



O USO DE FITOESTERÓIS COMO AGENTES TERAPÊUTICOS

Encontrados em abundância nos vegetais, os fitoesteróis têm sido utilizados com propósitos terapêuticos para o tratamento de doenças cardiovasculares e para a prevenção do desenvolvimento de cânceres, entre outras patologias.

OS FITOESTERÓIS

Também chamados de esteróis vegetais, os fitoesteróis são esteróis compostos por 27 a 29 átomos de carbono e estruturalmente semelhantes ao colesterol, diferenciando-se deste pelas configurações no núcleo ou na cadeia lateral, ou ainda, pelos seus grupos polares.

As modificações geralmente estão relacionadas à adição de substituintes alquil, tais como metil e etil, ou à inserção da dupla ligação nas posições C-24 ou C-22.

Quimicamente, os fitoesteróis são subdivididos em três grupos, de acordo com a sua estrutura química e biossíntese: esteróis 4-desmetil, esteróis 4 α -monometil e esteróis 4,4-dimetil. A subclasse mais abundante, a qual é atribuído o principal efeito hipocoles-

terolêmico, é a de esteróis 4-desmetil, que possui o β -sitosterol, campesterol e estigmasterol como principais representantes.

Os fitoesteróis também podem ser classificados de acordo com a presença ou ausência de insaturações, o que os subdivide em esteróis ou estanois, respectivamente. Quanto à origem, os estanois têm distribuição natural pouco observada, sendo, portanto, obtidos a partir do processo de hidrogenação dos esteróis ou por síntese.

A semelhança dos fitoesteróis ao

colesterol não se deve somente aos seus aspectos estruturais, mas também ao fato destes compostos químicos exercerem nas plantas funções básicas similares às desempenhadas pelo colesterol em células animais. A função primária dos fitoesteróis está relacionada à sua capacidade de interferir na fluidez da membrana vegetal e na sua permeabilidade à água. Além disso, também são responsáveis pela estabilização da membrana, assim como apresentam



um papel importante na sua rigidez, uma vez que esta mostra-se dependente da relação esteróis/fosfolipídios.

Os fitoesteróis têm ocorrência abundante em vegetais, inclusive nas espécies marinhas. Podem ser encontrados em alimentos ricos em lipídios, como nozes, amendoins, sementes de gergelim, além de legumes, frutas e grãos em geral. No entanto, as principais fontes de obtenção são as frações insaponificáveis de óleos vegetais, dentre os quais se destacam os óleos de soja, canola e girassol. A maioria dos óleos contém 100mg a 500mg de fitoesteróis/100g de óleo, sendo estes observados tanto na sua forma livre quanto esterificada. O óleo de soja contém 327mg de fitoesteróis/100g de óleo, enquanto o óleo de canola apresenta uma concentração destes compostos duas vezes maior do que a observada para o óleo de soja, correspondendo a 500mg a 1.100mg de fitoesteróis/100g de óleo. Os fitoesteróis correspondem a 30% a 60% da matéria insaponificável desses óleos, sendo o fitosterol β -sitosterol o composto presente em maior abundância, representando de 50% a 80% do conteúdo de óleo.

Os fitoesteróis apresentam absorção bastante reduzida em relação ao colesterol. Enquanto 45% a 55% do colesterol proveniente da alimentação é detectado na corrente sanguínea, menos de 20% do composto campesterol e 7% do composto β -sitosterol provenientes da alimentação são absorvidos.

FUNÇÃO TERAPÊUTICA

A utilização de compostos fitoesteróis com fins terapêuticos para promover a prevenção do desenvolvimento de doenças cardiovasculares é conhecido desde a década de 50 e muitos avanços tecnológicos têm sido propostos para que a eficácia dos produtos farmacêuticos ou alimentícios desenvolvidos com estes compostos seja cada vez mais efetiva.

A pesquisa científica e o interesse comercial contribuíram para a disseminação do emprego dos fitoesteróis como agentes redutores dos níveis de colesterol e fizeram destes compostos produtos de interesse para a prevenção das doenças cardiovasculares. Estudos pré-clínicos e clínicos comprovaram a eficácia e segurança dos fitoesteróis na redução dos níveis de colesterol LDL, principal fator de risco para doenças cardiovasculares.

Os fitoesteróis podem ser usados com fins terapêuticos para a prevenção de outras doenças além das relacionadas ao sistema cardíaco e que, em geral, também acometem a população idosa, uma vez que estão relacionadas ao envelhecimento.

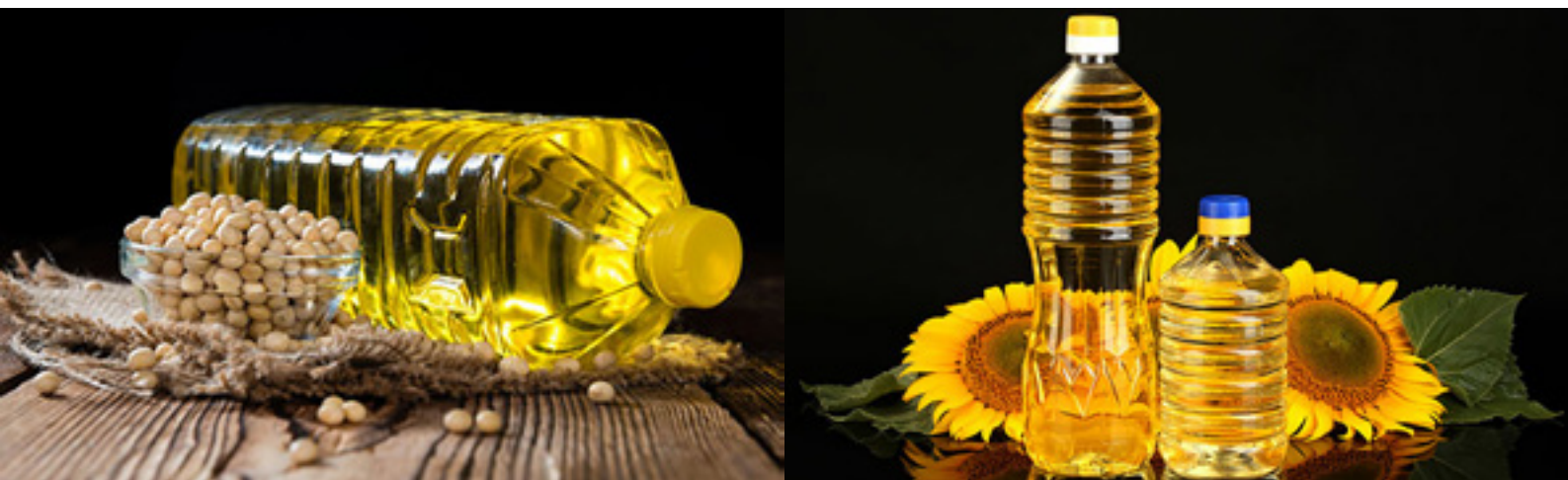
Estudos prévios demonstraram um potencial efeito quimiopreventivo dos fitoesteróis, principalmente para o câncer de mama, câncer de cólon e câncer de próstata. Além disso, estes compostos demonstraram efeitos sobre o estresse oxidativo, que está relacionado ao desenvolvimento da aterosclerose.

O uso de fitoesteróis com propósitos

terapêuticos tem sido realizado através da ingestão de alimentos funcionais, produtos industrializados aos quais são incorporadas essas substâncias, ou através da ingestão de formas farmacêuticas. Na forma livre, apresentam-se na forma de pós e, devido à estrutura cristalina e à solubilidade limitada, precisam passar por processos prévios de homogeneização e emulsificação antes de serem incorporados aos alimentos. Quando esterificados com ácidos graxos, os fitoesteróis tem a sua solubilidade aumentada, o que permite a sua adição em alimentos gordurosos, como derivados lácteos, margarinas e óleos. No entanto, a incorporação dos fitoesteróis em alimentos gordurosos vem sendo questionada ao longo dos anos, uma vez que o consumo desse tipo de alimentos não é indicado pelas diretrizes de saúde propostas para o tratamento de doenças cardiovasculares em indivíduos que apresentam hipercolesterolemia. Assim, com a ajuda das tecnologias atuais, foi possível adicionar fitoesteróis a produtos alimentícios com teores de gordura menores, como o leite, os iogurtes, o pão e os cereais.

OS FITOESTERÓIS COMO AGENTES REDUTORES DOS NÍVEIS DE COLESTEROL

O uso de ésteres de estanois e esteróis demonstraram efeitos redutores não somente sobre os níveis de colesterol total e colesterol LDL, mas também uma tendência de melhora nos níveis de colesterol HDL.



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

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

Numerosos ensaios clínicos demonstram que os fitoesteróis reduzem

o colesterol total e o LDL ao inibirem parcialmente a sua absorção.

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

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

A absorção do colesterol pode ser regulada por uma classe de proteínas de membrana denominadas Adenosina trifosfato-binding cassette (ATP-binding cassette - ABCG5, ABCG8 e ABC1), que são transportadores localizados na bordadura em escova dos enterócitos e que regulam o *up-take* de colesterol, secretando-o dos enterócitos de novo para o lúmen intestinal.

Uma vez nos enterócitos, o colesterol tem que ser esterificado pela acetilcoenzima A (ACAT) antes de ser incorporado nos quilomicra, que são depois libertados na membrana basolateral, por exocitose, e deixam o intestino através dos vasos linfáticos, sendo

drenados no ducto torácico, em direção ao fígado.

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

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

O transporte dos fitoesteróis nas micelas é feito por difusão ou pelos mesmos transportadores do colesterol (NPC1L1, ABC1, ABCG5 e ABCG8). Uma vez no interior do enterócitos, os fitoesteróis são esterificados pela ACAT, tal como o colesterol, antes de serem incorporados nos quilomicra e, subsequentemente, lançados na corrente sanguínea. Contudo, os fitoesteróis apresentam baixa afinidade com a ACAT, sendo fracamente esterificados. Este fato pode explicar a absorção diminuída dos fitoesteróis e a sua baixa concentração sanguínea.

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

Com relação aos efeitos a nível físico-químico, por serem mais hidrofóbicos do que o colesterol, os fitoesteróis tem maior afinidade com as micelas. Assim sendo, podem substituir o colesterol nestas partículas e serem absorvidos ao invés dele. Existe também a hipótese dos fitoesteróis e do colesterol formarem, juntos, cristais fracamente absorvíveis, contudo esta coexistência parece ser pouco provável de acontecer *in vivo*.

Com relação aos efeitos no local de absorção, a enzima pancreática esterase do colesterol hidrolisa este composto, transformando-o em colesterol livre, e somente na forma livre é que o colesterol pode ser absorvido pelos





enterócitos. Devido à sua semelhança estrutural com o colesterol, os fitoesteróis atuam como substrato para essa enzima, diminuindo a sua atividade e a sua ação sobre o colesterol.

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

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

OS FITOESTERÓIS NA PREVENÇÃO DE CÂNCERES

Estudos epidemiológicos sugerem que o uso de fitoesteróis pode ser associado com a redução da incidência de cânceres comuns, como câncer de pulmão, estômago, cólon, mama e próstata. Estima-se, de modo geral, que o consumo de dietas enriquecidas com fitoesteróis pode reduzir significativamente o risco de câncer em até 20%.

No entanto, o mecanismo de ação dos fitoesteróis sobre o desenvolvimento de cânceres não foi completamente elucidado. Estudos sugerem que a atuação dos fitoesteróis sobre o sistema hospedeiro afeta a sobrevida do tumor ou age, direta ou indiretamente, sobre o ciclo biológico deste.

Esses metabólitos vegetais podem inibir de forma direta o crescimento do tumor, através de efeitos que incluem a desaceleração da progressão do ciclo celular, a indução de apoptose e a inibição da metástase do tumor. Estudos em culturas de células de carcinoma de mama humano demonstraram que a administração de β -sitosterol afeta a cinética do ciclo celular; após a administração de uma suplementação continuada com β -sitosterol, observou-se que 42% dessas células encontravam-se na fase G2, comparadas a 12% e 24% observados nas células tratadas com colesterol e veículo suplementar, respectivamente. Efeitos similares também foram observados por estudos com células de adenocarcinoma de próstata, no qual ficou evidenciado que 32% das células tratadas com β -sitosterol estavam na fase G2, enquanto somente

16% das células tratadas com controle encontravam-se nessa fase do ciclo celular.

Estudos também evidenciaram a ação dos fitoesteróis quanto à inibição do desenvolvimento de metástases. Em um estudo *in vitro*, no qual foram utilizadas células humanas de câncer de mama, observou-se que o pré-tratamento destas com β -sitosterol é capaz de inibir a invasão celular através do matrígél, assim como inibe a sua aderência às placas revestidas com colágeno, fibronectinas e lamininas. Um estudo com camundongos com imunodeficiência de linfócitos B e T foi administrada uma dieta mista com 2% de fitoesterol e implantadas células humanas cancerígenas de próstata. Evidenciou-se uma redução no número e nas dimensões dos tumores nas metástases nos nódulos linfáticos e nos pulmões. Nas mesmas condições experimentais, foram implantadas células humanas de câncer de mama e os resultados observados foram semelhantes. Outro efeito interessante observado é que os fitoesteróis podem promover a expressão ou a atividade de inibidores endógenos da angiogênese, a qual é necessária para o crescimento do tumor e para o avanço metastático de cânceres.

Um terceiro mecanismo de ação proposto é a ação dos fitoesteróis como promotores de alterações nos sistemas imunológicos hospedeiros por potencialmente apresentar respostas anticancerígenas mais contundentes, incluindo a melhora do reconhecimento imunológico do câncer, fator que pode influenciar no crescimento hormônio-dependente de tumores endócrinos. A hipótese de ação imunomoduladora é sustentada pela observação de melhora na sensibilidade dos linfócitos T em estudos *in vitro* e *in vivo* com administração de mistura de esteróis.

Outro mecanismo de ação proposto é o aumento da atividade das enzimas antioxidantes e da conseqüente redução do estresse oxidativo, o qual pode provocar o desenvolvimento de cânceres. Células cancerígenas podem estar sujeitas ao elevado estresse oxidativo devido aos altos níveis de espécies reativas de oxigênio gerados intracelularmente. A redução do estresse oxidativo, por sua vez, age suprimindo a proliferação das células tumorais e induzindo a apoptose.

OS FITOESTERÓIS E O ESTRESSE OXIDATIVO

O estresse oxidativo é produzido quando há um desequilíbrio entre as substâncias pró-oxidantes (radicais livres e espécies reativas de oxigênio) e as substâncias antioxidantes (enzimas e vitaminas), em que se observa um predomínio das primeiras.

Estudos comprovaram que a oxidação do colesterol LDL interfere no pré e pós estágios da aterosclerose. O ataque de espécies reativas de oxigênio contra as biomembranas ou lipoproteínas conduz à destruição oxidativa de ácidos gordurosos poliinsaturados, que podem formar os ateromas responsáveis pelo desenvolvimento da doença. O processo pelo qual as espécies reativas de oxigênio agem é a peroxidação lipídica e, sendo o malonaldeído um dos produtos desse processo, este pode servir como indicador do estresse oxidativo em células e tecidos.

Estudos *in vitro* demonstraram que os compostos fitoesteróis β -sitosterol, campesterol e estigmasterol apresentam efeito protetor sobre a peroxidação do colesterol LDL. Outros estudos também demonstraram efeito positivo do consumo de fitoesteróis sobre o estresse oxidativo. Um deles demonstrou redução dos níveis plasmáticos dos marcadores do estresse oxidativo, 8-isoprostanos, após seis semanas de tratamento com produtos enriquecidos com fitoesteróis.

REGULAMENTAÇÃO E SEGURANÇA

Diversos estudos relataram não evidenciar importantes efeitos adversos do uso de fitoesteróis.

O Comitê Científico de Alimentos Europeu estabelece como seguros para consumo humano os produtos enriquecidos com fitoesteróis em que o nível máximo de fitoesteróis não esterificados seja de 8% (30% a 65% de β -sitosterol, 10% a 40% de campesterol, 6% a 30% de estigmasterol e 5% de outros fitoesteróis). Também, ressalta que os pacientes que utilizam medicamentos para reduzir os níveis de colesterol devem somente consumir os produtos enriquecidos sob orientação e supervisão médica.

Segundo estudos, a dose diária de consumo de fitoesteróis deve ser limitada a 8,6g/dia, uma vez que informações clínicas relatadas em humanos sobre níveis superiores de consumo não foram suficientemente conclusivas. Entretanto, devido ao aumento do número de consumidores de alimentos que contêm fitoesteróis em sua composição, verifica-se uma maior probabilidade de serem evidenciados efeitos adversos relacionados ao seu consumo e, portanto, é necessária uma maior vigilância quanto ao uso desses produtos para fins terapêuticos. Apesar de serem relatados alguns efeitos adversos nas concentrações plasmáticas

de nutrientes antioxidantes lipossolúveis e nos níveis de fitoesteróis circulantes, o uso de fitoesteróis na forma de alimentos funcionais, com a finalidade de reduzir as concentrações sanguíneas de colesterol, é considerado seguro e efetivo.

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) preconiza o uso dos fitoesteróis como auxiliares na redução da absorção de colesterol, mas orienta que o consumo de produtos que contenham estes compostos deve ser associado a uma alimentação equilibrada e a hábitos de vida saudáveis. Segundo a ANVI-



SA, a porção do produto pronto para consumo deve fornecer, no mínimo, 0,8g de fitoesteróis na sua forma livre. No entanto, permite que quantidades inferiores sejam utilizadas, desde que comprovadas na matriz alimentar.

Quanto ao consumo diário desses produtos, a ANVISA recomenda 1 a 3 porções, as quais garantam a ingestão de 1g a 3g de fitoesteróis livres por dia. Conforme a regulamentação proposta, não são evidenciados benefícios adicionais pelo consumo de doses superiores a 3g/dia de fitoesteróis. Além disso, a ANVISA orienta aos indivíduos com níveis elevados de colesterol que procurem orientação médica.

A ANVISA estabelece que os produtos que contenham fitoesteróis devem apresentar a advertência de que gestantes, lactentes e crianças não devem consumir esse tipo de produto, devido a ausência de evidências clínicas que comprovem, de maneira contundente, a segurança do uso desses compostos químicos.

A FDA considera os fitoesteróis como seguros (*Generally Recognized as Safe*- GRAS) e permite a alegação de proteção cardiovascular para aqueles alimentos que contenham esteróis e estanóis esterificados. Esta alegação pode ser utilizada sempre que os produtos alimentícios contenham uma porção de, no mínimo, 0,65g/porção de esteróis esterificados (0,4g de esteróis livres) ou 1,7g/porção de estanóis esterificados. Quanto ao consumo diário, a FDA recomenda a ingestão desses alimentos, junto às refeições, duas vezes ao dia. A dose mínima diária preconizada corresponde a 1,3g de esteróis esterificados e a 3,4g de estanóis esterificados.

* Márcia Fani, jornalista, editora da revista Aditivos & Ingredientes.



LOS FITOESTEROLES USO COMO AGENTES TERAPÉUTICOS

También llamados esteroles vegetales, fitoesteroles son esteroles vegetales compuesto de 27 a 29 átomos de carbono y estructuralmente similar al colesterol, diferenciándose de esta por la configuración en el núcleo o en la cadena lateral, o incluso por sus grupos polares.

Químicamente, los fitoesteroles se subdividen en tres grupos según su estructura química y la biosíntesis de esteroles: 4-desmetil, esteroles 4 α -monometil y esteroles 4,4-dimetil. La subclase más abundante, a la que se asigna el efecto primario hipocolesterolémico, es la composición de esteroles 4-desmetil, quien posee el β -sitosterol, campesterol y estigmasterol como principales representantes.

Los fitoesteroles también pueden clasificarse de acuerdo a la presencia o ausencia de insaturaciones, que se subdivide en esteroles o estanoles, respectivamente. En cuanto al origen, los estanoles de distribución naturales rara vez se observan, por lo tanto, obtenida a partir del proceso de hidrogenación de esteroles o por síntesis.

Los fitoesteroles tienen abundante presencia en las plantas, incluyendo en las especies marinas. Se pueden encontrar en los alimentos que son ricos en lípidos, tales como nueces, maníes, semillas de sésamo, además de verduras, frutas y granos en general. Sin embargo, las principales

fuentes de obtención son las fracciones insaponificables de aceites vegetales, entre los que destacan el aceite de soja, canola y girasol. La mayoría de los aceites contienen 100 mg a 500 mg de fitoesteroles/100g de aceite, estas siendo observado tanto en su forma libre como esterificados. El aceite de soja contiene 327mg de fitoesteroles/100g de aceite, mientras que el aceite de canola tiene una concentración de estos compuestos dos veces mayor que la observada para el aceite de soja, correspondientes a 500 mg a 1100 mg de fitoesteroles/100g de aceite. Los fitoesteroles corresponden a un 30% a un 60% de la materia insaponificable de estos aceites, siendo el fitosterol β -sitosterol el compuesto presente en mayor abundancia, que representan del 50% al 80% de contenido de aceite.

Los fitoesteroles se han utilizado con fines terapéuticos para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y para la prevención del desarrollo de cánceres, entre otras enfermedades. Los estudios han demostrado que el uso de estanoles y esteroles ésteres mostró



efecto de reducción no sólo sobre el colesterol total y el colesterol LDL, sino también una tendencia de mejora en los niveles de colesterol HDL.

Los estudios epidemiológicos sugieren que el consumo de fitoesteroles puede asociarse con una reducción en la incidencia de cánceres comunes como el cáncer de pulmón, estómago, colon, mama y próstata. Se estima que, en general, que el consumo de dietas enriquecidas con fitoesteroles puede reducir significativamente el riesgo de cáncer en hasta un 20%.

Los estudios *in vitro* han demostrado que los compuestos fitosteroles β -sitosterol, campesterol y estigmasterol tiene efecto protector sobre la peroxidación del colesterol LDL. Otros estudios también han demostrado un efecto positivo del consumo de fitosteroles en el estrés oxidativo.

El uso de fitoesteroles con fines terapéuticos se ha logrado a través de la ingestión de alimentos funcionales, productos industrializados que se incorporen a estas sustancias o a través de la ingestión de formas farmacéuticas. En forma libre, presente en la forma de la estructura de polvo y debido a la estructura cristalina y la escasa solubilidad, necesitan pasar por un proceso de homogeneización y emulsificación antes de ser incorporados en los alimentos. Cuando esterificados con ácidos grasos, fitoesteroles ha aumentado su solubilidad, lo que permite su incorporación en los alimentos grasos, como los productos lácteos, margarina y aceites. Sin embargo, la incorporación de fitoesteroles en alimentos grasos ha sido cuestionada a lo largo de los años, ya que el consumo de este tipo de alimentos no se indica en las directrices de salud propuestas para el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares en las personas que tienen

hipercolesterolemia. Así, con la ayuda de las tecnologías actuales, es posible agregar fitosteroles para productos alimenticios con menores contenidos de grasa, como leche, yogur, pan y cereales.

Varios estudios han reportado ninguna evidencia significativa de los efectos adversos del uso de fitosteroles.

El Comité Científico de Alimentos Europeo hacia abajo, como seguros para el consumo humano los productos enriquecidos con fitoesteroles en el que el nivel máximo de fitoesteroles no esterificados es del 8% (30% a 65% de β -sitosterol, un 10% a un 40% de campesterol, del 6% al 30% de estigmasterol y 5% de otros fitosteroles).

Asimismo, es evidente que los pacientes que usan medicamentos para reducir los niveles de colesterol sólo debe consumir productos enriquecidos bajo la orientación y supervisión médica.

Según estudios, la dosis diaria de consumo de fitosteroles debería limitarse a 8,6g por día, ya que los datos clínicos reportados en humanos en los niveles más altos de consumo no han sido suficientemente concluyentes. Sin embargo, debido al aumento en el número de consumidores de alimentos que contengan fitosteroles en su composición, existe una mayor probabilidad de ser observado efectos adversos relacionados con su uso y, por lo tanto, hay una necesidad de una mayor vigilancia sobre el uso de estos productos con fines terapéuticos. Aunque se informó de algunos efectos adversos en las concentraciones plasmáticas de nutrientes y antioxidantes liposolubles y en los niveles de los fitoesteroles en circulación, el uso de fitoesteroles en la forma de alimentos funcionales, para el propósito de reducir las concentraciones sanguíneas de colesterol, se considera segura y eficaz.

La Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) recomienda el uso de fitosteroles como ayuda a reducir la absorción de colesterol, pero indica que el consumo de productos que contienen estos compuestos debe estar asociada con una dieta equilibrada y un estilo de

vida saludable. Según la ANVISA, la porción del producto listo para el consumo debería proporcionar al menos 0,8g de fitoesteroles en su forma libre. Sin embargo, permite que se usen cantidades más bajas, siempre que ello se evidencia en la matriz alimentaria.

Como para el consumo diario de estos productos, la ANVISA recomienda 1 a 3 porciones, lo cual garantiza la ingesta de 1g a 3g de fitoesteroles libres considerado por día. Como el Reglamento propuesto, no se muestran los beneficios adicionales por el consumo de dosis superiores a 3g/día de fitosteroles. Además, la ANVISA guía a individuos con niveles elevados de colesterol que busquen atención médica.

La ANVISA establece que los productos que contengan fitosteroles debería presentar la advertencia de que las mujeres embarazadas, los bebés y los niños no deberían consumir este tipo de producto, debido a la ausencia de evidencia clínica de demostrar de manera convincente, la seguridad del uso de estos compuestos químicos.

La FDA considera que los fitoesteroles como seguros (*Generally Recognized as Safe* - GRAS) y permite la alegación de protección cardiovascular para aquellos alimentos que contienen esteroides y estanoles esterificados. Esta afirmación puede utilizarse siempre que los productos alimenticios contienen una porción de al menos 0,65 g/porción de esteroides esterificados (0,4g de esteroides libres) o de 1,7g/porción de estanoles esterificados. Como para el consumo diario, la FDA recomienda el consumo de estos alimentos, junto con las comidas dos veces al día. La dosis diaria recomendada mínimo corresponde a 1,3g de esteroides esterificados y la 3,4g de estanoles esterificados.