL) (MOURA et al., 2000; FRANCA e ALVES, 2006; RIBAS e SANTANA, 2009).

Alguns estudos brasileiros, além de concordar com esta assertiva (GIULIANO et al., 2005b; SCHERR, 2007), relatam que o número está subestimado no país, uma vez que a I Diretriz Brasileira de Prevenção da Aterosclerose na Infância e Adolescência estabelece que o valor máximo da normalidade é 150 mg/dL diferente do preconizado pela NCEP (170mg/dL) (GIULIANO et al., 2005a), base metodológica utilizada na maioria dos estudos realizados no país (GIULIANO e CARAMELLI, 2008).

Autor	Local	Idade	n	Ponto de Corte	% Valores
Beck et al., 2011	Florianópolis SC	14 a 19	660	≥170mg/dL	20,3 HC 25,9 HDL↓
Lima et al., 2011	Natal RN	10 a 19	432	≥150mg/dL ≥100mg/dL	44,4 HC 29,4 LDL↑
Campos et al., 2010	Curitiba PR	10-18	497	≥170mg/dL	20,5 HC 22 LDL↑
Lunardi et al., 2010	Santa Maria RS	10 a 12	358	≥200mg/dL ≥130mg/dL	4,7 HC 8,2 LDL↑
Pereira et al., 2009	Itapetininga SP	2 a 19	494	≥170mg/dL ≥110mg/dL	51,0 HC 40,5 LDL↑
Rodrigues et al., 2009	Vitória ES	10 a 14	380	≥150mg/dL ≥100mg/dL	44,7 HC 25,9 LDL↑
Ribas e Silva, 2009	Belém PA	6 a 19	437	≥200mg/dL ≥130mg/dL	3,7 HC 7,6 LDL↑
Candido et al., 2009	Ouro Preto MG	6 a 14	780	≥150mg/dL ≥100mg/dL	36,9 HC 5,8 LDL↑
Seki et al., 2008	Londrina PR	06 a 16	2170	≥150mg/dL ≥100mg/dL	6,4 TG↑ 43,2 HDL↓
Strufaldi et al., 2008	Embu SP	6 a 9	929	≥200mg/dL ≥130mg/dL	30,7 HC 13,2 LDL↑
Teixeira et al., 2007	Niterói RJ	12 a 19	620	≥200mg/dL ≥130mg/dL	7,9 HC --- LDL
Carvalho et al., 2007	Campina Grande PB	14 a 17	180	≥170mg/dL ≥110mg/dL	3,3 HC 1,7 LDL↑
Franca e Alves et al., 2006	Recife PE	5 a 15	414	≥200mg/dL ≥130mg/dL	24,0 HC 15,0 LDL↑
Ribeiro et al., 2006	Belo Horizonte MG	06 a 18	1450	≥200mg/dL ≥130mg/dL	32,9 HC 25,1 LDL↑
Guedes et al., 2006	Londrina PR	15 a 18	452	≥200mg/dL ≥130mg/dL	9,6 HC 7,1 LDL↑
Grilo et al., 2005	Itajaí RS	3 a 14	257	≥170mg/dL ≥110mg/dL	3,1 HC 6,6 LDL↑
Giuliano et al., 2005a	Florianópolis SC	7 a 18	1053	≥170mg/dL ≥110mg/dL	10,0 HC 22,0 LDL↑
Romaldini et al., 2004	São Paulo SP	2 a 19	109	≥200mg/dL ≥130mg/dL	7,3 HC 7,3 LDL↑
Scherr, 2003	Rio de Janeiro RJ	5 a 16	343	≥170mg/dL ≥110mg/dL	3,1 HC 6,6 LDL↑
Seki et al., 2001	Londrina PR	3 a 19	624	>240mg/dL >160mg/dL	13,1 HC 14,0 LDL↑
Moura et al., 2000	Campinas SP	7 a 14	1600	≥200mg/dL	9,5 HC
Gerber e Zielinsky, 1997	Porto Alegre RS	6 a 16	1501	>180mg/dL >130mg/dL	28,0 HC 10,3 LDL↑

Figura 5: Prevalência de dislipidemia em algumas cidades brasileiras.

Legenda: HC- hipercolesterolemia; LDL↑ lipoproteína baixa densidade elevado; HDL↓- lipoproteína alta densidade baixo; TG↑ – triglicérido elevado

2.4- INFLUÊNCIA DA DIETA SOBRE O METABOLISMO LIPÍDICO

Embora não seja considerado um fator de risco isolado, a dieta alimentar é uma das mais conhecidas variáveis que influencia positiva ou negativamente os níveis de lipídios séricos, a aterogênese e a DAC. Os efeitos das diferentes gorduras dietéticas sobre o perfil lipídico do plasma constituem o evento-chave na via causal que relaciona a dieta às DCV (GIMENO E FERREIRA, 2007).

2.4.1- Gordura dietética

2.4.1.1- Ácidos graxos e triglicerídeos

A maior parte das gorduras naturais é composta por 98 a 99% de triglicerídeos, e o restante inclui traços de mono e diglicerídeos, ácidos graxos livres, fosfolipídeos e material não saponificável que contem esteróides (GIMENO E FERREIRA, 2007). Os ácidos graxos, parte principal dos triglicerídeos, podem possuir de quatro a trinta átomos de carbono (C4-C30) e podem ser classificados em saturados (AGS), monoinsaturados (AGM) e poliinsaturados (AGPI) em relação a presença ou não do número de duplas ligações na cadeia carbônica.

Sabe-se que a composição lipídica da membrana celular é regulada pela composição de ácidos graxos da dieta (HAAG e DIPPENAAR, 2005). Os ácidos graxos saturados (número de carbonos >12), com exceção do esteárico, aumentam os níveis séricos de todas as lipoproteínas, principalmente as de baixa densidade (LDL-c), uma vez que reduzem a síntese e atividade dos receptores LDL-c, pela diminuição da expressão de RNA mensageiro e da fluidez da membrana (MUSTAD et al., 1997; SHAEFER, 2002). Além disso, como sugerido por Soinio et al. (2003), o consumo elevado de alimentos ricos em gorduras saturadas pode induzir a resistência à insulina, piorando o controle glicêmico. Os AGS mais frequentemente presentes na alimentação

são: láurico, mirístico, palmítico e esteárico e as principais fontes alimentares são de origem animal (leite integral e seus derivados; banha, bacon, toucinho, gordura das carnes, pele das aves e dos peixes). A exceção é feita para a gordura do coco que é de origem vegetal (SPOSITO et al., 2007).

Estudos epidemiológicos têm demonstrado e sugerido 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-c, o que pode levar à aterosclerose e a trombose (ANGELIS, 2001; GIMENO e FERREIRA, 2007).

Estudos metabólicos mostraram que as gorduras trans (origem vegetal) são mais aterogênicas que os AGS, pois, além de aumentarem os níveis séricos da LDL, diminuem os da fração HDL, e, portanto, o aumento do risco das DCV (ASCHERIO et al., 1999; JUDD et al., 2002). Estas também se correlacionam com a etiologia de várias disfunções metabólicas, como por exemplo, a inibição do metabolismo de ácidos graxos essenciais prejudicando o desenvolvimento infantil (LARQUE et al., 2001). As fontes importantes de gordura *trans* são: margarina hidrogenada, óleos e gorduras hidrogenadas, gorduras industriais presentes nos sorvetes, chocolates, pães e bolachas recheadas, molhos para salada, maionese, cremes para sobremesas e óleos para fritura industrial.

Por outro lado, os AGPI representados pela série ômega-6 (linoléico e araquidônico) e pela série ômega-3 (alfa linolênico, eicosapentaenóico-EPA e docosahexaenóico- DHA) e os AGM (ômega 9) são considerados cardioprotetores primários ou secundários. Enquanto a série ômega 6 exerce efeito redutor sobre o colesterol total e LDL-c, a série ômega-3 promove a redução dos triglicerídeos plasmáticos pela diminuição da síntese hepática da VLDL. Ainda podem exercer outros efeitos cardiovasculares, como redução da viscosidade do sangue, maior relaxamento do endotélio e também efeitos antiarrítmicos. São encontrados principalmente em óleos vegetais (girassol, milho, soja, algodão), óleos de peixe e em oleaginosas (castanhas e

amêndoa) (SPOSITO et al., 2007, WHO/FAO, 2003; ENGLER & ENGLER, 2006; HOOPER et al., 2006).

Apesar dos fatores cardioprotetores desempenhados pelos AGPI, uma desvantagem dos mesmos é a susceptibilidade à peroxidação lipídica, quando incorporados à LDL-c, aumentando a fagocitose destes pelos macrófagos (NENSETER et al., 1996).

Neste contexto, a Organização Mundial de Saúde preconiza que o total de lipídios não deve exceder de 15 a 30% do valor calórico total da dieta, cuja composição de ácidos graxos deve ser menor de 10% de AGS, 6 a 8% de AGPI n-6, 1 a 2% de AGPI n-3 e menos 1% gorduras *trans* (WHO/FAO, 2003).

Em relação aos AGM, estes exercem efeito redutor no colesterol total e LDL-c, sem, no entanto, diminuir o HDL-c e provocar oxidação lipídica características importantes para a redução dos riscos cardiovasculares. Entre os monoinsaturados, o mais frequente é o ácido oléico (ômega 9). As principais fontes são o óleo de oliva e canola, azeitona, abacate e oleaginosas (amendoim, castanhas, nozes e amêndoas) (SPOSITO et al., 2007).

Quando os AGM ou os AGPI substituem os AGS, a LDL-c diminui e a HDL-c pouco se altera. Mais que isso, a substituição de AGS por AGP pode melhorar a sensibilidade à insulina e o diabetes melito (DM tipo 2) (WHO/FAO, 2003; HU e WILLET, 2002).

A definição das proporções adequadas de AGS, AGM e AGP em relação ao valor calórico total da dieta (VCT) têm sua importância em função da sua forte relação com as DCV, especialmente a doença coronariana. Contudo, aparentemente, o tipo de gordura parece ser mais importante que a quantidade, visto que os indivíduos que consomem a dieta mediterrânea que fornece teor de gorduras $\geq 30\%$ do VCT são os que apresentam menor risco para esse grupo de doenças que o restante da população (GIMENO E FERREIRA, 2007).

A redução dos AGS é recomendada por diversas sociedades científicas e órgãos de saúde, mas qual componente deve ser o seu substituto ainda permanece em discussão. Tanto os AGM quanto os AGPI melhoram o perfil lipídico, embora os AGPI sejam mais efetivos. As recomendações dietéticas americanas indicam que os AGS representem de 7 a 8% do VCT; os AGM, de 13 a 15%; os AGPI, de 7 a 10% do VCT, e que as gorduras totais não ultrapassem 30% do VCT (WHO/FAO, 2003).

2.4.1.2- Colesterol

Evidências de estudos observacionais que relacionam o colesterol da dieta com as DCV são contraditórias. A ingestão diária máxima recomendada de colesterol é de 300 mg (WHO/FAO, 2003). Para reduzir a ingestão de colesterol, deve-se diminuir o consumo de alimentos de origem animal, em especial as vísceras, leite integral e seus derivados, embutidos, frios, pele de aves e frutos do mar tais como camarão, ostra, marisco, polvo e lagosta (SPOSITO et al., 2007).

Em estudos epidemiológicos, tanto o teor total de gorduras da dieta, o consumo excessivo de AGS e de colesterol quanto à baixa ingestão de AGPI associam-se consistentemente com maiores taxas de morbi-mortalidade por DCV (ASCHERIO et al., 1999; WHO, 2003) ou com o pior perfil metabólico dos indivíduos (HOWARD et al., 2006; NORDMANN et al., 2006).

Como meta de prevenção para dislipidemia, o Programa Nacional de Educação para Colesterol (NCEP, 1992; KWITEROVICH, 2008) direcionada a crianças e adolescentes traçou diretrizes para avaliação e classificação de fatores de risco para DCV, que tinha como objetivo identificar e intervir precocemente na dieta e no estilo de vida do público alvo (Anexo 1). Indivíduos de 2 a 19 anos que se encontram dentro dos critérios de risco segundo a NCEP, são recomendados a seguir um plano dietético que se dividem em 2 fases. A descrição dos macronutrientes e do perfil lipídico dietético

(gordura total, saturada, monoinsaturada e polinsaturada e colesterol) estão descritos na figura 6. A literatura recomenda que só se deve passar para fase 2, após o paciente ter seguido as recomendações dietéticas do passo 1 por um período mínimo de 6 semanas e os níveis lipídêmicos continuarem acima da normalidade (WOLK et al., 1999, GIULIANO et al., 2005a; KWITEROVICH, 2008).

Metas Dietéticas		
Nutrientes	Ingestão Recomendada	
	Fase 1	Fase 2
Gordura total	Menos que 30% das calorias totais	
Ácidos graxos	menos que 10%	menos que 7%
Saturados	das calorias totais	das calorias totais
Ácidos graxos polinsaturados	Até 10% das calorias totais	
Ácidos graxos monoinsaturados	10% a 15% das calorias totais	
Carboidratos	50% a 60% das calorias totais	
Proteínas	1g/kg de peso ideal	
Colesterol	<300 mg	<200mg
Calorias totais	Para atingir ou manter o peso ideal	

Figura 6- Metas dietéticas da Fase 1 e 2 da NCEP

Fonte: NCEP,1992.

A prevenção (primária ou secundária) das DCV pode ser realizada por meio da redução de alimentos fontes de AGS e da eliminação dos ácidos graxos trans da dieta, com aumento do consumo de alimentos fontes de AGM e AGPI e a redução do colesterol. As principais gorduras da dieta com as respectivas fontes alimentares e seu impacto no organismo estão descritas na figura 7.

Gordura da dieta	Fonte alimentar (24)	Impacto no organismo (25)
Colesterol dietético	Produtos de origem animal: vísceras (fígado, coração, cérebro), manteiga, ovos (gema), tortas com creme ou queijo	↑ Colesterol total, ↑ LDL, ↑ HDL séricos
AG saturados (AGSs) – efeito aterogênico em ordem decrescente		
AG palmitico (C16)	Produtos de origem animal: lácteos integrais, carnes de gado gordas (costelas, cupim, fraldinha, charque, picanha), toucinho e rabo de porco, ovelha Produtos de origem vegetal: óleo de coco, babaçu, dendê, amendoim	↑ Colesterol total (↓ da atividade do receptor hepático de LDL leva a ↓ da depuração do LDL e ↑ do colesterol sérico) Efeito maior do que o efeito resultante da ingestão do próprio colesterol
AG mirístico (C14)		
AG láurico (C12)		
AG com ≤ 10 carbonos	Óleo de babaçu e coco (mas possuem AG palmitico também)	Neutro em relação aos lipídeos séricos
AG esteárico (C18)	Chocolates [#] , carne de cabra	↑ Colesterol total de pouca magnitude, possivelmente pela rápida conversão a ácido oleico (C18:1ω9) no organismo [#] Efeito final dependente do conteúdo de compostos fenólicos do cacau (26)
AG insaturados <i>trans</i> isômeros		
AG C18:1t AG C18:2t	Margarinas de consistência firme e gorduras vegetais parcialmente hidrogenadas Em pequenas quantidades em carnes, produtos cárneos e lácteos	↑ Colesterol total, ↑ relação LDL/HDL, ↑ triglicerídeos ↑ Lipoproteína (a)
AG poli-insaturados (AGPIs)		
Família ω-3 AG linolênico (C18:3 ω 3) - AG essencial	Óleos de soja e canola, linhaça (semente e óleo) e em pequenas quantidades na carne de frango	Precursor dos demais AGPIs da família ω 3
AG EPA (C20:5 ω 3) AG DHA (C22:6 ω 3)	Peixes gordurosos (sardinha), óleos de peixe, em algumas carnes e ovos (em pequenas quantidades)	↓ VLDL colesterol, ↓ triglicerídeos Precusores de componentes anti-inflamatórios (27) Efeitos benéficos na atividade antitrombótica (28)
Família ω 6: AG linoleico (C18:2 ω 6): - representante mais abundante na dieta; AG essencial	Óleos vegetais (girassol, milho, arroz, soja), nozes e sementes	↓ Colesterol total, ↓ LDL e HDL quando substituem os AGSs na dieta Precusores de componentes inflamatórios (27)
AG monoinsaturados		
AG oleico (C18:1ω 9): - representante mais abundante na dieta	Óleos de oliva e canola, nozes, amendoim e castanhas	↓ Colesterol total, ↓ LDL quando substituem os AGSs na dieta; não altera HDL

Figura 7- Gorduras da dieta, fontes alimentares e seu impacto no organismo

LDL: low-density lipoprotein cholesterol; HDL: high-density lipoprotein cholesterol; AG: ácido graxo; EPA: ácido graxo eicosapentaenoico; DHA: ácido graxo docosa-hexaenoico.

Fonte: ALMEIDA et al.,2009

2.4.2. Carboidratos

A relação entre os carboidratos e as DCV parece ser mediada por mecanismos indiretos, incluindo sua contribuição para o VCT da dieta e seu efeito sobre o excesso de peso e distribuição da adiposidade corporal, sua influência sobre as concentrações

sanguíneas de lipídeos, particularmente os triglicerídeos, e o controle glicêmico (WHO/FAO, 2003; NORDMANN et al., 2006).

Dietas com alto teor de carboidratos parecem reduzir os níveis séricos de HDL-c e aumentar os da LDL-c pequenas e densas, com impacto adverso sobre a saúde cardiovascular. Tal perfil de lipoproteínas favorece ainda a elevação dos triglicérides plasmáticos. Contudo, não há evidências claras de que o risco cardiovascular seja alterado, de forma independente, pelo teor de carboidratos da dieta, pois a diminuição deste nutriente implica, em contrapartida, o aumento do consumo de lipídios ou proteínas (WHO/FAO, 2003).

Uma dieta com baixo teor de gorduras e rica em carboidratos, quando comparada com outra rica em AGM, causa uma pequena queda no HDL-c, diminuindo a razão CT/HDL. Os AGPI são mais efetivos nesse aspecto do que os AGM, e nenhum deles elevam os níveis séricos dos triglicérides.

Uma vez que a substituição de AGS por carboidratos reduz proporcionalmente as frações LDL-c e HDL-c, esta tem pouco efeito sobre a razão LDL/HDL; considerando também o aumento que provoca nos níveis séricos de triglicerídeos, essa mudança na dieta tem pouco efeito sobre o risco de doença coronariana (GIMENO e FERREIRA, 2007).

2.4.2.1- Fibra

As diretrizes para a recomendação de fibras alimentares na infância são baseadas em dados extrapolados de estudos em adultos. A Fundação Americana de Saúde e a Academia Pediátrica Norte-Americana recomendam que crianças acima de 2 anos devem ter um consumo diário de fibras acrescentando-se de 5 g a 10 g à idade da criança. Diversos estudos demonstraram que crianças em diversas populações atualmente não ingerem a quantidade de fibras diária recomendada. Krans (2006), nos Estados Unidos, encontrou apenas 12% dos pré-escolares atingindo a DRI para fibras.

Um estudo feito no Rio de Janeiro com crianças de 8 a 10 anos mostrou que o consumo de fibras ficou entre 3,4 a 4,8 g/dia, que é considerado abaixo do recomendado (ARAUJO, 1999).

2.4.3 – Alimentos funcionais ou nutracêuticos

Além do plano dietético restrito em gordura saturada e colesterol, existem outros nutrientes também conhecidos como alimentos funcionais, que atuam de forma coadjuvante, reduzindo o risco cardiovascular (LICHTENSTEIN e DECKELBAUM, 2001) como os fitosteróis, flavonóides, isoflavonas (soja) e as fibras solúveis (NCEP, 2001; KWITEROVCH, 2008). Os fitosteróis são componentes naturais, encontrados em óleos vegetais como soja e girassol. Sua ação principal é a de reduzir o LDL-c por inibição na absorção intestinal de colesterol.

Os antioxidantes, dentre eles, os flavonóides podem ajudar na prevenção da aterosclerose e doença arterial coronária diminuindo a capacidade do LDL-c de produzir depósito de gordura nas paredes das artérias. Os flavonóides são encontrados nas verduras; frutas tais como cereja, amora, uva, morango, jabuticaba; nos grãos, sementes e castanhas; nos condimentos e ervas, bem como nas bebidas derivadas da uva, sucos e vinho tinto, e alguns chás.

Em 1998, o FDA (Food and Drug Administration) autorizou o uso de alegação de saúde em alimentos contendo proteínas de soja, atestando o papel deste componente na redução do risco de DCV. O FDA concluiu que, a proteína de soja associada a uma dieta de baixo teor de gordura saturada, pode reduzir o risco de DCV, pela diminuição dos níveis de colesterol. Para que possa ser mencionada a alegação de saúde no rótulo, os produtos devem conter no mínimo 6,25 g de proteína de soja por porção, o que representa $\frac{1}{4}$ dos 25g diários recomendados pelos pesquisadores. As principais fontes de soja na alimentação são: feijão de soja, óleo de soja, queijo de soja (tofu),

molho de soja (shoyo), farinha de soja, leite de soja e a proteína texturizada de soja ou proteína vegetal texturizada.

Anderson et al. (1995) publicaram no New England Journal of Medicine uma meta análise correlacionando o consumo de soja e o risco reduzido para DCV. Pela combinação dos resultados de 38 estudos clínicos, os pesquisadores concluíram que um mínimo de 25g de proteína de soja/dia, reduz os níveis de colesterol total (9,3%), LDL-c (12,9%) e triglicerídios (10,5%).

As fibras solúveis (psyllium, pectinas, gomas, mucilagens e β -glucano) atuam retardando o esvaziamento gástrico e o trânsito no intestino delgado, aumentando a tolerância à glicose e reduzindo níveis elevados de colesterol e LDL-c (GIULIANO et al., 2005a).

A partir da constatação da atuação dos alimentos funcionais no metabolismo lipídico, Jenkis et al. (2006), investigaram os efeitos em longo prazo de um portfolio dietético (guia alimentar contendo só alimentos que contribuem na redução do colesterol) sobre a concentração do LDL-c (Figura 8).

Componente Dietético	Alteração dietética	% redução LDL-c aproximado
Gordura saturada	<7% VET	10%
Colesterol dietético	<5,2 mmol/L	5%
Psyllium e outras mucilagens	5-10g/d	5%
Proteína da soja	25g/d	5%
Estanóis/esteróis de plantas	1-3g/d	5%
Amêndoas	30-60g/d	5%
Total	Portfólio completo	15%

Figura 8- Relação do consumo do nutracêutico e percentual de redução da concentração do LDL-c.
Fonte: JENKIS et al., 2006.

2.5- INFLUÊNCIA DA FIBRA SOLÚVEL NO PERFIL LIPÍDICO

Fibra dietética ou alimentar é a parte comestível de plantas ou análogos aos carboidratos que são resistentes à digestão e absorção pelo intestino delgado humano, com fermentação parcial ou total no intestino grosso (MARLLET et al., 2003). As fibras são também definidas como o somatório de polissacarídeos e substâncias relacionadas indigeríveis mais a lignina que resiste à hidrólise dos sucos digestivos no organismo humano (RAUPP et al., 2000). Existem dois tipos de fibras dietéticas quanto à solubilidade: insolúveis, representadas por celulose, hemicelulose e lignina, e solúveis, representadas pela pectina, goma guar, fibras da aveia e das leguminosas, como psyllium (RIQUE et al., 2002). As fibras solúveis que têm propriedade de formar gel podem ser também chamadas de viscosas (ERKKILA e LICHTENSTEIN, 2006) e são representadas pela pectina presente nas frutas e pelas gomas presentes na aveia, cevada, feijão, grão de bico, lentilha e ervilha (GIULIANO et al., 2005a).

O mecanismo exato no qual a fibra solúvel decresce os níveis de LDL-c ainda é desconhecido. Evidências sugerem que a fibra solúvel pode interferir no metabolismo lipídico e/ou dos ácidos biliares. Os mecanismos envolvidos incluem a inibição hepática da síntese de colesterol por produtos de sua fermentação, ação dos ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), o retardo na absorção de macronutrientes levando ao aumento da sensibilidade à insulina (THEUWISSEN e MENSINK, 2008).

2.5.1. Interferência no metabolismo lipídico e/ ou dos ácidos biliares

A forma de atuação na qual a fibra solúvel pode reduzir a absorção da gordura dietética e do colesterol está associada à sua viscosidade natural, devida sua interferência em eventos fisiológicos-chave no processo absorptivo do colesterol. A ligação direta do colesterol dentro do lúmen intestinal (ANDERSSON, 1992), a difusão do colesterol luminal para a superfície celular epitelial (SCHNEEMAN, 1999), e/ou antagonismo do processo de emulsificação do colesterol (MINEKUS et al., 2005) são os

mecanismos propostos na literatura para ação da fibra solúvel no metabolismo do colesterol. Abaixo estes estão descritos de forma mais detalhada.

Quanto à ação na circulação entero-hepática dos ácidos biliares, evidências mostram que algumas fibras solúveis se ligam aos ácidos biliares durante a formação das micelas e/ou promovem a formação de uma camada densa de água no lúmen intestinal. Esta camada atua como uma barreira física e seria responsável por diminuir a (re) absorção das gorduras, incluindo ácidos do colesterol e os ácidos biliares. Estes fatores em conjunto acarretam no aumento da perda fecal de ácidos biliares e a redução no tamanho da conjugação ácido biliar entero-hepática que por sua vez estimula o fígado a produzir mais ácidos biliares provenientes do colesterol, reduzindo assim as concentrações de colesterol livre hepático (FERNÁNDEZ, 2001; VAN BENNEKUM et al., 2005).

Em consequência desse processo, a conversão hepática do colesterol em ácidos biliares aumenta, o conjunto de colesterol hepático livre diminui até um estágio que se torna necessário o aumento da síntese endógena do colesterol. Isto também acarreta o aumento das atividades das enzimas 7 α -hidroxilase e HMG-CoA redutase para compensar as perdas de ácidos de biliares e colesterol provenientes dos estoques do fígado. Além disso, os receptores hepáticos para LDL-c são regulados de forma ascendente para restaurar os estoques hepáticos do colesterol, culminando com o decréscimo das concentrações LDL-c sérico (RIDEOUT et al., 2008).

O consumo de vários tipos de fibras solúveis, em alguns estudos, demonstrou aumentar a taxa catabólica fracionária de LDL (VERGARA-JIMÉNEZ et al., 1998) e a expressão hepática do receptor do LDLr (FUKISHIMA et al., 2001; HAN et al., 2004).

O consumo de fibras solúveis também tem sido associado a uma redução da secreção hepática da apolipoproteína B e da formação de partículas ricas em triglicerídeos e VLDL (transporte reverso). A mudança na via endógena do colesterol resulta em uma partícula de VLDL menos propensa para a conversão via extra-hepática

de IDL e de LDL a partículas de LDL-c com uma densidade mais elevada e menos aterogênica (FERNÁNDEZ, 2001).

2.5.2. Efeito dos ácidos graxos de cadeia curta no metabolismo lipídico

A produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), resultante da fermentação bacteriana no cólon, pode estar envolvida na mediação de efeitos hipocolesterolêmicos das fibras dietéticas por meio de suas propriedades físico-químicas (RIDEOUT et al., 2008). A ênfase particular foi colocada sobre o papel do butirato como uma molécula de sinalização importante na regulação da função intestinal e do metabolismo do colesterol (MARCIL et al., 2002). Além disso, foi sugerido que o butirato pode prejudicar o equilíbrio das lipoproteínas ricas em triglicerídeos no interior dos enterócitos, por meio da diminuição do efluxo basolateral do éster do colesterol em resposta ao butirato. Este mecanismo foi demonstrado em células Caco-2 (MARCIL et al., 2003).

Outra suposição é que a produção de AGCC e as alterações em particular na razão propionato:acetato pode influenciar no metabolismo lipídico. Wolever et al. (1991) concluíram em seus achados que o efeito exato dos AGCC depende das proporções relativas do acetato e do propionato. Assim, quanto mais elevado a razão propionato:acetato após o consumo da fibra, maior o efeito redutor lipídico. Uma possível justificativa para este achado é que o propionato produzido durante a fermentação é absorvido e convertido em succinil coenzima A no fígado, podendo deste modo inibir a síntese de colesterol (GONÇALVES et al., 2007).

2.5.3. Redução da lipogênese hepática estimulada pela insulina

As fibras solúveis podem reduzir a taxa de absorção da glicose, devido as mesmas formar um gel viscoso em solução aquosa, que contribui para retardar o

acesso da glicose ao epitélio absorptivo do intestino delgado (WURSCH e PI-SUNYER, 1997). Em resposta à redução da concentração de glicose pós prandial, a concentração pós prandial de insulina também se reduz. Este processo favorece para que ocorra o decréscimo da atividade da HMG-CoA redutase hepática estimulada pela insulina e por consequência a síntese de colesterol (THEUWISSEN e MENSINK, 2008).

As fibras insolúveis não alteram os níveis de colesterol sanguíneo, mas aumentam a sensação de saciedade, colaborando com a diminuição da ingestão calórica durante as refeições. Estão presentes no trigo (celulose), nos grãos (hemicelulose) e nas hortaliças (lignina).

2.6. ASPECTOS GERAIS E FUNCIONAIS SOBRE O PSYLLIUM

2.6.1. Características gerais do psyllium

Psyllium, também conhecido como Ispaghula e Isapgol (Figura 9 e 10), é um polissacarídeo que pode ser extraído da casca ou da semente da espécie *Plantago ovata* (Plantaginaceae) e é fonte de fibra solúvel natural e concentrada. O psyllium é uma planta nativa da Ásia, das regiões mediterrâneas da Europa e do Norte da África, tem safra anual, e é atualmente amplamente cultivado na Índia, Paquistão e no sudoeste americano (JENKIS et al., 2002; RIDEOUT et al., 2008). Estas regiões são responsáveis por aproximadamente 80% do total de psyllium produzido no mundo. Foi introduzido no Brasil há mais de meio século e já difundido em vários países da América. O psyllium mede menos de 50 cm e produz flores brancas, agrupadas em espigas na ponta de pequenas hastes. Sua semente (Figura 4) se apresenta em forma de bote, com aproximadamente 8mm de comprimento e com 1 a 2 mm de espessura.



Figuras 9 e 10. *Psyllium* (*Plantago ovata*) e semente.
 Fonte: *Psylliumindia*, 2011

Em relação à sua constituição, o maior componente do psyllium é a mucilagem, que representa de 10 a 30% de sua estrutura. A casca apresenta uma alta proporção de hemicelulose composta de uma cadeia principal de xilanas ligadas a unidades de ácido galacturônico, ramanose e arabinose (arabinoxilanas), enquanto a semente consiste de 35% de polissacarídeos solúveis e 65% de insolúveis (celulose, hemicelulose e lignina) (ZANDONADI et al., 2006). Também contém lipídio, proteína, ácido oxálico, enzima invertase e emulsina. Quanto ao aspecto nutricional contém cerca de 3% de proteínas e 0,5% de lipídeos (ALTERNATIVE MEDICINE REVIEW, 2002). Na figura 11 estão as características físico-químicas de acordo com o grau de pureza.

Psyllium				
Pureza	85% Pura	95% Pura	98% Pura	99% Pura
Conteúdo mucilóide	NLT ¹ 85%	NLT 95%	NLT 98%	NLT 99%
Material leve estranho	NMT 14%	NMT 4%	NMT 1%	NMT 0.5%
Material pesado estranho	NMT 1%	NMT 1%	NMT 1%	NMT 0.5%
Coloração	Dourada para branca conforme grau de pureza			
Total de cinzas	≤ 4%			
Cinzas (ácido insolúvel)	≤ 0,75%			
Umidade	≤10%			
Limites microbianos	Ausência de <i>Salmonella sp.</i> e <i>Escherichia coli</i>			

Figura 11- Características físico-químicas do psyllium.

¹NLT: no lower than (não menos que) NMT: no more than (não mais que)

Fonte: *Psylliumindia*, 2011

2.6.2. Propriedades funcionais do psyllium

Na prática clínica, várias evidências demonstram a propriedade laxativa e protetora na mucosa colônica, que em parte pode ser atribuída ao processo de fermentação anaeróbica dos polissacarídeos (amido não solúvel) presentes na semente do psyllium, resultando na produção de AGCC: acetato, propionato e butirato no intestino (MARLETT e FISCHER, 2003). Também existem indicações que o psyllium pode diminuir a resposta glicêmica, auxiliar na regulação da concentração de glicose, atuar no controle da diabetes, promover saciedade, favorecer perda de peso diminuindo o desenvolvimento do sobrepeso e da obesidade (RODRIGUEZ-MORAN et al., 1998).

Por último, este nutracêutico demonstrou em vários estudos apresentar efeito hipolipemiante e por isso, pode ser indicado como suplemento em dietas de intervenção para indivíduos que não respondem de forma adequada a dietas hipolipídicas e hipocolestolêmicas (ANDERSON et al., 2000b; WEI et al., 2009).

Os estudos não descrevem o mecanismo exato no qual esta fibra solúvel decresce os níveis de LDL-c, pois o mesmo ainda é desconhecido, mas apontaram evidências da sua interferência no metabolismo lipídico e/ou dos ácidos biliares. Os mecanismos propostos na literatura incluem: a inibição hepática da síntese de colesterol por produtos de sua fermentação, a ação dos ácidos graxos de cadeia curta e o retardo na absorção de macronutrientes, levando ao aumento da sensibilidade à insulina (MELLO E LAAKSONEN, 2009; THEUWISSEN E MENSINK, 2008).

No estudo de Vega-López et al. (2003) foi sugerido que a redução do colesterol LDL-c induzido pelo psyllium também pode estar relacionado às mudanças na expressão do gene que codifica a HMG-CoA redutase, enzima limitante do metabolismo do colesterol.

2.6.3. Ação do psyllium sobre o perfil lipídico

Os principais resultados obtidos de uma revisão sistemática¹ que investigaram a ação do psyllium sobre o perfil lipídico revelaram que apenas 6 países do mundo (Estados Unidos, Canadá, Austrália, Espanha, México e Reino Unido) apresentam trabalhos publicados sobre este assunto e apenas 4 foram realizados com crianças. As principais características dos estudos clínicos envolvendo psyllium nos últimos 11 anos estão resumidas na figura 12.

Autores	Pré-tratamento Dieta (dias)	CT ou LDL inicial mmol/L	Dieta Base	Psyllium g/dia	Duration Dias	Resultados Redução LDL-c (% or mmol)
Glassman et al. (1990)	NI*	6,44	NCEP passo 1	5,0-10	244	19%
Bell et al. (1990)	42	5,35–7,01	NCEP passo 1	5,8	42	5,7%
Neal e Balm (1990)	49	> 6,21	NCEP passo 1	20,4	91	8,6%
Levin et al. (1990)	56	> 5,17	NCEP passo 1	10,2	112	8,6%
Anderson et al. (1991)	56	5,17–7,76	NCEP passo 1	10,2	56	8,8%
Anderson et al. (1992)	7	5,17–7,76	NCEP passo 1	12,0	42	8-9%
Everson et al. (1992)	—	> 6,2	Dieta usual	15,3	40	8%
Dennison e Levine (1993)	NI	LDL>2,84	NCEP passo 1	6,0	35	NS [§]
Sprecher et al. (1993)	56	> 5,7	Restrita gordura	10,2	42	6,4%
Summerbell et al. (1994)	21	5,2–7,8	Restrita gordura	9,6	42	10,6%
Wolever et al. (1994)	28	> 6,21	NCEP passo 2	6,7	14	-0,37 mmol/L
Roberts et al. (1994)	28	6,00–7,75	Restrita gordura	10,2	42	4,4%
Williams et al. (1995)	—	LDL ≥2,84	NCEP passo 1	6,4	84	9,3%
Spence et al. (1995)	365	>6,0	NCEP passo 2	15	70	8%
Davidson et al. (1996)	56	LDL >p90	NCEP passo 2	6,4	42	7%
Jenkins et al. (1997)	—	> 6,72	NCEP passo 2	9,4	30	12,3±1,5%
		LDL 3,36–				5,3%
Davidson et al. (1998)	56	5,68	NCEP passo 2	10,2	108	
MacMahon e Carless (1998)	56	6,5–7,8	Restrita gordura	10,5	84	9,7%
Reid et al. (2002)	20	LDL ≥2,84	AHA [‡] passo 2	10	186	1,9%
Anderson et al. (2000)	56	LDL >3,36	AHA passo 1	10,2	182	6,7%
Flannery and Raulerson (2000)	—	> 5,7	Dieta usual	6,0	112	NS
Jenkis et al. (2002)	31	LDL>4,1	NCEP passo 1	7,2	28	NS
Solá et al. (2007)	21	LDL≥3,35	NCEP passo 2	10,5	56	NS
Salas- Salvado et al. (2008)	—	5,2	NHLBI [♦]	9	112	-0,32 mmol/L
Solá et al. (2010)	NI	LDL>2,84	Restrita gordura	14	56	6%

Figura 12- Descrição das características dos principais ensaios clínicos envolvendo psyllium em adultos e crianças.

*NI- não identificado; †NCEP- National Cholesterol Education Program; ‡ American Heart Association
§NS- diferença não significativa; ♦NHLBI- National Heart Lung and Blood Institute

¹ Artigo de revisão sistemática elaborada pelo autor submetido à Nutrition Reviews (Apêndice 1).

Outras constatações importantes obtidas da revisão mostraram que:

- A maioria dos sujeitos elegíveis para este tipo de estudo seguiram a dieta passo 1 (42%) em comparação a dieta do passo 2 (26,9%) da NCEP durante os períodos de adaptação e do experimento propriamente dito (NCEP, 1992).
- A forma de apresentação do psyllium na intervenção ou era na forma de medicamentos (cápsulas, sachês ou em pó) ou de alimentos enriquecidos com psyllium, com dose que variou 5,8 a 20,4g/dia para adultos e 5 a 10g/dia para crianças.
- Nos estudos que houve redução dos níveis lipídêmicos após o consumo do psyllium, observou que o percentual de redução encontrado variou de 5 a 19,6% em adultos e de 7,0% a 19% em crianças.
- Os estudos que apresentaram um maior percentual de redução foram também os que não incluíram no desenho do estudo uma fase de adaptação à dieta restrita em gordura saturada (WILLIAMS et al., 1995; MACMAHON E CARLESS ,1998).

A partir destes estudos, surgiram outros trabalhos relacionados e algumas metanálises que também tiveram o objetivo de avaliar de forma estatística o efeito redutor do psyllium sobre o perfil lipídico.

A primeira metanálise surgiu em 1997, na qual seus autores concluíram que o consumo de produtos cereais enriquecidos com psyllium poderia reduzir em até 5% o colesterol total e 9% o LDL-c, em 404 indivíduos com hipercolesterolemia moderada (200-300mg/dL) quando comparado ao grupo controle. A concentração de colesterol HDL não foi afetada (OLSON et al.,1997).

Em 1999, Brown et al. sugeriram que os efeitos do psyllium não são dependentes da quantidade da gordura ou do colesterol da dieta e concluíram em sua metanálise que esta fibra foi capaz de reduzir -0,028 mmol/L e 0,029 mmol/L das concentrações do CT e LDL-c, respectivamente.

Anderson et al. (2000a) concluíram após a análise de 8 estudos controlados (5 publicados e 3 não publicados), que a suplementação com psyllium reduziu de forma segura e significativa as concentrações de colesterol total e LDL-c em sujeitos que consumiram uma dieta restrita em gordura.

Jenkis et al. (2002) investigaram o efeito do consumo de vários alimentos funcionais sobre o perfil lipídico a longo prazo e concluíram que a suplementação de 5 a 10g dia de psyllium foi capaz de reduzir 5% da concentração do LDL-c quando associado a uma dieta restrita em gordura saturada em indivíduos hipercolesterolêmicos.

Recentemente, Wei et al. (2009) publicaram uma metanálise apontando para uma estimativa conservadora do efeito redutor do psyllium. Comparada com o placebo, o consumo de psyllium decresceu em média 0,38 mmol/L (95% IC: 0,26-0,49 mmol/L) dos níveis séricos de colesterol total e 0,28 mmol/L (95% IC: 0,21-0,31 mmol/L) do LDL-c.

Como dito anteriormente, apenas 4 estudos avaliaram o efeito do psyllium em crianças com hipercolesterolemia. Enquanto no estudo de Davidson et al. (1996) foram observados os efeitos do psyllium comparando com a fibra não-solúvel, no estudo de Glassman et al. (1990), Denisson e Levine (1993), William et al. (1995) os autores demonstraram o seu efeito combinado a uma dieta hipolipídica. Nestes estudos, a porcentagem de colesterol total, após a suplementação do psyllium, em comparação ao grupo controle, variou de -0,19 a -16,77%. O efeito do psyllium sobre as concentrações séricas de LDL-c variou de 2,78 a -22,8%. O efeito nas concentrações de HDL-c variou de -4,16 a 3,05%; e o efeito nas concentrações séricas de TG variou de 8,49 a -19,54%. Em adição, enquanto Williams et al. (1995) concluíram após 12 semanas de estudo, que o psyllium fornece benefícios adicionais à dieta passo 1 da NCEP no tratamento da hipercolesterolemia, Dennison e Levine (1993) não observaram alterações significativas no perfil lipídico após o tratamento com psyllium.

Diante de tais evidências, desde fevereiro de 1998, a Food and Drug Administration (FDA) autorizou a seguinte alegação no rótulo de alimentos que contém em sua composição o psyllium: *“o consumo desta fibra está associado com a diminuição do risco de DCV, desde que acompanhado de um consumo restrito de gordura saturada e colesterol na dieta”*. A veiculação do aviso só é permitida quando a adição mínima é de 10,2g da semente da casca do psyllium que equivale a 7,0g de fibra solúvel no alimento, que pode ser fracionada em quatro porções diárias. Apesar disto, no Brasil, diferente de vários países da América do Norte, a comercialização de produtos alimentícios enriquecidos com psyllium ainda é insipiente.

2.6.4. Métodos de administração e efeitos adversos relacionados

Wolever et al. (1994) relatam em seu trabalho que o método de administração do psyllium pode influenciar de forma diferenciada sobre as concentrações do colesterol sérico. Seus resultados sugeriram que o máximo do efeito redutor lipídico somente é obtido quando a fibra é consumida misturada com outros alimentos durante as refeições do que a consumida no intervalo das mesmas.

As principais formas de administração da fibra relatadas em estudos controlados foram: a dissolvida em água, em líquidos (GLASSMAN et al., 1990; SPENCE et al., 1995) ou a ofertada através de produtos cereais enriquecidos com psyllium (DENNISON et al., 1993; DAVIDSON et al., 1996).

Como qualquer medicamento, o psyllium também pode apresentar efeitos adversos à saúde e por isso a FDA adverte que os produtos enriquecidos ou a base desta fibra devem apresentar em seu rótulo, o aviso da necessidade de consumi-los com quantidade adequada de líquidos para evitar obstrução intestinal. Os principais efeitos adversos relacionados ao seu consumo, principalmente, quando se ultrapassa a dose recomendada são: diarreia, distensão abdominal, flatulência e inapetência.

Possíveis reações alérgicas relacionadas ao consumo do psyllium da forma em pó: prurido; dificuldade de respirar; dor e/ou aperto no peito; inchaço da face (boca e língua) e vômitos (FDA, 1998).

Acrescenta-se que os sintomas graves relacionados ao consumo do psyllim além de escassos, são menores do que os relatados com uso de estatinas. As estatinas normalmente só são indicadas para pacientes com idade superior a 10 anos e após a menarca e mesmo assim, seu uso deve ser de forma cautelosa, e em baixa dose, pois podem acarretar efeitos adversos musculares e hepáticos e teratogênicos nos adolescentes (NCEP, 2001).

2.6.5. Formas de utilização e veiculação do psyllium

Com a dupla função de substituir o trigo no desenvolvimento de alimentos especiais e de veicular prébióticos, o *psyllium* já foi acrescentado a massas de panificação, tradicionalmente feitas com farinha de trigo, produzidas com redução da quantidade de farinha de trigo e adição de outras farinhas adicionadas de *psyllium*, para melhorar características obtidas por meio da retenção de água e gelatinização (HAQUE, 1994).

Além disso, a literatura escreve sua aplicação em sorvetes, produtos de panificação (pães, bolos, biscoitos), geléias, macarrão instantâneo, cereais matinais, com a finalidade de aumentar o conteúdo de fibra do alimento, ou também, de aumentar o volume do produto. Pode ser utilizado ainda como aditivo - espessante - em alimentos para melhorar sua consistência, deixando os produtos mais macios e para prevenir a separação de ingredientes (esfarelamento) e conferir estabilidade aos produtos (URVESH, 2005).

A viscosidade do psyllium não é afetada em temperaturas entre 20°C e 50°C, pH entre 2 e 10, e concentração de NaCl de 0,15M. Estas propriedades, além do seu teor

em fibras alimentares, tornam o psyllium muito interessante para a indústria alimentícia (URVESH, 2005) e muito útil aos portadores de doença celíaca e dislipidemia uma vez que confere características funcionais semelhantes às do glúten nas preparações.

Os principais produtos à base de psyllium disponíveis no mercado se encontram na forma de medicamentos (cápsulas, sachês ou em pó) ou na forma de produtos cereais. No Brasil, a forma medicamentosa pode ser facilmente encontrada em loja de produtos naturais e drogarias, já os alimentos pré-elaborados à base de psyllium ainda são raros no Brasil. A figura 13 demonstra alguns exemplos de produtos comerciais à base de psyllium.



Figura 13- Produtos comerciais à base de psyllium

Fonte: GOOGLE, 2011

2.7. OUTRAS VARIÁVEIS QUE INTERFEREM NO PERFIL LIPÍDICO

2.7.1. Estilo de vida

Estudos mostram que todos os indivíduos, principalmente os dislipidêmicos, devem ser submetidos à mudança do estilo de vida (MEV) - dieta, exercício, abstenção do fumo, perda de peso, para impedir o desenvolvimento de DCV.

O efeito *lag time* (intervalo de tempo) dos fatores de risco para DCV significa que as taxas atuais de mortalidade são consequência da exposição prévia a fatores de risco comportamentais tais como alimentação inadequada, atividade física insuficiente e aumento do consumo do tabaco. Sobrepeso, obesidade abdominal, pressão alta, dislipidemia, diabetes e baixo status cardio-respiratório estão entre os fatores biológicos que contribuem principalmente para o aumento deste risco. Práticas dietéticas não saudáveis incluem o alto consumo de gorduras saturadas, sal e carboidratos refinados, bem como o baixo consumo de vegetais e frutas e estes tendem a se agrupar (WHO, 2003).

Sabe-se que peso corporal, tabagismo, exercício físico, consumo de álcool e hábitos alimentares respondem por cerca de 50% da variação inter-individual da concentração de HDL-c na população geral (LEANÇA et al., 2010).

2.7.2. Fumo e Álcool

O fumo causa reduções em graus variáveis no HDL-c e pode induzir resistência à insulina (FACHINI et al., 1992). No estudo Bezafibrate Infarction Prevention Study Group, o HDL-c médio foi de 39,6mg% em não fumantes e de 35mg% nos fumantes (BIP, 1992). A ingestão alcoólica excessiva é frequentemente acompanhada do aumento dos TG e, às vezes dos quilomícrons, ocorrendo níveis variáveis de LDL-c e aumento do HDL-c (STONE, 1994).

Embora o consumo regular baixo a moderado de álcool possa ser protetor contra a doença cardíaca coronariana, outros riscos de saúde e cardiovasculares associados ao álcool não favorecem a recomendação dele para este uso (WHO, 2003).

2.7.3. Atividade Física

Segundo a IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose (2007), a atividade física regular constitui medida auxiliar para o controle das dislipidemias. O tipo de exercício que mais atua no metabolismo de lipoproteínas é o aeróbio, porém, exercícios de força e flexibilidade também são recomendados (FAGHERAZZI et al., 2008).

A avaliação da atividade física deve ser examinada em relação ao tempo e nível de exercício, bem como o tempo gasto com atividades físicas junto com a família. Por outro lado, também é conveniente verificar o tempo despendido com jogos eletrônicos, televisão, computador. O tempo de inatividade recreacional deve ser limitado (exemplo < 2 horas de televisão/dia). A recomendação atual é de aproximadamente 30 minutos de atividade física moderada na maior parte dos dias (150 minutos/semana), mas é reforçado que a criança deve realizar cerca de 60 minutos diários de atividade física moderada (GORAN et al., 1994).

Alguns estudos mostraram que a televisão influencia a dieta das crianças, levando a uma composição excessiva em sal, carboidratos simples, gordura saturada ou trans. Esta influência acaba por ser transmitida aos lanches consumidos nas escolas (GIULIANO et al., 2005a).

Como orientação geral, as crianças saudáveis devem ser encorajadas a praticar atividade física, de forma prazerosa, no lazer ou sob a forma de exercícios físicos programados ou em atividades esportivas, no mínimo trinta minutos por dia, três a quatro vezes por semana, para adquirir aptidão física ("fitness"). As necessidades

individuais deverão ser respeitadas, no que diz respeito ao gênero, idade, grau de maturação sexual, presença de limitações físicas ou mentais que impeçam a realização de exercícios, nível econômico, bem como fatores familiares e do ambiente da criança (WILLIAMS et al, 2002; KAVEY et al.,2003).

2.8. MÉTODO DIAGNÓSTICO PARA DISLIPIDEMIA NA INFÂNCIA

Sabendo que as crianças cujos pais apresentem hipercolesterolemia têm uma possibilidade maior de também apresentarem esta dislipidemia (UITERWAAL et al., 1997). A análise do perfil lipídico deve ser feita em crianças que:

- tenham pais ou avós com história de aterosclerose com idade menor que 55 anos;
- tenham pais com CT >240 mg/dL;
- apresentem outros fatores de risco, como hipertensão arterial, obesidade, tabagismo ou dieta rica em gorduras saturadas e/ou ácidos graxos *trans*;
- utilizem drogas ou sejam portadoras de doenças que cursam com dislipidemia (síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS), hipotireoidismo, etc);
- possuam manifestações clínicas de dislipidemias (xantomas, xantelasmas, arco corneal, dores abdominais recorrentes, pancreatites).

Toda criança, a partir de 10 anos de idade, deve ter uma determinação do CT por meio de exame em sangue capilar da polpa digital. Os pais das crianças que apresentarem CT > 150 mg/dL e < 170 mg/dL deverão ser orientados em relação a medidas de mudança de estilo de vida. A determinação do CT deve ser repetida anualmente; as crianças com CT > 170 mg/dL deverão ser submetidas à análise completa de lipídios, após jejum de 12 horas.

2.9. IMPORTÂNCIA DO ESTUDO NA PRÁTICA CLÍNICA

Em todos os estados brasileiros, considerando-se o conjunto de todas as faixas etárias, as doenças cardiocirculatórias causadas por dislipidemias constituem a principal causa de gastos em assistência médica pelo Sistema Único de Saúde (BUSS, 1993).

Desde a década de 1950, especula-se sobre a exequibilidade e a segurança no tratamento e na prevenção da dislipidemia pediátrica, especialmente em nível populacional. A situação é complexa e difere dos adultos, pois a utilização de dietas restritivas pode interferir no crescimento, no desenvolvimento e na qualidade de vida da criança (GONÇALVES et al., 2007).

O tratamento medicamentoso convencional para dislipidemia familiar (estatinas) além de ser caro, só é indicado para crianças maiores de 10 anos devido à possível presença de efeitos colaterais (hepatotoxicidade e nefrotoxicidade) que poderiam interferir na fase de crescimento e desenvolvimento da criança. Ademais, raros são os programas de saúde ambulatoriais implantados nos municípios que tenham como objetivo a prevenção da dislipidemia infantil ou que forneçam a medicação gratuitamente para as famílias carentes.

Atualmente, o tratamento padrão para dislipidemia empregado pelo profissional nutricionista para as crianças menores de 10 anos é prescrição de uma dieta restrita em gordura saturada e colesterol de acordo com idade, suplementada de alimentos funcionais associados à redução do colesterol. Logo, a descoberta de novos alimentos funcionais envolvidos nesta questão (como o psyllium), favoreceria a diversificação da dieta oferecida ao paciente pediátrico dislipidêmico.

Desde 1998, embora seja reconhecida a alegação funcional hipolipemiante do psyllium pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, a sua ação sobre o perfil lipídico é pouco conhecida pela maioria dos profissionais de saúde. Esta fibra poderia ser uma

outra fonte natural alternativa, de baixo custo a ser empregada na prevenção da dislipidemia infantil.

Apesar destas informações, a eficácia do seu uso foi questionada em alguns estudos internacionais (SPENCE et al., 1995; VAN ROSENDAAL et al., 2004), imputando a necessidade de realização de mais pesquisas clínicas sobre este assunto. Além disso, no Brasil não existe nenhum trabalho que tenha investigado a ação hipolipemiante desta fibra em adultos e crianças.

Segundo a I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na infância e adolescência (GIULIANO et al., 2005a), as evidências sobre o psyllium são baseadas em publicações e opiniões de especialistas, mas a indicação deste nutracêutico na prática clínica infantil, ainda apresenta divergências por parte de alguns autores.

3- OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

Avaliar o efeito da suplementação do psyllium à uma dieta restrita em gordura saturada e colesterol em crianças e adolescentes dislipidêmicos.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ◆ Avaliar o estado nutricional e o perfil bioquímico da população em estudo;
- ◆ Identificar o perfil alimentar dos indivíduos antes e no final do tratamento.
- ◆ Identificar as crianças e adolescentes que apresentem alteração do perfil lipídico devido a erro alimentar;
- ◆ Determinar o percentual de indivíduos que alcançaram valores lipídicos plasmáticos de referência após o tratamento dietoterápico restrito em gordura saturada e colesterol acrescido da fibra psyllium;
- ◆ Analisar a diferença percentual de redução dos valores séricos de LDL-c entre o grupo controle (dieta) e o grupo experimental (dieta + psyllium) após o período de 8 semanas de tratamento.
- ◆ Investigar a existência de efeitos adversos ao psyllium durante a pesquisa.

4- MÉTODOS

4.1- PARTICIPANTES

Foram sujeitos desta pesquisa, crianças e adolescentes, de ambos os sexos, com a faixa etária delimitada entre 6 e 19 anos, advindos dos ambulatórios de nutrição da Pediatria e do Núcleo de Estudos da Saúde do adolescente (NESA) do Hospital Universitário Pedro Ernesto, localizado no município do Rio de Janeiro - RJ. A coleta de dados foi realizada entre agosto de 2008 a janeiro de 2010.

Foram elegíveis para a pesquisa os indivíduos que apresentaram valores de lipídios plasmáticos iguais ou superiores a 4,40 mmol/L (≥ 170 mg/dL) para colesterol total após seguirem o tratamento da dieta Passo 1 do Programa Nacional de Educação sobre colesterol (NCEP) restrita em gordura saturada ($< 10\%$ do valor energético total) e colesterol (< 300 mg/dia), durante um período mínimo de 6 semanas. Do total de 1032 prontuários analisados, foram identificados, inicialmente, 176 (13,5%) indivíduos (80 do sexo masculino e 96 do sexo feminino) com diagnóstico de dislipidemia. Por problemas administrativos relacionados ao prontuário, restaram apenas 121 pacientes disponíveis na fase de recrutamento.

O critério de exclusão foi baseado na pré-existência de patologias cardíacas ou metabólicas associadas à dislipidemia (diabetes, síndrome nefrótica entre outras) e à obesidade (Deficiência congênita de leptina, Síndrome de Down, Síndrome de Prader-Willi), a quaisquer desordens endócrinas (Hipotireoidismo, Síndrome de Cushing). Crianças e adolescentes que apresentaram valores acima de 300mg (3,39 mmol/L) para triglicerídeos e índice de massa corporal (IMC) para idade igual ou maior + 3 score Z também foram desconsideradas da pesquisa.

Também foram excluídos gestantes e pacientes com uso de hipolipemiantes ou de qualquer medicação ou alimento funcional que pudesse causar alteração no perfil lipídico (corticóides, estrógenos, progesterona, beta- bloqueadores e tiazídicos). Além

disso, foram retirados da pesquisa os indivíduos com faltas, os desistentes, em uso descontinuado ou insuficiente da fibra ou apresentando problemas que pudessem interferir na confiabilidade do estudo, resultando nesta fase 80 participantes elegíveis. Todas essas informações foram obtidas pelos pais na entrevista e registradas no protocolo da pesquisa (Apêndice 3). Por meio deste, também foram registrados os dados pessoais, clínicos, antropométricos e dietéticos dos entrevistados.

Foram denominadas crianças para a classificação do estado nutricional, indivíduos menores de dez anos e adolescentes indivíduos maiores de dez anos, seguindo o critério do Ministério da Saúde (BRASIL, 2008).

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto (Apêndice 4). O responsável pela criança e/ou adolescente foi informado sobre a necessidade da assinatura de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice 5) para autorização das informações fornecidas da população em estudo, ressaltando o sigilo quanto à identificação do conteúdo das respostas, bem como a liberdade de retirar-se da pesquisa a qualquer momento.

4.2-DESENHO DO ESTUDO

O ensaio clínico foi randomizado simples, paralelo, duplo cego, controlado para testar a hipótese se a dieta Passo 2 do NCEP (restrita em gordura saturada (<7% do valor energético total) e colesterol (< 200 mg/dia) acrescida da fibra solúvel (psyllium) causaria uma redução significativa nos níveis de LDL-c, sem afetar os valores séricos de HDL, que foi conduzido em 2 períodos (Figura 14). O protocolo do estudo seguiu as diretrizes do relatório consolidado para estudos clínicos – CONSORT (Consolidated standards of reporting trials)(MOHER et al., 2010).

O primeiro período constituiu-se da fase de adaptação à dieta passo 2 da NCEP, na qual os 80 participantes deveriam segui-la por um período mínimo de 6 semanas (se

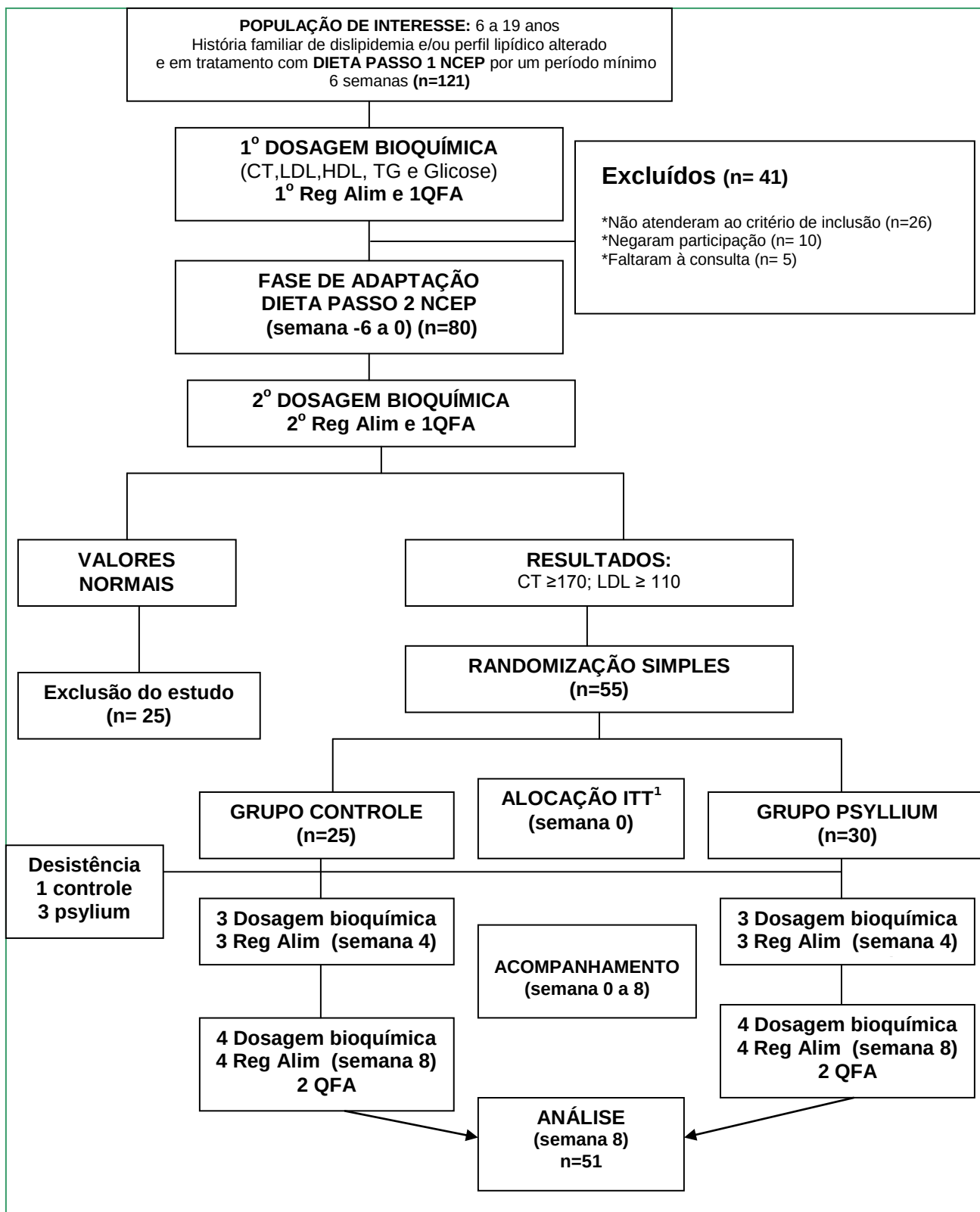


Figura 14- Fluxograma do desenho do estudo

Legenda: Reg Alim- registro alimentar ; QFA- Questionário de frequência alimentar

¹ Análise por intenção de tratamento (ITT)

mana -6 a 0). Somente os participantes que mantivessem seus níveis lipídêmicos ainda alterados após a fase de adaptação, puderam passar para a fase de tratamento que teve a duração de 8 semanas (semana 0 a 8) (Figura 14). A semana 0 foi considerada como a linha de base.

Após a fase de adaptação, os 55 participantes considerados elegíveis dentro dos critérios da pesquisa foram alocados aleatoriamente em 2 braços um no grupo controle e outro no grupo experimental (psyllium). Enquanto a dieta do grupo experimental (do tratamento) foi suplementada diariamente com 7,0g de psyllium (Figura 14), o grupo controle recebeu uma quantidade equivalente de um placebo (celulose).

A alocação foi aleatória e às cegas dos participantes no processo da randomização pareado usando uma sequência numerada randomizada gerada por computador. A nutricionista assistente que programou as consultas também foi cegada à atribuição do grupo. Os potes de fibra do tratamento eram opacos e foram etiquetados como tratamento A e B. Pacientes e os pais dos participantes também foram cegados às atribuições do tratamento até que toda a análise de dados tivesse sido feita.

Todos os participantes tiveram seus perfis nutricionais, antropométricos e bioquímicos mensurados antes e depois da dieta. Dados que foram coletados dos participantes no início do estudo (semana -6): estágio puberal, atividade física, classe econômica e presença de história familiar para dislipidemia. Os dados antropométricos (peso estatura, circunferência da cintura e quadril, pregas cutâneas) e dietéticos foram coletados no início do estudo (semana -6), na linha de base (semana 0) e no final do período de cada tratamento (semana 8). As concentrações séricas do perfil lipídico e da glicose foram determinadas nas seguintes semanas: -6, 0, 4 e 8. Todos os pacientes mantiveram o peso de corpo constante ($\pm 5\%$). Foram considerados fisicamente ativos, os participantes que praticaram alguma atividade física, incluindo exercícios leves como caminhada, no mínimo 30 minutos, 3 vezes por semana.

Durante a fase de tratamento todos participantes foram orientados pela nutricionista pesquisadora a manter a dieta passo 2 da NCEP, e consumir 3,5g de fibra solúvel (psyllium) duas vezes ao dia em preparações líquidas (240mL), antes do desjejum ou do jantar no atendimento ambulatorial. Para o monitoramento do estudo e adesão ao tratamento, as consultas foram marcadas a cada 20 dias para entrega das porções do alimento funcional (psyllium), para o recolhimento dos potes vazios da fibra bem como a revisão do aconselhamento dietético por meio do registro alimentar e questionário de frequência alimentar (QFA) (Apêndice 4 e 5). A análise bioquímica de metabólitos (CT, LDL, HDL, TG e glicose) e o registro alimentar (RA) (3 dias) foram processados 4 vezes: na admissão da consulta, após 1 mês de dieta e duas vezes durante o experimento a cada 30 dias. Foram realizados dois registros do QFA: início e no final do estudo.

4.3- INTERVENÇÃO

4.3.1. Dieta e psyllium

A dieta de base diária fornecida para os dois grupos (controle e psyllium) foi a dieta passo 2 da NCEP que tinha a seguinte composição: 55% do total energético como carboidrato, 15% como proteína, <30% como gordura total, <7 % de gordura saturada e < 200 mg colesterol. Esta dieta foi prescrita de forma individualizada, ou seja foi adequada de acordo com a idade e sexo de cada participante. Durante a fase do tratamento, participantes do grupo experimental receberam psyllium, na forma em pó flavorizado sabor laranja, livre de açúcar, marca Laxofibra [Almeida Prado, São Paulo, Brasil], que apresenta 3,5 gramas de mucilagem hidrofílica por 5,0 gramas de colher de medida. O grupo controle recebeu 3,5g de celulose microcristalina (Avicel PH-101; FMC Corp, Philadelphia), em vez do psyllium. Os participantes foram aconselhados a manter a dieta restrita em gordura saturada e colesterol, independente do grupo alocado durante cada consulta, durante todo o tratamento pelo pesquisador. Também foi avaliado se houve presença de eventos adversos durante as consultas. O material

fornecido para ambos os grupos foram similares na cor e na textura, e alguma pequena diferença de sabor apresentada foi mascarada pelo gosto da bebida no qual o produto foi misturado.

4.4- DESFECHOS

4.4.1. Desfecho Primário

A eficácia do psyllium foi mensurada através da diferença da concentração do LDL-c antes e depois do período de 8 semanas de intervenção em cada grupo e entre os dois tipos de tratamentos (celulose e psyllium). A eficácia foi considerada quando os resultados apresentados mostraram um percentual de redução dos níveis séricos de LDL-c no mínimo de 5% (desfecho primário). A avaliação bioquímica foi o método utilizado para mensuração do perfil lipídico antes e depois do tratamento.

4.4.1.1- Avaliação bioquímica

Para as determinações bioquímicas no Laboratório Central do Hospital Universitário Pedro Ernesto, foi colhida uma amostra de 10 mL de sangue da veia esquerda anticubital em tubos de Vacutainer após 12 horas de jejum. As amostras foram processadas e o soro analisado em analisador bioquímico (Konelab 60i). O soro foi coletado e estocado a -80°C em porções separadas, até sua utilização. A glicemia de jejum foi determinada pelo método de oxidase (Wiener Lab[®], Rio de Janeiro, Brasil). Para o colesterol total, HDL-c e TG foi utilizado o método enzimático (Wiener Lab[®], Rio de Janeiro, Brasil). O LDL-c foi calculado usando a equação de Friedwald et al. (1972) recomendada pela American Academy of Pediatrics (1992): $LDL-c = \text{colesterol total} - HDL-c + \text{triglicerídeo}/5$.

Os limites de corte utilizados para a avaliação dos limites séricos do colesterol total e frações segundo a NCEP (1992) estão descritas na figura 4.

4.4.2. Desfechos Secundários

Também foram avaliados o grau de aceitabilidade da fibra, mudanças do peso habitual, alterações do padrão alimentar (hábito alimentar, fracionamento das refeições e qualidade da dieta) e a presença de sintomas e sinais gastrintestinais relacionados ao consumo da fibra durante todo o período que abrangeu o estudo. As informações sobre as variáveis supracitadas foram obtidas por meio de registros anotados no protocolo da pesquisa (Apêndice 3).

A monitoração do peso e da composição corporal antes e depois do experimento foi realizada através da avaliação antropométrica e da dieta por meio dos inquéritos dietéticos (RA e QFA). O poder aquisitivo dos participantes também foi avaliado por meio do inquérito sócio-econômico (Apêndice 03), com objetivo de minimizar a ocorrência de fatores de confusão entre as variáveis analisadas.

4.4.2.1- Avaliação da aceitação e tolerância da dieta

A aceitação da fibra foi quantificada pelo número de participantes que consumiram 100% da fibra e toleram a mesma, sem a presença de efeitos adversos.

Os pacientes foram questionados com perguntas abertas sobre sintomas não usuais, como desconforto abdominal, aumento do número de defecação e de gases após o consumo da fibra.

4.4.2.2. Avaliação antropométrica

Foram registrados por profissionais de saúde devidamente treinados: peso (Kg), altura (cm), circunferência da cintura (cm) e quadril (cm), perímetro do braço e pregas cutâneas tricipital (mm) e escapular (mm). Para efetuar a medida da massa corporal e estatura foi utilizada uma balança antropométrica Filizola®, com capacidade de até 150 kg, com precisão de 100g, acoplada a 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.

Para a verificação da circunferência da cintura, o avaliado ficou de pé com abdômen relaxado e com os braços descontraídos ao lado do corpo. A fita flexível com precisão de 0,1cm foi colocada horizontalmente no ponto médio entre a borda inferior da última costela e a crista ilíaca (CALLAWAY et al., 1988). As medidas foram realizadas com a fita firme sobre a pele; todavia, sem compressão dos tecidos. A circunferência do quadril foi medida sobre a área de maior volume do quadril, com o indivíduo de pé relaxado (SCHREINER et al., 1996). Para pontos de corte foram considerados os valores acima do percentil 90 para obesidade (FREEDMAN, 1999).

Para a aferição do perímetro do braço, a mensuração foi realizada no ponto médio do braço, localizado na posição central entre o extremo do ombro (processo acromial) e o ponto mais extremo do cotovelo (processo olecrânio), com braço flexionado do avaliado e com auxílio de uma fita métrica inextensível. No local identificado, a fita foi posicionada em torno do braço que ficou estendido e relaxado, com as palmas das mãos voltadas para lateral do corpo, certificando-se que a fita está colocada de forma firme e sem comprimir os tecidos do braço. A leitura foi então realizada no ponto em que a fita ultrapassa a marca zero, com aproximação de 0,1cm (LOHMAN, 1992). Os valores acima do percentil 90 classificam indivíduos com excesso de peso para este índice antropométrico (FRISANCHO et al., 1990).

Para mensuração das dobras cutâneas do tríceps e subescapular foi utilizado o paquímetro científico Lange® para avaliação da distribuição e o cálculo do percentual de gordura corporal.

A mensuração das pregas foi realizada no hemicorpo direito do avaliado, estando este em pé e com a musculatura relaxada, seguindo o protocolo de França e Vívolo (1998). A medida da dobra cutânea do tríceps foi realizada na face posterior do braço no ponto médio entre o processo acromial da escápula e o processo do olécrano da ulna. O avaliador, posicionado atrás do avaliado, destacou a dobra verticalmente, ajustando o equipamento a um centímetro do ponto anatômico aguardando dois segundos para fazer a leitura. Foram realizadas três medidas sendo que, para registro, foi utilizada a mediana das três medidas. A dobra cutânea subescapular foi medida dois centímetros abaixo do ângulo inferior da escápula, diagonalmente, sendo o procedimento para a leitura semelhante à medida do tríceps. Para calcular o percentual de gordura em crianças e adolescentes foi utilizada a equação desenvolvida por Slaughter et al., (1988). O índice de adiposidade corporal foi classificado de acordo com Lohman, (1992). Para o sexo masculino foram considerados valores acima de 20 como ponto de corte para o percentual de gordura elevado e para o sexo feminino valores acima de 25.

Para o diagnóstico nutricional, os participantes foram previamente classificados como baixo peso, eutróficos, sobrepeso e obesos. A partir do peso dividido pela estatura ao quadrado foi calculado o Índice de Massa Corporal (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 para os testes estatísticos. Os pontos de corte adotados seguiram as recomendações da OMS para avaliação do estado nutricional de populações: **baixo peso:** $\geq -3Z$ e $< -2Z$ ($\geq$ percentil 0,1 e $<$ percentil 3); **eutrofia:** $\geq -2Z$ e $\leq +1Z$ ($\geq$ percentil 3 e $\leq$ percentil 85); **sobrepeso:** $> +1Z$ e $\leq +2Z$ ($>$ percentil 85 e $\leq$ percentil 97); **obesidade:** $> +2Z$ e $\leq +3Z$ ($>$ percentil 97 e $\leq$ percentil 99,9) (BRASIL, 2008).

4.2.2.3- Avaliação dietética

Os dados qualitativos sobre hábitos alimentares anteriores à pesquisa foram coletados por meio do RA de 3 dias (2 dias no meio da semana e no final de semana) e por meio do QFA (Apêndice 5), que também foi utilizado para verificar a aderência à dieta prescrita após a entrevista. Os dados quantitativos dos macronutrientes (proteína, carboidrato e gordura), frações da gordura total (ácidos graxos saturados, monoinsaturados e poliinsaturados) e fibras relativos aos alimentos consumidos foram obtidos através do registro alimentar (Apêndice 4) e calculados pela pesquisadora através do software AVANUTRI Revolution, que utilizou como referência as Tabelas de Composição dos Alimentos de Campinas TACO (2011) e a elaborada pela Nutricionista/ Docente e Pesquisadora da FSP/ USP (PHILIPPI, 2002).

Com base nesses dados foram elaboradas as orientações nutricionais individualizadas e gerais (Apêndice 6) e uma dieta com restrição de gordura saturada e colesterol na qual o paciente foi submetido. A dieta foi baseada nas recomendações nutricionais das IDRs (Ingestão Dietética Recomendada), para macro e micronutrientes, de acordo com a faixa etária estudada (INSTITUTE OF MEDICINE, 2000). A prescrição dietética consistiu na ingestão menor que 30% do total de quilocalorias na forma de lipídios totais, com menos de 7% de gordura saturada, igual ou inferior a 10% de poliinsaturada, e até 20% de gordura monoinsaturada. A recomendação de colesterol foi menor que 200mg/dia (GIDDING et al., 2006). Para atingir esse objetivo, os pacientes ainda foram informados sobre a importância da adesão à dieta e da necessidade da mudança no estilo de vida (controle ou redução do peso e atividade física). Foi solicitado aos pacientes que não utilizassem quaisquer suplementos vitamínicos e outros tipos de fibras solúveis durante o período de investigação.

4.2.2.4- Inquérito socioeconômico

Para fins de avaliação do status socioeconômico das famílias dos participantes foi utilizado o Critério de Classificação Econômica Brasil, da Associação Brasileira de

Pesquisas de Mercado (ABEP, 2008). Para efeito de análise a renda familiar foi reagrupada em classes: muito baixa (D e E), baixa (B2 e C), média (A2 e B1) e alta (A1).

4.5- TAMANHO DA AMOSTRA

O cálculo do tamanho e variância da amostra foi baseado em estudos prévios realizados com crianças e adolescentes (GLASSMAN et al.,1990; WILLIAMS et al.,1995; DAVIDSON et al,1996). Este estudo foi desenhado para 30 sujeitos em cada grupo, estimando detectar 5% de diferença nas concentrações séricas de LDL-c entre os grupos controle e experimental, com nível de confiança 80% e erro de 5%. Mas devido o grande número de perdas, comum neste tipo de estudo, o mesmo foi redesenhado para 25 sujeitos em cada grupo, nível de confiança 78% e erro de 5% (Figura 15).

Tamanho da amostra (n)	Diferença a ser detectada (Hipótese alternativa for μ)	Poder do teste (Probabilidade de rejeição da hipótese nula)
25	-0,31	77,4%
30	-0,31	81,9%
40	-0,31	91,6%
47	-0,31	95,3%
47	-0,25	83,5%

Figura 15- Tamanho da amostra e poder do teste para LDL-c

4.6- ANÁLISE ESTATÍSTICA

Parâmetros descritivos foram expressos na forma de mediana e intervalos interquartis, devido a apresentação dos dados não apresentar uma distribuição normal. Medianas dos índices antropométricos, da ingestão dietética e das concentrações do perfil lipídico da linha de base e do pós-tratamento foram comparadas em cada grupo (intraindividual) usando o Teste não paramétrico Wilcoxon. O Teste de Mann-Whitney foi utilizado para comparações entre os grupos (interindividual). Avaliação das

diferenças das variáveis sócio-demográficas entre os grupos foi avaliada através do teste qui quadrado. As análises do perfil bioquímico na linha de base e no pós-tratamento foram realizadas por intenção de tratamento (ITT) e análise por protocolo (PP). O nível de significância adotado foi de 5% ($\alpha=0,05$) em todas as análises estatísticas utilizando o programa estatístico SPSS (versão 18, Chicago, 2009).

5- RESULTADOS

5.1- CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES

Dos 80 sujeitos elegíveis, apenas cinquenta e cinco foram qualificados para a randomização. Dentre os qualificados, 25 foram alocados aleatoriamente para o grupo controle e 30 para o grupo psyllium. Inicialmente, a desqualificação de 20 sujeitos foi devida à falha no atendimento dos critérios de inclusão da pesquisa (CT acima 4,4 mmol/L [170mg/mL]), e de outros 5 por não terem entregado o termo de consentimento livre e esclarecido assinado (Figura 14).

Durante o estudo (*follow up*), três participantes do grupo psyllium e 1 do grupo controle não finalizaram o tratamento, totalizando 51 indivíduos, 24 para o grupo controle e 27 para o grupo psyllium, que completaram todas as fases da pesquisa (Figura 14).

A análise na linha de base (semana 0) revelou que mais da metade dos participantes eram sedentários, mais de dois terços tinham história familiar para hipercolesterolemia e mais de três quartos eram de classe econômica baixa. Nenhuma criança ou adolescente relatou uso de álcool ou fumo. As características demográficas e sócio-econômicas dos grupos controle e psyllium foram similares na linha de base (Tabela 1).

Quanto ao tipo de dislipidemia apresentada pelos participantes: 2 tinham hipercolesterolemia familiar, 2 hiperlipidemia combinada familiar, 41 hipercolesterolemia isolada e 6 hiperlipidemia mista, segundo relatos dos profissionais da área médica registrados no prontuário do paciente.

Tabela 1- Classificação percentual das características demográficas e sócio-econômica dos participantes do estudo na linha de base, RJ, 2011.

Variáveis	Número (%) dos sujeitos	
	Grupo controle (n= 25)	Grupo Psyllium (n=30)
Meninos: Meninas	13(52,0):12(48,0)	15(50,0):15(50,0)
Crianças e Adolescentes	11 (44,0):14 (56,0)	14(46,7):16(53,3)
Estágio de maturação sexual-Tanner		
I (pré-púbere)	5 (76,0)	5 (63,3)
II-III (púbere)	15 (8,0)	18 (16,7)
IV-V (pós-púbere)	5 (16,0)	7 (20,0)
Sedentarismo	15 (60,0)	18 (60,0)
História Familiar (dislipidemia)	16 (64,0)	20 (66,7)
Classe sócio-econômica		
Alta	1(4,0)	0(0,0)
Média	5(20,0)	7(23,3)
Baixa	19 (76,0)	23 (76,7)

Teste qui- quadrado: $p>0,05$

Em relação à classificação do estado nutricional segundo o IMC (Z score), constatou-se que 13 (23,9%) dos indivíduos analisados apresentaram sobrepeso e 16 (28,3%) obesidade no início do estudo. Quanto à avaliação da distribuição da gordura corporal, identificou-se que 31 (57,1%) apresentaram percentual de gordura elevado e 17 (30,6%) circunferência da cintura acima do percentil 90. Não houve diferença estatística entre os sexos ou por faixa etária. Índices antropométricos foram similares entre os grupos. Não houve diferença significativa dos valores registrados entre a linha de base e no final das 8 semanas de tratamento em cada grupo (Tabela 2).

Tabela 2- Distribuição das medianas (intervalos interquartis) dos índices antropométricos dos grupos controle e psyllium na linha de base e após 8 semanas de tratamento (análise por protocolo), RJ, 2011.

Índices	Mediana (intervalo quartis)					
	Grupo Controle (n=24)			Grupo Psyllium(n=27)		
	Linha de base ²	Pós-Tratamento	p	Linha de base	Pós-tratamento	p ³
IMC¹ (Score Z)	2,08 (0,67-3,26)	2,04 (0,78-3,02)	0,61	2,10 (0,69-3,20)	2,04 (0,58-2,98)	0,68
% de gordura	31,22 (20,21-37,0)	31,14 (20,05-37,0)	0,40	34,27 (22,6-36,46)	29,31 (20,26-36,7)	0,22
CC (cm)	73,0 (67,0-80,0)	73,50 (67,0-84,0)	0,94	75,0 (71,5-83,5)	76,0 (68,0-84,5)	0,18
RCQ	0,85 (0,83-0,91)	0,88 (0,83-0,92)	0,30	0,88 (0,83-0,92)	0,86 (0,83-0,92)	0,11
PB (cm)	25,0 (22,0-26,0)	24,5 (22,0-26,2)	0,62	25,0 (23,0-26,5)	24,0 (23,0-26,5)	0,63

¹IMC = índice massa corporal; CC = circunferência da cintura; RCQ = razão cintura quadril; PB- perímetro de braço

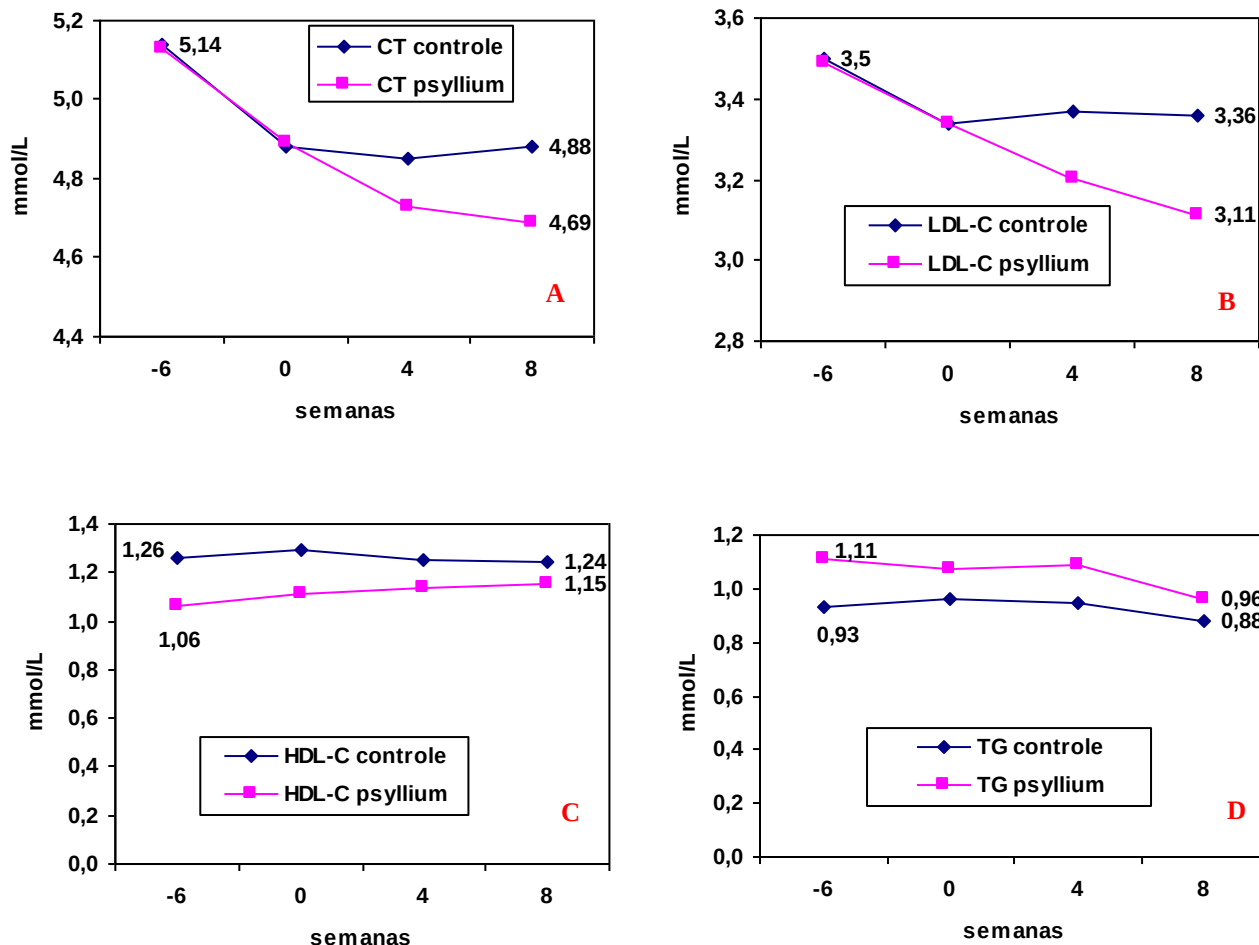
²Linha de base= semana 0

³Teste Wilcoxon (variação intra-individual) ; Teste Mann- Whitney (entre os grupos)- p>0,05

5.2- DESFECHO PRIMÁRIO

5.2.1- Avaliação do perfil lipídico

Durante a fase de adaptação à dieta, observou-se que as medianas das concentrações do colesterol total e do LDL-c dos 51 participantes decresceram entre a admissão ao estudo e a linha de base (semana -6 a 0): -4,8% [0,23 mmol/L], -4,1% [0,13 mmol/L], respectivamente. Na linha de base, os 2 grupos apresentaram concentrações do perfil lipídico e glicêmico similares e não houve diferença significativa entre os grupos em relação às concentrações séricas do colesterol total, LDL-c, triglicerídeo e glicose. As distribuições das medianas das lipoproteínas nas semanas -6, 0, 4 e 8 estão descritas nas figuras 16 (a-d).



Figuras 16(a-d) - Distribuição das médias das lipoproteínas entre as fases do estudo semana -6, semana 0, semana 4 e semana 8) dos grupos psyllium e controle.

A partir da linha de base, também foi constatado que as medianas das concentrações das lipoproteínas e da glicemia decresceram após as 8 semanas de tratamento (Figura 17). O percentual de alteração observado das concentrações séricas do colesterol total e do LDL- colesterol foi respectivamente: (0,0% [0,0 mmol/L]) versus (+0,6% [0,02mmol/L]) no grupo controle e (-4,1% [-0,20mmol/L]) versus (-7,2% [-0,24 mmol/L]) no grupo psyllium (Tabela 3).

A média da razão entre as concentrações séricas do LDL-c e do HDL-c também apresentou uma redução significativa (-4,9% [-0,14mmol/L]; $p=0,03$) entre a linha de base e o pós- tratamento para o grupo psyllium.

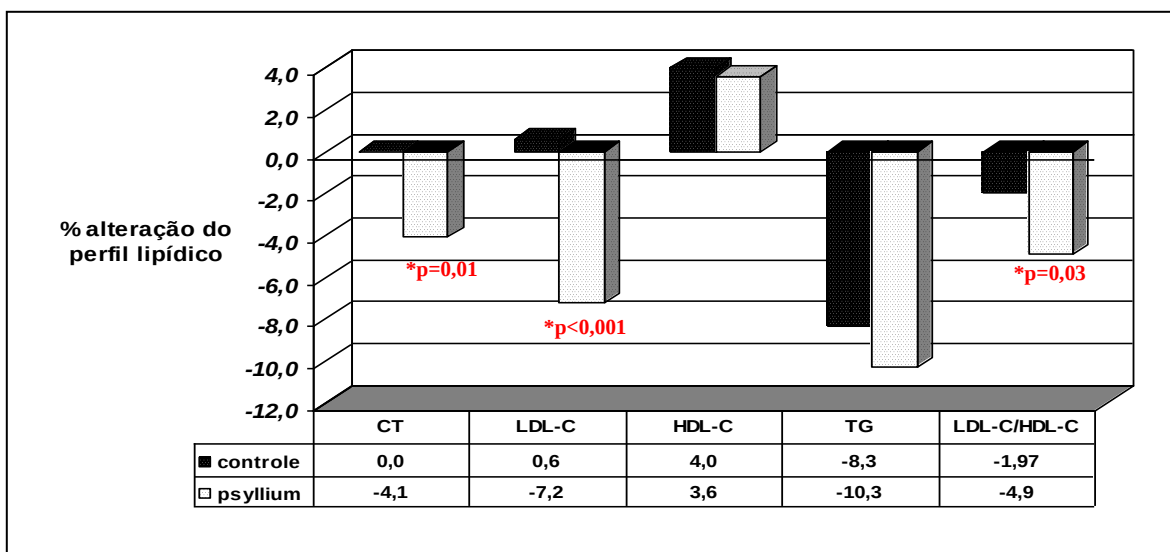


Figura 17: Percentual de alteração do perfil lipídico após tratamento nos 2 grupos analisados

Após a fase do tratamento, foi constatado que 8 (29,6%) participantes do grupo psyllium alcançaram valores normais lipídêmicos contra 8,3% do grupo controle.

O efeito adicional do psyllium sobre as lipoproteínas após 8 semanas de tratamento são demonstradas na tabela 3. Os resultados revelaram que na análise por protocolo, as medianas das concentrações de colesterol total e LDL-c decresceram (4,1% [0,20mmol/L]; $p=0,002$) e (7,8% [0,26 mmol/L]; $p=0,007$) em comparação aos valores registrados no grupo controle. Não houve diferença estatística entre as concentrações de glicose, HDL-c e triglicerídeos nos 2 grupos analisados. A média da razão entre as concentrações séricas do LDL-c e do HDL-c também apresentou uma redução adicional significativa (-2,9% [-0,09 mmol/L]; $p=0,03$) em relação ao grupo controle (Tabela 3).

Os valores registrados nas análises por protocolo e por intenção de tratamento foram similares e estão descritos na Tabela 3.

Tabela 3- Distribuição das medianas (intervalos interquartis) do perfil lipídico e glicemia após 8 semanas de tratamento, RJ, 2011.

Variáveis ² (mmol/L)		Mediana (interquartis)						% diferença entre os grupos
		(Grupo controle)		p	(Grupo Psyllium)		p	
		Linha de base	Pós-tratamento		Linha de base	Pós-tratamento		
CT	PP ¹	4,88 (4,49-5,46)	4,88 (4,49-5,40)	0,37	4,89 (4,56-5,50)	4,69 (4,47-5,12)	0,01	-4,1 ²
	ITT	4,89 (4,49-5,54)	4,89 (4,53-5,47)	0,33	4,87 (4,56-5,43)	4,75 (4,58-5,12)	0,01	
LDL-c	PP	3,34 (2,85-3,84)	3,36 (2,85-3,74)	0,93	3,34 (2,92-3,69)	3,11 (2,65-3,32)	<0,001	-7,8 ³
	ITT	3,36 (2,92-3,84)	3,36 (2,85-3,74)	1	3,35 (2,90-3,65)	3,11 (2,67-3,34)	<0,001	
HDL-c	PP	1,29 (1,18-1,36)	1,24 (1,16-1,32)	0,48	1,11 (1,03-1,27)	1,15 (1,06-1,29)	0,36	-0,4
	ITT	1,29 (1,18-1,36)	1,23 (1,16-1,30)	0,48	1,11 (1,03-1,27)	1,14 (1,03-1,25)	0,5	
TG	PP	0,96 (0,73-1,07)	0,88 (0,70-0,88)	0,84	1,07 (0,81-1,43)	0,96 (0,79-1,35)	0,44	-1,9
	ITT	0,97 (0,72-1,07)	0,88 (0,70-1,19)	0,84	1,10 (0,84-1,48)	0,98 (0,80-1,36)	0,39	
LDL-C/ HDL-c	PP	2,59 (2,02-2,96)	2,54 (2,07-2,80)	1	2,84 (2,38-3,36)	2,70 (2,13-3,07)	0,03	-2,9 ⁵
	ITT	2,58 (2,01-2,80)	2,54 (2,07-2,90)	0,66	2,84 (2,38-3,40)	2,73 (2,00-2,81)	0,01	
Glicose	PP	4,84 (4,54-5,28)	4,95 (4,48-5,14)	0,86	5,00 (4,59-5,28)	5,06 (4,62-5,28)	0,59	1,1
	ITT	4,73 (4,50-5,25)	4,90 (4,50-5,13)	0,94	5,00 (4,54-5,24)	5,03 (4,62-5,27)	0,54	

¹PP = por protocolo; ITT = intenção de tratamento

²LDL-c = Lipoproteína de baixa densidade- colesterol, HDL-c = Lipoproteína de alta densidade- colesterol, TG- triglicerídeo

³Diferença significativa entre os grupos: $p = 0.007$ (PP), $p = 0.009$ (ITT);

⁴Diferença significativa entre os grupos: $p = 0.002$ (PP), $p = 0.002$ (ITT);

⁵Diferença significativa entre os grupos: $p = 0.03$ (PP), $p = 0.011$ (ITT).

Obs: Para conversão dos valores de colesterol mmol/L para mg/dL, dividir por 0,02586.

5.3- DESFECHOS SECUNDÁRIOS

5.3.1. Análise do consumo alimentar

Na admissão foi observado por meio da história dietética dos pacientes a presença de hábitos alimentares inadequados tanto do ponto de vista qualitativo quanto do quantitativo.

Por meio do questionário de frequência alimentar, constatou-se que 71% (36) dos participantes apresentaram baixo consumo de hortaliças e frutas e 60,5%(31) alto consumo de cereais refinados, biscoitos recheados e refrigerantes.

Quanto ao fracionamento, o número médio de refeições foi de 4 vezes ao dia e a colação e a ceia foram as refeições que apresentaram maior percentual de supressão da composição do cardápio (65,7%).

A média de energia consumida foi de $1852,9 \pm 389$ kcal/dia ($1042,6 - 2842,4$ kcal/dia). Constatou-se que 25,5%(13) dos participantes na linha de base (semana 0) apresentaram consumo de energia acima do preconizado para a faixa etária e 13,7%(7) após o tratamento, porém diferença estatística só foi observada ($p=0,008$) no grupo psyllium.

Em relação à ingestão protéica, a média consumida foi de $77,5 \pm 20,2$ g/dia ($40,1 - 132,3$ g/dia). Foi observado que em todos os participantes o consumo de proteína foi acima do preconizado para a faixa etária ($>15\%$ do valor energético total) antes e após o tratamento nos 2 grupos (Tabela 4).

Quanto à média percentual de ingestão dos carboidratos ($51,8 \pm 6,6$), essa ficou marginalmente abaixo das recomendações percentuais (55 - 65% do valor energético total), mas dentro da quantidade g de carboidrato por Kg para cada faixa etária analisada. Foi observada diferença estatística entre o consumo de carboidrato entre a linha de base e ao final do tratamento no grupo psyllium ($p=0,009$) (Tabela 4).

Quanto à quantidade da fibra dietética consumida ($16,8 \pm 5,1$ g/dia) antes e após o tratamento nos 2 grupos ficou abaixo das recomendações nutricionais (37% grupo psyllium e 40% grupo controle). Não houve diferença estatística entre os grupos (Tabela 4).

As médias percentuais de ingestão de gordura total e saturada e a média em mg de colesterol dos participantes, respectivamente, ($26,6 \pm 51$, $6,0 \pm 2,3$ e $148,0 \pm 44$) estavam de acordo com as diretrizes de prevenção para dislipidemia antes e após o tratamento.

Apesar da constatação, que mesmo após orientação dietética, apenas 23,6% dos entrevistados seguiram 100% as orientações dietéticas, só houve diferença estatística na composição alimentar em 2 dos 16 itens alimentares (carboidrato e energia) analisados entre a linha de base e o tratamento. Não houve diferença estatística do consumo alimentar (proteína, lipídio e fibra) entre os tratamentos dos grupos analisados (Tabela 4).

Tabela 4- Distribuição das medianas e intervalos interquartis da composição diária do consumo alimentar após 8 semanas de tratamento, RJ, 2011.

Variáveis ¹	Mediana (interquartis)			
	Controle (n=24)		Psyllium (n=27)	
	Linha de Base	Pós-tratamento	Linha de Base	Pós-tratamento
	1776,3 (1537,5-2170,2)	1664,25 (1536,2-1966,5)	1775,1 (1615,0-2159,2)	1609,2 (1417,1-1827,1) ²
Energia ,Kcal				
Gordura total, g	52,4 (43,0-65,3)	55,4 (48,7-60,7)	56,2 (47,7-67,9)	53,9 (45,5-60,9)
% da energia	25,7 (21,5-31,5)	27,3 (24,8-30,5)	26,4 (22,9-30,4)	27,5 (24,7-30,5)
AGS, g	11,9 (8,4-17,1)	12,9 (8,9-16,7)	11,1 (8,4-16,0)	12,2 (9,6-15,0)
% da energia	5,8 (4,1-7,5)	7,0 (4,8-8,1)	5,7 (4,4-7,2)	6,5 (5,3-19,0)
AGM, g	13,2 (10,6-175)	13,8 (9,5-20,2)	13,6 (10,9-19,0)	14,2 (11,6-19,0)
% da energia	6,5 (5,0-8,3)	7,0 (5,4-9,6)	6,1 (5,0-8,4)	7,5 (6,1-9,6)
AGP, g	11,2 (9,4-15,2)	11,1 (8,0-15,1)	11,3 (7,5-16,0)	11,0 (8,0-15,5)
% da energia	5,5 (4,3-6,8)	5,7 (4,0-7,3)	5,1 (3,4-7,9)	6,2 (4,4-7,6)
Razão P:S	1,0 (0,6-1,2)	0,8 (0,7-1,1)	0,9 (0,7-1,3)	1,0 (0,7-1,4)
Colesterol,mg	148,2 (118,0-187,4)	144,2 (110,1-178,3)	145,7 (118,7-132,7)	151,6 (119,2-173,6)
Proteína, g	79,0 (62,5-90,5)	70,5 (63,7-83,1)	80,7 (58,6-93,0)	69,0 (61,2-84,6)
% da energia	15,5 (13,3-18,5)	15,8 (13,7-17,2)	16,2 (13,5-18,4)	15,5 (14,3-16,9)
Carboidrato ,g	256,5 (207,4-284,6)	216,1 (190,0-233,5)	236,1 (213,6-299,0)	207,8 (182,4-262,6) ³
% da energia	53,8 (48,7-56,1)	50,1 (46,5-55,0)	52,7 (49,0-55,4)	49,2 (46,4-54,8)
Fibra dietética, g	16,3 (13,2-19,8)	15,5 (12,5-19,6)	16,7 (12,9-19,8)	16,7 (12,4-21,2)

¹ AGS: ácido graxo saturado; AGM: ácido graxo monoinsaturado; AGP: ácido graxo poliinsaturado; P:S = razão da polinsaturada pela gordura saturada.

²Diferença entre os valores da linha de base e pós-tratamento no grupo psyllium: $p = 0,008$

³ Diferença entre os valores da linha de base e pós-tratamento no grupo psyllium: $p = 0,009$

5.3.2. Análise da aceitação e presença de efeitos adversos

A aceitabilidade da dieta dos dois grupos de tratamento foi considerada excelente (94% para o grupo controle e 91% para grupo experimental), e não foi encontrada diferença significativa entre os grupos. De forma geral, o psyllium foi tolerado. Não foram relatados efeitos adversos graves durante o estudo, apenas 1 criança relatou problemas gastrintestinais (leve distensão abdominal), mas não fez uso descontinuado da fibra.

6- DISCUSSÃO

No Brasil, o presente estudo representa o primeiro estudo clínico paralelo randomizado, duplo cego para avaliar o poder redutor do psyllium sobre a colesterolemia em crianças e adolescentes, quando suplementado à dieta passo 2 da NCEP.

Outro destaque desta pesquisa, deve-se ao fato que a maioria dos estudos clínicos randomizados que investigam este assunto (MORENO et al.,2003), utilizam a dieta passo 1 da NCEP como base, que é menos restrita em gordura saturada e colesterol que a utilizada no presente estudo (passo 2 da NCEP). No estudo, além da dieta passo 1 da NCEP ter sido utilizada como critério de inclusão, os participantes incluídos no processo de randomização, foram àqueles que seguiram previamente à dieta passo 2 da NCEP pelo menos 4 semanas (fase de adaptação) e que mantiveram seus níveis de colesterol total e/ou LDL fora dos níveis de normalidade. Este método concedeu ao pesquisador maior segurança sobre os participantes selecionados para o experimento, pois garantiu desta forma que a atenuação dos níveis de colesterol ou LDL-c fosse devido à suplementação da fibra e não pela dieta.

Vinte e cinco participantes foram excluídos da pesquisa, pois retornaram aos valores normais após a dieta de adaptação do passo 2 da NCEP, sugerindo que a alteração do perfil lipídico nesses participantes pode ser atribuída à qualidade da dieta ingerida.

6.1 – INTERPRETAÇÃO DO DESFECHO PRIMÁRIO

Do total de avaliados, observou-se que a maioria dos pacientes dislipidêmicos apresentou excesso de peso (52,2%) e índice de adiposidade elevado (57,1%), o que pode estar relacionado com alto consumo de calorias e ao percentual expressivo (63%)

de sedentarismo dos participantes. Apesar desta constatação, não houve variação significativa dos índices antropométricos entre a linha de base e o pós- tratamento nos 2 grupos estudados.

É importante também ressaltar que os nutrientes (teor de lipídio, gordura saturada e colesterol) apontados na literatura como interferentes nos níveis de colesterol estavam de acordo com as diretrizes de prevenção para dislipidemia antes e após o tratamento (NCEP,1992).

No final do experimento, foi possível verificar que houve diferença significativa entre as concentrações das lipoproteínas entre a linha de base e pós- tratamento, e também entre os 2 tratamentos ($p<0,05$).

A partir da linha de base, os resultados confirmaram que o grupo que recebeu psyllium obteve decréscimo significativo nas concentrações de colesterol total e LDL-c respectivamente (-0,20 mmol/L; $p=0,01$ (4,1%)) e (-0,24 mmol/L; $p<0,001$ (7,2%)), quando comparado ao grupo controle. Este achado foi similar ao encontrado no estudo de Davidson et al (1996), porém inferior a de outros 2 estudos (GLASSMAN et al., 1990; WILLIAMS et al, 1995).

Estudos que avaliaram os efeitos hipocolesterolêmicos do psyllium reportaram reduções nas concentrações séricas do colesterol total e LDL-c, média que variou de - 0,19 a -16,77% para CT e de 2,78 a -22,8% para o LDL-c, realizado por um período de 8 a 12 semanas de tratamento (ANDERSONa,b et al., 2000; MORENO et al, 2003).

Resultados publicados de uma recente meta-análise, envolvendo 21 estudos e uma amostra de 687 adultos confirmaram que o psyllium pode exercer um efeito redutor no colesterol sérico de pacientes com hipercolesterolemia leve a moderada dependendo da dose e do tempo de administração (WEI et al., 2009).

Ao comparar as médias das concentrações das lipoproteínas pós-tratamento do psyllium + dieta Passo 2 NCEP, observou uma redução adicional de (-0,20 mmol/L (4,1%); $p=0,007$)) para CT e de (-0,26 mmol/L (7,8%); $p<0,002$) dos níveis de LDL-c quando comparada ao grupo controle no presente estudo. Dos três trabalhos realizados em crianças e adolescentes existentes, dois apresentam valores percentuais superiores do LDL-c em relação ao encontrado no presente estudo (GLASMMAN et al.,1990, WILLIAMS et al., 1995) e um similar (DAVIDSON et. al, 1996).

O estudo de Glassman et al. (1990) avaliou 36 crianças durante 8 meses de tratamento nas quais consumiram dieta restrita em gordura saturada suplementada diariamente com 5 a 10 g de psyllium dissolvido em água. Os resultados mostraram uma redução de 19% das concentrações do colesterol total e do LDL-c no grupo tratado com a fibra psyllium contra uma redução de 14% do grupo controle.

No estudo de Williams et al. (1995) a maior redução das concentrações de colesterol total e do LDL-c foi observada após 12 semanas do tratamento (psyllium + dieta) comparado ao grupo controle (só dieta). As concentrações séricas de colesterol total e LDL- colesterol decresceram, respectivamente: 21 mg/dL (-0,66mmol/L) e 23 mg/dL(-0,69mmol/L) no grupo psyllium + dieta e 11,5 mg/dL (-0,35mmol/L) e 8,5 (-0,22mmol/L) no grupo controle.

Wei et al. (2009) concluíram através dos resultados de sua meta- análise que o consumo de psyllium decresceu o colesterol total sérico 0,38 mmol/l (95% IC: 0,26-0,49 mmol/l) e LDL-c 0,28 mmol/l (95% IC: 0,21-0,31 mmol/l) quando comparado com o placebo. Uma boa explicação para os resultados relacionados ao colesterol total serem diferentes do que encontrado no presente estudo pode ser atribuída à diferença do método ou da casuística empregada.

Outro ponto importante do estudo, foi constatar que 8 (29,6%) participantes do grupo psyllium alcançaram valores normais lipidêmicos após o tratamento, sugerindo

que nos casos de hipercolesterolemia leve (4,40-4,65 mmol/L[170-180mg/dL]), o psyllium pode substituir o medicamento hipolipemiante.

Embora modesta a redução de 7,8%, a adição do psyllium à dieta, como de outros alimentos funcionais (soja, aveia e linhaça), tem sido demonstrada uma importante alternativa para as crianças que não toleram a medicação (resinas de troca ou estatinas) ou ainda não tem indicação devido à faixa etária (JENKIS et al., 2006).

O psyllium é palatável e por isso pode ser incorporado na dieta, através de cereais matinais, grãos e pequenos lanches. A viabilidade do enriquecimento de produtos pode ser melhor aceita para os indivíduos que precisam seguir as recomendações advogadas no Painel Pediátrico da NCEP (GIDDING et al., 2006).

Apesar de alguns estudos relatarem alguns efeitos colaterais com o uso crônico do psyllium, esses são ainda menores do que os relatados com uso de estatinas. Este tipo de medicação, só é indicado para pacientes com idade superior a 10 anos e após a menarca e mesmo assim, seu uso deve ser de forma cautelosa, e em baixa dose, pois pode acarretar efeitos adversos musculares e hepáticos e teratogênese nas adolescentes (MCCRINDLE et al., 2007)

No presente estudo, apenas uma criança relatou problemas gastrintestinais (flatos) após o uso da fibra. Apesar desta intercorrência, a mesma não descontinuou o uso da fibra. A falta de efeitos adversos significativos registrados entre os participantes dislipidêmicos sobre o tratamento com psyllium a longo prazo em vários estudos sugere a segurança do uso do psyllium neste público alvo (FDA, 2011).

6.2- CONSIDERAÇÕES SOBRE O DELINEAMENTO DO ESTUDO

O tipo de método adotado para o estudo foi o paralelo. A principal vantagem desse delineamento é eliminar a grande variação inter-individual em resposta a um

tratamento, tendo em vista que todos os tratamentos são atribuídos a todos os indivíduos. Isso também proporciona uma diminuição no número de indivíduos necessários para se testar em diferentes tratamentos (RATKOWSKI et al., 1993).

Em relação ao estudo cross-over, embora bastante utilizado em estudos internacionais, apresenta algumas limitações do seu uso com o público pediátrico brasileiro. A primeira delas está relacionado à dificuldade de submeter crianças e adolescentes a exames de sangue, a uma frequência superior 1 vez por mês ou por um período prolongado (3 a 8 meses), principalmente no Brasil. Esta conduta além de ferir o princípio da beneficência da pesquisa, favorece a desistência de um número maior de participantes.

Geralmente, o tempo de realização do crossover é relativamente maior que o paralelo devido a necessidade da inclusão do período de “wash-out” no experimento. O objetivo é eliminar efeitos residuais, também chamados de “carry-over”, de um tratamento anterior sobre outro subsequente. Porém, mesmo com a realização de períodos de “wash-out”, o efeito “carry-over” ainda pode persistir, favorecendo resultados falso-positivos (JONES E KENWARD, 1989).

Na prática, a maioria dos estudos internacionais consegue a aderência dos participantes até o final do tratamento, através da concessão de algum tipo de benefício (financeiro ou prêmio). No Brasil, esta prática além de ser impraticável financeiramente, não segue os preceitos das normas de pesquisa em saúde (BRASIL, 1996).

6.3- CONSIDERAÇÕES SOBRE O PLANO DE INTERVENÇÃO

A variação da metodologia empregada em estudos clínicos à base de psyllium é um importante ponto a ser destacado. O desenho do estudo, a quantidade, o tempo de tratamento, a forma de administração do psyllium são alguns exemplos de informações discordantes descritas na literatura.

No presente estudo, a média da concentração de LDL-c apresentado na linha de base ($3,35 \pm 0,56$ mmol/L) após a fase de adaptação à dieta restrita em gordura saturada e colesterol apresentado foi bem inferior aos publicados em estudos internacionais, inclusive os realizados em crianças e adolescentes (MORENO, 2003, OLSON, 1997). A possível justificativa para este achado baseia-se que alguns estudos não aplicam a fase de adaptação à dieta restrita em gordura saturada e colesterol - passo 2 da NCEP que precede a randomização (BELL et al., 1989; WILLIAMS et al., 1995).

Em relação à forma administrada, fibra foi indicada para ser dissolvida em água ou líquidos no presente estudo, como a encontrada no estudo de Glassman et al.(1990). Porém, outros estudos o psyllium foi ofertado como ingrediente de produtos cereais enriquecidos (DENISON e LEVINE, 1993;WILLIAMS et al.,1995). A dose no estudo foi um pouco superior (7g/ dia) da média ofertada nos estudos envolvendo crianças e adolescentes (5,8g/dia) (DENISON e LEVINE, 1992; DAVIDSON et al.,1996).

Como dito anteriormente, a dieta passo 2 da NCEP utilizada como base do plano de intervenção, também foi outra diferença atribuída ao desenho do estudo. Enquanto grande parte dos trabalhos utilizou a dieta passo 1 da NCEP como base, nosso estudo a utilizou como critério de inclusão (GLASSMAN *et al.*, 1990;WILLIAMS *et al.*,1995)

Diferente do registrado em vários artigos publicados, foi incluído no desenho do presente estudo a avaliação das variáveis antropométricas e sócio-econômica durante a pesquisa. O objetivo dos autores foi certificar que tais variáveis não se tornariam potenciais fatores de confusão, prejudicando desta forma a análise dos resultados.

6.4- LIMITAÇÕES DO ESTUDO

6.4.1- Tamanho da amostra

A dificuldade de se obter uma amostragem representativa de crianças e adolescentes dislipidêmicos de origem familiar nos centros de saúde no Brasil, contribuiu para que tamanho da amostra do estudo fosse pequena. O lipidograma não é um exame de rotina e a procura aos postos e clínicas de saúde para o mesmo, normalmente só acontece nos casos em que o paciente pediátrico apresenta-se acima do peso ou relata a presença de história familiar para dislipidemia na consulta.

É importante destacar que embora a pesquisa tenha se iniciado com 55 indivíduos, este tamanho amostral foi ainda superior ao encontrado nos trabalhos publicados em revistas renomadas envolvendo crianças e adolescentes (Anexo 02). Além disso, os artigos envolvendo adultos, apenas 38% apresentam o n superior a 58 indivíduos.

6.4.2- Coleta de dados

No estudo, 31,2% (55) dos participantes elegíveis identificados nas fichas de atendimento da nutrição pediátrica (176) tiveram que ser excluídos durante o processo de coleta de dados. A perda significativa destes participantes foi devido aos problemas com números de telefone ou com os códigos de prontuários dos pacientes encontrados no setor de protocolo do Hospital.

Este é um problema potencial na pesquisa clínica, pois a maioria dos hospitais públicos, ainda carece de um sistema informatizado que mantenha atualizado os registros da equipe de saúde no prontuário do paciente.

6.4.3- Duração do experimento

Os autores da pesquisa levantaram a dúvida se o percentual de redução sobre a colesterolemia observada no estudo poderia ter sido ainda maior se a duração do experimento fosse maior que oito semanas.

Por questões éticas, e com o propósito de evitar mais perdas que comprometessem a análise dos resultados, os autores optaram não prolongar o período de tratamento. As questões éticas supracitadas se referem a coleta contínua e extensa realizada com as crianças e adolescentes.

7- CONCLUSÃO²

Através dos resultados obtidos nesta pesquisa e o acúmulo de evidências científicas sobre este tema, verificou-se que a fibra alimentar solúvel à base de psyllium exerceu, a curto prazo, efeito redutor sobre os níveis de LDL-c em crianças e adolescentes. As principais conclusões deste trabalho foram que:

- ◆ O perfil nutricional das crianças e adolescentes dislipidêmicos que procuraram atendimento ambulatorial hospitalar foi representado pelo excesso de peso (52,2%).
- ◆ O consumo de calorias e o sedentarismo foram as possíveis explicações pelo percentual de excesso de peso encontrado, mas não apresentam correlação com o perfil lipídico;
- ◆ A inclusão da fase de adaptação à dieta Passo II da NCEP no estudo permitiu ao pesquisador distinguir dentre os participantes elegíveis, àqueles que apresentaram alteração do perfil lipídico, apenas por erro alimentar (31,3 %);
- ◆ 29,6% dos participantes do grupo que recebeu a dieta suplementada com psyllium alcançaram valores normais de colesterol total após o tratamento contra 8,3% observado no grupo controle.
- ◆ Os participantes do grupo psyllium obtiveram uma redução adicional significativa dos níveis séricos de -0,20 mmol/L (4,1%) para CT e de -0,26 mmol/L (7,8%) para LDL-c quando comparado ao grupo controle no presente estudo.
- ◆ Quanto à existência de efeitos adversos, o psyllium se mostrou seguro, com boa aceitabilidade e provou ser eficaz como coadjuvante na terapia dietética em jovens indivíduos com hipercolesterolemia, desde que associado à uma dieta restrita em gordura saturada e colesterol.

² A partir dos dados da referida tese foram elaborados 2 manuscritos (Apêndice 1 e Apêndice 2).

As perspectivas sobre esses achados apontam que o psyllium pode ser uma alternativa dietética viável na prevenção da dislipidemia infantil e por isso mais pesquisas científicas devem ser motivadas com objetivo de verificar a sua eficácia também a longo prazo. A comercialização de cereais matinais enriquecidos com psyllium, já presente em alguns países desenvolvidos, deveria ser uma prática a ser estimulada no mercado brasileiro, por ser uma estratégia mais fácil de monitorar o efeito terapêutico do psyllium sobre o perfil lipídico, uma vez que tais gêneros alimentícios já fazem normalmente parte do cardápio da criança e/ou adolescente.

REFERÊNCIAS

ABEP - Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa. **Critério de Classificação Econômica Brasil** 2008. Disponível em:< [http:// www.abep.org](http://www.abep.org)> Acesso em: 8 jun. 2011.

ALMEIDA, J.C. et al. Papel dos lipídeos da dieta na nefropatia diabética. **Arq Bras Endocrinol Metab**;v.53, n.5,p.634-645, 2009.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. National Cholesterol Education Program: Report of the Expert Panel on blood cholesterol levels in children and adolescents. **Pediatrics**, v.89, p.525-84, 1992.

ALTERNATIVE MEDICINE REVIEW. Plantago Ovata (Monografia), v.7,n.2 p.155-158,2002.

ANDERSON, J.W. et al. Hypocholesterolemic effects of different bulk-forming hydrophilic fibers as adjuncts to dietary therapy in mild to moderate hypercholesterolemia. **Arch Intern Med**, v.151, p.1597–602,1991.

ANDERSON, J.W. et al. Cholesterol-lowering effects of psyllium-enriched cereal as an adjunct to a prudent diet in the treatment of mild to moderate hypercholesterolemia. **Am J Clin Nutr** , 56,p.93–98,1992.

ANDERSON J.W; JOHNSTONE, B.M.; COOK-NEWELL, M.E. Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. **N Engl J Med.**, v.333, n.5,p.276-82,1995.

ANDERSON, J.W. et al. Effects of psyllium on glucose and serum lipid responses in men with type 2 diabetes and hypercholesterolemia. **Am J Clin Nutr**, v.70, p.466-473, 1999.

ANDERSON, J.W. et al. Cholesterol-lowering effects of psyllium intake adjunctive to diet therapy in men and women with hypercholesterolemia: meta-analysis of 8 controlled trials. **Am J Clin Nutr**, v.71, p.472–9, 2000a.

ANDERSON, J.W. et al. Long-term cholesterol-lowering effects of psyllium as an adjunct to diet therapy in the treatment of hypercholesterolemia. **Am J Clin Nutr**, v.71,p.1433–8, 2000b.

ANDERSSON, H. The ileostomy model for the study of carbohydrate digestion and carbohydrate effects on sterol excretion in man. **Eur J Clin Nutr**, v.46 p.69–76,1992.

ANGELIS, R.C. **Importância de Alimentos Vegetais na Proteção da Saúde: fisiologia da nutrição protetora e preventiva de enfermidades degenerativas.** São Paulo:Ed Atheneu, 2001, p.181-92.

ARAÚJO, A.M.S. Constipation in school-aged children at public schools in Rio de Janeiro, Brazil. **J Pediatr Gastroenterol Nutr.**v.29,n.2,p.190-3, 1999 .

ASCHERIO, A. et al. Trans fatty acids and coronary heart disease. **N. Engl. J. Med.**, v.340, p.1994–98, 1999.

AUSTIN M.A.; MOKANSON J.E.; BRUNZELL, J.D. Lipids.**Curr Opin Lipidol**; v.5, p. 395-403, 1994.

BARTER, P.J.; RYE, K.A. Lipids. **Artherosclerosis**, v. 12, p. 1-12, 1996.

BELL, L.P. et al. Cholesterol-lowering effects of psyllium hydrophilic mucilloid. **JAMA**, v.261, p. 3419–23, 1989.

BELL, L.P. et al. Cholesterol- lowering effects of soluble-fiber cereals as part of a prudent diet for patients with mild to moderate hypercholesterolemia. **Am J Clin Nutr.**, v.52,n.6,p.1020–1026, 1990.

BERENSON G.S. Bogalusa Heart Study Research Group Childhood risk factors predict adult risk associated with subclinical cardiovascular disease: The Bogalusa Heart Study **American Journal of Cardiology**, v.90, n.10, suppl3, p.L3-L7, 2002.

BEVILACQUA, M.P. Endothelial-leukocyte adhesion molecules. **Annu Rev Immunol**, v.11, p.767-804,1993.

BRASIL.Conselho Nacional de Saúde. **Normas de Pesquisa em Saúde.** Resolução nº 196, de 10 de outubro de 1996.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Informação e Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). Indicadores e Dados Básicos- IDB 2009. [on line]. Disponível em : <<http://tabnet.datasus.gov.br>>. Acesso em: 25 abril 2011.

BRASIL.Ministério da Saúde. **Protocolos do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional-** SISVAN na assistência à Saúde., Brasília, 2008.

BUSS, P.M. Assistência hospitalar no Brasil (1984-1991): uma análise preliminar baseada no Sistema de Informação Hospitalar do SUS. **Inf Epidemiol SUS**, v.2, p. 5-44, 1993.

CASELLA FILHO A. et al. Inflamação e Aterosclerose: Integração de Novas Teorias e Valorização dos Novos Marcadores. **Rev Bras Cardiol Invas**, v. 11,n.3,p.14-19, 2003.

CALLAWAY, C.W. et al. Circumferences.In: Lohman TG, Roche AF, Martorell R, editors.Anthropometric standardization reference manual.Champaign: Human Kinetics Books; 1988. p.39-54.

CDC (Center for Disease Control and Prevention). **Deaths and Mortality**. 2010. Estados Unidos. Disponível em:< <http://www.cdc.gov/nchs/fastats/lcod.htm>>. Acesso em: 25 abr. 2011.

DANESH, J.; COLLINS, R.; PETO, R. Lipoprotein(a) and coronary heart disease. Meta-analysis of prospective studie. **Circulation** v.102,n.10,p. 1082-5, 2000.

DAVIDSON, M.H. et al. A psyllium-enriched cereal for the treatment of hypercholesterolemia in children: a controlled, double-blind, crossover study. **Am. J. Clin. Nut.**, v.63, 96-102, 1996.

DENNISON, B. A; LEVINE, D. M. Randomized, double-blind, placebo-controlled, two-period crossover clinical trial of psyllium fiber in children with hypercholesterolemia. **J. Pediatr.**, v.123, p.24-29,1993.

ENGLER, M.M.; ENGLER, M.B. Omega-3 fatty acids: role in cardiovascular health and disease. **J Cardiovasc Nurs.**, v.21, n.1, p.17-24, 2006.

ERKKILÄ, A.T.; LICHTENSTEIN, A.H. Fiber and cardiovascular disease risk: how strong is the evidence? **J Cardiovasc Nurs.** v.21,n.1, p.3-8; 2006.

EVERSON, G.T. et al. Effects of psyllium hydrophilic mucilloid on LDL cholesterol and bile acid synthesis in hypercholesterolemic men. **J Lipid Res**, v.33,p.1183–1192, 1992.

HOOPER, L. et al. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. **BMJ**, v.332, n.7544, p.752-60, 2006.

FACCHINI, F.S. et al. Insulin resistance and cigarette smoking. **Lancet**, v.339, p.1128-30, 1992.

FAGHERAZZI, S.; DIAS, R.L.; BORTOLON, F. Impacto do exercício físico isolado e combinado com dieta sobre os níveis séricos de HDL, LDL, colesterol total e triglicerídeos. **Rev Bras Med Esporte**, v.14, n. 4, 2008.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA) - US Department of Health and Human Services Health claims: soluble fiber from certain foods and coronary heart disease – final rule. *Fed Regist.* v.63, p.8103–8121, 1998.

_____. Dietary Supplements - Adverse Event Reporting [citado e 18 junho 2011] Disponível em: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/default.htm>.

FERNANDEZ, M.L. Soluble fiber and indigestible carbohydrate effects on plasma lipids and cardiovascular risks. **Curr Opin in Lipidol.**, v.12, p.35–40, 2001.

FLANNERY, J.; RAULERSON, A. Hypercholesterolemia: a look at low cost treatment and treatment adherence. **J Am Acad Nurse Pract.**, v.12, p. 462–466, 2000.

FRANCA, E.; ALVES, J.G.B. Dyslipidemia among adolescents and children from Pernambuco – Brazil. **Arq Bras Cardiol.**, v.8, n.6, p.722-72, 2006.

FRANÇA, N.M.; VIVOLO, M.A. Avaliação antropométrica. In: MATSUDO, V.R.K., editor. **Testes em Ciências do Esporte**. São Paulo : Burti, 1998, p.9-31.

FREEDMAN, D. et al. Relation of circumference and skinfold thicknesses to lipid and insulin concentrations in children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. **Am J Clin Nutr.**, v.69, p.308-17, 1999.

FRIEDEWALD, W.T.; LEVY, R.I.; FREDRICKSON, D.S. Estimation of the low density lipoprotein in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. **Clin Chem.**, v.18, p. 499-502, 1972.

FRISANCHO, A.R. **Antropometrics standards for the assessment of growth and nutritional status**. University of Michigan, 1990, 189p.

FUKUSHIMA, M. et al. Cholesterol-lowering effects of maitake (*Grifola frondosa*) fiber, shiitake (*Lentinus edodes*) fiber, and enokitake (*Flammulina velutipes*) fiber in rats. **Exp Biol Med** v.226, p.758–65, 2001.

GANJI V.; KUO, J. Serum lipid responses to psyllium fiber: differences between pre- and post-menopausal, hypercholesterolemic women. **Nutr J.** v.7, n.22, p1-5, 2008.

GIDDING, S.S. et al. Dietary Recommendations for Children and Adolescents: A Guide for Practitioners. **Pediatrics**. v.117, n.2, p.544-59, 2006.

GIULIANO, I.C.B.; CARAMELLI, B. Dislipidemias na infância e na adolescência **Pediatricia** v. 29, n.4, p.275-285, 2008.

GIULIANO, I.C.B. et al. Diretriz de prevenção da aterosclerose na infância e na adolescência. **Arq Bras Cardiol.**, v.85, supl.6, 2005a.

GIULIANO, I.C.B. et al. Serum Lipids in school kids and adolescents from Florianópolis-SC, Brazil-Healthy Floripa 2040 Study. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 85, n. 2, 2005b.

GIMENO S.G.A.; FERREIRA, S.R.G. Fatores da dieta nas doenças cardiovasculares. In: KAC, G.; SICHIERI, R.; GIGANTE, D.P. editores. **Epidemiologia Nutricional**. Rio de Janeiro: Fiocruz/Atheneu; 2007. p.371-382.

GUARDAMAGNA, O. et al. Identification and management of dyslipidemic children. **Minerva Pediatr.**,v. 61,n.4, p.391-8, 2009.

GLASSMAN, M. et al. Soluble fiber and serum lipids: a literature review. **J Am Diet Assoc** ,v.94, p.425–36,1990.

GOOGLE IMAGENS. Psyllium. Disponível em www.google.com.br/search. Acesso em: 3 nov 2011.

GONÇALVES, M.C.R. et al. Fibras dietéticas solúveis e suas funções nas dislipidemias. **Rev Bras Nutr Clin** v.22, n.2, p.167-73, 2007.

GORAN, M.I.; KASKOUN, M.; JOHNSON, R. Determinants of resting energy expenditure in young children. **J Pediatr**.,v.125, n.3,p.362-367,1994.

GREAVES, D.R.; GORDON, S. Recent insights into the biology of macrophage scavenger receptors. **J Lipid Res.**, v.46, n.1, p.11-20, 2005.

HAAG, M. e DIPPENAAR, N.G. Dietary fats, fatty acids and insuline resistance: short review of a multifaceted connection. **Medical Science Monitor.**, v.11,n.12,p.359-367,2005.

HAN, K.H. et al. Resistant starch fraction prepared from kintoki bean affects gene expression of genes associated with cholesterol metabolism in rats. **Exp Biol Med.**, v.229, p.787–92, 2004.

HANEY, E. et al. Screening and Treatment for Hypercholesterolemia in Children and Adolescents: Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. **Pediatrics**, v.120,n.1, p.180-214, 2007.

HAQUE, A.; MORRIS, E.R.; RICHARDSON, R.K. Polysaccharide substitutes for gluten in non-wheat bread. **Carbohydrate Polymers**. v. 25, n. 4, p. 337-344,1994.

HORTON, J.D.;GOLDSTEIN, J.L.;BROWN, M.S. SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. **Clin Invest.**, v.109, n.9,p.1125–1131, 2002.

HOWARD, B.V. et al. Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. **JAMA**. v.295,n.6, p.655-66, 2006.

IBGE-INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Diretoria de Pesquisas, Coordenação de Trabalho e Rendimento, Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios 2003**. Disponível em: <[http:// www.ibge.gov.br](http://www.ibge.gov.br)>. Acesso em: 22 mai. 2009.

INSTITUTE OF MEDICINE. **Dietary Reference Intakes**: applications in dietary assessment. Washington DC; 2000, 306p.

JELLINGER, P.S. et al. American association of clinical endocrinologists. Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of atherogenesis. **Endocr Pract.**,v.6,n.2:162-213, 2000.

JENKINS, D.J. et al. Effect of psyllium in hypercholesterolemia at two monounsaturated fatty acid intakes. **Am J Clin Nutr.**, v.65, p.1524–1533,1997.

JENKINS, D.J. et al. Soluble fiber intake at a dose approved by the US Food and Drug Administration for a claim of health benefits: serum lipid risk factors for cardiovascular disease assessed in a randomized controlled crossover trial. **Am J Clin Nutr.**, v.75, p.834–9, 2002.

JENKINS, D.J. et al. Assessment of the longer-term effects of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods in hypercholesterolemia **Am J Clin Nutr.**, v.83, p.582–91, 2006.

JONES, B.; KENWARD, M.G. **Design and analysis of cross-over trials**. New York, Chapman and Hall, 1989.

JONES, P.J.H.; KUBOW, S. Lipídios, Esteróis e seus Metabólicos. In: SHILS, M.E. **Tratado de Nutrição Moderna na Saúde e n Doença**. 9. ed. São Paulo: Manole, 2003. v.1, p.71-99.

JUDD, J.T. et al. Dietary cis and trans monounsaturated and saturated FA and plasma lipids and lipoproteins in men. **Lipids**, v.37,n.2, p.123-31, 2002.

KAVEY, R.E. et al. American Heart Association guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. **Circulation**, v.107,n.11, p.1562-1566, 2003.

KRANZ. Meeting the dietary reference intakes for fiber: sociodemographic characteristics of preschoolers with high fiber intakes. **Am J Public Health**. V.96,n.9,p.1538-41,2006.

KWITEROVICH, P.O. Recognition and Management of Dyslipidemia in Children and Adolescents. **J Clin Endocrinol Metab**.,v.93, n.11,p.4200–4209, 2008.

KWITEROVICH JR, P.O. The role of fiber in the treatment of hypercholesterolemia in children and adolescents. **Pediatrics**., v.96, n.5, p.1005-9, 1995.

LARQUE, E.; ZAMORA, S.; GIL, A. Dietary *trans* fatty acids in early life: a review. **Early Human Development**, v.65, p.31-41, 2001.

LEANÇA, C. C. et al. HDL: the yin-yang of cardiovascular disease. **Arq Bras Endocrinol Metab**. v.54, n.9, p.777-784, 2010.

LEVIN, E.G. et al. Comparison of psyllium hydrophilic mucilloid and cellulose as adjuncts to a prudent diet in the treatment of mild to moderate hypercholesterolemia. **Arch Intern Med**, v.150,p.1822–1827,1990.

LIBBY, P. The molecular mechanisms of the thrombotic complications of atherosclerosis. **J Intern Med**. v.263, n.5, p.517-27, 2008.

LAUFS, U. et al. Upregulation of Endotelial Nitric Oxide Synthase by HMG CoA Reductase Inhibitors. **Circulation**. v.97, p.1129-1135, 1998.

LICHTENSTEIN, A.H.; DECKELBAUM, R.J. AHA Science Advisory. Stanol/sterol ester-containing foods and blood cholesterol levels. A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism of the American Heart Association. **Circulation**, v.103, n.8, p.1177-9, 2001.

LOHMAN, T.G. **Advances in body composition Assesment**. Champaign: Human Kinetics Publishers, 1992.

LUDWIG, D.S. et al. Dietary fiber, weight gain, and cardiovascular disease risk factors in young adults. **J. Am. Med. Assoc.**, v.282, n.16, p.1539-1546, 1999.

MCCRINDLE, B.W., et al. American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee; American Heart Association Council of Cardiovascular Disease in the Young; American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing. Drug therapy of high-risk lipid abnormalities in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee, Council of Cardiovascular Disease in the Young, with the Council on Cardiovascular Nursing. **Circulation** v.115, p.1948-67, 2007.

MACMAHON, M.; CARLESS, J. Ispaghula husk in the treatment of hypercholesterolaemia: a double- blind controlled study. **J Cardiovasc Risk.**, v.5, n.3, p.167-172, 1998.

MALCOM, G.T.; OALMANN, M.C.; STRONG, J.P. Risk factors for atherosclerosis in young subjects: the PDAY Study. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth. **Ann N Y Acad Sci.**, v.817, p.179-88,1997.

MARCIL, V. et al. Butyrate impairs lipid transport by inhibiting microsomal triglyceride transfer protein in Caco-2 cells. **J Nutr** v.133, p.2180 -3, 2003.

MARCIL, V. et al. Modulation of lipid synthesis, apolipoprotein biogenesis, and lipoprotein assembly by butyrate. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol**, v.283, p.340–6, 2002.

MARLETT, J. A.; FISCHER, M. H. The active fraction of psyllium seed husk. **Proceedings of the Nutrition Society**. v.62, p.207–209, 2003.

MARKS, D. et al. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia. **Atherosclerosis** v.168, n.1, p.1-14, 2003.

MELLO, V.D; LAAKSONEN, D.E. Fibras na dieta: tendências atuais e benefícios à saúde na síndrome metabólica e no diabetes melito tipo 2. **Arq Bras Endocrinol Metab** v.53, n.5, p.59-517, 2009.

MINEKUS, M. et al. Effect of partially hydrolyzed guar gum (PHGG) on the bioaccessibility of fat and cholesterol. **Biosci Biotechnol Biochem**, v.69, p.932–8, 2005.

MOORE, K.J.; FREEMAN, M.W. Scavenger receptors in atherosclerosis: beyond lipid uptake. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v.26,p.1702-11, 2006.

MOHER, D et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. **BMJ**, v. 340, p.869-977, 2010.

MOURA, E.C; CASTRO,C.M; MELLIN, A.S. Perfil lipídico em escolares de Campinas, SP, Brasil. **Rev Saúde Pública**, v.34, p.499-505, 2000.

MOURA, E.C.; CASTRO, C.M.;MELLIN, A.S. Lipidic profile among schoolchildren,Brazil. **Journal of Public Health**, v.34, n.5, p.499-505, 2004.

MORENO, L. A. et al. Psyllium fibre and the metabolic control of obese children and adolescents **J. Physiol. Biochem.**, v.59 n.3, 235-242, 2003.

MUSTAD, V.A. et al. Reducing saturated fat intake is associated with increased levels of LDL receptors on mononuclear cells in healthy men and women. **J Lipid Res**, v.38, p.459-68, 1997.

NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM (NCEP). Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. **Pediatrics**, v.89, Supl.3, p.525-84, 1992.

NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Summary of the Third Report (Adult Treatment Panel III). **JAMA**, v. 269, p.3015-23, 2001.

NEAL, G.W.; BALM,T.K. Synergistic effects of psyllium in the dietary treatment of hypercholesterolemia. **South Med J**. v.83, p.1131–1137, 1990.

NENSETER, M.S; DREVON, C.A. Dietary polyunsaturates and peroxidation of low density lipoprotein. **Curr Opin Lipidol.**,v.7,n.1,p.8-13,1996.

NORDMANN, A.J. et al. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Arch Intern Med.**, v.13, n.166(3):285-93,2006.

OLSON, B.H. et al. Psyllium-enriched cereals lower blood total cholesterol and LDL cholesterol, but not HDL cholesterol, in hypercholesterolemic adults:results of a meta-analysis. **J Nutr.**, v.127, p.1973-1980,1997.

PASSARELLI, M.; NAKANDARAKE, E.R.; QUINTÃO, E.C.R. Dislipidemia e Síndrome Metabólica. In: GODOY-MATOS A.F. **Síndrome Metabólica**. São Paulo: Atheneu, 2005. cap.7, p. 75-104.

PHILIPPI, S.T. **Tabela de Composição de Alimentos**: Suporte Para Decisão Nutricional. São Paulo: Metha, 2002, 2 ed.135 p.

PSYLLIUMINDIA. Disponível em: <[http:// www.psylliumindia.com](http://www.psylliumindia.com)>. Acesso em: 15 de junho 2011

RABELO, L.M. Fatores de risco para doença aterosclerótica na adolescência. **J Pediatr.**, v.77, p.153-64, 2001.

RAHAMAN, S.O. et al. A CD36-dependent signaling cascade is necessary for macrophage foam cell formation. **Cell Metab.**, v.4, n.3, p.211-21, 2006.

RATKOWSKI, D.A.; EVANS, M.A.; ALLDREDGE, J.R. **Cross-over experiments**: design, analysis, and application. New York, Marcel Dekker Inc., 1993.

RAUPP, D.S.; CARRIJO, K.C.R.; COSTA, L.L.F. et al. Propriedades funcionais, digestivas e nutricionais de polpa refinada de maçã. **Scientis Agrícola** v.57, n.3, p.395-402, 2000.

REID, R. et al. Dietary counselling for dyslipidemia in primary care: results of a randomized trial. **Can J Diet Pract Res.**, v.63, n.4, p.169-75, 2002.

RIBAS, S.A.; SANTANA DA SILVA, L.C. Dyslipidemia in Schoolchildren from Private Schools in Belém. **Arq Bras Cardiol** v.292, n.6, p.446-451, 2009.

RIDEOUT, T.C.; HARDING, S.V.; JONES, P.J.H.; FAN, M.Z. Guar gum and similar soluble fibers in the regulation of cholesterol metabolism: Current understandings and future research priorities. **Vascular Health and Risk Management** v.4, p.1023–33, 2008.

RIQUE, A.B.R.; SOARES, E.A.; MEIRELLES, C.M. Nutrição e exercício na prevenção e controle das doenças cardiovasculares. **Rev Brás Med Esporte** v.8, n.6, p.244-54, 2002.

ROBERTS, D.C. et al. The cholesterol-lowering effect of a breakfast cereal containing psyllium fibre. **Med J Aust**; v.161, p. 660–664, 1994.

RODRIGUEZ-MORAN, M.; GUERRERO-ROMERO, F.; LAZCANO-BURCIAGA G. Lipid- and glucose-lowering efficacy of *Plantago* psyllium in type II diabetes. **J Diabetes Complications** ,v.12, n.5, p.273-278,1998.

SALAS-SALVADO, J. et al. Effect of two doses of a mixture of soluble fibres on body weight and metabolic variables in overweight or obese patients: a randomised trial. **British Journal of Nutrition**, v.99, p.1380–1387, 2008.

SCHAEFER, E.J. Lipoproteins, nutrition, and heart disease. **Am J Clinical Nutrition** v.75,n.2, p. 191 - 212, 2002.

SANZ, J.;FAYAD,Z.A. Imaging of atherosclerotic cardiovascular disease. **Nature** v. 451, p.953-957,2008.

SCHERR C.; MAGALHÃES,C.K.;MALHEIROS,W. Análise do perfil lipídico em escolares. **Arq Bras Cardiol** v.89, n.2,p.73-78,2007.

SCHNEEMAN, B.O. Fiber, inulin and oligofructose: similarities and differences. **J Nutr** v.129, p.1424–7, 1999.

SCHREINER, P. J. et al. Sex-specific associations of magnetic resonance imaging derived intra-abdominal and subcutaneous fat areas with conventional antropometric indices. **Am. J. Epidemiol**, v. 144, n. 4, p. 335-345, 1996.

SLAUGHTER, M.H. Skinfold equations for estimation of body fatness in children and youth. **Hum Biol.**, v.5, p. 709-723, 1988.

SPENCE, J.D. et al. Combination Therapy with Colestipol and Psyllium Mucilloid in patients with hyperlipidemia. **Ann Intern Med.**, v.123, p.493-499,1995.

SIRTORI, C.R et al. Functional foods for dyslipidemia and cardiovascular risk prevention. **Nutr Res Rev.** v.22,n.2, p.244-61, 2009.

SIQUEIRA A. F.A., ABDALLA D.S.P.; FERREIRA, S. R.G. LDL: da Síndrome Metabólica à Instabilização da Placa Aterosclerótica. **Arq Bras Endocrinol Metab** v.50, n. 2, 2006.

SOLÀ, R. et al. Soluble fibre (*Plantago ovata* husk) reduces plasma low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, triglycerides, insulin, oxidised LDL and systolic blood pressure in hypercholesterolaemic patients: A randomised trial. v. 211,n.2,p. 630-637, 2010.

SOLÀ, R. et al. Effects of soluble fiber (*Plantago ovata* husk) on plasma lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in men with ischemic heart disease. **Am J Clin Nutr.**, v.85,n.4, p.1157-63, 2007.

SPOSITO, Andrei C. et al. IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose: Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arq. Bras. Cardiol.**, v.88, suppl.1, 2007.

SPRECHER, D.L.; HARRIS, B.V.; GOLDBERG, A.C. Efficacy of psyllium in reducing serum cholesterol levels in hypercholesterolemic patients on high- or low-fat diets. **Ann Intern Med.**,v.199, p.545–54, 1993.

STEINBERG, J. et al. Relationship between insulin resistance and abnormal lipid profile in obese adolescents. **The Journal of Pediatrics**, v. 126, n.5, p. 690-95, 1995.

STONE, N.J. Secondary causes of hyperlipidemia. **Med Clin North Am**, v.78, p.117- 41,1994.

SUMMERBELL C.D. et al. The effects of psyllium on blood lipids in hypercholesterolaemic subjects. **J Hum Nutr Diet.**,v.7,p.147–151,1994.

TACO- Tabela brasileira de composição de alimentos / NEPA - UNICAMP. – Campinas: NEPA-UNICAMP, 2011, 164p.

THEUWISSEN, E.; MENSINK, R.P. Water-soluble dietary fibers and cardiovascular disease. **Physiology & Behavior** v.94, p.285-292, 2008.

THE BEZAFIBRATE INFARCTION PREVENTION STUDY GROUP (BIP). Lipids and lipoproteins in symptomatic coronary heart disease: Distribution, intercorrelation and significance for risk classification in 6700 men and 1500 women. **Circulation**, v.86, p. 839-48,1992.

UITERWAAL, C.S. et al. Families and natural history of lipids in childhood: an 18-year follow up study. **Am J Epidemiol.**, v.145, n.9,p.777-785, 1997.

URVESH. About psyllium. Disponível em: <<http://www.urvesh.com>>. Acesso em: 15 junho 2011

VAN BENNEKUM, A.M. et al. Mechanisms of cholesterol-lowering effects of dietary insoluble fibres: relationships with intestinal and hepatic cholesterol parameters. **Br J Nutr.**, v.94, p.331–7, 2005.

VAN ROSENDAAL, G.M.A. et al. Effect of time of administration on cholesterol-lowering by psyllium: a randomized cross-over study in normocholesterolemic or slightly hypercholesterolemic subjects **Nutrition Journal**, p.3-17, 2004.

VEGA-LÓPEZ, S., FREAKE, H. C.; FERNÁNDEZ, M. L. Sex and Hormonal Status Modulate the Effects of Psyllium on Plasma Lipids and Monocyte Gene Expression in Humans **J. Nutr.**, v.133, p.67-70, 2003.

VERGARA-JIMENEZ, M. et al. Hypolipidemic mechanisms of pectin and psyllium in guinea pigs fed high fat-sucrose diets: alterations on hepatic cholesterol metabolism. **J Lipid Res** v.39, p.1455–65, 1998.

WAITZBERG, D.L. Gorduras. In: WAITZBERG, D.L.; BORGES, V.C. **Nutrição Oral, Enteral e Parenteral na Prática Clínica**. 4 ed. São Paulo: Atheneu, 2003, p.56-57 .

WEI, Z.H. et al. Time- and dose-dependent effect of psyllium on serum lipids in mild-to-moderate hypercholesterolemia: a meta-analysis of controlled clinical trials. **Eur J Clin Nutr.** v.63, n.7, p.821-7, 2009.

WEINGAND, K.W. et al. Effects of psyllium on cholesterol and low-density lipoprotein metabolism in subjects with hypercholesterolemia. **Endocrinol Metab**, v.4, p.141–50, 1997.

WILLIAMS, C.L. et al. Soluble fiber enhances the hypocholesterolemic effect of the step I diet in childhood. **J Am Coll Nutr.** v.14, n.3, p.251-7, 1995.

WILLIAMS, C.L. et al. Cardiovascular health in childhood: A statement for health professionals from the Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young (AHOY) of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. **Circulation**, v.106, n.1, p.143-60, 2002.

WOLEVER, T.M. et al. Psyllium reduces blood lipids in men and women with hyperlipidemia. **Am J Med Sci.**, v. 307, n.4, p.269-73, 1994.

WOLEVER, T.M.; SPADAFORA, P.; ESHUIS, H. Interaction between colonic acetate and propionate in humans. **Am J Clin Nutr** v.53, p.681–7, 1991.

WOLK, A. et al. Long-term intake of dietary fiber and decreased risk of coronary heart disease among women. **JAMA**, v.281, p.1998-2004, 1999.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO)/FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION (FAO). **Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases**. Report of a Joint WHO/FAO Expert Consultation. Technical Report Series No. 916. Geneva: World Health Organization, 2003.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO **Child Growth Standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for length, weight-for-height and body mass index-for-age**. Methods and development. WHO (nonserial publication). Geneva, Switzerland: WHO, 2007.

WURSCH, P.; PI-SUNYER, F.X. The role of viscous soluble fiber in the metabolic control of diabetes. A review with special emphasis on cereals rich in betaglucan. **Diabetes Care** v.20, p.1774–80, 1997.

ZANDONADI, R.P.; BOTELHO, R.B.; ARAÚJO, W.M. Psyllium as a substitute for gluten in bread. **J Am Diet Assoc.** v.109, n.10, p.1781-4, 2009.

APÊNDICE 1

MANUSCRITO 1*

EFFECTIVENESS OF PSYLLIUM FOR THE REDUCTION OF LDL-CHOLESTEROL LEVELS IN BRAZILIAN CHILDREN AND ADOLESCENTS: A RANDOMISED, CONTROLLED PARALLEL TRIAL

Ribas SA^a, Santana da Silva, LC^{b, *}

^a. Pediatric Nutrition Division, Rio de Janeiro State University, Rio de Janeiro, Brazil

^b. Laboratory of Inborn Errors of Metabolism, Institute of Biological Sciences, Federal University of Pará, Belém, Brazil.

Short title: LDL-Cholesterol reducing effects of psyllium

* *Manuscrito elaborado segundo as instruções aos autores fornecidas pelo periódico científico "Revista Nutrition, Metabolism, Cardiovascular Diseases", no qual foi submetido no dia 01/08/2011.*

* **Corresponding author:** Federal University of Pará, Brazil Tel/Fax: + 0055 91 32018030;
e-mail: lcass@ufpa.br

ABSTRACT

Aim: We assessed the efficacy and safety of psyllium as a dietary supplement for the reduction of the lipidic profile of dyslipidemic Brazilian children and adolescents.

Methods and Results: Fifty-five subjects with mild to moderate hypercholesterolemia were evaluated in a randomised, parallel, controlled, double-blind clinical study. Over an eight-week clinical trial period, one group (control) received a diet low in saturated fat and cholesterol, while the second group received the same diet plus a daily supplement of 7.0g psyllium. Both groups were treated with a Step 2 diet of the National Cholesterol Education Program for 6-week to prior to the treatment phase. Fasting blood samples, dietary records and anthropometric data were collected. At the end of the eight-week treatment period, the psyllium group presented a significant decrease in the concentrations of total cholesterol, TC (4.0% [-0.20 mmol/L]; $p=0.01$) and LDL-Cholesterol, LDL-C (7.2% [-0.24 mmol/L]; $p<0.001$). Additional reductions were observed in comparison with the control group (TC: 4.1% [0.20 mmol/L; $p=0.007$]; LDL-C: 7.8% [-0.26 mmol/L; $p=0.002$]).

Conclusions: None of the participants reported any aversion to the smell, taste, appearance or texture of the psyllium. In addition to a significant reduction of LDL-C levels, then, psyllium therapy was shown to be both safe and acceptable for the treatment of children and adolescents.

Keywords: adolescents; children; dietary fibre; LDL cholesterol; psyllium

INTRODUCTION

Atherosclerotic cardiovascular disease is a leading cause of morbidity and premature mortality in western countries, and hypercholesterolemia is recognised as a major cardiovascular risk factor [1]. The available data indicate that dyslipidemia already affects 28% to 40% of Brazilian children and adolescents [2,3].

According to current Brazilian and American guidelines [4,5], the best way of reducing LDL-cholesterol (LDL-C) levels is to follow a low-fat diet supplemented with water-soluble fibres and plant stanols and sterols, combined with weight control and exercise [6]. Randomised clinical trials have demonstrated the cholesterol-reducing capacity of the soluble dietary fibre extracted from psyllium husk [7,8]. A number of studies [8,9] have shown that the inclusion of this fibre in the diet of children may reduce LDL-C by an additional 5-10%.

Psyllium is one of the richest known sources of soluble mucilaginous dietary fibre. It is derived from the seed husk of *Plantago ovata* [10], and is considered to be a useful supplement to dietary therapy (NCEP step 1 and 2 diets) for the treatment of patients with hypercholesterolemia. Despite this, some authors [11] have expressed certain doubts with regard to the dose-response relationship and long-term efficacy of the treatment.

While these positive effects have been demonstrated clearly in hypercholesterolemic adults [12], there are few, mostly old published studies on the use of psyllium or other fibre mixtures in children or adolescents [8,9], and some [13,14] have produced inconclusive results.

Therefore, the present study aimed at evaluate the safety and efficacy of the use of psyllium in the treatment of hypercholesterolemic children and adolescents from south-eastern Brazil.

MATERIALS AND METHODS

Setting and participants

The study involved children and adolescents between the ages of 6 and 19 years diagnosed with mild to moderate hypercholesterolemia. The subjects were all outpatients of the Pediatric Nutrition Division (PND) and Adolescent Health Studies Nucleus of the Pedro Ernesto University Hospital (HUPE) in Rio de Janeiro, Brazil, and were invited to participate in the study between August, 2008, and January, 2010. Participants eligible for participation had a fasting plasma TC concentration of over 4.50 mmol/L, and were treated initially with the PND's standard therapeutic low-fat diet, which is similar to the NCEP step 1 diet [4] for at least six weeks.

Patients with cardiovascular diseases or other chronic medical conditions were excluded from the study, as were those whose diabetes, were taking lipid-lowering agents or were using functional foods. Patients with triacylglycerol concentrations of over 3.39 mmol/L or whose Body Mass Index (BMI) was higher than 30 kg/m² were also excluded. The experimental protocol and informed consent forms were analysed and approved by the HUPE review board, and written consent was obtained from each potential subject following a detailed explanation of the procedure.

Study design

Our study was a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel clinical trial (Figure 1) conducted in two periods. During the initial dietary adaptation phase, all eligible participants were allocated the NCEP step 2 diet [4] for six weeks prior to the beginning of the experimental procedure. Blood samples were collected at the beginning of this phase (week -6), and at the start of the experiment (week 0) for the establishment of baseline serum lipid concentrations.

At the end of this phase, all subjects who still satisfied the eligibility criterion (TC concentration of >4.50 mmol/L) were required to maintain their step 2 diet for a further eight weeks, and were allocated randomly to one of two groups (control and psyllium)

using a computer-generated random number sequence. The diet of the experimental (psyllium) group was supplemented daily with 7.0 g of psyllium (Figure 1), whereas the control group received an equivalent amount of a placebo (cellulose).

The composition of the two groups was kept secret during the study period, when this information was maintained in sealed folders held at a secure location. Neither the dietician who scheduled the research, nor the laboratory personnel responsible for the analyses, were aware of the composition of the two groups

At the beginning of the study (week -6), we recorded the pubertal stages (I-V) [15] and socio-economic class [16] of each subject, and whether they led a sedentary lifestyle or had a family history of dyslipidemia. Standard anthropometric indices – BMI [Kg/m²], Waist-to-Hip Ratio (WHR) and percentage body fat (%BF) – were calculated for each subject at the beginning of the study (week -6) and the end of each treatment period (week 8). For analysis, the BMI values were adjusted for the age and gender for each subject based on the 2007 WHO growth charts [17]. Skinfold thickness measurements were based on the standard protocol [18], and the percentage of body fat was estimated using Slaughter's equation [19]. During each visit of the dietary supplement phase, participants were interrogated with regard to possible adverse effects or intolerance of the psyllium or cellulose. Serum lipid profiles and glucose concentrations were determined at weeks -6, 0, 4, and 8.

Diet and psyllium

The subjects were required to keep records of their diets for three consecutive days, including one weekend day. Dietary compliance and computerised nutrient analyses were conducted by trained HUPE qualified dieticians using the Avanutri Revolution software package (Avanutri Informática Ltda, Brazil).

During the treatment phase, the members of the psyllium group received orange-flavoured sugar-free psyllium Laxofibra [Almeida Prado, Brazil], providing 3.5 grams of hydrophilic mucilloid per 5 g of powder. The control group received 3.5 g of microcrystalline cellulose (Avicel PH-101; FMC Corp, Philadelphia) twice daily instead of psyllium. The material supplied to both groups was similar in colour and texture, and any

differences in flavour would have been masked by the taste of the beverage in which the powder was mixed.

Biochemical analyses

Blood samples were analysed by the Laboratory of Clinical Analysis Centre, Rio de Janeiro State University. The subjects fasted for 12 to 14 hours prior to the collection of blood samples. Fasting plasma glucose levels were determined by the oxidase method (Konelab 60i, Wiener Lab[®], Rosario, Argentina). The Konelab enzymatic method was used to measure total cholesterol (TC), HDL-Cholesterol (HDL-C) and triglycerides (TG). The LDL-C concentrations were calculated from TC, HDL-C, and TG using the Friedewald equation [20]. The cut-offs used to assess the serum levels of TC, TG, and HDL-C were based on the values determined by NCEP [4].

Safety and tolerance

This was based on an open-ended question referring to any unusual symptoms or discomfort, or side-effects such as increased defecation, bloating, flatulence or fullness over the preceding period.

Statistical analyses

Descriptive parameters were expressed as medians and ranges. Medians of anthropometric indices, dietary intake and lipid concentrations at baseline and post-treatment were compared using Wilcoxon's rank-sum test. Comparisons between groups of changes in lipid concentrations, clinical data, anthropometric indices, and dietary intake were based on the Mann-Whitney test. Differences in the socio-economic profile of the two were tested using chi-square. Analyses directed at the assessment of biochemical outcome were performed on an Intention-To-Treat (ITT) or Per-Protocol (PP) basis. All tests were two-tailed and α were 0.05. The analyses were conducted in the SPSS (version 18.0) software package (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

RESULTS

Characteristics of the participants

As shown in Figure 1, 55 of the 80 subjects who began the dietary adaptation phase qualified for assignment to a study group (intention-to-treat analyses). Disqualification was due primarily to the failure of the subject to satisfy the inclusion criteria (20 subjects), while a further five subjects withdrew consent. An additional four subjects were excluded following randomisation, leaving 51 subjects, 24 in the control group and 27 in the psyllium group, who completed the study (Figure 1).

The baseline analysis (Table 1) revealed that more than half of the patients were sedentary, two-thirds had a family history of dyslipidemia and more than three-quarters were from low-income backgrounds. No significant differences were found between control and psyllium groups ($p > 0.05$). All subjects were diagnostic with familial form of hyperlipidemia, except polygenic.

Anthropometric indices (Table 2) were also similar between groups. No significant changes from baseline values were recorded in either group during any clinical visit, and both groups maintained body weight throughout the study.

The baseline and post-treatment dietary intakes of the two groups are shown in Table 3. Detailed analysis revealed no significant difference between groups in 15 of the 17 dietary indices evaluated. In the psyllium group, baseline to post-treatment intake of calories ($p = 0.008$) and carbohydrates ($p = 0.009$) decreased significantly. The median baseline cholesterol intake in the psyllium group was higher than that of the control group, although the difference was not significant, and none of the other components of the dietary intake of the two groups differed significantly during the course of the study. Median cholesterol and saturated fat levels in the two groups satisfied the dietary guidelines for the prevention of dyslipidemia [4].

Primary outcome

During the dietary adaptation phase, total serum and LDL-C concentrations of the 51 participants decreased by 4.8% [0.23 mmol/L] 4.8% and 4.1% [0.13 mmol/L], respectively. At baseline, the two groups presented similar lipid concentrations, and there were no significant differences between groups in total serum, LDL-C or HDL-C, glucose or triacylglycerol concentrations.

The effects of psyllium on lipoproteins after eight weeks are shown in Table 4 for both PP and ITT approaches. In the PP analysis, medians total and LDL-C concentrations were (4.1% [0.20 mmol/L]; $p=0.01$) and (7.2 % [0.24 mmol/L]; $p<0.001$) lower than baseline values, respectively, and (4.0% [0.20 mmol/L]; $p<0.007$) and (7.8% [0.26 mmol/L]; $p<0.002$) lower than control values. No significant difference was found in the post-treatment concentrations of either type of cholesterol between the ITT and PP analyses (Table 4).

The LDL-C:HDL-C ratio was reduced by 2.9 % in comparison with the control ($p<0.03$) and by 4.9% from baseline ($p=0.03$). Treatment with psyllium had no significant effect on glucose, triglyceride or HDL-C concentrations (Table 4).

Secondary outcome

Compliance with the diet and treatments was excellent overall (94% for the control group and 91% for the psyllium group), and there was no significant difference between groups. In general, the psyllium was well tolerated. No serious adverse effects were reported during the study, and only one child complained of gastrointestinal problems with slight abdominal bloating.

DISCUSSION

The present study represents the first randomised, double-blind, controlled parallel trial to test the use of psyllium as a supplement to the NCEP step 2 diet in

Brazilian children. Although, there is a difficulty of obtaining a representative sample of hypercholesterolemic children for an interventional study, especially in Brazil, all the published studies about this matter were based on samples of similar or smaller size than that used in our study.

Most controlled randomised trials that have investigated the effect of psyllium on cholesterolemia in children [8] have involved the NCEP step 1 diet. In the present study, by contrast, this diet was used as an inclusion criterion [4], and only those subjects whose LDL-C remained at over 2.84 mmol/L on the step 1 diet were included in the treatment, for which the step 2 diet was adopted. In addition to the standard anthropometric indices, the present study included the analysis of the possible influence of socio-economic criteria (Table 1). This represents an innovation in comparison with previous studies, and was intended to identify possible confounding variables, although no significant difference was found between groups.

The results of the present study showed that serum LDL-C, total cholesterol and the LDL:HDL ratio all decreased during the eight weeks of treatment in both groups, but to a much greater extent in the psyllium group. As in previous studies, however, the intake of a fibre supplement had no effect on HDL-C [21] or triglyceride concentrations [12,21].

The modest 7.2% reduction in LDL-C levels recorded in this study is consistent with the results of previous psyllium trials [9,21]. While this change may be relatively small in comparison with the results of pharmacological agents, procedures producing even a small reduction in LDL-C levels may have important implications for public health standards if applied to a large enough number of people and maintained over the long term.

Dietary therapy is generally a relatively inexpensive and cost-effective approach to the primary prevention of coronary artery disease in high-risk individuals [4,22], and low-cost, well-tolerated supplements to the NCEP diets, such as palatable foods containing psyllium appear to be a potentially valuable resource for the long-term maintenance of low LDL-C concentrations using non-pharmacological therapies [23]. Post-treatment concentrations of total cholesterol and LDL-C declined significantly – 4.0% and 7.8%, respectively – in the psyllium group, in comparison with the control. The

results of this study indicate that the consumption of psyllium in conjunction with an NCEP step 2 diet helps to maintain reduced LDL-C concentrations without affecting HDL-C or triacylglycerol levels. The LDL-C concentrations in the psyllium group remained low throughout the eight-week treatment period, reinforcing the potential for long-term benefits.

Recently, Wei et al [12] reviewed 21 studies that concluded the random-effect meta-regression demonstrated a significant dose-response relationship between psyllium supplementation (3-20.4 g per day) and changes in the levels of both types of cholesterol. Despite this evidence from clinical trials, some studies involving both children [24] and adults [13,14, 22] have failed to demonstrate a significant reduction in cholesterol levels resulting from the inclusion of soluble psyllium fibre in the diet.

In the present study, the participants presented excellent compliance and good dietary tolerance (96%), which indicates that psyllium is a palatable source of water-soluble fibre. In this case, the incorporation of psyllium in the diet may be an especially useful procedure for the treatment of hypercholesterolemic children who are unwilling or unable to tolerate medication (bile acid resins or statins), or are too young for such treatment.

While other sources of fibre, such as β -glucan, guar gum, and pectin [25], may also help reduce total and LDL-C concentrations, their use is restricted by their lack of palatability [26]. In the present study, by contrast, none of the subjects reported any type of aversion to the smell, taste, appearance or texture of the psyllium, which allowed its effective incorporation into the therapeutic diet. Psyllium can be easily incorporated into foods such as bread, breakfast cereals, and pastas, and may thus be acceptable as part of a chronic therapy program for the sector of the population that suffers from genetic lipoprotein disorders [9].

The results of the present study indicate that psyllium can have significant short-term (8 weeks) benefits for the reduction of total serum and LDL-cholesterol in children, when combined with a low-fat diet. For pediatric patients, psyllium therapy has been shown to be a safe, acceptable and effective complement to dietary therapy for the reduction of lipid risk factors in cardiovascular disease.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors wish to thank the Almeida Prado Pharmaceutical Laboratory for their technical support.

REFERENCES

1. Guardamagna O, Baracco V, Abello F, Bona G. Identification and management of dyslipidemic children. *Minerva Pediatr* 2009; 61(4):391-8.
2. Moura EC, Castro CM, Mellin AS. Lipidic profile among schoolchildren, Brazil. *Journal of Public Health* 2004; 34(5):499-505.
3. Ribas SA, Silva LCS. Dyslipidemia in Schoolchildren from Private Schools in Belém. *Arq Bras Cardiol* 2009; 292(6):446-451.
4. National Cholesterol Education Program. Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics* 1992;89(Suppl):525–584.
5. Giuliano ICB, Caramelli B, Pellanda L, Duncan B, Mattos S, Fonseca FH. I Diretriz Brasileira para a prevenção da aterosclerose na infância e na adolescência. *Arq Bras Cardiol* 2005 ;85(Suppl):S4-S36.
6. Kwiterovich PO. Recognition and Management of Dyslipidemia in Children and Adolescents *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(11):4200–4209.
7. Williams CL, Bollella M, Spark A, Puder D. Soluble fiber enhances the hypocholesterolemic effect of the step I diet in childhood. *J Am Coll Nutr* 1995;14:251–257.
8. Moreno LA, Tresaco B, Bueno G, Fleta J, Rodriguez G, Garagorri J et al. Psyllium fibre and the metabolic control of obese children and adolescents *J. Physiol. Biochem* 2003;59(3): 235-242.
9. Davidson MH, Dugan LD, Burns JH, Sugimoto D, Story K, Drennan K. A psyllium-enriched cereal for the treatment of hypercholesterolemia in children: a controlled, double-blind, crossover study. *Am J Clin Nutr* 1996;63:96–102.

10. Singh B. Psyllium as therapeutic and drug delivery agent. *Int J Pharm* 2007; 334:1-1
11. Haney E, Huffman L, Bougatsos C, Freeman M, Steiner R, Nelson H. Screening and Treatment for Hypercholesterolemia in Children and Adolescents: Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Pediatrics* 2007;120(1): e180-e214.
12. Wei ZH, Wang H, Chen XY, Wang BS, Rong ZX, Wang BS, Su BH, Chen HZ. Time- and dose-dependent effect of psyllium on serum lipids in mild-to-moderate hypercholesterolemia: a meta-analysis of controlled clinical trials. *Eur J Clin Nutr* 2009;63(7):821-7.
13. Spence JD, Huff MW, Heidenheim P, Viswanatha A, Munoz C, Lindsay R et al. Combination Therapy with Colestipol and Psyllium Mucilloid in patients with Hyperlipidemia. *Ann Intern Med* 1995;123:493-499.
14. Van Rosendaal GMA, Shaffer EA, Edwards AL, Brant, R. Effect of time of administration on cholesterol-lowering by psyllium: a randomized cross-over study in normocholesterolemic or slightly hypercholesterolemic subjects. *Nutrition Journal* 2004; 3:17.
15. Tanner JM. Growth at adolescence (Oxford: Blackwell Scientific In: Malina RM, Bouchard C. Growth, maturation, and physical activity, 2nd Champaign: Human Kinetics Books.1991.
16. Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP). Critério de Classificação Econômica Brasil (CCEB). Version current March 2008. Internet: Available at: http://www.abep.org/codigosguias/ABEP_CCEB.pdf. (Accessed 15 march 2011).
17. World Health Organization (2007). WHO Child Growth Standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for length, weight-for-height and body mass index-for-age. Methods and development. WHO (nonserial publication). Geneva, Switzerland.
18. Lohman TG, Roche A, Martorell R. Anthropometric Standardization Reference Manual. Champaign IL: Human Kinetics Books.1988.

19. Slaughter MH, Lohman TG, Boileau RA et al. Skinfold equations for estimation of body fatness in children and youth. *Hum Biol* 1998;60:709–23.
20. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the low density lipoprotein in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*.1972;18:499-502.
21. Anderson JW, Allgood LD, Lawrence A, Altringer LA, Jerdack GR, Hengehold DA. Cholesterol-lowering effects of psyllium intake adjunctive to diet therapy in men and women with hypercholesterolemia: meta-analysis of 8 controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2000;71:472–9
22. Solà R, Godàs G, Ribalta J, Vallvé JC, Girona J, Anguera A et al. Effects of soluble fiber (*Plantago ovata* husk) on plasma lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in men with ischemic heart disease. *Am J Clin Nutr*. 2007; 85(4):1157-63.
23. Kinosian BP, Eisenberg JM. Cutting into cholesterol: cost-effective alternatives for treating hypercholesterolemia. *JAMA* 1988;259:2249–54.
24. Dennison, BA, Levine DM. Randomized, double-blind, placebo-controlled, two-period crossover clinical trial of psyllium fiber in children with hypercholesterolemia. *J. Pediatr* 1993;123:24-29.
25. Theuwissen E, Mensink RP. Water-soluble dietary fibers and cardiovascular disease. *Physiology & Behavior* 2008; 94:285-292.
26. Anderson JW, Riddell-Mason S, Gustafson NJ, Smith SF, Mackey M. Cholesterol-lowering effects of psyllium-enriched cereal as an adjunct to a prudent diet in the treatment of mild to moderate hypercholesterolemia. *Am J Clin Nutr* 1992;56:93–8.

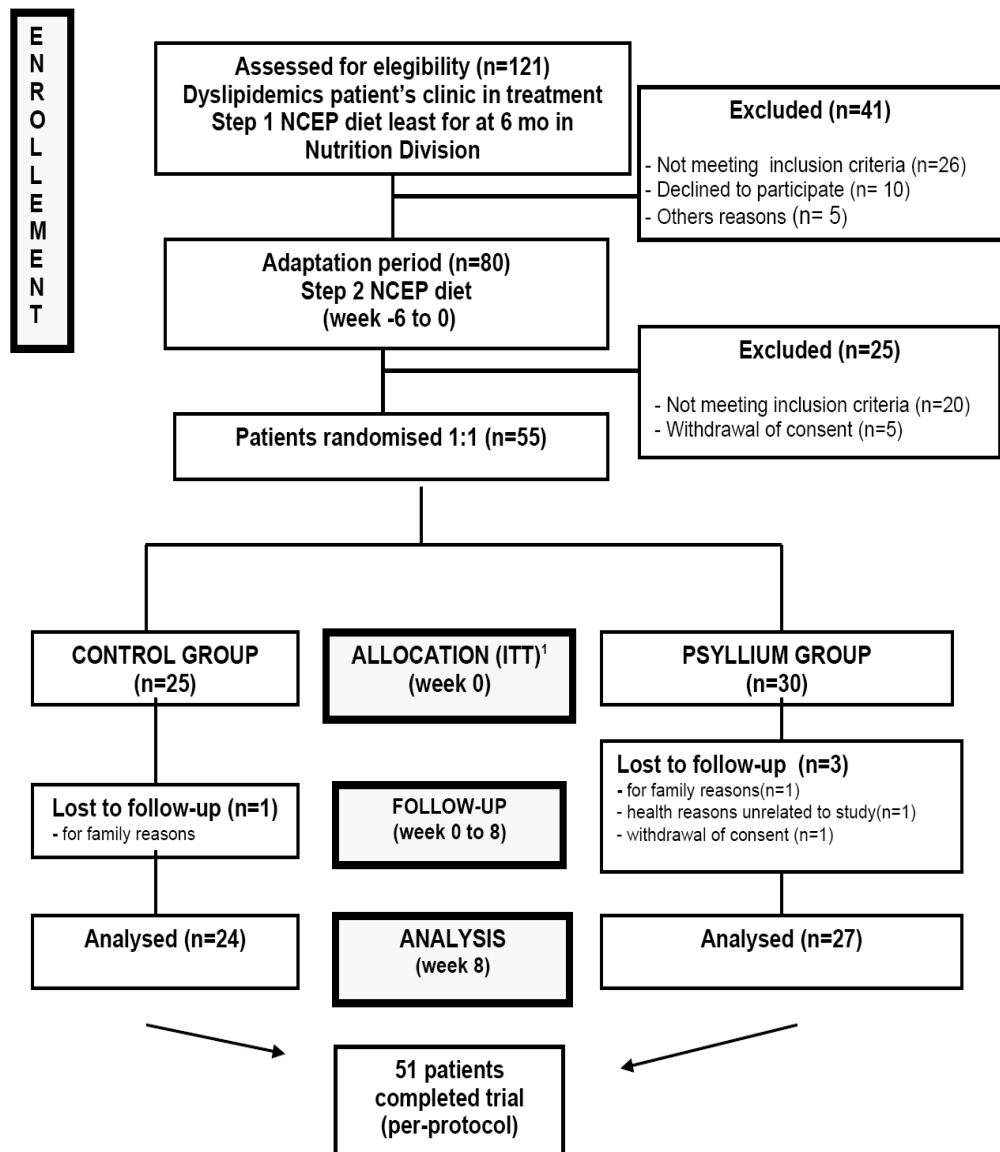


Figure 1- Flow diagram showing the progress of patients during the course of the trial.

¹ITT = intention-to- treat

Table 1 - Sex, age, disease risk, and socio-economic classification of the participants in the present study, Brazil (in randomization).

Variable	Number (%) of subjects	
	Control group (n= 25)	Psyllium group (n=30)
Males:females	13(52.0):12(48.0)	15(50.0):15(50.0)
Children:adolescents	11 (44.0):14 (56.0)	14(46.7):16(53.3)
Tanner stage of sexual maturity:		
I (pre-puberty)	5 (76)	5 (63.3)
II-III (puberty)	15 (8.0)	18 (16.7)
IV-V (post-puberty)	5 (16.0)	7 (20.0)
Sedentary lifestyle	15 (60.0)	18 (60.0)
Positive family history of hyperlipidemia	16 (64.0)	20 (66.7)
Socio-economic class :		
Middle	6(24.0)	7(23.3)
Lower	19 (76.0)	23 (76.7)

Table 2 – Median anthropometric indices (per protocol) at baseline and post-treatment (8 weeks) for treatment and control groups in intention-to-treat and per-protocol analyses, Brazil.

Index	Median (range)					
	Control group (n=24)			Psyllium group(n=27)		
	Baseline	Post-treatment	<i>p</i>	Baseline	Post-treatment	<i>p</i>
BMI (Z score)¹	2.08 (0.67-3.26)	2.04 (0.78-3.02)	0.61	2.10 (0.69-3.20)	2.04 (0.58-2.98)	0.68
% body fat	31.22 (20.21-37.0)	31.14 (20.05-37.0)	0.40	34.27 (22.6-36.46)	29.31 (20.26-36.7)	0.22
WC (cm)	73.0 (67.0-80.0)	73.50 (67.0-84.0)	0.21	75.0 (71.5-83.5)	78.0 (68.0-88.25)	0.89
WHR	0.85 (0.83-0.91)	0.88 (0.83-0.92)	0.34	0.88 (0.83-0.92)	0.87 (0.83-0.96)	0.20

¹BMI = body mass index; WC = waist circumference; WHR = waist-hip ratio.

Table 3 – Median daily consumption of nutrients¹(based on 3-day food records) for treatment and control groups in per-protocol analyses, Brazil.

	Median (range)			
	Control (n=24)		Psyllium (n=27)	
	Baseline	Post-treatment	Baseline	Post-treatment
Energy, Kcal	1776.3 (1537.5-2170.2)	1664.25 (1536.2-1966.5)	1775.1 (1615.0-2159.2)	1609.2 (1417.1-1827.1) ²
Total fat, g	52.4 (43.0-65.3)	55.4 (48.7-60.7)	56.2 (47.7-67.9)	53.9 (45.5-60.9)
% of energy	25.7 (21.5-31.5)	27.3 (24.8-30.5)	26.4 (22.9-30.4)	27.5 (24.7-30.5)
SFA, g	11.9 (8.4-17.1)	12.9 (8.9-16.7)	11.1 (8.4-16.0)	12.2 (9.6-15.0)
% of energy	5.8 (4.1-7.5)	7.0 (4.8-8.1)	5.7 (4.4-7.2)	6.5 (5.3-19.0)
MUFA, g	13.2 (10.6-175)	13.8 (9.5-20.2)	13.6 (10.9-19.0)	14.2 (11.6-19.0)
% of energy	6.5 (5.0-8.3)	7.0 (5.4-9.6)	6.1 (5.0-8.4)	7.5 (6.1-9.6)
PUFA, g	11.2 (9.4-15.2)	11.1 (8.0-15.1)	11.3 (7.5-16.0)	11.0 (8.0-15.5)
% of energy	5.5 (4.3-6.8)	5.7 (4.0-7.3)	5.1 (3.4-7.9)	6.2 (4.4-7.6)
P:S ratio	1.0 (0.6-1.2)	0.8 (0.7-1.1)	0.9 (0.7-1.3)	1.0 (0.7-1.4)
Cholesterol,mg	148.2 (118.0-187.4)	144.2 (110.1-178.3)	145.7 (118.7-132.7)	151.6 (119.2-173.6)
Protein, g	79.0 (62.5-90.5)	70.5 (63.7-83.1)	80.7 (58.6-93.0)	69.0 (61.2-84.6)
% of energy	15.5 (13.3-18.5)	15.8 (13.7-17.2)	16.2 (13.5-18.4)	15.5 (14.3-16.9)
Carbohydrate, g	256.5 (207.4-284.6)	216.1 (190.0-233.5)	236.1 (213.6-299.0)	207.8 (182.4-262.6) ³
% of energy	53.8 (48.7-56.1)	50.1 (46.5-55.0)	52.7 (49.0-55.4)	49.2 (46.4-54.8)
Dietary Fiber, g	16.3 (13.2-19.8)	15.5 (12.5-19.6)	16.7 (12.9-19.8)	16.7 (12.4-21.2)

¹SFA = Saturated Fatty Acids; MUFA = Monosaturated Fatty Acids; PUFA = Polyunsaturated Fatty Acids;

P:S = polyunsaturated to saturated fat ratio;

²Significant difference between baseline and post-treatment values in the psyllium group: $p = 0.008$

³Significant difference between baseline and post-treatment values in the psyllium group: $p = 0.009$

Table 4 - Plasma lipid, lipoprotein, and glucose concentrations before and after 8 weeks of treatment in psyllium and control groups in intention-to-treat and per-protocol analyses, Brazil.

		Median (range)					
		(Control group):			(Psyllium group):		
		Baseline	Post-treatment	<i>p</i>	Baseline	Post-treatment	<i>p</i>
Variables ²							
Total cholesterol	PP ¹	4,88 (4,49-5,46)	4,88 (4,49-5,40)	0,37	4,89 (4,56-5,50)	4,69 (4,47-5,12)	0,01
	ITT	4,89 (4,49-5,54)	4,89 (4,53-5,47)	0,33	4,87 (4,56-5,43)	4,75 (4,58-5,12)	0,01
LDL-C	PP	3,34 (2,85-3,84)	3,36 (2,85-3,74)	0,93	3,34 (2,92-3,69)	3,11 (2,65-3,32)	<0,001
	ITT	3,36 (2,92-3,84)	3,36 (2,85-3,74)	1	3,35 (2,90-3,65)	3,11 (2,67-3,34)	<0,001
HDL-C	PP	1,29 (1,18-1,36)	1,24 (1,16-1,32)	0,48	1,11 (1,03-1,27)	1,15 (1,06-1,29)	0,36
	ITT	1,29 (1,18-1,36)	1,23 (1,16-1,30)	0,48	1,11 (1,03-1,27)	1,14 (1,03-1,25)	0,5
Triacylglycerol	PP	0,96 (0,73-1,07)	0,88 (0,70-0,88)	0,84	1,07 (0,81-1,43)	0,96 (0,79-1,35)	0,44
	ITT	0,97 (0,72-1,07)	0,88 (0,70-1,19)	0,84	1,10 (0,84-1,48)	0,98 (0,80-1,36)	0,39
LDL-C/HDL-C	PP	2,59 (2,02-2,96)	2,54 (2,07-2,80)	1	2,84 (2,38-3,36)	2,70 (2,13-3,07)	0,03
	ITT	2,58 (2,01-2,80)	2,54 (2,07-2,90)	0,66	2,84 (2,38-3,40)	2,73 (2,00-2,81)	0,01
Glucose	PP	4,84 (4,54-5,28)	4,95 (4,48-5,14)	0,86	5,00 (4,59-5,28)	5,06 (4,62-5,28)	0,59
	ITT	4,73 (4,50-5,25)	4,90 (4,50-5,13)	0,94	5,00 (4,54-5,24)	5,03 (4,62-5,27)	0,54

¹PP = per-protocol; ITT = intention-to-treat;

²LDL-C = Low Density Lipoprotein Cholesterol, HDL-C = High Density Lipoprotein Cholesterol;

APÊNDICE 2**MANUSCRITO 2*****Title: IS PSYLLIUM AN ADJUVANT THERAPY FOR CHILDHOOD DYSLIPIDEMIA? A SYSTEMATIC REVIEW**

Simone A Ribas¹; Luiz C. Santana da Silva²

Affiliations of all authors:

1. Nutrition Division, Department of Pediatric Nutrition Rio de Janeiro State University, Rio de Janeiro, Brazil
2. Laboratory of inborn errors of metabolism, Institute of Biological Sciences, Federal University of Pará, Belém, Brazil.

Corresponding author for e-mailing of proofs and reprint requests:

Luiz Carlos Santana da Silva

Laboratory of inborn errors of metabolism, Institute of Biological Sciences
Federal University of Pará, Belém, Brazil.

E-mail:ribasnut@yahoo.com.br

Tel/Fax: 0055 21 9132018030

Article type: Special article

Revista submetida: Nutrition Reviews

* Manuscrito elaborado segundo as instruções aos autores fornecidas pelo periódico científico "Revista Nutrition Reviews", no qual foi submetido no dia 24/10/2011.

ABSTRACT

Although dyslipidemia prevention guidelines provide evidence that psyllium treatment can improve the lipid profile, there remains no consensus as to its indicated use for clinical practice as an adjuvant therapy for childhood dyslipidemia. Thus, this study performed a systematic review of studies that have investigated the therapeutic effectiveness of psyllium, its effect on the lipid profile, and the safety of its use in the general population, including children. Twenty-six studies were selected for the analysis; the majority of studies suggested that psyllium was safe in the short-term and could effectively reduce serum LDL-cholesterol without affecting HDL-cholesterol and triglyceride concentrations in adults. However, the lack of a methodological standardization and the paucity of studies involving children generated doubt as to its efficacy for improving the lipid profiles of this patient population. Further studies in additional geographic locations should be performed to investigate the long-term benefits and adverse effects of psyllium treatment, and these results may be able to extend the indicated use of this compound to other parts of the world and the pediatric population.

Keywords: dyslipidemia, psyllium, childhood

INTRODUCTION

Cardiovascular diseases still remain the primary cause of morbidity and mortality in the United States and other developed countries^{1,2}, and these diseases are mainly associated with high serum levels of LDL-cholesterol (LDL-C).

Of the various types of dietary fiber, psyllium is a source of soluble dietary fiber that has recently received international attention due to the significant hypocholesterolemic effects seen in several clinical trials involving adults³⁻⁵.

Psyllium, also known as ispaghula and isapgol, is a polysaccharide extract from the husk or seed of *Plantago ovata* (Plantaginaceae)⁶⁻⁷, which is an herb native to parts of Asia and the Mediterranean areas of Europe and North Africa⁷. This herb is also widely marketed in several European countries, in India, and in Pakistan⁸.

Previous studies have indicated that when this type of fiber is part of a diet low in saturated fat, it can reduce serum LDL-C levels by approximately 6-7%⁹⁻¹⁰ and have no effect on HDL-cholesterol (HDL-C) or triglyceride (TG) levels⁴. However, its effect on apolipoprotein (apo B) concentrations remains to be determined¹¹⁻¹².

Although dyslipidemia prevention guidelines¹³⁻¹⁴ provide evidence that psyllium can improve the lipid profile, there is no consensus regarding its indicated use for clinical practice as an adjuvant treatment in childhood dyslipidemia. This has been attributed to the scarcity of information regarding its efficacy, tolerance, and safety in children, to contradictory studies on the activity of psyllium, and to the variable doses and treatment durations that have been used in clinical trials.

To assemble the published literature results and to elucidate the effects of psyllium treatment for healthcare professionals, especially regarding the safety and efficacy of psyllium, a systematic, analytical review of psyllium's effects on the lipid profile as well as the general features related to its therapeutic effect is presented herein.

METHODS

Types of studies

Without performing a meta-analysis, this study conducted a systematic review of the major randomized and observational clinical trials of psyllium therapy.

Types of participants

Dyslipidemic individuals of both sexes and independent of ethnic traits were included in the studies presented. Only puerperal and nursing women and children younger than 2 years of age were excluded.

Types of intervention

Psyllium (ispaghula and/or ispaggol) was extracted from the husk or the seed of *Plantago ovata*, and the resulting fiber was provided as either a powder or capsule or as an ingredient in foods (cookies or breakfast cereals). The control group included individuals who received a placebo and were placed on a normal diet low in saturated fats and cholesterol and high in fiber during the intervention period.

Types of outcome measures

The primary outcome was the effect of psyllium on the lipid profile.

The secondary outcome was the tolerability and safety of its use, including for children.

Search strategy for identifying studies

This review included journal articles that had been indexed in the PubMed, Medline, Embase, Cochrane Controlled Trials, and Scielo databases and published between 1990 and 2010. The following search terms were taken from the Medical Subject Headings (MeSH) in Portuguese and English: psyllium, adults, children, adolescents, and cholesterol. Additionally, the Food and Drug Administration (FDA) reports on

psyllium as well as various review studies, meta-analyses, and bibliographies from clinical trials were also surveyed.

Review methods

The abstracts identified by the search terms were re-evaluated according to the following inclusion criteria: 1) controlled randomized clinical trials with a minimum intervention period of 2 weeks and 2) observational studies. The following types of studies were excluded from review: 1) experimental studies on animals; 2) studies in which the psyllium intervention was evaluated in combination with antilipemic drugs or other functional foods; and 3) studies with no relevance or low methodological quality.

Assessment of methodological quality

Regarding the potential for systematic errors¹⁸, the following biases were evaluated: *selection bias* (was the allocation concealed and was it adequate?); *behavioral bias* (was the study blind and to whom?); and the *loss to follow-up bias* (was there systematic proportion between the comparison groups after losses?).

Data Extraction

The following information was extracted from the randomized clinical trials (RCT): the country of origin, population under study, number and type of participants, daily dose of psyllium, duration of treatment, duration of the adaptation phase to the saturated fat-restricted diet, form of the fiber in the intervention, and the effect of psyllium on the lipid profile. In addition, information was collected on the functional features of psyllium that could help to explain its effects on cholesterolemia.

Data synthesis and analysis

The data collected were arranged in tables or discussed within the text. The data were arranged into the following subtopics: a critical analysis of the methodological features employed by the intervention studies, the possible adverse effects, and the limitations of evaluating the effect of psyllium on the lipid profile.

RESULTS

From the 192 records that were surveyed and analyzed, only 26 studies relevant to the research subject and within the inclusion criteria were selected (Figure 1). All of the studies selected were controlled clinical trials.

Psyllium's effect on the lipid profile

The studies that were examined did not describe the exact mechanism by which psyllium reduced the serum LDL-C levels. They did, however, provide evidence of its interference with lipid and/or bile acid metabolism. The mechanisms that were proposed included the inhibition of liver cholesterol synthesis by psyllium fermentation products, the action of short-chain fatty acids, and macronutrient absorption delay and subsequent increased insulin sensitivity²⁰⁻²¹.

The study by Vega-López et al.²² suggested that the LDL-C reduction mediated by psyllium may also have been related to changes in the expression of the gene encoding 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase (HMG-CoA), an enzyme that limits cholesterol metabolism.

Description of clinical trials

The characteristics of the amassed controlled clinical trials, which examined the effect of psyllium on the lipid profile of dyslipidemic individuals, are described in Tables 1 and 2.

The intervention studies were mostly performed in the following 6 countries: the United States, Canada, Australia, Spain, Mexico, and the United Kingdom. These studies had either a parallel or crossover design (Table 1 and 2). Most participants were placed on a fat-restricted diet, the step 1 (<10% saturated fat and <300 mg cholesterol/day) diet, or the step 2 diet (<7% saturated fat and <200 mg cholesterol/day) during the adaptation and experimental periods, as suggested by the National Cholesterol Education Panel (NCEP)²³. The treatment period varied between 14 and 244 days. The psyllium that was used for the intervention was in the form of capsules, sachets, powders, or psyllium-enriched foods. The doses varied between 3 and 20.4 g/day in adults and between 2 and 10 g/day in children. Data were collected from 2,102 adults (average sample size: 78 ± 72) and 182 children and adolescents (average sample size: 26.5 ± 6.8) with hypercholesterolemia (Table 1). In the studies that observed a reduction in lipid level following psyllium use, there was a variation of 5 to 19.6%. Some of the studies to report higher reduction rates did not include an adaptation phase for patients to adjust to the saturated fat-restricted diet^{16,35,37}.

These initial studies were the basis for other similar studies as well as various meta-analyses, which aimed to statistically assess the effect of psyllium on the lipid profile.

The first meta-analysis was published in 1997, and these authors found that the consumption of psyllium-enriched cereal products could decrease total cholesterol by up to 5% and LDL-C by up to 9% in individuals with moderate hypercholesterolemia (n=404; 200-300 mg/dL) compared to the control group. Serum HDL-C levels were not shown to be affected⁴⁶.

In 1999, Brown et al.⁹ suggested that psyllium's effects were independent of the amount of dietary fat or cholesterol and concluded from their meta-analysis that this fiber was able to reduce TC and LDL-C levels by 0.028 mmol/L and 0.029 mmol/L, respectively.

In 2000, Anderson et al.⁴⁷ concluded that psyllium supplements could safely and significantly reduce total cholesterol and LDL-C levels in individuals on a fat-restricted diet, and this was based on the analysis of 8 controlled trials (5 published and 3 unpublished).

Jenkins et al.⁴¹ investigated the long-term effects of several functional foods on the lipid profile and concluded that 5 to 10 g/day psyllium supplementation could reduce serum LDL-C levels by 5% when combined with a saturated fat-restricted diet in hypercholesterolemic individuals.

Recently, Wei et al.⁴ published a meta-analysis that suggested a more conservative estimate of psyllium's effect. Compared to placebo, psyllium reduced average total cholesterol by 0.38 mmol/L (95% CI: 0.26-0.49 mmol/L) and serum LDL-C by 0.28 mmol/L (95% CI: 0.21-0.31 mmol/L).

Only 4 studies have assessed the effect of psyllium in children with hypercholesterolemia^{16,48}. While Davidson et al.³⁴ observed an effect of psyllium use compared to non-soluble fiber, Glassman et al.¹⁴ and Denisson and Levine¹⁵ found an effect only when psyllium was combined with a low-fat diet. The percentage by which psyllium supplementation decreased the cholesterol level was found to vary between -0.19 and -16.77%, as compared to the placebo. Similarly, the effect of psyllium on the serum LDL-C level varied between -22.8 and 2.78%, the effect of psyllium on the serum HDL-C level varied between -4.16 and 3.05%, and the effect of psyllium on the serum TG level varied between -19.54 and 8.49%. From a 12-week study, William et al. (1995)¹⁶ concluded that psyllium use provided additional benefits to patients on an NCEP²³ step 1 diet for the treatment of hypercholesterolemia. However, Dennison and Levine (1993)¹⁵ did not observe significant changes in the lipid profile after psyllium treatment.

The most recent but unpublished controlled clinical trial was performed on Brazilian children and adolescents. The results of this trial were in agreement with most of the previously mentioned findings, as the percent reduction in LDL-C level was shown to be 7.8%⁴⁹.

Based on these results, the FDA⁵⁰ approved the following label for foods containing psyllium in February 1998: *"soluble fiber from foods such as (name of soluble fiber source, and, if desired, name of food product), as part of a diet low in saturated fat and cholesterol, may reduce the risk of heart diseases"*^{4,41}. This claim is only permitted for use with food items that contain at least 10.2 g of psyllium seed

husk, which is equivalent to 7.0 g of dietary soluble fiber, and this can be divided between four daily portions⁴⁹. However, in Brazil, unlike some North American countries, the marketing of psyllium-enriched foods is novel.

Although most studies on psyllium have demonstrated its ability to reduce cholesterol, some studies did not find significant changes in serum LDL-C levels after psyllium supplementation^{15,40-42}.

Types of interventions and adverse effects

The variations in the methods used by the psyllium clinical trials is an important point worth discussing. The amount, treatment duration, and administration route of psyllium are some examples of parameters that vary throughout the literature (Table 2).

Wolever et al.⁵¹ reported that the route of psyllium administration can greatly influence concentrations of serum cholesterol. These results suggest that the maximum lipid reducing effect is achieved when fiber is consumed with other foods during meals instead of alone between meals.

In most studies, the fiber was administered either dissolved in water or other fluids^{14,33} or in the form of psyllium-enriched cereal products^{15,34}.

Like any medication, psyllium has the potential to cause adverse health effects. As a result, the FDA has stated that labels for the enriched products or the fiber substance itself must include a warning regarding the need to administer these agents with proper amounts of fluids to avoid bowel obstruction. Possible allergic reactions related to use of psyllium powder have been recorded by the FDA and include itching, difficulty breathing, chest pain or tightness, facial (mouth and tongue) swelling, and vomiting⁵². However, the lack of any significant adverse effects reported by participants receiving long-term psyllium treatment suggests that this supplementation is safe^{46,52}.

Some adverse effects that have been recorded as potentially related to psyllium use include diarrhea, abdominal distension, flatulence, and lack of appetite^{25,33,40-42}. However, the number of these events is less than those reported for statin use. Statins are generally indicated for post-menarchal patients over 10 years of age. Additionally, statins must be used with caution and in low doses, as they can

cause muscular, liver, and teratogenic adverse effects in adolescents^{23,54}. Moreover, despite its acceptable tolerance in adults, it should be stressed that continued use of statins can cause long-term liver and skeletal muscle effects, as indicated by the technical information provided with the medication.

Limitations of the studies

The main limitations of studies that have demonstrated a lipid-lowering action for psyllium use include a small sample size^{29,33,42,49,52}, methodological variations (dose and administration duration) (Table 3), and the paucity of studies performed on populations in other parts of the world.

Most of the examined published studies were conducted in North America, mainly in the United States, and almost all of the studies included only adults. There are only 4 published psyllium intervention studies that were performed with dyslipidemic children and adolescents. No Brazilian psyllium intervention studies have been published, although one study conducted on dyslipidemic children and adolescents in Rio de Janeiro is in a pre-publication phase⁵⁰.

The literature contains several reports on the effect of fiber supplements on body weight⁵⁸⁻⁶⁰. However, body weight and other anthropometric indexes (body mass index, waist circumference, and skinfolds) have been considered as the primary analysis variables in only a few randomized placebo-controlled clinical trials^{16,43,50}. In addition, long-term (≥ 4 months) trials have also rarely been performed^{20,21,37,39}.

The inclusion of an adaptation phase for diets low in saturated fat and cholesterol before the onset of the trial was not a universal component among the studies investigated, and the treatment duration was also not identical between studies (Table 2). NCEP recommends the assessment of blood lipids at least 6 weeks after the onset of a saturated fat- and cholesterol-restricted diet²³.

Features of psyllium tolerability and application

Various studies have focused on the palatability of psyllium compared to other soluble fibers^{34,39}. From the literature, the rates of participant acceptance have varied between 85 and 96.6%^{33-34,41,54}. Physicochemical characteristics, such as viscosity, temperature stability (between 20 and 50°C) and acidity (pH varies between 2 and 10)^{7,59}, are considered relevant because they ascribe functional characteristics to psyllium that are similar to those of gluten, which permits its incorporation into a variety of culinary preparations (breads, cookies, and pasta)⁵⁹ that can be consumed by individuals with dyslipidemia or celiac disease.

Excluded Studies

Eleven RCTs that were included in the meta-analyses on this subject were excluded from our analysis because they either included samples from heterogeneous populations (healthy controls, obese patients, or diabetic patients) or failed to maintain the same nutritional conditions between groups after randomization⁶⁰⁻⁶⁴.

DISCUSSION

Based on the results of a large number of controlled clinical trials and on the accumulated scientific evidence, it is thought that the use of psyllium in the short-term carries few adverse effects and can effectively reduce serum LDL-C levels without affecting the levels of serum HDL-C and TG. Thus, the use of this fiber can likely slow the development of cardiovascular diseases in adults.

Despite these observations, the lack of standardized methodology casts doubt on its efficacy in some studies. Moreover, few intervention studies using psyllium as an adjuvant for dyslipidemia treatment were conducted outside of North America, and none were conducted in Brazil. It is also clear that psyllium intervention studies involving children and adolescents are also lacking in the literature. With only 4 such studies available, conclusive results are not available for this age range.

In addition to its palatability, psyllium has the advantage of being able to replace wheat in the preparation of specific foods as well as serving as a vehicle for prebiotics. This benefit of psyllium offers a dietary alternative for dyslipidemic patients, and for this reason, the production and sale of psyllium-enriched foods should be encouraged. The lack of significant adverse effects reported by participants given long-term psyllium treatment suggests that this fiber is safe to use.

Despite its explicit benefits, the molecular mechanisms responsible for the lipid-lowering effect of psyllium have not been fully elucidated. Furthermore, controversy remains regarding its lipid-lowering effect. Therefore, more studies are needed from different countries to investigate its benefits and potential long-term adverse effects before psyllium could be marketed in other parts of the world or, especially, to the pediatric population.

Declaration of interest.

We certify that there is no conflict of interest with any financial organization regarding the material discussed in the manuscript.

REFERENCES

1. Pan American Health Organization / Ministry of Health Brazil 2009 IDB - basic data and indicators for health. Rio de Janeiro: Pan American Health Organization / Ministry of Health, 2010. Available at: <http://tabnet.datasus.gov.br>. Accessed on April 25, 2011.
2. Center for Disease Control and Prevention/ National Center Health Statistics. FastStats: Deaths and Mortality, 2010. Available at [http:// www.cdc.gov /nchs/ fastats/lcod.htm](http://www.cdc.gov/nchs/fastats/lcod.htm). Accessed on April 25, 2011.
3. Anderson JW, Baird P, Davis Jr RH, et al. Health benefits of dietary fiber. Nutrition Reviews 2009; 188 67(4):188–205
4. Sirtori CR, Galli C, Anderson JW, Sirtori E, Arnoldi A. Functional foods for dyslipidemia and cardiovascular risk prevention. Nutr Res Rev 2009;22(2):244-61.

5. Wei ZH, Wang H, Chen XY, et al. Time- and dose-dependent effect of psyllium on serum lipids in mild-to-moderate hypercholesterolemia: a meta-analysis of controlled clinical trials. *Eur J Clin Nutr* 2009;63(7):821-7.
6. Marlett JA, Fischer MH. The active fraction of psyllium seed husk *Proceedings of the Nutrition Society*. 2003;62:207–209.
7. Koocheki A, Tabrizi L, Mahallati MN. The Effects of Irrigation Intervals and Manure on Quantitative and Qualitative Characteristics of *Plantago ovata* and *Plantago psyllium*. *Asian J Plant Sci*. 2007;6(8):1229:1234.
8. Rideout TC, Harding SV, Jones PJH, Fan MZ. Guar gum and similar soluble fibers in the regulation of cholesterol metabolism: Current understandings and future research priorities. *Vascular Health and Risk Management* 2008;4:1023–33.
9. Brown L, Rosner B, Willett WW, Sacks FM. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis *Am J Clin Nutr* 1999;69:30–42.
10. Anderson JW, Floore TL, Bazel-Geil P, O'Neal DS, Balm TK. Hypocholesterolemic effects of different bulk-forming hydrophilic fibers as adjuncts to dietary therapy in mild to moderate hypercholesterolemia. *Arch Intern Med* 1991;151:1597–602.
11. Sprecher, DL, Harris BV, Goldberg AC. Efficacy of psyllium in reducing serum cholesterol levels in hypercholesterolemic patients on high- or low-fat diets. *Ann Intern Med*. 1993;199:545–54.
12. Giuliano ICB, Caramelli B, Pellanda L, Duncan B, Mattos S, Fonseca FH. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência. *Arq Bras Cardiol*. 2005;85 (Supl VI):4-36.
13. Sposito AC, Caramelli B, Fonseca AH, et al . IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose: Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq. Bras. Cardiol*. 2007;88(suppl1):2-19.
14. Glassman M, Spark A, Berezin S, Schwarz S, Medow M, Newman LJ. Treatment of type IIa hyperlipidemia in childhood by a simplified American Heart Association diet and fiber supplementation. *Am J Dis Child* 1990;144(9):973-6.
15. Dennison, BA, Levine DM. Randomized, double-blind, placebo-controlled, two-period crossover clinical trial of psyllium fiber in children with hypercholesterolemia. *J. Pediatr* 1993;123:24-29

16. Williams CL, Bollella M, Spark A, Puder D. Soluble fiber enhances the hypocholesterolemic effect of the step I diet in childhood. *J Am Coll Nutr* 1995;14:251–257.
17. Kwiterovich JR, PO. The role of fiber in the treatment of hypercholesterolemia in children and adolescents. *Pediatrics* 1995;96(5):1005-9.
18. Alderson P GS, Higgins JPT (eds.). *Cochrane Reviewers' Handbook* 4.2.2 updated March 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Inc; 2004.
19. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 6(6): e1000097.
20. Theuwissen, E.; Mensink, R.P. Water-soluble dietary fibers and cardiovascular disease. *Physiology & Behavior* 2008;94:285-292.
21. Mello VD, Laaksonen DE. Fibras na dieta: tendências atuais e benefícios à saúde na síndrome metabólica e no diabetes melito tipo 2. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009;53(5):59-517.
22. Vega-López S, Freake HC, Fernández ML. Sex and hormonal status modulate the effects of psyllium on plasma lipids and monocyte gene expression in humans *J. Nutr* 2003; 133:67-70.
23. Executive Summary of the Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285: 2486-97.
24. Bell LP, Hectorn K, Reynolds H, Hunninghake DB. Cholesterol- lowering effects of soluble-fiber cereals as part of a prudent diet for patients with mild to moderate hypercholesterolemia. *Am J Clin Nutr* 1990;52(6):1020–1026.
25. Neal GW, Balm TK. Synergistic effects of psyllium in the dietary treatment of hypercholesterolemia. *South Med J* 1990;83:1131–1137.
26. Levin EG, Miller VT, Muesing RA, Stoy DB, Balm TK, La Rosa JC. Comparison of psyllium hydrophilic mucilloid and cellulose as adjuncts to a prudent diet in the treatment of mild to moderate hypercholesterolemia. *Arch Intern Med* 1990;150:1822–1827.
27. Anderson JW, Riddell-Mason S, Gustafson NJ, Smith SF, Mackey M. Cholesterol-lowering effects of psyllium-enriched cereal as an adjunct to a prudent diet in the treatment of mild to moderate hypercholesterolemia. *Am J Clin Nutr* 1992;56: 93–98.

28. Everson GT, Daggy BP, McKinley C, Story JA. Effects of psyllium hydrophilic mucilloid on LDL cholesterol and bile acid synthesis in hypercholesterolemic men. *J Lipid Res* 1992;33:1183–1192.
29. Stoy DB, LaRosa JC, Brewer BK, Mackey M, Meusing RA (1993). Cholesterol-lowering effects of ready-to-eat cereal containing psyllium. *J Am Diet Assoc* 1993; 93:910–912.
30. Summerbell CD, Manley P, Barnes D, Leeds A. The effects of psyllium on blood lipids in hypercholesterolaemic subjects. *J Hum Nutr Diet* 1994;7:147–151.
31. Wolever TM, Jenkins DJ, Mueller S, et al. Psyllium reduces blood lipids in men and women with hyperlipidemia. *Am J Med Sci.* 1994; 307(4):269-73.
32. Roberts DC, Truswell AS, Bencke A, Dewar HM, Farmakalidis E. The cholesterol-lowering effect of a breakfast cereal containing psyllium fibre. *Med J Aust* 1994; 161: 660–664.
33. Spence JD, Huff MW, Heidenheim P, et al. Combination therapy with colestipol and psyllium mucilloid in patients with hyperlipidemia. *Ann Intern Med* 1995; 123:493-499.
34. Davidson MH, Dugan LD, Burns JH, Sugimoto D, Story K, Drennan K. A psyllium-enriched cereal for the treatment of hypercholesterolemia in children: a controlled, double-blind, crossover study. *Am J Clin Nutr* 1996;63:96–102.
35. Jenkins DJ, Wolever TM, Vidgen E, et al. Effect of psyllium in hypercholesterolemia at two monounsaturated fatty acid intakes. *Am J Clin Nutr* 1997; 65:1524–1533.
36. Davidson MH, Maki KC, Kong JC, et al. Long-term effects of consuming foods containing psyllium seed husk on serum lipids in subjects with hypercholesterolemia. *Am J Clin Nutr* 1998; 67, 367–376.
37. Macmahon M, Carless J. Ispaghula husk in the treatment of hypercholesterolaemia: a double-blind controlled study. *J Cardiovasc Risk* 1998; 5(3):167-172.
38. Reid R, Fodor G, Lydon-Hassen K, D'Angelo MS, McCrea J, Bowlby M, DiFrancesco L. Dietary counselling for dyslipidemia in primary care: results of a randomized trial. *Can J Diet Pract Res.* 2002;63(4):169-75.
39. Anderson JW, Davidson MH, Blonde L, et al. Long-term cholesterol-lowering effects of psyllium as an adjunct to diet therapy in the treatment of hypercholesterolemia. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1433–1438.

40. Flannery J, Raulerson A. Hypercholesterolemia: a look at low cost treatment and treatment adherence. *J Am Acad Nurse Pract* 2000;12: 462–466.
41. Jenkins DJ, Kendall CW, Vuksan V, et al. Soluble fiber intake at a dose approved by the US Food and Drug Administration for a claim of health benefits: serum lipid risk factors for cardiovascular disease assessed in a randomized controlled crossover trial. *Am J Clin Nutr* 2002;75:834–9.
42. Solà R, Godàs G, Ribalta J, et al. Effects of soluble fiber (*Plantago ovata* husk) on plasma lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in men with ischemic heart disease. *Am J Clin Nutr*. 2007; 85(4):1157-63.
43. Salas-Salvado J, Farre's X, Luque X, et al. Effect of two doses of a mixture of soluble fibres on body weight and metabolic variables in overweight or obese patients: a randomised trial. *British Journal of Nutrition* 2008; 99: 1380–1387.
44. Solà R, Bruckert E, Valls RM, et al, Soluble fibre (*Plantago ovata* husk) reduces plasma low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, triglycerides, insulin, oxidised LDL and systolic blood pressure in hypercholesterolaemic patients: A randomised trial 2010;211(2): 630-637.
45. National Heart Lung and Blood Institute: Obesity Education Initiative Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults (1998) Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report. *Obes Res* 6, S51–S210.
46. Olson BH, Anderson SM, Becker MP, et al. Psyllium-enriched cereals lower blood total cholesterol and LDL cholesterol, but not HDL cholesterol, in hypercholesterolemic adults: results of a meta-analysis. *J Nutr* 1997;127(10):1973-1980.
47. Anderson JW, Allgood, LD, Lawrence A, et al. Cholesterol-lowering effects of psyllium intake adjunctive to diet therapy in men and women with hypercholesterolemia: meta-analysis of 8 controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2000;71:472–9.
48. Moreno LA, Tresaco B, Bueno G, et al. Psyllium fibre and the metabolic control of obese children and adolescents *J. Physiol. Biochem* 2003;59(3): 235-242.
49. Ribas SA. Investigação do Efeito Terapêutico do Psyllium sobre a dislipidemia infanto-juvenil [tese de doutorado]. Belém: Universidade Federal do Pará;2011.

50. US Department of Health and Human Services FDA. Health claims: soluble fiber from certain foods and coronary heart disease – final rule. Fed Regist. 1998;63:8103–8121.
51. Wolever TM, Jenkins DJ, Mueller S, et al. Method of administration influences the serum cholesterol-lowering effect of psyllium Am J Clin Nutr. 1994;59(5):1055-9.
52. Food and Drug Administration –FDA. Dietary Supplements - Adverse Event Reporting [citado e 18 junho 2011] Disponível em: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/default.htm>.
53. Oliver SD. The long-term safety and tolerability of ispaghula husk. J. R. Soc. Health 2000;120, 107–111.
54. Malcom GT, Oalman MC, Strong JP. Risk factors for atherosclerosis in young subjects: the PDAY Study. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth. Ann N Y Acad Sci 1997;817: p.179-88.
55. Ludwig DS, Pereira MA, Kroenke CH, et al. Dietary fiber, weight gain, and cardiovascular disease risk factors in young adults. JAMA 1999; 282(16):1539-1546.
56. Pittler MH & Ernst E. Guar gum for body weight reduction: meta-analysis of randomized trials. Am J Med 2001;110, 724–730.
57. Howarth NC, Saltzman E & Roberts SB. Dietary fiber and weight regulation. Nutr Ver 2001; 59, 129–139.
58. Zandonadi RP, Botelho RB, Araújo WM. Psyllium as a substitute for gluten in bread. J Am Diet Assoc. 2009;109(10):1781-4.
59. Rodriguez-Moran M, Guerrero-Romero F, Lazcano-Burciaga G. Lipid- and glucose-lowering efficacy of Plantago psyllium in type II diabetes. J Diabetes Complications 1997;12(5):273-278.
60. Romero AL, Romero JE, Galaviz S, Fernandez ML. Cookies enriched with psyllium or oat bran lower plasma LDL cholesterol in normal and hypercholesterolemic men from Northern Mexico. J Am Coll Nutr 1998;7:601–608.
61. Van Rosendaal GMA, Shaffer EA, Edwards AL, Brant, R. Effect of time of administration on cholesterol-lowering by psyllium: a randomized cross-over study in normocholesterolemic or slightly hypercholesterolemic subjects. Nutrition Journal 2004; 3:17.
62. Pal S, Khossousi A, Binns C, Dhaliwal S, Ellis V. The effect of a fibre supplement compared to a healthy diet on body composition, lipids, glucose, insulin and other

metabolic syndrome risk factors in overweight and obese individuals. *Br J Nutr.* 2011 Jan;105(1):90-100.

63. Sartore G, Reitano R, Barison A, et al. The effects of psyllium on lipoproteins in type II diabetic patients. *Eur J Clin Nutr.* 2009 ;63(10):1269-71.

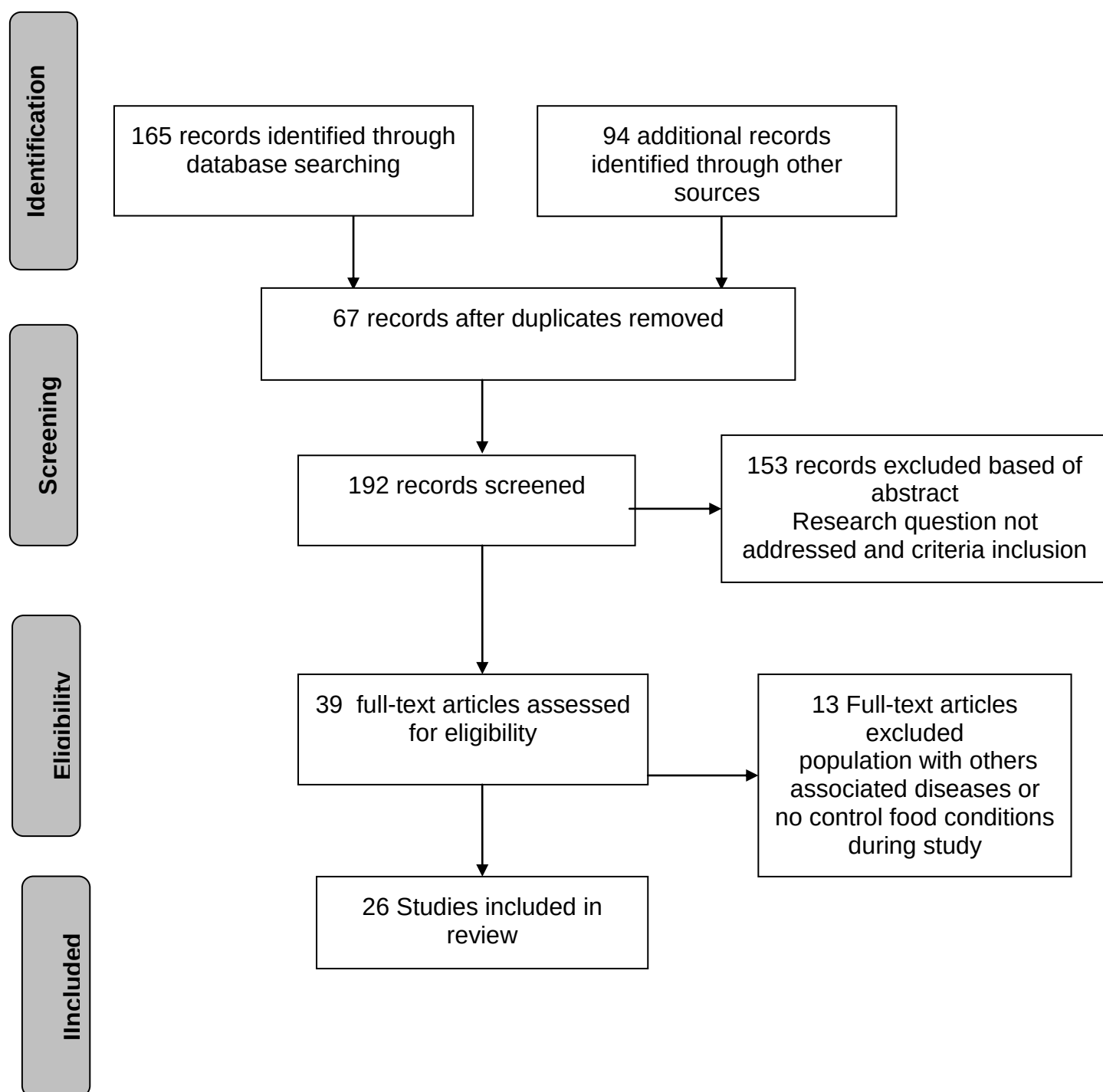


Table 1- Description of clinical trials used for the systematic review

Authors	Country	Study type	n*	Population	Journal
Glassman et al. (1990) ¹⁴	US	Parallel	36	pediatric	Am J Dis Child
Bell et al. (1990) ²⁵	US	Parallel	58	adult	Am J Clin Nutr*
Neal e Balm (1990) ²⁶	US	Parallel	54	adult	South Med J
Levin et al. (1990) ²⁷	US	Parallel	58	adult	Arch Intern Med*
Anderson et al. (1991) ¹⁰	US	Parallel	52	adult	Arch Intern Med*
Anderson et al. (1992) ²⁸	US	Parallel	44	adult	Am J Clin Nutr*
Everson et al. (1992) ²⁹	US	Crossover	40	adult	J Lipid Res*
Dennison et al. (1993) ¹⁵	US	Crossover	20	pediatric	J Pediatr*
Sprecher et al. (1993) ¹¹	US	Parallel	81	adult	Ann Intern Med*
Stoy et al.,1993 ³⁰	US	Crossover	24	adult	J Am Diet Assoc
Summerbell et al. (1994) ³¹	UK	Parallel	37	adult	J Hum Nutr Diet
Wolever et al. (1994) ³²	Canada	Crossover	42	adult	Am J Md Sci
Roberts et al. (1994) ³³	Australia	Crossover	36	adult	Med J Aust
Williams et al. (1995) ¹⁶	US	Parallel	25	pediatric	J Am Coll Nutr
Spence et al. (1995) ³⁴	Canada	Parallel	24	adult	Ann Intern Med*
Davidson et al. (1996) ³⁵	US	Crossover	25	pediatric	Am J Clin Nutr*
Jenkins et al. (1997) ³⁶	Canada	Crossover	54	adult	Am J Clin Nutr*
Davidson et al. (1998) ³⁷	US	Parallel	283	adult	Am J Clin Nutr*
MacMahon e Carless (1998) ³⁸	UK	Parallel	196	adult	J Cardiovasc Risk
Reid et al. (2002) ³⁹	Canada	Parallel	111	adult	Can J Diet Pract Res
Anderson et al. (2000) ⁴⁰	US	Parallel	248	adult	Am J Clin Nutr
Flannery and Raulerson (2000) ⁴¹	US	Parallel	28	adult	J Am Acad Nurs Practice
Jenkis et al. (2002) ⁴²	US	Crossover	68	adult	Am J Clin Nutr*
Solá et al. (2007) ⁴³	Spain	Crossover	31	adult	Am J Clin Nutr
Salas- Salvado et al. (2008) ⁴⁴	Spain	Parallel	200	adult	British J Nutr*
Solá et al. (2010) ⁴⁵	Multicentric	Crossover	254	adult	Atherosclerosis

*H index greater than 100. †Not possible to establish age range. ‡No longer included in Medline.

§ Only the n fulfilling the study criteria were computed.

Table 2 – Descriptive analysis of the intervention studies

Authors	Pre-treatment Diet (days)	Initial TC or LDL mmol/L	Base Diet	Psyllium g/day	Duration Days	Results LDL reduction (% or mmol)
Glassman et al. (1990) ¹⁴	NI*	6.44	NCEP step 1	5.0-10	244	19%
Bell et al. (1990) ²⁵	42	5.35–7.01	NCEP step 1	3.0	42	5.7%
Neal e Balm (1990) ²⁶	49	> 6.21	NCEP step 1	20.4	91	8.6%
Levin et al. (1990) ²⁷	56	> 5.17	NCEP step 1	10.2	112	8.6%
Anderson et al. (1991) ¹⁰	56	5.17–7.76	NCEP step 1	10.2	56	8.8%
Anderson et al. (1992) ²⁸	7	5.17–7.76	NCEP step 1	12.0	42	8-9%
Everson et al. (1992) ²⁹	—	> 6.2	Usual diet	15.3	40	8%
Dennison et al. (1993) ¹⁵	NI	LDL>2.84	NCEP step 1	3	35	NS [§]
Sprecher et al. (1993) ¹¹	56	> 5.7	Low fat	10.2	42	6.4%
Stoy et al.,1993 ³⁰	28	>6.22	NCEP step 1	5	35	4.3%
Summerbell et al. (1994) ³¹	21	5.2–7.8	Low fat	9.6	42	10.6%
Wolever et al. (1994) ³²	28	> 6.21	NCEP step 2	6.7	14	-0.37 mmol/L
Roberts et al. (1994) ³³	28	6.00–7.75	Low fat	10.2	42	4.4%
Williams et al. (1995) ¹⁶	—	LDL ≥2.84	NCEP step 1	3.2	84	9.3%
Spence et al. (1995) ³⁴	365	>6.0	NCEP step 2	15	70	8%
Davidson et al. (1996) ³⁵	56	LDL >p90	NCEP step 2	3.2	42	7%
Jenkins et al. (1997) ³⁶	—	> 6.72	NCEP step 2	9.4	30	12.3±1.5%
		LDL 3.36–				5.3%
Davidson et al. (1998) ³⁷	56	5.68	NCEP step 2	10.2	108	
MacMahon e Carless (1998) ³⁸	56	6.5–7.8	Low fat	10.5	84	9.7%
Reid et al. (2002) ³⁹	20	LDL ≥2.84	AHA [‡] step 2	10	186	1.9%
		LDL 3.36–				6.7%
Anderson et al. (2000) ⁴⁰	56	4.91	AHA step 1	10.2	182	
Flannery and Raulerson (2000) ⁴¹	—	> 5.7	Usual diet	6.0	112	NS
Jenkis et al. (2002) ⁴²	31	LDL>4.1	NCEP step 1	7.2	28	NS
Solá et al. (2007) ⁴³	21	LDL≥3.35	NCEP step 2	10.5	56	NS
Salas- Salvado et al. (2008) ⁴⁴	—	5.2	NHLBI♦	9	112	-0.32 mmol/L
Solá et al. (2010) ⁴⁵	NI	LDL>2.84	Low fat	14	56	6%

*NI- not identified; †NCEP- National Cholesterol Education Program; ‡ American Heart Association; §NS- non-significant difference; ♦NHLBI- National Heart Lung and Blood Institute⁴⁷

APÊNDICE 03

PROTOCOLO SOBRE A PESQUISA: INVESTIGAÇÃO DO EFEITO TERAPÊUTICO DO PSYLLIUM SOBRE A DISLIPIDEMIA INFANTO JUVENIL 2010

RESPONSÁVEL: _____ Ficha _____ SEXO: M F TANNER: _____
 NOME: _____ DN: / / IDADE: _____ MENARCA: SN
 ENDEREÇO _____ TEL: _____ HF: S N

1. AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA E BIOQUÍMICA

Data		Peso	Alt	IMC	waist	hip	PCT	PESC	CB	COL	LDL	HDL	TG
	1º												
	2º												
	3º												
	M												
	OBSERVAÇÕES												
VET													

2. ASPECTOS SOCIOECONÔMICOS:

Grau de escolaridade: PAI _____ MÃE: _____
 Situação conjugal: () solteiro () casado () outros
 Renda familiar (SM): R\$ _____ Fonte: _____ Residentes: _____
 Profissão / Ocupação: _____
 Posse de itens: () TV () vídeo/DVD () rádios () banheiro () automóveis () empregada mensal
 () máquina lavar () geladeira () freezer/geladeira duplex

3. FATORES DE RISCO

Fumo () fumante () ex-fumante () nunca fumou
 Bebida Alcoólica () sim () não. Caso sim, qual? _____ Volume _____
 Atividade Física () sim () não Tipo: _____
 Costuma assistir quantas horas/dia: TV () Game () Computador ()

4. HÁBITOS ALIMENTARES

Você costuma comer lanche na escola?
 () sim. Onde? _____. Com que frequência? _____ (x/semana)
 () não. Por quê? _____

Quais alimentos você compra ou leva?

() Salgados (tipo caseiros) () Bolachas () Pizza () Pipoca
 () Salgadinho (tipo chips) () Bolos () Refrigerantes () Frutas
 () Doces e bombons () Sanduíches () Sorvete () Sucos

Você costuma comer fora de casa? () sim () não () D () C () A () L () J () C

Caso sim, onde? () bares () restaurantes () lanchonetes () redes de fast-food's () escola

Quais alimentos você mais gosta de comer?

_____ () verduras

Quais alimentos você não gosta de comer?

Presença de efeitos adversos: _____

Aceitação da fibra _____

APÊNDICE 04



UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



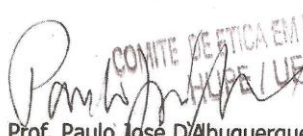
Rio de Janeiro, 01 de agosto de 2007

Do: Comitê de Ética em Pesquisa
Prof. Paulo José D'Albuquerque Medeiros
Para: Aut. Simone Augusta Ribas
Orient. Prof. Luiz Carlos S. da Silva

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto, após avaliação, considerou o projeto (1772-CEP/HUPE) "INVESTIGAÇÃO DO EFEITO DO PSYLLIUM NO PROCESSO DA ATHEROSCLEROSE INFANTO-JUVENIL" aprovado, encontrando-se este dentro dos padrões éticos da pesquisa em seres humanos, conforme Resolução n.º 196 sobre pesquisa envolvendo seres humanos de 10 de outubro de 1996, do Conselho Nacional de Saúde, bem como o consentimento livre e esclarecido.

O pesquisador deverá informar ao Comitê de Ética qualquer acontecimento ocorrido no decorrer da pesquisa.

O Comitê de Ética solicita a V. S^a., que ao término da pesquisa encaminhe a esta comissão um sumário dos resultados do projeto.


COMITE DE ÉTICA EM PESQUISA
HUPE / UERJ
Prof. Paulo José D'Albuquerque Medeiros
Membro do Comitê de Ética em Pesquisa

APÊNDICE 05



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

PROJETO: INVESTIGAÇÃO DO EFEITO TERAPÊUTICO DO PSYLLIUM SOBRE A DISLIPIDEMIA INFANTO JUVENIL 2010

Com a finalidade de assegurar uma infância saudável e evitar futuras doenças do coração, há a necessidade de adotar programas preventivos de saúde o mais cedo possível. Deste modo foi desenvolvido um projeto de pesquisa que tem como objetivo avaliar a influência da alimentação funcional através do consumo da fibra (Psyllium) em crianças e adolescentes com alterações nos níveis de gordura no sangue, desenvolvida pela aluna de doutorado Simone Augusta Ribas do Curso de Pós-Graduação em Neurociências e Biologia Celular da Universidade Federal do Pará

Todos os interessados em participar da pesquisa deverão preencher um questionário para obtenção de dados clínicos, socio-econômicos e alimentares. Para a avaliação do estado nutricional, o indivíduo será pesado e medido sua altura, bem como a sua circunferência abdominal e suas pregas cutâneas. Para a obtenção dos níveis de colesterol, frações e triglicerídeo será preciso fazer o exame de sangue com profissionais treinados, após o jejum de 12 horas. O exame será feito na primeira consulta, após 1 mês de dieta pobre em gordura saturada e colesterol e depois de 2 meses após consumo da fibra.

A fibra (psyllium ou celulose) a ser ofertada ao entrevistado **gratuitamente**, é segura, não trazendo nenhum malefício à sua saúde, desde que respeitado as quantidades oferecidas pelo pesquisador. Informo que o estudo é aleatório e duplo-cego, ou seja, nem o paciente e nem pesquisador saberá o tipo de fibra ofertado na hora do atendimento ambulatorial, até o final do estudo. Ou seja, o paciente poderá ser incluído de forma aleatória no grupo que recebe celulose (controle) ou no grupo que recebe psyllium (experimental). 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

Endereço: Divisão de Nutrição- HUPE/UERJ CRN971003840

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 menor _____ a participar da presente pesquisa.

Rio de Janeiro, ____/____/____

Assinatura do responsável

APÊNDICE 06

REGISTRO 24 HORAS

Dia da semana: ☐ Dom ☐ Seg ☐ Ter ☐ Qua ☐ Qui ☐ Sex ☐ Sab

REFEIÇÕES	ALIMENTOS	QUANTIDADE (medidas caseiras)	OBSERVAÇÕES
CAFÉ DA MANHÃ ____:____			
LANCHE ____:____			
ALMOÇO* ____:____			
LANCHE ____:____			
JANTAR ____:____			
CEIA ____:____			

APÊNDICE 07

UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO/HUPE AMBULATÓRIO DE NUTRIÇÃO

PACIENTE:
DATA:
PRONTUÁRIO :

REFEIÇÕES	ALIMENTOS
Desjejum	Café, chá e mate com: açúcar / adoçante Leite _____ Pão _____ ou _____ biscoitos tipo _____ Margarina _____ colher (es) de chá rasa (s) Queijo _____ fatia _____ Fruta _____
Colação	
Almoço	Vegetal tipo A: _____ Vegetal tipo B: _____ colheres de sopa Arroz <u>ou</u> massas <u>ou</u> batata <u>ou</u> farinha _____ colheres de sopa Feijão (sem salgados) concha _____ Carne bovina magra <u>ou</u> frango sem pele ou Peixe _____ Sobremesa: _____
Lanche	Café, chá e mate com: açúcar / adoçante Leite _____ Pão _____ ou _____ biscoitos tipo _____ Margarina _____ colher (es) de chá rasa (s) Queijo _____ fatia _____ Fruta _____
Jantar	Vegetal tipo A: _____ Vegetal tipo B: _____ colheres de sopa Arroz <u>ou</u> massas <u>ou</u> batata <u>ou</u> farinha _____ colheres de sopa Feijão (sem salgados) concha _____ Carne bovina magra <u>ou</u> frango sem pele ou Peixe _____ Sobremesa: _____
Ceia	

Não "pule" nenhuma das refeições
Fique atento as quantidades

LISTA DE HORTALIÇAS	
HORTALIÇAS A	ABOBRINHA-VERDE, ACELGA, AGRIÃO, ALCACHOFRA, ALFACE, ALMEIRÃO, ASPARGO, BERINJELA, BERTALHA, BRÓCOLIS, CARURU, CEBOLA, CEBOLINHA, CHICÓRIA, COUVE, COUVE-FLOR, ESPINAFRE, JILÓ, MAXIXE, MOSTARDA, PALMITO, PEPINO, PIMENTÃO, RABANETE, REPOLHO, SALSA, TAIÓBA E TOMATE
HORTALIÇAS B	ABÓBORA-MADURA, ABÓBORA, MORANGA, BETERRABA, CENOURA, CHUCHU, ERVILHA-VERDE, NABO, QUIABO, VAGEM E PETTIT-POIS
HORTALIÇAS C	AIPIM, CARÁ, FRUTA-PÃO, INHAME, BATATA-INGLESA, BATATA-BAROA, BATATA-DOCE

PÃO FRANCÊS SEM MIOLO, SUBSTITUIR POR:	
PÃO DE FORMA	1 FATIA ou 2 fatias do light
PÃO INTEGRAL	METADE DE 1 PEQUENO
PÃO DE MILHO	METADE DE 1 PEQUENO
TORRADA DE PÃO FRANCÊS	7 UNIDADES
BOLACHA D'ÁGUA OU ÁGUA E SAL	4 UNIDADES
BOLACHA TIPO CREAM CRACKERS	4 UNIDADES
BISCOITO TIPO SALGADINHO	25 UNIDADES
MILHO VERDE	1 ESPIGA MÉDIA
PIPOCA SALGADA	1 SAQUINHO PEQUENO
MAIZENA OU ARARUTA	4 UNIDADES

FRUTAS: 1 PORÇÃO SUBSTITUIR		
ABACAXI – 1 FATIA MÉDIA	CARAMBOLA – 3 MÉDIAS	MELANCIA – 1 FATIA MÉD.
AMEIXA FRESCA – 2 MÉDIAS	FIGO – 1 GRANDE	MELÃO – 1 FATIA MÉD.
AMORA – 20 MÉDIAS	GOIABA – 2 MÉDIAS	MORANGO – 10 GRANDES
ACEROLA: 8 UNIDADES PEQ.	JABUTICABA – 15 UNIDS	NÊSPERA: 3 GRANDES
BANANA PRATA – 2 PEQS	JACA – 4 BAGOS	PÊRA: 1 UNID MÉDIA
BANANA D'OURO – 3 UNIDS	JAMBO – 4 GRANDES	PÊSSEGO: 1 GRANDE
BANANA MAÇÃ – 1 PEQUENO	LIMA DA PÉRSIA – 1 GRANDE	PINHA: 1 MÉDIA
CAJÁ MANGA – 1 MÉDIO	LARANJA – 1 UNIDADE MÉDIA	PITANGA – 15 MÉDIAS
CAJÚ – 2 GRANDES	MAÇÃ - 1 UNIDADE	SAPOTI – 1 MÉDIO
CAQUI – METADE DE 1 MÉDIO	MAMÃO – 1 FATIA PEQUENA	TANGERINA – 1 MÉDIA
	MANGA – 1 PEQUENA	UVA – 8 UNIDADES GRD

CARNE: 1 PORÇÃO = 100 GRAMAS = 1 BIFE PEQUENO, SUBSTITUIR:		
ALMÔNDEGAS: 4 UNIDADES	BIFE ENROLADO: 2 MÉDIOS	OVOS: 2 UNIDADES (1x na semana)
CARNE MOÍDA: 4 COLHERES DE SOPA	CARNE SECA MAGRA: 2 COL. DE SOPA	PEIXE: 1 FILÉ MÉDIO OU 1 POSTA MÉDIA
PICADINHO: 3 COLHERES DE SOPA	PEITO/FRANGO: 1 pequeno	
CARNE ASSADA: 2 FATIAS	COXA DE FRANGO: 2 UNIDADES	

ARROZ, substituir pela mesma quantidade	FEIJÃO, substituir pela mesma quantidade
FARINHA DE MESA/FAROFÁ	ERVILHA
HORTALIÇA C	LENTILHA
ANGÚ	GRÃO DE BICO
	OUTROS FEIJÕES

LEITE 1 COPO DE 200 ML SUBSTITUIR, POR	
COALHADA C/ SORO – 1 COPO	IOGURTE – 1 COPO
COALHADA S/ SORO – MEIO COPO	QUEIJO MINAS – 1 FATIA MÉDIA

OBSERVAÇÕES IMPORTANTES:

- Evitar: açúcar, doces, bolos, balas, refrigerantes, bebidas alcoólicas e frituras;
- Utilizar quantidade mínima de óleo (milho/girassol/canola) no preparo dos alimentos;
- Evitar líquidos durante as refeições (meia hora antes ou depois); 8 copos/dia
- Não aumentar ou diminuir as quantidades prescritas no plano alimentar.
- Praticar algum tipo de atividade física com orientação médica (30 min; 3x/sem)
- Comer devagar e mastigar bem os alimentos.

UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO/ HUPE
SERVIÇO DE NUTRIÇÃO E DIETÉTICA

ORIENTAÇÃO PARA REDUÇÃO DE COLESTEROL

Grupo de alimentos	Recomendados	Não recomendados
Leite Iogurte/Coalhada	Leite desnatado, iogurtes desnatados, lights ou diets	Leite integral, leite condensado, achocolatados, iogurtes comuns.
Queijos	Ricota, Minas light, cottage requeijão cremoso light	Prato, parmeirão, mussarela, requeijão, provolone, roquefort, gorgonzola, catupiry.
Carnes	Boi: Magra Frango: peito, sem a pele Peixe: pescadinha, corvina, tainha, pescada sem pele. Peru, frios de peru.	- Peixe: pirarucu, sardinha, anchova, ovas, pele de peixe, mariscos, camarão, caranguejo, siri, lagosta, polvo, ostra, lula. - Frango: coxa frita, pele de frango. - Carnes bovinas gordas, carne de porco, carneiro, cabrito, carne seca, fígado, coração, salsicha, miolo, patê, linguiça, mortadela, língua, presunto, apesuntado, salame, bobó, salaminho, lombo, carré, costela, costeleta, rabada.
Ovo	Clara (cozida, pochê)	Gema (galinha, pata, codorna)
Cereais e derivados	Arroz, espagete, talharim, fubá, parafuso, bolacha, pão francês, forma e torrada - Preferir do tipo integral.	Biscoitos amanteigados, massas com ovos, farofa, pão doce recheado
Leguminosas	Feijão, lentilha, grão de bico, ervilha verde	Temperada com carne salgada, enlatados
Vegetais	Legumes e verduras	Nenhum, exceto quando fritos
Frutas	Qualquer tipo menos as do grupo dos alimentos não recomendados	Polpa de coco, abacate e açaí.
Temperos/Gorduras	Alho, tomate, cebola, salsa, pimentão, hortelã, salsinha, cebolinha, erva-doce, óleo vegetal de girassol, milho, canola, azeite extra virgem cru . Margarina à base de girassol ou canola ou isenta de gorduras trans	Maionese, tablete de caldo de carne ou galinha, azeite comum, creme de leite, manteiga, torresmo, paio, bacon, toucinho, óleo de coco, chantilly, sorvetes cremosos. Evitar frituras, preferir grelhados, cozidos ou assados.
Diversos	Purês sem manteiga. Frutas cítricas, alimentos ricos em fibras.	Sopa industrializada, pizza, salgadinhos fritos, empadão, bolo, tortas, refrigerantes, açúcar em excesso, frituras e preparações à milanesa

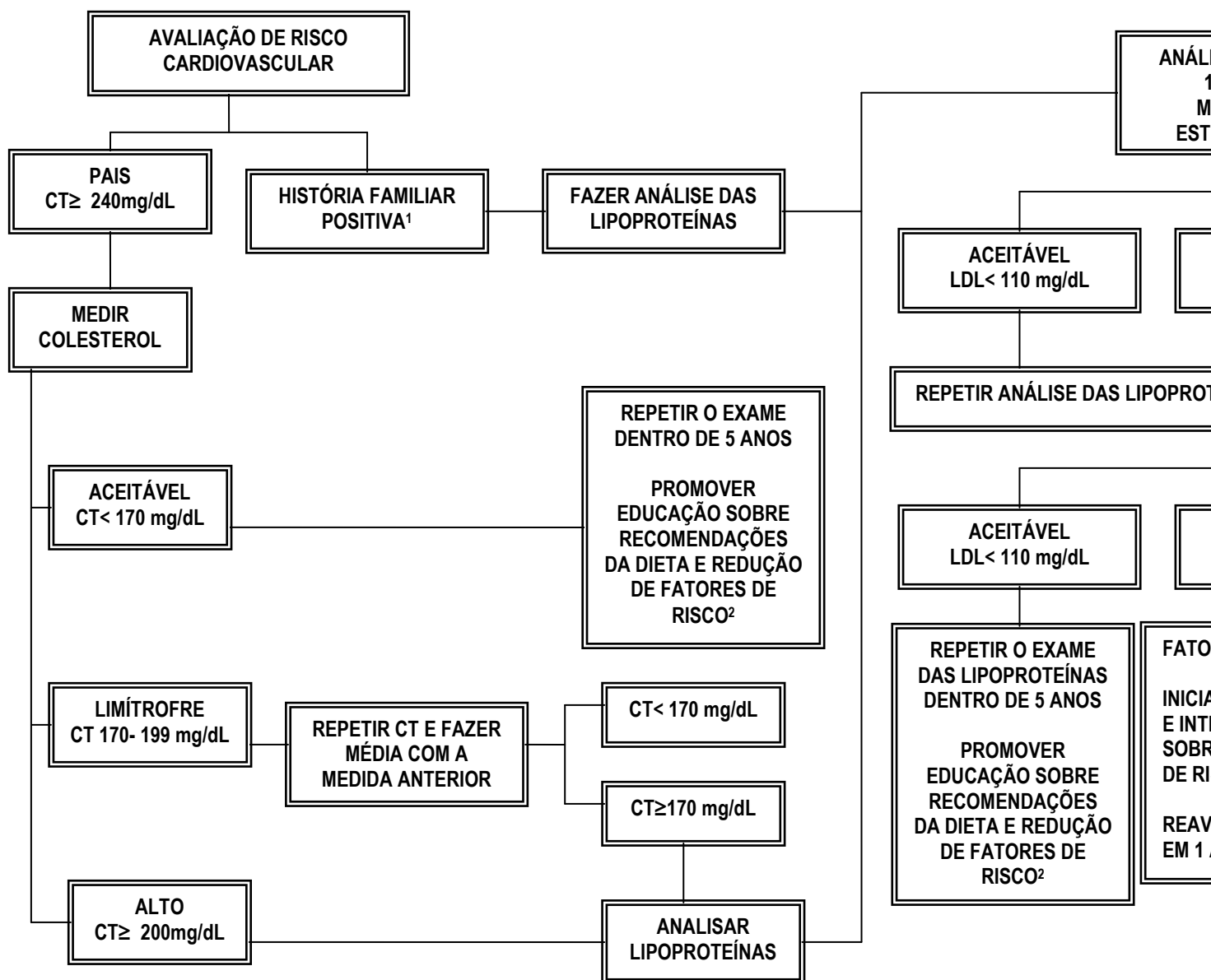
RECOMENDAÇÕES:

- Utilizar frutas com casca e verduras cruas;
- Estabelecer horários fixos para as refeições e realizá-las de 3 em 3 horas;
- Mastigar bem os alimentos saboreando-os com calma, e evitar comer em frente à televisão ou lendo;
- Manutenção do peso ideal e praticar atividade física diariamente;
- Fazer uso diariamente de 1 colher de sopa de farelo de aveia em sucos, sopas, caldos, leite ou sobre o mamão ou banana em rodela;
- Cuidado com congelados e molhos. Normalmente, são ricos em gordura;
- Ao preparar carnes, aves ou peixes retirar as gorduras ou peles aparentes antes de cozinhá-la.

**UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO/ HUPE
SERVIÇO DE NUTRIÇÃO E DIETÉTICA**

Recomendações dietéticas para Hipertrigliceridemia

- Reduzir consumo de gorduras (manteiga, margarina, óleos);
- Não consumir maioneses, molhos cremosos, creme de leite;
- Não consumir vísceras (fígado, coração, miúdos de frango, patês), evitar carne vermelha, preferir carnes brancas retirando sempre a pele;
- Não consumir alimentos fritos, bem como salgadinhos e petiscos, preferir assados, grelhados ou guisados;
- Não consumir doces a base de leite, leite condensado ou similar, achocolatados, biscoitos recheados;
- Evitar doces em geral;
- Reduzir consumo de farinhas (pães, bolos, biscoitos, cremes, farofa, angu);
- Reduzir consumo de arroz, macarrão, massas, batatas, cará, inhame, aipim, (na mesma refeição usar só um destes e diminuir as quantidades);
- Aumentar o consumo de vegetais (verduras e legumes) e frutas (evitar apenas banana, caqui e uva);
- Preferir pão e biscoito integral e farelos (trigo e aveia);
- Pingar azeite extravirgem na salada crua;
- Usar leite desnatado e queijos brancos (ricota, minas light e cottage).



Anexo 01- Diretrizes para Avaliação e Classificação de Risco para crianças da NCEP

¹História Familiar: pais ou avós com DAC,DVP,cerebrovascular, morte cardíaca precoce(5

²Inclui cessação do fumo,perda de peso, exercício, controle da pressão arterial

<i>Hypercholesterolemic children</i>		n		
(7)	6-18	25	6.4 g (3.2 x 2)	Crossover trial
(8)	5-17	20	6 g (3 x 2)	Crossover trial
(11)	9.74 ± 0.72	36	5 g (2.5 x 2)	Pre- post-treatment (no control group)

Figure 1: Effect of psyllium in carbohydrate metabolism in children with hypercholesterolemia: main studies with a summary of general characteristics.

Notes: (7) Davidson (8) Dennison (1993) (11) Glasmmnan (1990)

Reference:[14]

Investigators (Age children)	Fiber source (g/day)	[N]	Base total chol mg/ dL	Change in:			
				T-C (%)	LDL-C (%)	HDL-C (%)	Trig (%)
Gold, et al (1990) 4-week trial	Oat bran (38 g/day)	[25]	211	-9 (-4.3)	-8 (-6)	-1 (-2)	+4 (+4)
Age: 10 years	Step I	[24]	204	-4 (-2)	-2 (-1.5)	-1 (-2)	-10 (-9)
Williams, et al (1991) 12-week trial	Psyllium (6.4 g/day)	[25]	219	-21 (-9.6)	-24 (-15.7)	+4 (+10)	-13 (-9)
Age: 2-11 years Cereal: parallel	Step I	[24]	208	-11.5 (-5.5)	-8.5 (-6.4)	+1.5 (+3)	-21 (-15)
Dennison, et al (1991) 20-week trial	Psyllium (6 g/day) Wheat (5 g/day)	[20]	202	nc	nc	nc	+26 (+13)
Age: 5-18 years Cereal: x-over							
Blumenschein (1990) 20-week trial	Oat bran (1 g/kg)	[20]	247	-27 (-11)	-17 (-7)		
Age: 5-12 years	Soy prot (1 g/kg)			-13 (-20)	nc		
Glassman et al (1990) 8-month trial	Psyllium (5-10 g/day)	[36]	249	-42 (-18)	-42 (-23)	-2 (-4.5)	+8 (+8.5)
Age: 3-17 years Metamucil							
Tenaja et al (1989-India) 3-week trial	Psyllium (25 g/day) vs Step I	[11]	182	-13 (-7)	na	na	-9 (-8)
Age: 16-18 years Cereal: x-over							
Zavoral et al. (1983) (FII children)	Locust bean gum	na	na	(-17)	(-19)	na	na

SF = soluble fiber; nc = no change; na = not available; (M) = Metamucil; AHA = American Heart Association; S-I = Step I diet; both diets recommending 30% caloric from fat with a P:M:S ratio about 1:1:1; <300 mg cholesterol/day.

Figure 2 : Low Fat, Fiber enriched Diet trials in Childhood Hypercholesterolemia

Reference: [22]

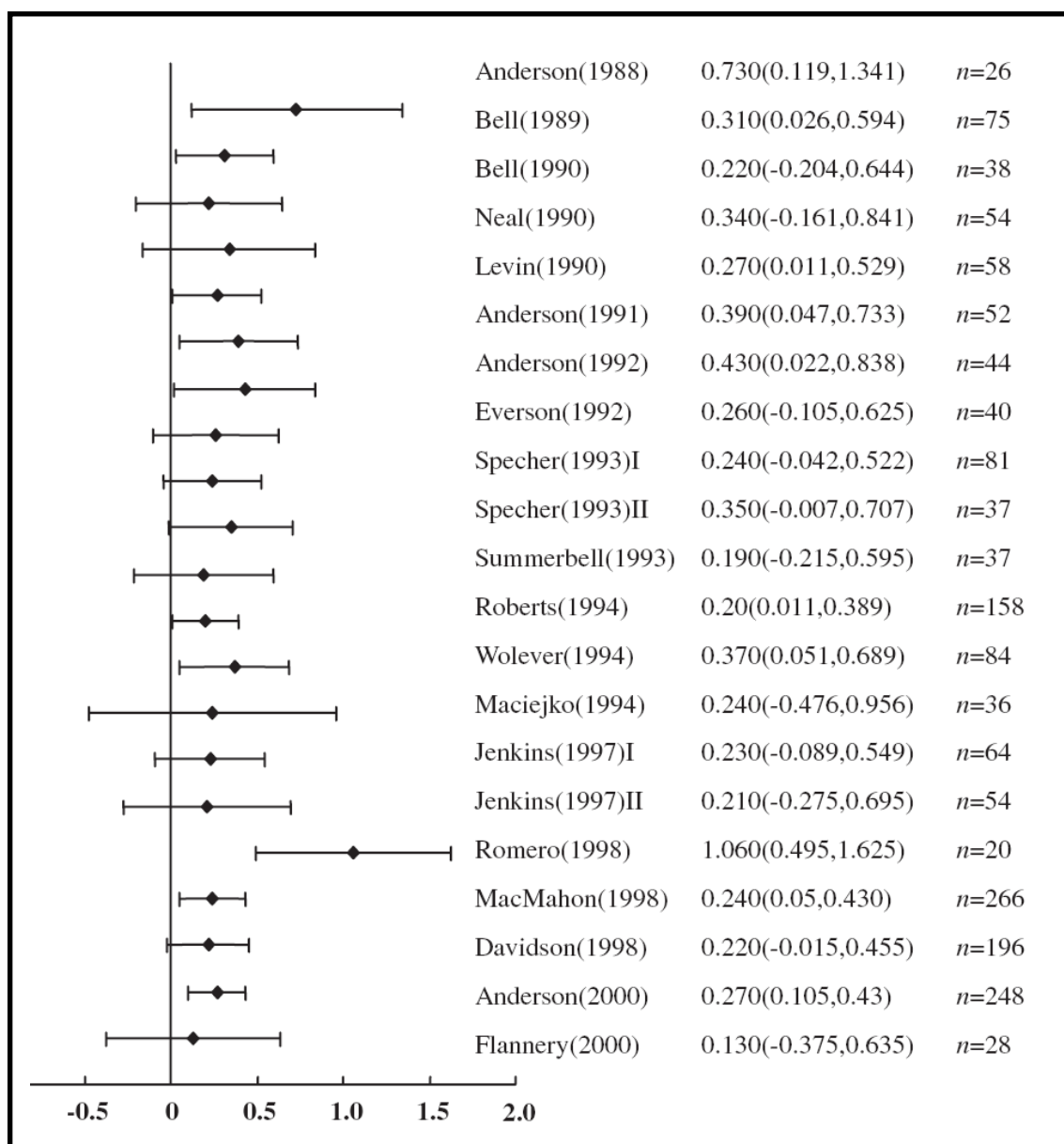


Figure 3- The effect size (and 95% CI) of psyllium on LDL cholesterol of all studies included in the meta-analysis. The horizontal lines denoted the 95% CIs.

Reference: [21]