



Informe Técnico n. 56, de 6 de fevereiro de 2014.

Assunto: Esclarecimentos sobre as avaliações de eficácia de alegações de propriedades funcionais para produtos adicionados simultaneamente de fitoesteróis e de ácidos graxos EPA e DHA.

I. Introdução.

O uso de alegações de propriedades funcionais e de propriedades de saúde em alimentos é disciplinado pela Resolução n. 18/1999, que estabelece as diretrizes básicas para sua análise e comprovação. Essas diretrizes exigem que as alegações tenham sua eficácia comprovada com base nas características de finalidade, condições de uso, valor nutricional e consumo recomendado do produto e nas evidências científicas disponíveis.

Com base nesses requisitos, a ANVISA já aprovou o uso de alegações de propriedades funcionais que descrevem os efeitos metabólicos ou fisiológicos de diversas substâncias sobre o organismo, estabelecendo as condições mínimas necessárias para que essas informações possam ser veiculadas.

Uma das alegações de propriedade funcional aprovada descreve o benefício do consumo de ácidos graxos ômega 3 de cadeia longa (EPA e DHA) provenientes do óleo de peixe para a manutenção de níveis saudáveis de triglicerídeos. Atualmente, essa alegação está autorizada para uso em suplementosⁱ que forneçam pelo menos 100 mg de EPA e DHA na recomendação diária de consumo indicada pelo fabricante.

Em relação aos fitoesteróisⁱⁱ, foi comprovado que esses compostos auxiliam na redução da absorção de colesterol quando consumidos em quantidades de 1 a 3 gramas de fitoesteróis livres por dia. Essa alegação está autorizada para uso em alguns tipos de alimentos adicionados de fitoesteróis e em suplementos.

Tendo em vista que a ANVISA tem recebido pedidos de autorização para o uso das alegações de propriedades funcionais aprovadas para os fitoesteróis e para os ácidos graxos ômega 3 em produtos que contêm uma combinação desses

ⁱ Para fins deste informe, suplementos são os produtos em cápsulas e outros formatos similares que estão registrados nas categorias de alimentos com alegações de propriedades funcionais ou de substâncias bioativas e probióticos isolados.

ⁱⁱ Os fitoesteróis incluem tanto os esteróis e estanois livres quanto os esterificados.



constituintes, os resultados dessas avaliações e as informações identificadas pela Gerência Geral de Alimentos (GGALI) serão apresentadas neste Informe Técnico.

II. Objetivo.

Comunicar os resultados das avaliações de eficácia de alegações de propriedades funcionais para produtos contendo uma combinação de fitoesteróis e ácidos graxos EPA e DHA.

III. Caracterização dos produtos.

Os produtos avaliados, até o momento, consistiam de cápsulas contendo ésteres de fitoesteróis com ácidos graxos ômega 3 do óleo de peixe ou uma mistura de fitoesteróis e óleos de peixe. As quantidades de fitoesteróis e ácidos graxos EPA e DHA presentes nesses produtos atendiam, respectivamente, aos requisitos mínimos exigidos para o uso das alegações de propriedade funcional aprovadas.

IV. Finalidade de uso.

A adição concomitante de fitoesteróis e ácidos graxos EPA e DHA em alimentos ou suplementos tem sido descrita como uma alternativa para disponibilizar novos produtos que seriam capazes de produzir, simultaneamente, os benefícios observados com a ingestão individual dessas substâncias, ou seja, contribuir para a redução da absorção do colesterol e para auxiliar na manutenção de concentrações saudáveis de triglicerídeos.

Alguns trabalhos sugerem, também, que a combinação de EPA e DHA com fitoesteróis poderia evitar a elevação das quantidades plasmáticas de LDL que foram observadas em alguns casos devido à suplementação com ácidos graxos EPA e DHA.

V. Evidências científicas avaliadas.

No tocante às informações apresentadas de que a suplementação com ácidos graxos EPA e DHA provocaria um aumento das concentrações plasmáticas de LDL, foi identificado que a administração de doses elevadas desses nutrientes (2 a 6 g/dia)



pode resultar no aumento de aproximadamente 3% neste parâmetro (EFSA, 2012). Entretanto, esse efeito não é considerado adverso e clinicamente significativo para o risco de doenças cardiovasculares, pois ocorre em conjunto com uma diminuição das concentrações plasmáticas de triglicerídeos (TG), com um pequeno aumento do HDL e sem alteração na quantidade de colesterol total (CT).

Em relação aos estudos científicos avaliados que investigaram os efeitos da suplementação concomitante de fitoesteróis e ácidos graxos EPA e DHA sobre as concentrações plasmáticas de lipídeos, um resumo das principais características e achados são descritos a seguir.

AbuMweis *et al.* (2006) avaliaram o efeito da suplementação concomitante de fitoesteróis com ácidos graxos de cadeia longa de óleo de peixe nas concentrações plasmáticas de lipídeos de indivíduos com hipercolesterolemia moderada por meio de um estudo cruzado, randomizado e cego. Os 30 indivíduos estudados consumiram 5 dietas experimentais padronizadas, durante um período de 29 dias cada, que variavam apenas nos componentes experimentais: margarina (controle); fitoesteróis livres; fitoesteróis esterificados com óleo de girassol; fitoesteróis esterificados com ácidos graxos de cadeia longa de óleo de peixe; e fitoesteróis combinados com ácidos graxos de cadeia longa de óleo de peixe. As doses de fitoesteróis foram padronizadas em 22 mg/kg/dia e as de ácidos graxos de cadeia longa em 13,2 mg/kg/dia. A ingestão média de fitoesteróis foi de 1,7 g/dia (± 1 a 1,8 g/dia) e a de ácidos graxos de cadeia longa de 1,1 g/dia ($\pm 0,7$ a 2,1 g/dia). Não foram observadas diferenças significativas nas concentrações plasmáticas de CT, LDL e TG entre os tratamentos. Já as concentrações plasmáticas de HDL de todos os grupos experimentais foram significativamente maiores do que o grupo controle.

Em outro estudo, semirrandomizado, cego e cruzado, avaliou-se o efeito da suplementação de fitoesteróis esterificados com ácidos graxos de óleo de peixe em indivíduos com sobrepeso e hipercolesterolemia durante a ingestão de uma dieta com elevado teor de gordura monoinsaturada (Demonty *et al.*, 2006). Os 21 participantes que concluíram o estudo consumiram durante 1 mês uma dieta controle que continha 70% do total de gordura derivada do azeite de oliva. Após esse período, os indivíduos foram mantidos nessa dieta e aleatoriamente submetidos a três tratamentos



experimentais de 4 semanas cada: óleo de peixe (5,4 g/dia de EPA e DHA); fitoesteróis esterificados com óleo de girassol (1,7 g/dia de fitoesteróis); e fitoesteróis esterificados com ácidos graxos do óleo de peixe (5,4 g/dia de EPA e DHA e 1,7 g/dia de fitoesteróis). Ao final dos tratamentos, não foram verificadas diferenças significativas entre os grupos em relação às concentrações plasmáticas de CT e HDL. Os grupos recebendo fitoesteróis esterificados com óleo de girassol e com óleo de peixe apresentaram reduções significativas nas concentrações plasmáticas de LDL em relação ao grupo controle. Os grupos recebendo óleo de peixe e os fitoesteróis esterificados com óleo de peixe apresentaram reduções significativas nas concentrações plasmáticas de TG em relação ao grupo controle e ao grupo recebendo fitoesteróis esterificados com óleo de girassol. Neste caso, as concentrações plasmáticas de TG no grupo recebendo fitoesteróis esterificados com óleo de peixe foram significativamente menores do que o grupo recebendo óleo de peixe.

Jones *et al.* (2007) avaliaram por meio de um estudo randomizado e cruzado os efeitos da suplementação de fitoesteróis esterificados com diferentes ácidos graxos sobre os lipídeos plasmáticos de indivíduos com sobrepeso e hipercolesterolemia. Os 21 participantes consumiram durante 28 dias dietas isoenergéticas contendo 70% do total de gordura derivada do azeite de oliva suplementadas com: fitoesteróis esterificados com óleo de peixe (5,4 g/dia de EPA e DHA e 1,7 g/dia de fitoesteróis), fitoesteróis esterificados com óleo de girassol (1,7 g/dia de fitoesteróis) e fitoesteróis com azeite de oliva (1,7 g/dia de fitoesteróis). Não foram observadas diferenças nas concentrações plasmáticas de CT, HDL e LDL entre os grupos. O grupo recebendo fitoesteróis esterificados com óleo de peixe apresentou valores significativamente menores de TG plasmáticos em relação aos outros dois grupos.

Outro estudo investigou os efeitos combinados da suplementação de fitoesteróis e óleo de peixe no perfil lipídico de indivíduos hipercolesterolêmicos (Micallef e Garg, 2008). Neste estudo randomizado, duplo-cego e placebo controlado, 60 indivíduos foram divididos em quatro grupos e receberam um dos seguintes tratamentos por 3 semanas: 1,4 g/dia de óleo de girassol (controle); 1,4 g/dia de óleo de girassol com 25 g/dia de creme vegetal adicionado de 2 gramas de fitoesteróis; óleo de peixe (1,4 mg de EPA e DHA/dia); ou óleo de peixe (1,4 mg de EPA e DHA/dia) com



25 g/dia de creme vegetal adicionado de 2 gramas de fitoesteróis. Os grupos que receberam óleo de peixe apresentaram redução significativa das concentrações plasmáticas de TG em relação ao grupo controle. No entanto, não houve diferença neste parâmetro em relação ao grupo que recebeu óleo de girassol com fitoesteróis. O grupo que recebeu óleo de peixe com fitoesteróis apresentou redução significativa das concentrações plasmáticas de CT e LDL em relação aos grupos controle e óleo de peixe, sendo que não foi observada diferença em relação aos valores do grupo recebendo óleo de girassol com fitoesteróis. As concentrações de HDL do grupo que recebeu óleo de peixe com fitoesteróis foram significativamente maiores do que a do grupo que recebeu óleo de girassol, mas não houve diferença em relação aos outros dois grupos.

Os efeitos de diferentes tratamentos com fitoesteróis e ou óleo de peixe sobre os parâmetros lipídicos de adultos hipercolesterolêmicos foram avaliados no estudo randomizado, duplo-cego e controlado realizado por Khandelwal *et al.* (2009). Os 178 indivíduos que completaram o estudo haviam sido divididos em quatro grupos e tratados por 4 semanas com: iogurte e cápsulas controle; iogurte com fitoesteróis (2 g/dia) e cápsulas controle; iogurte controle e cápsulas de óleo de peixe (2 g/dia); e iogurte com fitoesteróis (2 g/dia) e cápsulas de óleo de peixe (2 g/dia). Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos quanto às concentrações plasmáticas de CT e LDL após os valores serem ajustados. O grupo que recebeu iogurte com fitoesteróis e cápsulas de óleo de peixe apresentou valores significativamente maiores de HDL e menores de TG em relação ao grupo que recebeu iogurte e cápsulas controle, mas esses valores não foram diferentes em relação aos outros dois grupos.

Bitzur *et al.*, (2010) avaliaram, por meio de um estudo duplo-cego controlado, os efeitos da suplementação de ésteres de fitoesteróis com ácidos graxos EPA e DHA (N-3-PSE) sobre o perfil lipídico de indivíduos com hiperlipidemia mista. Os 67 indivíduos que completaram o estudo haviam sido randomizados em dois grupos suplementados diariamente com 4 cápsulas de N-3-PSE, contendo 1,6 gramas de fitoesteróis e 1,3 gramas de EPA e DHA, ou 4 cápsulas de placebo, contendo 4 gramas de óleo de milho, durante 12 semanas. Ao final do estudo, o grupo que recebeu a suplementação com ésteres de fitoesteróis com ácidos graxos EPA e DHA apresentou

uma redução significativa das concentrações plasmáticas de TG em comparação ao grupo controle. Entretanto, não foram observadas alterações significativas nas concentrações plasmáticas de CT, LDL ou HDL entre os grupos, apesar da identificação de uma redução transitória significativa dos valores de CT e LDL na 6ª semana de estudo.

VI. Conclusões.

A comprovação das alegações de propriedades funcionais deve ser realizada com base no conjunto de evidências científicas disponíveis e na finalidade e condições de uso dos produtos. Deve ser observado, ainda, que os alimentos adicionados de fitoesteróis estão no mercado brasileiro há mais de uma década com a alegação de redução de absorção de colesterol e entende-se que o consumidor já espera esse benefício quando adquire um produto com tal constituinte.

Nesse contexto, verifica-se que a adição combinada de fitoesteróis e de ácidos graxos EPA e DHA com intuito de evitar o aumento nas concentrações plasmáticas de LDL que poderia ser provocada pela suplementação isolada de ácidos graxos EPA e DHA não se justifica. Considera-se que esse achado não é preocupante na perspectiva da segurança de uso desses nutrientes, uma vez que as quantidades necessárias de ácidos graxos EPA e DHA para provocar tal efeito não são passíveis de serem fornecidas a partir do uso de alimentos (ingestão de 2 a 6 g/dia). Além disso, esse efeito não é considerado adverso e significativo para o risco de doenças cardiovasculares, especialmente em função de outras mudanças positivas que ocorrem no perfil lipídico. Tal entendimento está, inclusive, alinhado ao fato da alegação de propriedade funcional aprovada para ácidos graxos ômega 3 não exigir nenhuma ressalva sobre o possível aumento nas concentrações de LDL.

Pode ser observado, ainda, que os estudos científicos que avaliaram o efeito da suplementação concomitante de fitoesteróis e ácidos graxos EPA e DHA sobre o perfil lipídico plasmático apresentam diferenças significativas em seus desenhos metodológicos (ex. doses testadas, números de indivíduos, controles utilizados), o que dificulta a análise e comparação dos seus achados. Além disso, os resultados encontrados nesses estudos são contraditórios, especialmente no tocante ao efeito

dessa suplementação sobre a concentração plasmática de colesterol total, uma vez que alguns estudos encontram uma diminuição nesse parâmetro e outros não. Assim, existem indícios que a suplementação conjunta de fitoesteróis com ácidos graxos EPA e DHA poderia anular a propriedade funcional dos fitoesteróis relacionada à diminuição da absorção de colesterol.

Desta forma, conclui-se que a eficácia das alegações de propriedades funcionais previamente aprovadas para os fitoesteróis e para os ácidos graxos EPA e DHA não está comprovada quando se considera a ingestão simultânea destes compostos por meio da sua combinação em alimentos e suplementos.

VII. Encaminhamentos.

Considerando que não foram identificados benefícios relacionados à associação entre fitoesteróis e ácidos graxos EPA e DHA, que existem indícios de que esses ácidos graxos podem interferir na propriedade de redução de absorção de colesterol atribuída aos fitoesteróis e que o consumidor brasileiro espera o benefício relacionado aos fitoesteróis quando adquire um produto com tal constituinte, a GGALI não autorizará a comercialização de produtos adicionados simultaneamente de fitoesteróis e de ácidos graxos EPA e DHA, mesmo sem o uso de alegações de propriedades funcionais relacionadas a essas substâncias.

A ANVISA poderá rever esta posição sempre que o conjunto de evidências científicas seja capaz de esclarecer a interação que ocorre entre a suplementação simultânea de fitoesteróis e ácidos graxos EPA e DHA e possibilite a comprovação da eficácia desta combinação na promoção de efeitos fisiológicos semelhantes aos observados com a suplementação isolada desses compostos.

VIII. Referências.

1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução n. 18, de 30 de abril de 1999. Aprova o regulamento técnico que estabelece as diretrizes básicas para análise e comprovação de propriedades funcionais e ou de saúde alegadas em rotulagem de alimentos. Diário Oficial da União, Poder Executivo, de 3 de maio de 1999.
2. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion related to the Tolerable Upper Intake Level of eicosapentaenoic acid (EPA),



docosahexaenoic acid (DHA) and docosapentaenoic acid (DPA). EFSA Journal. 10 (7):2815, 2012. Disponível em: www.efsa.europa.eu/efsajournal

3. AbuMweis, S.S. *et al.* Intake of a single morning dose of standard and novel plant sterol preparations for 4 weeks does not dramatically affect plasma lipid concentrations in humans. Journal of Nutrition. 136: 1012-1016, 2006.

4. Demonty, I. *et al.* Fish-oil esters of plant sterols improve the lipid profile of dyslipidemic subjects more than do fish-oil or sunflower oil esters of plant sterols. American Journal of Clinical Nutrition. 84: 1534-42, 2006.

5. Jones, P.J.H. *et al.* Fish-oil esters of plant sterols differ from vegetable-oil sterol esters in triglycerides lowering, carotenoid bioavailability and impact on plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) concentrations in hypercholesterolemic subjects. Lipids in Health and Disease. 6: 28, 2007.

6. Micallef, M.A.; Garg, M.L. The lipid-lowering effects of phytosterols and (n-3) polyunsaturated fatty acids are synergistic and complementary in hyperlipidemic men and women. The Journal of Nutrition. 138: 1086-1090, 2008.

7. Khandelwal, S. *et al.* Independent and interactive effects of plant sterols and fish oil n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids on the plasma lipid profile of mildly hyperlipidaemic Indian adults. British Journal of Nutrition. 102: 722–732, 2009.

8. Bitzur, R. *et al.* The metabolic effects of omega-3 plant sterol esters in mixed hyperlipidemic subjects. Cardiovascular Drugs and Therapy. 24: 429-437, 2010.