



**ANVISA**

**Agência Nacional de Vigilância Sanitária**

# **Guia para Comprovação da Segurança de Alimentos e Ingredientes**

---

**Gerência de Produtos Especiais  
Gerência Geral de Alimentos**

## **ELABORAÇÃO**

### **Gerente Geral de Alimentos (GGALI)**

Denise de Oliveira Resende

### **Gerente de Produtos Especiais (GPESP)**

Antonia Maria de Aquino

### **Equipe Técnica**

Aline Cristino Figueiredo

Ana Claudia Marquim Firmo de Araujo

Ana Paula Rezende Peretti

Fatima Machado Braga

Fernanda Lopes Brito Garcia

Gustavo Tayar Peres

Laila Sofia Mouawad

Liliane Alves Fernandes

Renata de Araujo Ferreira

Rodrigo Martins de Vargas

O Guia para Comprovação da Segurança de Alimentos e Ingredientes é o resultado de mais de uma década de experiência acumulada pela Gerência Geral de Alimentos (GGALI), da ANVISA, na avaliação da segurança de uso desses produtos. Sua elaboração contou com a preciosa colaboração dos membros da Comissão Técnico-Científica de Assessoramento em Alimentos Funcionais e Novos Alimentos (CTCAF), que desde a construção do marco legal sobre a avaliação da segurança de alimentos, tem auxiliado a Agência no cumprimento de sua missão institucional, de proteger e promover a saúde da população brasileira. Nosso principal objetivo é aprimorar as orientações fornecidas aos fabricantes de alimentos e de ingredientes alimentares que requeiram comprovação da segurança de uso. Espera-se que a qualidade dos processos seja melhorada, substancialmente, contribuindo para uma avaliação mais célere e transparente, sem dispensar a observância às diretrizes legais estabelecidas e ao conhecimento científico atual. A menção a determinados alimentos e ingredientes, neste guia, não significa que os mesmos tenham tido sua segurança de uso devidamente comprovada.

## Lista de Abreviaturas e Siglas

---

ADME: Absorção, distribuição, metabolismo e excreção

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AOAC International: Association of Analytical Communities

CLA: Ácido linoleico conjugado

CTCAF: Comissão Técnico-Científica de Assessoramento em Alimentos Funcionais e Novos Alimentos

CTNBio: Comissão Técnica Nacional de Biossegurança

DHEA: Deidroepiandrosterona

DMAA: 4-metilhexan-2-amina

EHC: *Environmental Health Criteria*

FCC: *Food Chemical Codex*

GGALI: Gerencia Geral de Alimentos

GPESP: Gerencia de Produtos Especiais

IDA: Ingestão Diária Aceitável

JECFA: *Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives*

MAPA: Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento

MS: Ministério da Saúde

NOAEL: *No Observed Adverse Effect Level*

OECD: Organização para a Cooperação Econômica e o Desenvolvimento

OGM: Organismos geneticamente modificados

OMS: Organização Mundial da Saúde

RENISUS: Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS

RDC: Resolução de Diretoria Colegiada

RTC: Relatório técnico-científico

SUS: Sistema Único de Saúde

TG: *Test Guideline*

UF: Fatores de Incerteza

UL: *Upper Level*

## Sumário

---

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1. Introdução</b>  | <b>1</b>  |
| <b>2. Novos alimentos e novos ingredientes</b>  | <b>2</b>  |
| <b>3. Alimentos com alegações de propriedade funcional e de saúde</b>                     | <b>6</b>  |
| <b>4. Substâncias bioativas e probióticos</b>   | <b>7</b>  |
| <b>5. Outras situações que necessitam de avaliação de segurança</b>                       | <b>8</b>  |
| <b>6. Comprovação da segurança de alimentos e ingredientes</b>                            | <b>11</b> |
| <b>7. Relatório técnico-científico</b>  | <b>12</b> |
| <b>7.1. Identificação do perigo</b> .....   | <b>13</b> |
| 7.1.1. Denominação do produto .....   | 14        |
| 7.1.2. Formulação e descrição científica dos ingredientes do produto .....                | 14        |
| 7.1.3. Composição química com caracterização molecular.....                               | 15        |
| 7.1.4. Descrição da metodologia analítica para avaliação do alimento ou ingrediente ..... | 16        |
| 7.1.5. Evidências abrangentes sobre as características do alimento ou ingrediente.....    | 17        |
| 7.1.6. Informações adicionais para identificação do perigo.....                           | 17        |
| <b>7.2. Caracterização do perigo</b> .....  | <b>18</b> |
| 7.2.1. Estudos toxicológicos.....   | 19        |
| 7.2.2. Estudos em humanos.....  | 23        |
| 7.2.3. Evidências sobre histórico de uso.....   | 25        |
| 7.2.4. Determinação do valor de segurança .....   | 26        |
| 7.2.5. Informações adicionais para caracterização do perigo .....                         | 28        |
| <b>7.3. Avaliação da exposição</b> .....  | <b>28</b> |
| 7.3.1. Finalidade e condições de uso .....  | 29        |
| 7.3.2. Informações adicionais para avaliação da exposição .....                           | 30        |
| 7.3.3. Abordagem determinística para avaliação da exposição .....                         | 30        |
| <b>7.4. Caracterização do risco</b> .....   | <b>31</b> |
| <b>8. Procedimentos administrativos para comprovação da segurança de uso de produtos</b>  | <b>33</b> |
| <b>9. Referências Bibliográficas</b>  | <b>38</b> |

## 1. Introdução

---

A comprovação pré-mercado da segurança de uso de determinados alimentos e ingredientes é uma exigência legal, estabelecida pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), com objetivo de proteger a saúde da população e reduzir os riscos associados ao consumo desses produtos, em resposta às constantes inovações tecnológicas e ao aumento do comércio internacional.

Atualmente, devem atender a essa exigência, os produtos enquadrados nas categorias de novos alimentos ou novos ingredientes<sup>1</sup>, de alimentos com alegações de propriedade funcional e ou de saúde<sup>2</sup> e de substâncias bioativas isoladas ou probióticos<sup>3</sup>. Além disso, muitos regulamentos técnicos específicos estabelecem que certos alimentos, ingredientes ou modificações só podem ser empregados após comprovação prévia da sua segurança.

O presente documento visa fornecer orientações sobre as informações para fundamentar as petições, submetidas à ANVISA, que requeiram comprovação da segurança de uso. O guia contempla as informações consideradas relevantes para condução do processo de comprovação da segurança de uso, trazendo recomendações sobre a forma de apresentação do relatório técnico-científico (RTC), bem como do seu conteúdo. Também são fornecidos esclarecimentos sobre os procedimentos administrativos disponíveis, que devem ser observados pelos interessados, para solicitar a comprovação da segurança de uso de alimentos e ingredientes.

Cabe destacar que as informações necessárias, para subsidiar tal procedimento, podem variar, caso a caso, devido à diversidade de alimentos e de ingredientes sujeitos à necessidade de comprovação da segurança de uso. Assim, este documento procura indicar a relevância de cada informação para a condução da comprovação da segurança de determinado tipo de alimento ou ingrediente. No entanto, as informações e interpretações deste guia estão sujeitas a mudanças, em virtude de alterações na legislação sanitária e da evolução do conhecimento técnico e científico.

## **2. Novos alimentos e novos ingredientes**

---

Para definir se determinado produto é um novo alimento ou ingrediente é necessário verificar, inicialmente, sua possibilidade de enquadramento como alimento ou ingrediente, de acordo com o disposto na legislação sanitária vigente. As definições legais de alimento contemplam todas as substâncias ou misturas de substâncias destinadas à ingestão por humanos, que tenham como objetivo fornecer nutrientes<sup>i</sup> ou outras substâncias necessárias para a formação, manutenção e desenvolvimento normais do organismo, independente do seu grau de processamento e de sua forma de apresentação. Já os ingredientes são definidos como substâncias utilizadas no preparo ou na fabricação de alimentos, e que estão presentes no produto final em sua forma original ou modificada<sup>4,5</sup>.

Os produtos com finalidade terapêutica, ou seja, aqueles destinados à prevenção, ao tratamento ou à cura de doenças ou de agravos à saúde, de acordo com a legislação em vigor, não são considerados alimentos. Portanto, qualquer produto que apresente esta finalidade ou propriedade não pode ser classificado como alimento ou ingrediente e, conseqüentemente, não pode ser enquadrado na definição de novo alimento ou ingrediente. Incluem-se nessa situação os produtos utilizados tradicionalmente na medicina popular, como as plantas medicinais<sup>ii</sup> e as drogas vegetais<sup>iii</sup>, e os insumos farmacêuticos ativos<sup>iv</sup> das diferentes categorias de medicamentos existentes. A Tabela 1 traz exemplos de algumas plantas utilizadas com propósitos terapêuticos, no Brasil<sup>6,7</sup>.

Além disso, as substâncias sujeitas a controle especial, segundo o Anexo I da Portaria n. 344/1998 e suas atualizações<sup>8</sup>, como a deidroepiandrosterona (DHEA) e o 4-metilhexan-2-amina (DMAA), não podem ser adicionadas em alimentos no Brasil, não se enquadrando como novos ingredientes.

---

<sup>i</sup> Qualquer substância química consumida normalmente como componente de um alimento, que proporciona energia, seja necessária ou contribua para o crescimento, desenvolvimento e a manutenção da saúde e da vida, e ou cuja carência possa ocasionar mudanças químicas ou fisiológicas características.

<sup>ii</sup> Espécie vegetal, cultivada ou não, utilizada com propósitos terapêuticos.

<sup>iii</sup> Planta medicinal ou suas partes, que contenham as substâncias, ou classes de substâncias, responsáveis pela ação terapêutica, após processos de colheita, estabilização, secagem, podendo ser íntegra, rasurada ou triturada.

<sup>iv</sup> Componente farmacologicamente ativo destinado ao emprego em medicamento, também denominado de fármaco ou simplesmente princípio ativo.

**Tabela 1.** Exemplos de espécies vegetais utilizadas com propósitos terapêuticos no Brasil.

| <b>Nomenclatura botânica</b> | <b>Nome popular</b> | <b>Parte utilizada</b> | <b>Indicações/alegações terapêuticas</b>       |
|------------------------------|---------------------|------------------------|--|
| <i>Achillea millefolium</i>  | Mil folhas          | Partes aéreas          | Falta de apetite e dispepsia                   |
| <i>Aloe vera</i>             | Babosa              | Folhas                 | Cicatrizante de queimaduras                    |
| <i>Cimicifuga racemosa</i>   | Cimicífuga          | Raiz ou rizoma         | Sintomas do climatério                         |
| <i>Ginkgo biloba</i>         | Ginkgo              | Folhas                 | Vertigens                                      |
| <i>Maytenus ilicifolia</i>   | Espinheira-santa    | Folhas                 | Dispepsias                                     |
| <i>Panax ginseng</i>         | Ginseng             | Raiz                   | Fadiga física e mental                         |
| <i>Phyllanthus niruri</i>    | Quebra-pedra        | Partes aéreas          | Litíase renal                                  |
| <i>Piper methysticum</i>     | Kava-kava           | Rizoma                 | Ansiolítico                                    |
| <i>Rhamnus purshiana</i>     | Cáscara sagrada     | Casca                  | Constipação eventual                           |
| <i>Salix alba</i>            | Salgueiro branco    | Casca                  | Antitérmico e analgésico                       |
| <i>Sambucus nigra</i>        | Sabugueiro          | Flores                 | Expectorante, gripe e resfriado                |
| <i>Senna alexandrina</i>     | Sene                | Folhas e frutos        | Laxativo                                       |
| <i>Symphytum officinale</i>  | Confrei             | Raízes                 | Cicatrizante, equimoses, hematomas e contusões |

**Fontes:** ANVISA. Instrução Normativa n. 5, de 11 de dezembro de 2008. Determina a publicação da Lista de Medicamentos Fitoterápicos de Registro Simplificado; e ANVISA. Resolução RDC n. 10, de 9 de março de 2010. Dispõe sobre a notificação de drogas vegetais junto à ANVISA e dá outras providências.

Após a verificação de que o produto é passível de enquadramento como alimento ou ingrediente, deve ser analisado se atende ao conceito de novo alimento ou ingrediente, estabelecido na Resolução n. 16/1999, conforme descrito abaixo:

Novos alimentos ou novos ingredientes são os alimentos ou substâncias sem histórico de consumo no País, ou alimentos com substâncias já consumidas, que, entretanto, venham a ser adicionadas ou utilizadas em níveis muito superiores aos atualmente observados nos alimentos utilizados na dieta regular.

Os exemplos, a seguir, caracterizam algumas situações em que alimentos ou ingredientes atendem ao conceito de novo alimento ou ingrediente. Dependendo da natureza do produto, é possível que ele seja enquadrado em mais de um dos casos descritos.

- ✓ Alimento ou ingrediente consumido por pequeno grupo de indivíduos ou durante curtos períodos de tempo, em função de baixa disponibilidade de alimentos ou por razões socioculturais. Exemplos: insetos consumidos em outros países, vagem de algaroba e palma forrageira consumidas em períodos de seca;
- ✓ Alimento ou ingrediente que não é conhecido, comercializado ou consumido de forma significativa no Brasil, mas possui histórico de consumo em outro país. Exemplos: semente de chia, lucuma e xarope de agave;
- ✓ Alimento ou ingrediente obtido ou modificado em sua natureza, por processo tecnológico<sup>v</sup>, que resulte em mudanças significativas de composição, estrutura, comportamento físico-químico ou valor nutricional. Exemplos: nanocompostos de vitaminas, substitutos de óleos e açúcares modificados;
- ✓ Substâncias obtidas de fontes não utilizadas como alimentos pelo homem, mas que estão presentes em alimentos consumidos regularmente. Exemplos: fitoesteróis de árvores coníferas (*Pinophyta*), cálcio de concha de ostras e luteína de *Tagetes erecta*;
- ✓ Alimento ou ingrediente que consista ou que seja isolado de micro-organismos, fungos ou algas. Exemplos: espirulina, ácidos graxos essenciais obtidos de micro-organismos e beta-glucana de *Saccharomyces cerevisiae*;
- ✓ Ingrediente obtido por síntese ou a partir de fontes alimentares, cuja adição em alimentos resulte em aumento do seu consumo. Exemplos: ácidos graxos da família ômega 3 provenientes do óleo de peixe, resveratrol sintético ou extraído da uva, licopeno sintético ou extraído de tomate e fitoesteróis de óleos vegetais.

Portanto, esse conceito é amplo e contempla uma grande variedade de produtos, para os quais não existe conhecimento suficiente para garantir sua segurança antes de uma avaliação específica. Administrativamente, nem todos os produtos que atendem a esse conceito devem ser enquadrados na categoria de novo alimento ou ingrediente, uma vez que a legislação sanitária prevê enquadramentos específicos para alguns produtos como os novos alimentos que contenham alegações de propriedade funcional e os alimentos sem tradição de

---

<sup>v</sup> Os alimentos ou ingredientes derivados ou obtidos de organismos geneticamente modificados (OGM) não são avaliados, pela ANVISA, quanto à segurança de uso, tendo em vista que, de acordo com o disposto na Lei n. 11.105/2005, esse procedimento é de competência da Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio).



consumo no País, mas que estejam cobertos por regulamentos técnicos específicos. Nestes casos, a comprovação da segurança de uso continua sendo obrigatória, mas os procedimentos administrativos que devem ser seguidos são distintos, conforme explicado em maiores detalhes na seção 8.

Por outro lado, não são considerados novos alimentos, produtos que fazem parte do hábito alimentar regular de determinadas regiões do Brasil, mas que por razões diversas não se difundiram significativamente no país, tais como: pequi (*Caryocar brasiliensis*), bacaba (*Oenakarpus multicaulis*), beldroega (*Portulaca oleracea*), araruta (amido extraído da *Maranta arundinacea*) e farinha de alfarroba (*Ceratonia siliqua*).

Outro aspecto que deve ser observado é que a Resolução n. 16/1999 exclui do seu âmbito de aplicação os aditivos alimentares e os coadjuvantes de tecnologia de fabricação. Isso significa que qualquer ingrediente utilizado exclusivamente com finalidade tecnológica não é considerado um novo ingrediente. Para estas situações existem procedimentos específicos para avaliação da segurança e autorização de uso dessas substâncias, que podem ser consultados no Guia de Procedimentos para Pedidos de Inclusão e Extensão de Uso de Aditivos Alimentares e Coadjuvantes de Tecnologia de Fabricação na Legislação Brasileira<sup>9</sup>. Assim, substâncias autorizadas como aditivos alimentares, que venham a ser adicionadas a alimentos com outras finalidades, e que atendam ao conceito de novo alimento ou ingrediente necessitam de comprovação da sua segurança de uso.

### **3. Alimentos com alegações de propriedade funcional e de saúde**

---

As alegações de propriedade funcional e as alegações de propriedade de saúde são regulamentadas pela Resolução n. 18/1999, que estabelece as diretrizes básicas para análise e comprovação dessas alegações, e pela Resolução n. 19/1999, que determina os procedimentos para registro de alimentos com tais alegações, conforme especificado abaixo:

Alegação de propriedade funcional é aquela relativa ao papel metabólico ou fisiológico que o nutriente ou não nutriente tem no crescimento, desenvolvimento, manutenção e outras funções normais do organismo humano.

Alegação de propriedade de saúde é aquela que afirma, sugere ou implica a existência da relação entre o alimento ou ingrediente com doença ou condição relacionada à saúde.

A regulamentação dessas alegações tem como objetivo garantir que as informações sobre as propriedades e os benefícios dos alimentos e seus constituintes sejam fundamentadas em evidências científicas adequadas e sejam realizadas em um contexto que contribua para uma alimentação mais equilibrada e saudável, evitando o uso dessas informações com foco apenas em questões comerciais.

Além disso, a legislação exige que esses alimentos tenham sua segurança de uso comprovada. Tal exigência é necessária tendo em vista que muitos desses alimentos: (a) são formulados com a adição de novos ingredientes; (b) possuem recomendações de consumo que podem resultar no aumento da ingestão do alimento ou do ingrediente; ou (c) podem provocar efeitos adversos para determinados grupos da população.

Procedimentos administrativos distintos, para os alimentos com alegações de propriedade funcional e de saúde, que são de competência da ANVISA, bem como aqueles que estão na esfera de atuação do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), encontram-se detalhados na seção 8.

#### 4. Substâncias bioativas e probióticos

---

A categoria de substâncias bioativas e de probióticos é regulamentada pela Resolução RDC n. 02/2002. Essa norma estabelece as definições de substâncias bioativas e de probióticos e a obrigatoriedade da comprovação da segurança de uso, previamente à comercialização, além de outros requisitos, como a comprovação de um efeito fisiológico ou metabólico específico, que será comunicado por meio de uma alegação de propriedade funcional ou de saúde.

Essa categoria de produto contempla apenas as substâncias bioativas e os probióticos, adicionados ou não de vitaminas e minerais, comercializados em formas farmacêuticas, tais como tabletes, comprimidos, drágeas, pós, cápsulas, soluções e suspensões.

Substâncias bioativas são os nutrientes e não nutrientes que possuem ação metabólica ou fisiológica específica.

Probióticos são micro-organismos vivos capazes de melhorar o equilíbrio microbiano intestinal produzindo efeitos benéficos à saúde do indivíduo.

As substâncias bioativas compreendem, entre outras, os carotenóides, os fitoesteróis, os flavonóides, os fosfolipídeos, os organossulfurados e os polifenóis. Para que uma dessas substâncias possa ser utilizada nesta categoria de produtos, é necessário que sejam encontradas naturalmente em partes comestíveis de alimentos. Cumprido esse requisito, é possível que a substância bioativa seja extraída de fontes alimentares e não alimentares ou obtida por síntese, conforme exemplificado a seguir:

- ✓ Substâncias bioativas extraídas de fontes alimentares: licopeno de tomate e fitoesteróis de óleos vegetais;
- ✓ Substâncias bioativas extraídas de fontes não alimentares, mas presentes em alimentos: fitoesteróis extraídos de árvores coníferas, luteína e zeaxantina extraídas da *Tagetes erecta*; e
- ✓ Substâncias bioativas encontradas em fontes alimentares, mas que podem ser sintetizadas: licopeno e resveratrol sintéticos.

## 5. Outras situações que necessitam de avaliação de segurança

---

Muitos regulamentos técnicos de categorias de alimentos estabelecem que ingredientes, sem tradição de uso em alimentos, somente podem ser adicionados ou utilizados após comprovação da sua segurança pela ANVISA. Em muitos casos, esses ingredientes atendem ao conceito de novos alimentos ou ingredientes, conforme abordado na seção 2, porém sua regularização deve obedecer a procedimentos administrativos distintos, conforme esclarecido na seção 8. Enquadram-se nessa situação, por exemplo, o xarope de agave utilizado como um produto para adoçar, a semente de chia como um produto de vegetal e óleos de primula e de linhaça<sup>10,11,12</sup>, desde que não sejam apresentados em formas farmacêuticas.

Outros regulamentos técnicos exigem que ingredientes não previstos tenham a segurança comprovada previamente a sua utilização, tais como as espécies vegetais empregadas no preparo chás e as especiarias<sup>13,14</sup>. Situação semelhante ocorre com os compostos de nutrientes não previstos para uso em alimentos infantis que necessitam de comprovação da segurança de uso, tendo em vista a vulnerabilidade do público a que se destinam<sup>15</sup>.

Além disso, alguns regulamentos técnicos de categorias de alimentos que possuem requisitos de composição específicos preveem a possibilidade de alteração desses parâmetros, mediante comprovação prévia da segurança. Essa situação ocorre principalmente em alimentos para fins especiais, como os alimentos para atletas e as fórmulas infantis<sup>16,17</sup>.

A Tabela 2 lista os regulamentos técnicos que possuem exigências relacionadas à comprovação da segurança de uso.

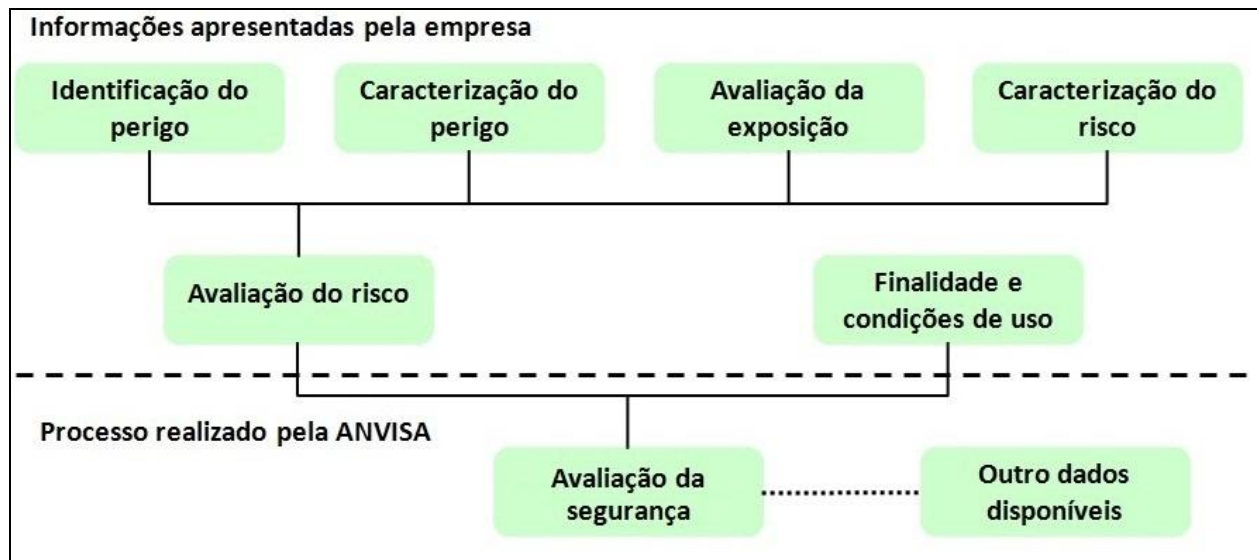
**Tabela 2.** Regulamentos técnicos específicos que possuem exigências quanto à avaliação de segurança de uso.

| <b>Regulamentos Técnicos</b> | <b>Assunto</b>  | <b>Exigência</b>  |
|------------------------------|---|---|
| Resolução n. 449/1999        | Alimentos para nutrição enteral   | A empresa responsável pelo produto que apresentar limites diferentes dos estipulados, ou outros ingredientes não previstos, neste Regulamento Técnico, deve apresentar documentação científica que comprove a sua segurança e ausência de risco à saúde, que será avaliada pelo órgão competente do Ministério da Saúde.        |
| Resolução RDC n. 263/2005    | Produtos de cereais, amidos, farinhas e farelos                         |   |
| Resolução RDC n. 264/2005    | Chocolate e produtos de cacau   |   |
| Resolução RDC n. 265/2005    | Balas, bombons e gomas de mascar  |   |
| Resolução RDC n. 266/2005    | Gelados comestíveis e preparados para gelados comestíveis               |   |
| Resolução RDC n. 268/2005    | Produtos protéicos de origem vegetal                                    |   |
| Resolução RDC n. 270/2005    | Óleos vegetais, gorduras vegetais e creme vegetal                       | A utilização de espécie vegetal, de parte de (espécie) vegetal, de ingrediente ou de produto (ex. cogumelo, proteína vegetal, óleo ou gordura e veículo), que não são usados tradicionalmente como alimento pode ser autorizada desde que seja comprovada a segurança de uso, em atendimento ao Regulamento Técnico específico. |
| Resolução RDC n. 271/2005    | Açúcares e produtos para adoçar   |   |
| Resolução RDC n. 272/2005    | Produtos de vegetais, de frutas e cogumelos comestíveis                 |   |
| Resolução RDC n. 273/2005    | Misturas para o preparo de alimentos e alimentos prontos para o consumo |   |
| Resolução RDC n. 276/2005    | Especiarias, temperos e molhos  |   |
| Resolução RDC n. 277/2005    | Café, cevada, chá, erva-mate e produtos solúveis                        |   |

|                           |   |  |
|---------------------------|---|--|
| Resolução RDC n. 267/2005 | Espécies vegetais para o preparo de chás  | A utilização de espécie vegetal e parte de espécie vegetal diferente da constante da Tabela 1 deste Regulamento, pode ser autorizada, desde que seja comprovada a segurança de uso do produto, em atendimento ao Regulamento Técnico específico.   |
| Resolução RDC n. 18/2010  | Alimentos para atletas  | Outras substâncias podem ser autorizadas, pela ANVISA, desde que a segurança de uso e sua eficácia para atendimento das necessidades nutricionais específicas e de desempenho no exercício sejam cientificamente comprovadas, conforme Regulamentos Técnicos específicos.  |
| Resolução RDC n. 42/2011  | Compostos de nutrientes para alimentos destinados a lactentes e a crianças de primeira infância | Os compostos de nutrientes não previstos devem: ser comprovadamente seguros e adequados para o uso a que se destinam; ser biologicamente disponíveis; atender aos requisitos das especificações de identidade e pureza recomendadas pelo <i>Codex Alimentarius</i> ou, na falta de tais especificações, outras especificações reconhecidas internacionalmente; e ter estabilidade demonstrada nos alimentos em que forem utilizados. |
| Resolução RDC n. 43/2011  | Fórmulas infantis para lactentes  | A adição de ingredientes não previstos ou de ingredientes previstos, porém em quantidades diferentes do estabelecido, deve ser avaliada pela ANVISA quanto à segurança e a sua adequação para o crescimento e o desenvolvimento dos lactentes e/ou das crianças de primeira infância, conforme o caso.   |
| Resolução RDC n. 44/2011  | Fórmulas infantis de seguimento para lactentes e crianças de primeira infância                  |  |
| Resolução RDC n. 45/2011  | Fórmulas infantis destinadas a necessidades dietoterápicas específicas                          |  |

## 6. Comprovação da segurança de alimentos e ingredientes

Segundo a legislação brasileira<sup>18</sup>, a comprovação da segurança de alimentos e de ingredientes é realizada a partir da avaliação das informações encaminhadas pela empresa a respeito da finalidade e das condições de uso do alimento ou ingrediente e sua respectiva avaliação do risco (Figura 1).



**Figura 1.** Comprovação da segurança de alimentos e ingredientes.

A avaliação do risco, que deve seguir critérios científicos, é um processo estruturado e sistemático, composto por quatro fases: identificação do perigo, caracterização do perigo, avaliação da exposição e caracterização do risco<sup>19</sup>.

As informações relevantes para a avaliação do risco do alimento ou ingrediente e sua finalidade e condições de uso devem ser fornecidas pela empresa interessada e organizadas no formato de um RTC, o qual será analisado pela ANVISA em conjunto com outros dados técnicos e científicos disponíveis, quando pertinente.

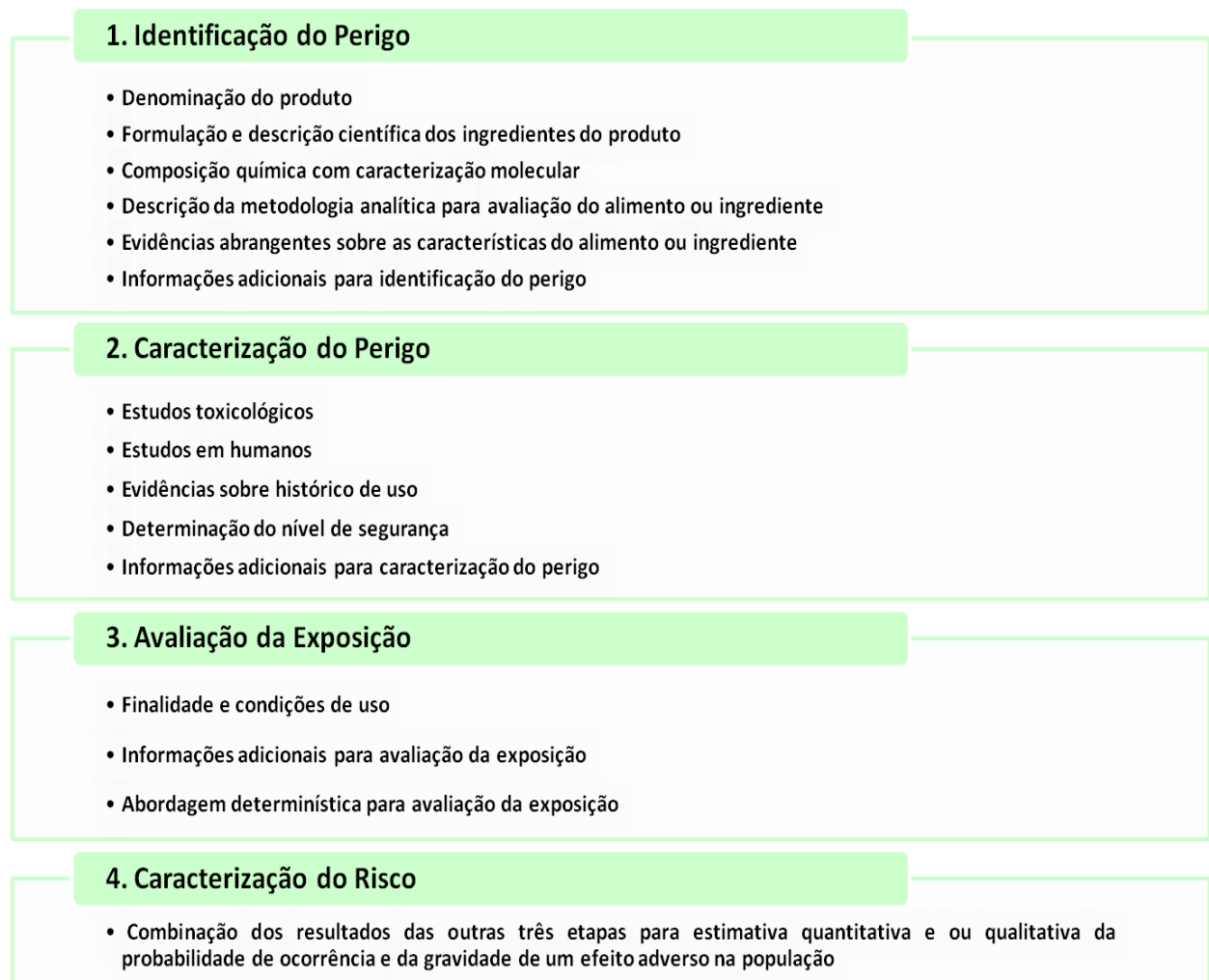
Ressalta-se que a utilização de um ingrediente, que teve sua segurança de uso aprovada, está vinculada à finalidade e às condições de uso avaliadas. Adicionalmente, devem ser observados os requisitos estabelecidos nos regulamentos técnicos específicos dos produtos que terão a adição desse ingrediente. Portanto, mesmo que a avaliação realizada tenha concluído que o ingrediente é seguro para adição em determinado alimento, tal adição somente poderá ser realizada caso o regulamento técnico do produto não a proíba.

## 7. Relatório técnico-científico

---

O RTC deve ser elaborado com redação objetiva e clara, não devendo possuir conteúdo alheio ao processo de comprovação de segurança de uso. As informações devem estar respaldadas em dados técnicos e científicos, de qualidade reconhecida. As referências técnico-científicas citadas no relatório devem ser apresentadas em sua íntegra e estar devidamente organizadas, de forma a facilitar sua localização, seja com base na ordem de citação ou no tipo de estudo. Os documentos em inglês ou espanhol não necessitam de tradução. Aqueles em outros idiomas devem estar acompanhados de tradução juramentada.

Sugere-se que o relatório, incluindo suas referências, também seja apresentado em formato digital e siga a estrutura apresentada na Figura 2.



**Figura 2.** Informações do RTC segundo sua relação com as etapas da avaliação do risco.



Deve ser observado que essa estrutura contempla as informações, legalmente exigidas para o processo de comprovação de segurança de novos alimentos e ou ingredientes, relacionando-as, empiricamente, com as etapas do processo de avaliação de risco em que essas informações podem ser consideradas mais relevantes.

Trata-se, portanto, de uma proposta elaborada com a finalidade de organizar e facilitar a apresentação das informações do processo, não tendo como objetivo esgotar a complexidade do processo de avaliação de risco<sup>vi</sup>. Dessa forma, é possível que algumas informações, que foram alocadas em determinada etapa, também sejam necessárias ou estejam intrinsecamente relacionadas com as outras etapas da avaliação de risco.

### **7.1. Identificação do perigo**

A primeira etapa da avaliação do risco consiste na identificação dos perigos presentes em determinado produto. A Resolução RDC n. 17/1999, com base na definição adotada pelo *Codex Alimentarius*<sup>20</sup>, define perigo como o agente biológico, químico ou físico, ou propriedade de um alimento, capaz de provocar um efeito nocivo à saúde.

Para identificar, adequadamente, os perigos existentes em determinado produto é fundamental considerar, além de sua finalidade e condições de uso, suas características de identidade, natureza, origem, composição química e forma de produção. Os dados de estudos científicos sobre o produto também possuem grande utilidade.

As empresas devem observar que, em virtude da ampla variedade de produtos que estão sujeitos à comprovação da segurança de uso, o alimento ou ingrediente, objeto de avaliação, pode conter vários perigos, tais como: contaminantes, micro-organismos, constituintes naturais e substâncias formadas ou adicionadas durante a produção. Em algumas situações, o próprio ingrediente será considerado um perigo, como nos casos das substâncias isoladas ou concentradas. As informações a seguir fornecem dados para subsidiar a identificação dos perigos.

---

<sup>vi</sup> Informações sobre os princípios e métodos de avaliação de risco de substâncias químicas em alimentos podem ser consultadas no documento *Principles and Methods for the Risk Assessment of Chemicals in Food - Environmental Health Criteria 240* (EHC 240; *Food and Agriculture Organization of the United Nations and the World Health Organization*, 2009).

### 7.1.1. Denominação do produto

A denominação deve ser específica e indicar a verdadeira natureza do alimento ou do ingrediente. Quando apropriado, a denominação deve ser aquela estabelecida em regulamento técnico específico. Quando não houver um regulamento, recomenda-se que a denominação forneça informações que permitam identificar adequadamente o produto, como o nome comum do alimento, da substância ou da classe das substâncias, seu estado físico, sua fonte de obtenção e ou o processo utilizado na sua produção.

Adicionalmente, devem ser apresentados os nomes comerciais ou as marcas utilizadas para o produto, tanto no Brasil como em outros países, bem como outras informações que sejam pertinentes e que estejam relacionadas à denominação do produto.

No caso de micro-organismos, a denominação deve contemplar claramente a espécie e, quando aplicável, a subespécie, variedade ou cepa, de acordo com sua classificação taxonômica.

### 7.1.2. Formulação e descrição científica dos ingredientes do produto

Os dados de formulação do produto devem conter a denominação e a quantidade de todos os ingredientes, incluindo os aditivos alimentares, os coadjuvantes de tecnologia e as funções tecnológicas, quando pertinente. Os ingredientes compostos<sup>vii</sup> também devem ter sua composição detalhada.

Cabe destacar que muitas empresas desenvolvem diferentes formulações a partir de um novo ingrediente com o intuito de permitir sua aplicabilidade em alimentos com diferentes características. Nesses casos, as empresas devem apresentar os dados de formulação de cada um desses ingredientes desenvolvidos.

Ressalta-se que os dados de formulação não são aplicáveis a todos os alimentos e ingredientes como, por exemplo, os alimentos *in natura*, aqueles compostos por um único ingrediente e os ingredientes simples.

Quando o produto contiver ingredientes de animais, plantas, algas, bactérias, fungos ou outros micro-organismos, sua descrição científica deve ser apresentada, informando

---

<sup>vii</sup> Ingredientes formulados com dois ou mais ingredientes.

claramente a espécie e, quando aplicável, a subespécie, variedade ou cepa, de acordo com sua classificação taxonômica e indicação da referência utilizada.

### 7.1.3. Composição química com caracterização molecular

Os dados sobre composição e caracterização química do produto são essenciais na avaliação do risco, pois permitem: (a) identificar os perigos presentes no produto; (b) verificar se a identidade do produto, em avaliação, é compatível com a dos produtos testados nos estudos científicos encaminhados; e (c) garantir que o produto possui a qualidade necessária para ser utilizado de forma segura.

Além disso, a composição química do produto permite que a ANVISA estabeleça parâmetros para as ações de vigilância sanitária pós-mercado e para avaliações pré-mercado da segurança de produtos similares.

Desta forma, as empresas devem apresentar informações sobre o grau de pureza, teores de umidade, cinzas, fatores antinutricionais, contaminantes químicos<sup>viii</sup>, padrão microbiológico, estrutura química, classificação, características físico-químicas, marcadores, valor nutricional<sup>ix</sup>, prospecção fitoquímica<sup>x</sup>, relação matéria-prima:ingrediente<sup>xi</sup>, caracterização e quantificação de impurezas ou subprodutos pertinentes para o alimento ou ingrediente objeto da comprovação, bem como outras informações que se fizerem necessárias.

Vale lembrar que as informações citadas acima não constituem uma lista padrão, tendo em vista que, de acordo com as características do produto, algumas podem ser irrelevantes ou dados adicionais podem ser necessários.

Por exemplo, no caso de substâncias químicas simples, em função das dificuldades de eliminação das impurezas advindas de sua produção, as análises realizadas comumente são direcionadas para a quantificação do componente principal e das impurezas presentes. Já para

---

<sup>viii</sup> Substâncias não adicionadas intencionalmente ao alimento, mas presentes em função de suas etapas de produção, embalagem, transporte e armazenamento ou como resultado de contaminações ambientais. Incluem as micotoxinas, os contaminantes inorgânicos, os resíduos de solventes, entre outros.

<sup>ix</sup> Valor energético, quantidade de carboidratos, proteínas, gorduras, fibras alimentares e micronutrientes e dados sobre perfil de carboidratos, ácidos graxos específicos, aminoácidos e outros nutrientes, conforme o caso.

<sup>x</sup> Testes qualitativos ou semiquantitativos que detectam a presença de grupos funcionais característicos em determinado produto.

<sup>xi</sup> Quantidade de matéria-prima utilizada para obtenção de quantidade específica do ingrediente.

os produtos obtidos de fontes naturais, em virtude de sua variabilidade biológica e grande número de constituintes químicos, geralmente, são necessárias análises mais abrangentes<sup>21</sup>.

Os dados de composição e caracterização química do produto devem estar baseados nos resultados de laudos laboratoriais datados, com a identificação da amostra, da metodologia utilizada e do responsável pelo relatório/certificado de análise.

As especificações adotadas pelo fabricante para o produto para fins de controle de qualidade auxiliam na sua caracterização química. No entanto, deve ser observado que as especificações podem não ser suficientes para caracterizar completamente a composição química do produto e que informações adicionais podem ser necessárias.

As evidências científicas e outros dados abrangentes sobre o produto também auxiliam a identificar os constituintes de relevância toxicológica presentes que necessitam ser analisados, conforme explicado em maiores detalhes na seção 7.1.5.

As informações sobre composição química, com caracterização molecular, não precisam ser apresentados para todos os ingredientes contidos na formulação do produto, mas somente para aqueles que requeiram comprovação da segurança.

#### 7.1.4. Descrição da metodologia analítica para avaliação do alimento ou ingrediente

Métodos analíticos apropriados são necessários para a correta definição da natureza dos produtos em avaliação, permitindo a determinação da identidade e da quantidade das substâncias presentes que possam representar perigos.

Sempre que possível, deve-se optar pela descrição de metodologias oficiais adotadas por organizações internacionais reconhecidas, como a *AOAC International*. No entanto, metodologias analíticas desenvolvidas pelo fabricante do produto e aquelas devidamente descritas em estudos científicos também são aceitas, desde que adequadamente validadas. Os limites de detecção e de quantificação do método empregado devem estar claramente identificados e descritos.

Nos casos em que o ingrediente for utilizado em diferentes tipos de alimentos, as metodologias apresentadas devem permitir a identificação e quantificação apropriada deste ingrediente e seus respectivos perigos, em cada uma das matrizes alimentares.

#### 7.1.5. Evidências abrangentes sobre as características do alimento ou ingrediente

As evidências abrangentes sobre as características do alimento ou ingrediente fornecem elementos importantes para todo o processo de avaliação do risco. Essas evidências podem auxiliar, por exemplo, na identificação dos parâmetros que devem ser analisados como parte dos dados de composição e caracterização química descritos na seção 7.1.3.

Entre tais evidências podemos citar os estudos de análise da composição nutricional, de prospecção fitoquímica, de contaminantes e de fatores antinutricionais do alimento ou ingrediente ou mesmo estudos de revisão, que tratem desses aspectos e de outras características gerais do produto.

Dados obtidos em sistemas de notificação de efeitos adversos, alertas publicados por instituições reconhecidas e estudos de pós-comercialização de produtos também fornecem evidências que permitem identificar possíveis efeitos adversos relacionados ao uso do produto e, conseqüentemente, da presença de perigos que precisam ser analisados.

Adicionalmente, as especificações de identidade, qualidade e pureza estabelecidas para determinado produto em publicações internacionais relevantes, como *Codex Alimentarius*, *Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives* (JECFA), *Food Chemical Codex* (FCC) e em legislações de outros países, além daquelas disponíveis na Farmacopeia Brasileira e em outras farmacopeias reconhecidas<sup>22</sup> auxiliam, também, na caracterização dos produtos e na demonstração de sua qualidade. Ressalta-se que a inscrição de um ingrediente nestas referências não demonstra sua segurança de uso como alimento, uma vez que tais publicações não tem esta finalidade.

#### 7.1.6. Informações adicionais para identificação do perigo

Além das informações anteriormente contempladas, verifica-se a necessidade de dados sobre a origem, obtenção e fabricação do produto, a fim de caracterizar, adequadamente, o alimento ou ingrediente objeto de avaliação e permitir a identificação dos perigos presentes. Esses dados devem incluir a identificação do fabricante do alimento ou ingrediente e a descrição completa de todas as etapas do processo de produção, detalhando os respectivos parâmetros.

Outra informação relevante é aquela relacionada à estabilidade do produto nas condições propostas de armazenamento, comercialização e consumo. Portanto, quando apropriado, as empresas devem apresentar testes de estabilidade, que demonstrem que o produto não sofreu alterações significativas que possam comprometer sua segurança, finalidade ou qualidade. Ademais, potenciais interações entre os componentes presentes no alimento, durante o seu processamento ou armazenamento, podem ser essenciais em alguns casos.

Informações devidamente documentadas da avaliação da segurança do produto por autoridades e organismos internacionalmente reconhecidos podem fornecer subsídios adicionais para a identificação dos perigos de determinado produto. No entanto, deve ser observado que tais dados servem para orientar e complementar as informações necessárias para a análise, não podendo substituí-las.

## **7.2. Caracterização do perigo**

A caracterização do perigo é a fase na qual deve ser determinado o perfil, a natureza e a extensão dos efeitos adversos à saúde associados ao produto. Em muitos casos, essa caracterização demanda o estabelecimento de uma relação dose-resposta, que é utilizada para a definição de um valor de segurança para a ingestão do produto.

Os dados utilizados para a caracterização do perigo podem ser provenientes de diferentes tipos de estudos científicos e devem possibilitar a identificação de uma relação de causa e efeito entre a ingestão do produto e determinada resposta adversa.

Deve-se considerar que os tipos de estudos necessários para a caracterização do perigo variam em função das diferentes características relacionadas ao alimento ou ingrediente sujeito à avaliação de segurança. Fatores como a natureza do produto, sua fonte de obtenção, forma de produção e processamento, composição, interações com outros componentes do alimento, relação entre sua estrutura e atividade, metabolismo, condições de uso propostas, estimativa de consumo e população exposta auxiliam no desenho e seleção dos estudos necessários para a caracterização do perigo<sup>23</sup>.

Cabe observar, ainda, que o modelo de hierarquia das evidências científicas, amplamente utilizado para avaliação da eficácia de determinado tratamento (ex. comprovação

do efeito funcional de determinada substância) e que enfatiza a maior qualidade dos estudos clínicos randomizados controlados em relação a outros tipos de estudos, possui limitado valor para a caracterização do perigo<sup>24,25,26,27</sup>.

Isso significa que a seleção das evidências científicas, para caracterização do perigo de determinado produto, não deve ser realizada somente com base na categorização de seus desenhos metodológicos, devendo considerar as vantagens e limitações dos diferentes modelos disponíveis. De fato, a avaliação do risco da maioria das substâncias químicas adicionadas a alimentos é inteiramente dependente de estudos em animais e *in vitro*<sup>28</sup>.

### 7.2.1. Estudos toxicológicos

Os estudos toxicológicos são especialmente relevantes para auxiliar na comprovação da segurança de alimentos e ingredientes, pois contribuem para:

- ✓ Identificação de efeitos adversos potenciais;
- ✓ Definição das condições de exposição necessárias para produzir tais efeitos;
- ✓ Avaliação da relação dose-resposta para os efeitos adversos, incluindo a definição das doses que não produzem tais efeitos; e
- ✓ Interpretação dos dados experimentais para fins de avaliação de risco, tais como as informações sobre o modo de ação e sua relevância para humanos e dados sobre metabolismo e toxicocinética, com a extrapolação dos resultados de animais para os humanos.

No entanto, nem todos os produtos podem ou necessitam ser testados toxicologicamente. Por exemplo, o uso de estudos toxicológicos para avaliar alimentos inteiros tem aplicabilidade limitada, em virtude da quantidade passível de ser administrada aos animais experimentais, sem perturbar seu equilíbrio nutricional.

Portanto, a necessidade e a extensão dos ensaios toxicológicos para a comprovação da segurança de uso de um produto devem ser determinadas caso a caso. De maneira geral, os estudos toxicológicos são necessários para a caracterização do perigo de substâncias químicas ou quando a informação disponível, a partir de outras evidências, é insuficiente para garantir a segurança de uso do produto.

A avaliação toxicológica a ser apresentada deve contemplar dados de ensaios *in vitro* e *in vivo* de genotoxicidade e de estudos de toxicidade subcrônica. Estudos toxicológicos adicionais podem ser necessários em função dos resultados dos estudos iniciais e de outras informações específicas. Se houver indicio de possíveis efeitos a longo prazo, devem ser apresentados estudos complementares abrangendo os parâmetros toxicológicos usuais sobre toxicidade crônica, carcinogenicidade, toxicidade sobre a reprodução e desenvolvimento e, eventualmente, neurotoxicidade, imunotoxicidade e alergenicidade. Para substâncias isoladas ou concentradas cujo metabolismo não é conhecido são necessários dados farmacocinéticos obtidos a partir de estudos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME). A Tabela 3 traz um resumo dos principais tipos de estudos toxicológicos e suas características.

Os estudos toxicológicos devem ser realizados de acordo com diretrizes publicadas em referências internacionais existentes, como as da Organização para a Cooperação Econômica e o Desenvolvimento (OECD), que possui protocolos adequados para a maioria dos desfechos. A adaptação ou elaboração de protocolos, em função de circunstâncias de exposição ou tipos específicos de toxicidade, devem ser devidamente justificadas.

A avaliação dos estudos de toxicidade deve contemplar a análise da validade dos resultados obtidos, em função das características do protocolo do estudo, como a espécie animal utilizada, as doses testadas e sua forma de administração, o número de animais e de grupos utilizados, a seleção adequada de controles, a identificação e caracterização adequada da substância testada, o atendimento às exigências de normas de qualidade, os métodos de análise estatística e a forma de apresentação e interpretação dos resultados<sup>29,30</sup>.

Preferencialmente, os estudos devem ser conduzidos em uma espécie roedora e uma espécie não roedora, em ambos os sexos, pois tal abordagem aumenta a possibilidade de identificação de efeitos adversos relevantes para humanos<sup>31</sup>. As espécies selecionadas devem ser adequadas, considerando os mecanismos biológicos envolvidos e os desfechos analisados, de forma a permitir a transposição dos resultados para os seres humanos.

A seguir são apresentados alguns detalhes adicionais sobre os estudos que devem compor a avaliação toxicológica do produto. Informações adicionais sobre esses estudos, bem como sobre outros estudos necessários, em virtude dos resultados iniciais obtidos, podem ser consultados nas referências mencionadas nesta seção.



**Tabela 3.** Principais tipos de estudos toxicológicos e suas características.

| Tipo de Estudo                     | Principais características  |
|------------------------------------|---|
| ADME                               | Avaliam as características toxicocinéticas da substância testada, fornecem informações preliminares sobre mecanismos de toxicidade e contribuem para o desenho e a avaliação de estudos toxicológicos.  |
| Genotoxicidade                     | Contemplam uma diversidade de ensaios <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> destinados a avaliar o potencial carcinogênico genotóxico da substância testada. Fornecem dados que auxiliam na identificação da necessidade de estudos de carcinogenicidade.  |
| Toxicidade Aguda                   | Avaliam os efeitos adversos provocados por uma exposição de curto prazo a substância testada, fornecendo informações preliminares sobre o grau de toxicidade da substância e seus efeitos tóxicos específicos. Permitem determinar a dose máxima tolerada ou dose letal e contribuem para o desenho de estudos de toxicidade subcrônica.  |
| Toxicidade Subcrônica              | Permitem identificar órgãos-alvo de toxicidade e o modo como são afetados, sendo utilizados para determinar o NOAEL <sup>†</sup> para alguns desfechos toxicológicos. Auxiliam no desenho de estudos de toxicidade crônica.   |
| Toxicidade Crônica                 | Caracterizam a toxicidade de uma substância após a exposição prolongada e repetida, sendo utilizados para o estabelecimento do NOAEL. Devem ser conduzidos, por um período de um ano, em roedores.  |
| Carcinogenicidade                  | Avaliam o efeito carcinogênico da substância testada. Os protocolos envolvem, no mínimo, ensaios de dois anos, em ratos, e de 18 meses, em camundongos. Esses estudos podem ser combinados com estudos de toxicidade crônica.   |
| Toxicidade sobre a Reprodução      | Avaliam os possíveis efeitos de uma substância no sistema reprodutivo de machos e fêmeas, na maturação pós-natal e na capacidade reprodutiva da prole. Envolvem estudos de multigerações, que fornecem informações sobre os seguintes desfechos: gametogênese, ciclo estral, comportamento de acasalamento, concepção, manutenção e duração da gestação, parto, tamanho da ninhada, morbidade neonatal, mortalidade, lactação, desmame, desenvolvimento da prole e órgãos-alvo na prole.            |
| Toxicidade sobre o Desenvolvimento | Investigam os efeitos da exposição a uma substância do período de implantação através do período de organogênese. Protocolos mais recentes incluem o período fetal. Esses testes são realizados em duas espécies (uma roedora e outra não roedora) e devem avaliar os seguintes parâmetros: morte e reabsorção do embrião ou do feto, efeitos teratogênicos (malformações), retardo no crescimento ou atrasos específicos sobre o desenvolvimento e diminuição de capacidades funcionais pós-natal. |
| Estudos Específicos                | Avaliam efeitos toxicológicos em situações específicas e incluem estudos de neurotoxicidade, imunotoxicidade e alergenicidade. Sua necessidade deve ser determinada, caso a caso.   |

<sup>†</sup> NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*): é a maior concentração da substância que não causa uma alteração considerada adversa. Corresponde à dose experimental mais alta na qual não há, estatística e biologicamente, aumento significativo na frequência ou severidade de efeitos adversos à saúde na população exposta, comparando-se com uma população apropriada não exposta.

- Estudos de genotoxicidade

A avaliação da genotoxicidade de alimentos e bebidas deve ser baseada em dados validados, obtidos a partir de uma bateria de testes de genotoxicidade *in vitro* e *in vivo*<sup>32</sup>.

De maneira geral, utilizam-se dois ensaios *in vitro*: o ensaio de mutação reversa em bactéria e o ensaio do micronúcleo *in vitro*. Essa combinação preenche os requisitos básicos para cobrir os três parâmetros genéticos, com o número mínimo de ensaios. O ensaio de mutação reversa em bactérias abrange mutações gênicas e o ensaio do micronúcleo *in vitro* abrange as aberrações cromossômicas estruturais e numéricas.

Resultados claramente negativos na bateria de testes *in vitro*, geralmente são considerados suficientes para concluir que uma substância não apresenta potencial genotóxico e não precisa ser submetida à etapa seguinte da bateria de ensaios de genotoxicidade<sup>33</sup>, exceto quando existem motivos de preocupação especial como, por exemplo, em virtude dos aspectos estruturais e da elevada exposição humana.

No caso de resultados inconclusivos, contraditórios ou ambíguos nos ensaios *in vitro*, é adequado realizar novos ensaios *in vitro* ou repetir o teste utilizando diferentes condições.

Um ou mais resultados positivos nos testes *in vitro* requerem ensaios de genotoxicidade *in vivo* para avaliar se o potencial genotóxico observado *in vitro* também ocorre *in vivo*. A seleção desses ensaios é feita, caso a caso, com uma abordagem sequencial, tendo em conta os resultados dos ensaios *in vitro* e informações sobre a toxicocinética e toxicodinâmica da substância.

O ensaio do micronúcleo *in vivo* também é útil, uma vez que cobre os parâmetros para aberrações cromossômicas estruturais e numéricas. Pode haver circunstâncias em que um ensaio *in vivo* de aberração cromossômica, em medula óssea de mamíferos seja um teste de seguimento alternativo.

A partir do resultado positivo no teste de mutagenicidade *in vivo*, presume-se que o produto é um carcinógeno genotóxico, desde que não exista evidência contrária obtida em estudos a longo prazo específicos de carcinogenicidade, e não pode ser utilizado como alimento.

#### - Estudos de toxicidade subcrônica

O estudo de toxicidade subcrônica, com duração aproximada de 10% do tempo de vida do animal (ex. 90 dias em ratos), é o requerimento mínimo, necessário, para demonstrar a segurança do consumo do alimento a longo prazo<sup>34</sup>.

Os protocolos para estudos de toxicidade subcrônica definem uma variedade de desfechos e indicadores de toxicidade, com uma investigação exaustiva de todos os parâmetros toxicológicos relevantes, incluindo sinais clínicos, mortalidade, peso corpóreo e dos órgãos, consumo de alimento, bioquímica clínica, hematologia, urinálise, exames anatomopatológicos e histopatológicos. Essa investigação pode ser complementada com biomarcadores validados para efeitos específicos.

#### 7.2.2. Estudos em humanos

Os principais tipos de estudos em humanos que podem ser úteis para a identificação e caracterização do perigo de alimentos e ingredientes são apresentados na Tabela 4. O delineamento dos estudos em humanos deve considerar: (a) a definição das doses; (b) a duração da administração; (c) o número de indivíduos; (d) o sexo dos indivíduos; e (e) a representatividade da população potencialmente exposta (ex. idade, genética, condição fisiológica, alimentação, estilo de vida).

Os desfechos podem incluir análise de segurança ou tolerância, características nutricionais e funcionais, metabolismo e toxicocinética da substância, mecanismo ou modo de ação, possivelmente utilizando biomarcadores para efeitos identificados em estudos com animais. Os relatórios dos ensaios clínicos devem descrever, claramente, os objetivos do estudo, os protocolos e a apresentação dos resultados.

Deve ser observado, no entanto, que os estudos clínicos randomizados controlados são conduzidos para avaliar a eficácia de determinada intervenção e, mesmo que incluam desfechos relacionados à segurança, o tamanho da amostra é calculada com base nas estimativas de impacto da eficácia do tratamento sobre os desfechos. Como os efeitos adversos, geralmente, ocorrem com frequência menor, tais estudos têm limitada força para detectá-los. Além disso, determinada intervenção pode resultar em um efeito adverso não previsto e que, conseqüentemente, não é avaliado.

**Tabela 4.** Tipos de estudos em humanos úteis para avaliação do risco de alimentos e ingredientes.

| <b>Tipo de Estudo</b> | <b>Principais características</b>                                | <b>Razões para consideração</b>   |
|-----------------------|--|---|
| <b>Curto prazo</b>    |  | Controle da exposição com administração de baixas doses não tóxicas<br>Monitoramento intensivo de desfechos, efeitos e segurança<br>Usualmente em voluntários saudáveis               |
| Fisiologia            | Efeitos funcionais no trato gastrointestinal e em outros órgãos  | Efeito do alimento ou ingrediente   |
| Farmacologia          | Interferência nas funções normais                                | Identificação de efeitos adversos   |
| Bioquímica            | Mecanismo de ação metabólica                                     | Identificação dos mecanismos dos efeitos adversos (ex. inibição enzimática)   |
| Toxicocinética        | ADME   | Identificação de diferenças entre espécies para auxiliar na extrapolação dos dados<br>Identificação de subgrupos populacionais vulneráveis<br>Validação de biomarcadores de exposição |
| Imunologia            | Efeitos sobre ou via sistema imune                               | Identificação de efeitos adversos (ex. alergias)  |
| Nutrição              | Efeitos nos níveis séricos de nutrientes ou de outros marcadores | Interferência nos processos nutricionais (ex. absorção de nutrientes)   |
| Toxicologia           | Baixa exposição de duração limitada<br>Biomarcadores             | Mecanismos de investigação utilizando biomarcadores de efeito reversíveis   |
| <b>Longo prazo</b>    |  | Na população geral ou em subgrupos específicos<br>Exposição via matriz alimentar e métodos convencionais de preparo   |
| Epidemiológico        | Relatos de caso, caso-controle, estudos de coorte etc.           | Identificação e caracterização de efeitos adversos  |
| Toxicológico          | Tolerabilidade   | Avaliação da tolerabilidade de uma substância aprovada  |

**Fonte:** OMS. Guidelines for the preparation of toxicological working papers for the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 2000.

Vale ressaltar, ainda, que embora os relatos de caso tenham diversas limitações, eles se constituem em importantes fontes de informação para alertar sobre potenciais efeitos adversos e danos relacionados ao consumo de determinado produto.

Os resultados dos estudos em humanos auxiliam na avaliação da relevância dos dados obtidos nos estudos em animais e na confirmação dos valores de segurança estabelecidos. Por exemplo, os estudos científicos avaliados para comprovação da segurança de uso do ácido linoleico conjugado (CLA) demonstraram que seus efeitos metabólicos variavam amplamente, em função da espécie utilizada. Desta forma, os dados obtidos nos estudos em animais não foram considerados apropriados para determinar o valor de segurança de ingestão do CLA.

Os estudos em humanos adquirem uma importância maior na comprovação da segurança de uso de alimentos ou ingredientes que são consumidos em quantidades elevadas como, por exemplo, frutas e hortaliças exóticas ou ingredientes utilizados em uma grande variedade de alimentos ou adicionados em grandes quantidades. Tais produtos, muitas vezes, não podem ser testados adequadamente em ensaios toxicológicos, pois a diferença entre a quantidade que pode ser administrada aos animais, sem causar um desequilíbrio nutricional da dieta, e a quantidade consumida por humanos é muito pequena, em termos de peso corporal.

Deve ser observado, ainda, que dependendo das condições propostas pelas empresas para o uso de determinado produto, podem ser necessários estudos com determinados subgrupos populacionais para caracterizar adequadamente o perigo, pois as diferenças fisiológicas entre os grupos etários e entre os sexos, bem como durante certos estágios da vida, como gestação e lactação, resultam em diferenças na relação de dose resposta, incluindo muitas vezes a manifestação de diferentes efeitos adversos à saúde.

Como exemplo dessas situações, podemos citar a comprovação da segurança de uso de ingredientes adicionados em fórmulas infantis, que devem ser baseados em estudos clínicos randomizados e controlados conduzidos com lactentes e ou crianças de primeira infância.

### 7.2.3. Evidências sobre histórico de uso

A segurança de muitos alimentos reflete o conhecimento adquirido pelo seu histórico de uso pela população. Assim, evidências que caracterizem o histórico de uso do produto, também podem contribuir para sua comprovação da segurança. Tais evidências são especialmente

relevantes para aqueles alimentos que possuem uma tradição de uso bem relatada em outros países e cuja finalidade e condições de uso, atualmente propostas, sejam compatíveis com aquelas historicamente descritas.

O histórico de uso pode ser demonstrado a partir da combinação de evidências científicas, registros históricos, informações comerciais oficiais de produção e vendas durante determinado período, dados de pesquisas sobre aquisição ou consumo alimentar e documentos publicados por autoridades internacionais, que atestem o consumo do alimento, por determinada população, durante duas ou mais gerações.

Para que possam ser utilizados de forma adequada, esses dados devem descrever os métodos tradicionais de processamento e de preparo comercial ou doméstico do alimento, sua composição, quantidade e frequência de consumo, bem como os efeitos adversos observados.

Ressalta-se que dados que descrevam o uso limitado do alimento, por períodos curtos ou que não sejam compatíveis com a forma de preparo e consumo sugerida pela empresa, não são adequados para a demonstração do seu histórico de uso. Por exemplo, frutas ou hortaliças exóticas que são consumidas ocasionalmente ou após determinado tipo de processamento ou preparo podem causar problemas quando consumidas em maiores quantidades ou com diferentes formas de processamento e preparo.

#### 7.2.4. Determinação do valor de segurança

O valor de segurança, para determinado perigo ou produto, expressa de forma quantitativa a faixa de ingestão que não oferece risco apreciável à saúde humana, à luz dos dados científicos apresentados.

Internacionalmente, diferentes metodologias e terminologias são utilizadas para estabelecer e denominar, respectivamente, o valor de segurança para cada tipo de produto ou substância, como aditivos alimentares, nutrientes, contaminantes inorgânicos, resíduos de medicamentos veterinários, entre outros.

Dentre essas metodologias, as de maior aplicabilidade para a determinação do valor de segurança de perigos na comprovação da segurança de uso de alimentos e ingredientes são

aquelas aplicadas para o estabelecimento da Ingestão Diária Aceitável (IDA)<sup>xii</sup> de aditivos alimentares e do *Upper Level* (UL)<sup>xiii</sup> de nutrientes e substâncias bioativas<sup>30,31</sup>.

Geralmente, no estabelecimento desses valores, o NOAEL determinado, a partir dos estudos toxicológicos ou dos estudos em humanos, é transformado em um valor de segurança após a consideração dos fatores de incerteza (UF) apropriados, sendo calculado a partir da fórmula abaixo:

$$\text{Valor de Segurança} = \frac{\text{NOAEL}}{\text{UF}}$$

A aplicação de UF tem como propósito fornecer uma margem adequada de segurança ao consumidor, em função das incertezas e variabilidades existentes. Historicamente, o UF de 100 é utilizado para converter o valor de NOAEL de um estudo toxicológico em animais em um valor de segurança para humanos. Esse valor representa o produto de dois fatores de 10 que contabilizam as diferenças entre as respostas médias dos animais de experimentação e aquelas dos humanos (interespecie) e a variabilidade na resposta entre humanos (intraespecie).

No entanto, os fatores de incerteza podem ser modificados em função do tipo de estudo científico utilizado, da qualidade do estudo, dos valores de referência gerados, do tipo e relevância da resposta toxicológica, das características da relação dose-resposta e das necessidades de extrapolação para subpopulações vulneráveis. Os valores de incerteza sugeridos pela empresa devem ser devidamente justificados.

De maneira geral, quando resultados de estudos toxicológicos em animais são utilizados para estabelecer um valor de segurança e existem dois ou mais desses estudos disponíveis, o valor é baseado na espécie animal mais sensível, a não ser que os dados metabólicos e farmacocinéticos estabeleçam que o teste, na outra espécie, é mais apropriado para humanos.

---

<sup>xii</sup> Quantidade estimada de aditivo alimentar, expressa em miligrama por quilo de peso corpóreo, que pode ser ingerida diariamente, durante toda a vida, sem oferecer risco apreciável à saúde, à luz dos conhecimentos científicos disponíveis na época da avaliação.

<sup>xiii</sup> Quantidade máxima de ingestão habitual de todas as fontes de um nutriente ou substância bioativa considerada improvável de resultar em efeitos adversos à saúde de humanos.

Deve ser observado que o valor de segurança estabelecido para determinado produto é válido apenas para produtos cujas características de identidade e qualidade não sejam diferentes daquelas do produto avaliado.

Ressalta-se que nem sempre é necessário definir um valor de segurança para os alimentos ou ingredientes que requeiram comprovação da segurança de uso. Em algumas situações, por exemplo, os dados apresentados na identificação e caracterização do perigo e as características relacionadas à finalidade e condições de uso do produto podem demonstrar que não existe preocupação quanto à sua segurança.

Em outros casos, pode ser adequado adotar uma metodologia diferente para definição do valor de segurança. Nessas situações, as empresas devem fundamentar, adequadamente, os motivos que levaram a adoção dessa metodologia e suas respectivas referências.

#### 7.2.5. Informações adicionais para caracterização do perigo

Os dados e as conclusões sobre a caracterização do perigo, devidamente publicados em estudos científicos ou por autoridades e organismos internacionalmente reconhecidos, podem auxiliar na identificação dos estudos mais relevantes para caracterização do perigo e no estabelecimento do valor de segurança.

### **7.3. Avaliação da exposição**

A avaliação da exposição<sup>xiv</sup> tem como objetivo estimar a ingestão provável do alimento ou ingrediente objeto de análise, com especial atenção às substâncias que possam representar perigo à saúde humana. Nesta etapa, dados de consumo alimentar são combinados com informações sobre a quantidade do próprio alimento, ingrediente ou substância de interesse, conforme o caso, de forma a permitir uma comparação com os valores de segurança, quando existentes, e, assim, possibilitar a caracterização do risco.

Diferentes abordagens podem ser empregadas para avaliação da exposição, sendo algumas bastante complexas e onerosas. Independente do método aplicado, a avaliação de

---

<sup>xiv</sup> Neste guia o termo 'avaliação da exposição', geralmente, empregado na literatura técnica-científica para não nutrientes, como aditivos alimentares, contaminantes e agrotóxicos é utilizado como sinônimo de 'avaliação da ingestão dietética' e 'avaliação do consumo', as quais são expressões utilizadas na literatura técnica-científica especificamente para nutrientes, substâncias relacionadas e alimentos ou ingredientes em geral.



exposição deve ser clara e reprodutível, contendo informações bem documentadas sobre o modelo, fonte de dados, hipóteses empregadas, limitações e incertezas existentes<sup>32</sup>.

A seguir são apresentados os dados que devem ser encaminhados para avaliação da exposição do produto, bem como uma abordagem simples para avaliação da exposição utilizando esses dados.

### 7.3.1. Finalidade e condições de uso

A finalidade e as condições de uso do produto antecipam as situações nas quais a empresa pretende utilizá-lo e são essenciais para estimar a exposição ao alimento, ingrediente ou substância de interesse. Assim, alterações na finalidade e ou nas condições de uso propostas para um produto cuja segurança foi comprovada demandam uma nova avaliação.

Por exemplo, a aprovação de uso do licopeno sintético, em produtos enquadrados como substâncias bioativas, não significa que esse ingrediente possa ser adicionado em alimentos convencionais sem que um novo processo de comprovação da segurança de uso, para essas condições, seja conduzido. Isso acontece porque a exposição alimentar a essa substância, quando consumida isoladamente, é diferente daquela proveniente da sua utilização em alimentos convencionais, que já compõem tradicionalmente a alimentação da população.

As informações sobre a finalidade de uso devem descrever o propósito de uso do alimento ou ingrediente, indicando sua função nutricional, fisiológica, metabólica ou sensorial. Cabe destacar que as informações apresentadas devem ser plausíveis e estarem devidamente respaldadas, tanto por dados técnicos quanto científicos, e serem coerentes com as indicações da rotulagem e do material publicitário do produto.

A descrição de finalidades imprecisas e incoerentes como, por exemplo, “contribuir para o maior consumo de vegetais em pó”, “oferecer um produto contendo...” ou “fornecer níveis aceitáveis de ...” não são consideradas adequadas.

A condição de uso deve fornecer informações de como o alimento ou ingrediente será utilizado, contemplando dados sobre os tipos de alimentos que terão adição do ingrediente, limites de adição, recomendações sobre armazenamento, manuseio, preparo e consumo, bem como o público alvo ao qual o produto se destina, entre outros.

### 7.3.2. Informações adicionais para avaliação da exposição

Avaliações de exposição, devidamente descritas em publicações de autoridades e organismos internacionalmente reconhecidos, podem auxiliar na escolha do modelo e da fonte de dados a serem utilizados. No entanto, é importante ressaltar que as avaliações de exposição realizadas em outros países não podem ser diretamente extrapoladas para a população brasileira, em função dos diferentes padrões alimentares e das diferenças nas finalidades e condições de uso propostas.

### 7.3.3. Abordagem determinística para avaliação da exposição

No caso da comprovação da segurança de uso de alimentos e ingredientes, recomenda-se que seja aplicado um método de triagem determinístico, utilizando as informações sobre a finalidade e condições de uso do produto, bem como dados adicionais que permitam estimar sua ingestão alimentar.

Tal método superestima a exposição alimentar da população, utilizando uma abordagem conservadora em termos de consumo do alimento e concentração do perigo, sendo aplicável a situações de avaliação pré-mercado, pois evita situações em que a exposição alimentar estimada indique, erroneamente, uma ausência de preocupação de segurança.

Para condução dessa avaliação três elementos devem ser considerados: (a) concentração do perigo nos alimentos; (b) padrões de consumo dos alimentos; e (c) peso médio da população de destino. A fórmula geral para avaliação da exposição é:

$$\text{Exposição alimentar} = \frac{\sum (\text{Concentração do perigo nos alimentos} \times \text{Consumo dos alimentos})}{\text{Peso médio da população de destino (kg)}}$$

Em relação à concentração do perigo nos alimentos, deve-se utilizar como referência os dados sobre finalidade e condições de uso. Também devem ser considerados, conforme o caso, a presença da substância ou ingrediente de interesse em outras fontes alimentares e o consumo do alimento oriundo dos padrões alimentares da população alvo. Além disso, é importante considerar o impacto que o processamento e o preparo do alimento possam ter sobre a concentração do perigo.

Em seguida, devem ser obtidos os dados de consumo dos alimentos que foram identificados na primeira etapa, utilizando preferencialmente dados publicados de consumo alimentar da população brasileira. Devem ser utilizados os dados de consumo médio do alimento pela população, considerando os indivíduos que realmente consomem os alimentos de interesse, e os dados específicos para determinados grupos populacionais, quando for o caso. Em alguns casos, pode ser importante considerar, também, os altos consumidores dos alimentos em questão identificados a partir da distribuição de percentis mais elevados de consumo disponíveis (percentis 90°, 95° ou 97,5°).

Quando tais dados não estiverem disponíveis ou sua qualidade for questionável podem ser utilizados dados de outros países ou de outras fontes descritas na seção 7.3.2, lembrando sempre da necessidade de documentação adequada, das razões para utilização de determinada fonte de dados e da importância de manter uma abordagem conservadora.

Em algumas situações, os dados de consumo do alimento podem ser substituídos pelas recomendações de consumo indicadas pelo fabricante como, por exemplo, no caso de produtos comercializados como suplementos, que geralmente possuem uma indicação da quantidade máxima de consumo, ou no caso de alguns alimentos com alegação de propriedade funcional, que podem requerer uma quantidade mínima de consumo para obtenção do efeito alegado. No entanto, nesse caso também é necessário considerar a ingestão oriunda de outros alimentos consumidos pela população.

Geralmente, o peso médio de 60 kg para adultos e 15 kg para crianças é utilizado como representativo da maioria das populações no mundo. Dependendo da finalidade e condições de uso do produto, pode ser necessário utilizar dados mais específicos para a população de destino. Nesse caso, os dados fornecidos por inquéritos nacionais podem ser de grande utilidade.

#### **7.4. Caracterização do risco**

Durante a caracterização do risco, são integrados os resultados das três fases anteriores, incluindo as incertezas, para gerar uma estimativa qualitativa e ou quantitativa da probabilidade da ocorrência e da gravidade de um efeito adverso. De maneira geral, o valor de segurança é comparado com a estimativa de exposição alimentar. Uma exposição alimentar inferior ao valor de segurança respalda a segurança de uso do produto.

Em algumas situações, pode ser necessário utilizar uma abordagem diferenciada para a caracterização do risco como, por exemplo, nos casos em que não seja possível estabelecer um valor de segurança para o produto, em função da ausência de dados adequados. Nesses casos, pode ser utilizada a margem de exposição entre as doses nas quais foram observados efeitos adversos, nos animais testados, e a estimativa de exposição alimentar<sup>33</sup>.

As informações, devidamente documentadas, da avaliação da segurança do produto por autoridades e organismos internacionalmente reconhecidos podem fornecer subsídio adicional para a caracterização do risco. Entretanto, a aprovação do produto em outro país não significa garantia de comprovação de segurança do produto no Brasil, em função de diferenças na legislação, nas opções de gerenciamento do risco e no processo de avaliação do risco (ex. finalidades e condições de uso, hábitos alimentares, interpretação das informações).

Cabe ressaltar que a revisão de decisões anteriores sobre a segurança de determinado produto pode ser necessária, em virtude de alterações nas características de processamento ou especificações, novos avanços no conhecimento científico e mudanças nos padrões de consumo ou na abordagem da Agência para comprovação da segurança.

## **8. Procedimentos administrativos para comprovação da segurança de uso de produtos**

A solicitação de comprovação de segurança deve ser realizada por meio de petição, sendo que o assunto depende da situação em que o pleito está inserido, conforme exemplificado na Tabela 5. A autorização para comercialização de produtos que requeiram comprovação da segurança é efetivamente concedida pela ANVISA após a publicidade do deferimento da petição que contempla a comprovação de segurança.

Os procedimentos administrativos relacionados ao cadastro da empresa no Portal da ANVISA, recolhimento da Taxa de Vigilância Sanitária e protocolo na Unidade de Gestão do Atendimento e Protocolo são os mesmos exigidos para outros peticionamentos e estão disponíveis na área destinada ao Setor Regulado no Portal da Agência.

Os procedimentos administrativos relacionados à regularização dos alimentos<sup>39,40</sup>, nacionais e importados, que possuem obrigatoriedade de registro<sup>41</sup>, segundo a Resolução RDC n. 27/2010 e suas atualizações, estão definidos nas Resoluções n. 22/2000 e n. 23/2000. Quando estes produtos demandarem comprovação de sua segurança, o RTC com a documentação para esta avaliação deve constar do processo de registro. Entretanto, deve ser observado que a comprovação da segurança de um ingrediente realizada por meio de uma petição de registro de alimento é exclusiva para o uso deste ingrediente no alimento em questão.

Assim, nos casos em que um ingrediente que requer comprovação da segurança for comercializado para diversos fabricantes de alimentos, a GGALI orienta que o fabricante ou fornecedor desse ingrediente solicite sua comprovação de segurança por meio da petição de avaliação de novos alimentos ou novos ingredientes (assunto 404). O fabricante de um novo ingrediente tem maior conhecimento sobre o seu produto e dispõe das informações que são necessárias para a comprovação da sua segurança. Além disso, em alguns casos, estas informações possuem sigilo comercial.

A petição de avaliação de novos alimentos ou novos ingredientes deve ser utilizada nos seguintes casos: (a) novos ingredientes para uso em diferentes categorias de alimentos; (b) ingredientes utilizados em alimentos isentos de registro e cujo uso, de acordo com regulamento técnico do alimento, demanda comprovação de segurança; e (c) novo ingredientes ou alimentos regulamentados pelo MAPA.

Lembramos que, sempre quando necessário, podem ser realizadas exigências técnicas para os processos em trâmite na ANVISA e que, de acordo com a resolução RDC n. 204/2005<sup>42</sup>, essas exigências são comunicadas, exclusivamente, por meio da caixa postal de mensagens eletrônicas, vinculada ao cadastro do agente regulado no sistema de peticionamento eletrônico. Assim, a leitura da exigência eletrônica depende do acesso do agente regulado a sua caixa postal, sendo fundamental a manutenção atualizada dos dados e autorizações para acesso a esse sistema.

As petições de registro e de avaliação de novos alimentos ou novos ingredientes estão sujeitas aos tramites legais definidos para recurso administrativo estabelecidos na Resolução RDC n. 25/2008<sup>43</sup>. Da mesma forma, estes documentos estão sujeitos ao disposto na Lei n. 12.527/2011<sup>44</sup>, que regulamenta o direito constitucional de acesso à informação.

Os resultados das avaliações das petições de registro e de avaliação de novos alimentos ou novos ingredientes são publicados no Diário Oficial da União e a empresa recebe o parecer técnico na sua caixa postal eletrônica. Nos casos em que a petição de avaliação de novos alimentos ou novos ingredientes estiver relacionada a alimentos de competência do MAPA, cópia do ofício sobre o resultado da avaliação será encaminhada a este Órgão. A ANVISA pode, também, disponibilizar no seu Portal informações sobre os produtos que passaram por avaliação da segurança de uso.

**Tabela 5.** Petições relacionadas com a comprovação da segurança de uso de alimentos e ingredientes em função de diferentes situações.

| <b>Situação</b>  | <b>Exemplos de Produtos</b>   | <b>Assuntos de Petições*</b>  |
|--|---|---|
| <b>Registro de novos alimentos</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Óleo de chia em cápsulas</li> <li>- Óleo de peixe em cápsulas</li> <li>- Concentrados de vegetais em cápsulas</li> <li>- Espirulina em pó</li> </ul> | <p>4034 - Registro de Novos Alimentos e Novos Ingredientes - NACIONAL</p> <p>4030 - Registro de Novos Alimentos e Novos Ingredientes - IMPORTADO</p> <p>4038 - Registro Único de Novos Alimentos e Novos Ingredientes - IMPORTADO</p> <p>4042 - Registro Único de Novos Alimentos e Novos Ingredientes - NACIONAL</p>   |
| <b>Registro de alimentos com alegações de propriedades funcional e ou de saúde</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Creme vegetal com fitoesteróis</li> <li>- Inulina em pó</li> </ul>   | <p>4045 - Registro de Alimentos com Alegações de Propriedade Funcional e/ou de Saúde - NACIONAL</p> <p>4047 - Registro Único de Alimentos com Alegações de Propriedade Funcional e/ou de Saúde - NACIONAL</p> <p>4046 - Registro de Alimentos com Alegações de Propriedade Funcional e/ou de Saúde - IMPORTADO</p> <p>4048 - Registro Único de Alimentos com Alegações de Propriedade Funcional e/ou de Saúde - IMPORTADO</p> |
| <b>Novos ingredientes para uso de diferentes categorias de alimentos</b>           | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Óleo de Schizochytrium sp. com DHA</li> <li>- Dextrina resistente</li> </ul>   | <p>404 - Avaliação de Novos Alimentos ou Novos Ingredientes</p>   |

|  |  |   |
|--|--|---|
| <p><b>Registro de substâncias bioativas ou probióticos com alegação de propriedade funcional e ou de saúde</b></p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Licopeno de tomate em cápsulas</li> <li>- Fitoesteróis em cápsulas</li> </ul> | <p>4031 - Registro de Substâncias Bioativas e Probióticos Isolados com Alegação de Propriedades Funcional e ou de Saúde - IMPORTADO</p> <p>4039 - Registro Único de Substâncias Bioativas e Probióticos Isolados com Alegação de Propriedades Funcional e ou de Saúde - IMPORTADO</p> <p>4035 - Registro de Substâncias Bioativas e Probióticos Isolados com Alegação de Propriedades Funcional e ou de Saúde - NACIONAL</p> <p>4043 - Registro Único de Substâncias Bioativas e Probióticos Isolados com Alegação de Propriedades Funcional e ou de Saúde - NACIONAL</p> |
|--|--|---|

|  |  |   |
|--|--|---|
| <p><b>Produtos sem histórico de uso coberto por regulamentos técnicos específicos</b></p>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Xarope de agave como produto para adoçar</li> <li>- Semente de chia como produto de vegetal</li> </ul>  | <p>404 - Avaliação de Novos Alimentos ou Novos Ingredientes</p> |
| <p><b>Novo ingrediente utilizado em produto cuja competência de regularização pré-mercado é do MAPA</b></p>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Probióticos em produtos lácteos</li> <li>- Fitoesteróis em suco de frutas</li> </ul>  | <p>404 - Avaliação de Novos Alimentos ou Novos Ingredientes</p> |
| <p><b>Novos ingredientes utilizados em alimentos isentos de registro e cujo uso, de acordo com regulamento técnico do alimento, demanda comprovação de segurança</b></p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Espécie vegetal para preparo de chás não prevista na Resolução RDC n. 267/2005</li> <li>- Especiaria não prevista na Resolução RDC n. 276/2005</li> <li>- Ingrediente de Alimentos para Atletas não previsto na Resolução RDC n. 18/2010</li> </ul> | <p>404 - Avaliação de Novos Alimentos ou Novos Ingredientes</p> |



|  |  |   |
|--|--|---|
| <b>Ingrediente utilizado em produto com obrigatoriedade de registro na ANVISA e cujo uso requer comprovação da segurança, de acordo com o regulamento técnico específico</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Composto fonte de nutriente não previsto na Resolução RDC n. 42/2011</li> <li>- Fórmulas infantis adicionadas de luteína</li> <li>- Alimentos para nutrição enteral com licopeno</li> </ul> | <p>404 - Avaliação de Novos Alimentos ou Novos Ingredientes</p> <p>4033 - Registro de Alimentos para Nutrição Enteral - NACIONAL</p> <p>4041 - Registro Único de Alimentos para Nutrição Enteral - NACIONAL</p> <p>4029 - Registro de Alimentos para Nutrição Enteral - IMPORTADO</p> <p>4037 - Registro Único de Alimentos para Nutrição Enteral - IMPORTADO</p> <p>4032 - Registro de Alimentos Infantis - NACIONAL</p> <p>4028 - Registro de Alimentos Infantis - IMPORTADO</p> <p>4036 - Registro Único de Alimentos Infantis - IMPORTADO</p> <p>4040 - Registro Único de Alimentos Infantis - NACIONAL</p> |
| <b>Novo alimento cuja competência de regularização pré-mercado é do MAPA</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Polpas de frutas exóticas sem histórico de uso no Brasil como alimentos</li> </ul>  | <p>404 - Avaliação de Novos Alimentos ou Novos Ingredientes</p>   |

\*A empresa deve verificar a petição específica para seus produtos em relação à categoria do alimento (ex. enteral, alimentos infantis), à procedência (nacional ou importado) e ao tipo de registro (comum ou registro único de produtos).

## 9. Referências Bibliográficas

---

1. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução n. 16, de 30 de abril de 1999. Aprova o Regulamento Técnico de Procedimentos para Registro de Alimentos e ou Novos Ingredientes, constante do anexo desta Portaria. Diário Oficial da União, Poder Executivo, de 3 de dezembro, de 1999.
2. BRASIL. 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, constante do anexo desta portaria. Diário Oficial da União, Poder Executivo, de 3 de dezembro, de 1999.
3. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução n. 2, de 7 de janeiro de 2002. Aprova o Regulamento Técnico de Substâncias Bioativas e Probióticos Isolados com Alegação de Propriedades Funcional e ou de Saúde. Diário Oficial da União, Poder Executivo, de 9 de janeiro de 2002.
4. BRASIL. Ministério da Marinha de Guerra, Ministério do Exército e Ministério da Aeronáutica Militar. Decreto-Lei n. 986, de 21 de outubro de 1969. Institui normas básicas sobre alimentos. Diário Oficial da União, Poder Executivo, 1969.
5. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n. 259, de 20 de setembro de 2002. Aprova o Regulamento Técnico sobre Rotulagem de Alimentos Embalados. Diário Oficial da União, Poder Executivo, de 23 de setembro de 2002.
6. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa n. 5, de 11 de dezembro de 2008. Determina a publicação da lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado. Diário Oficial da União, Poder Executivo, de 12 de dezembro de 2002.
7. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n. 10, de 9 de março de 2010. Dispõe sobre a notificação de drogas vegetais junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e dá outras providências. Diário Oficial da União, Poder Executivo, de 10 de março de 2010.
8. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n. 39, de 9 de julho de 2012. Dispõe sobre a atualização do Anexo I, Listas de Substâncias Entorpecentes, Psicotrópicas, Precursoras e Outras sob Controle Especial, da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998 e dá outras providências. Diário Oficial da União, Poder Executivo, de 10 de julho de 2012.
9. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia de Procedimentos para Pedidos de Inclusão e Extensão de Uso de Aditivos Alimentares e Coadjuvantes de Tecnologia de Fabricação na Legislação Brasileira. Brasília, 2009, 17p. Disponível em: <http://s.anvisa.gov.br/wps/s/r/cg>.
10. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n. 271, de 22 de setembro de 2005. Aprova o regulamento técnico para açúcares e produtos para adoçar. Diário Oficial da União, Poder Executivo, de 23 de setembro de 2005.
11. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n. 273, de 22 de setembro de 2005. Aprova o regulamento técnico para misturas para o preparo de alimentos e alimentos prontos para o consumo. Diário Oficial da União, Poder Executivo, de 23 de setembro de 2005.

12. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n. 270, de 22 de setembro de 2005. Aprova o regulamento técnico para óleos vegetais, gorduras vegetais e creme vegetal. Diário Oficial da União, Poder Executivo, de 23 de setembro de 2005.
13. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n. 267, de 22 de setembro de 2005. Aprova o regulamento técnico de espécies vegetais para o preparo de chás. Diário Oficial da União, Poder Executivo, de 23 de setembro de 2005.
14. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n. 276, de 22 de setembro de 2005. Aprova o regulamento técnico para especiarias, temperos e molhos. Diário Oficial da União, Poder Executivo, de 23 de setembro de 2005.
15. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n. 42, de 19 de setembro de 2011. Dispõe sobre o regulamento técnico de compostos de nutrientes para alimentos destinados a lactentes e a crianças de primeira infância. Diário Oficial da União, Poder Executivo, de 22 de setembro de 2011.
16. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n. 18, de 27 de abril de 2010. Dispõe sobre alimentos para atletas. Diário Oficial da União, Poder Executivo, de 28 de abril de 2010.
17. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n. 43, de 19 de setembro de 2011. Dispõe sobre o regulamento técnico para fórmulas infantis para lactentes. Diário Oficial da União, Poder Executivo, de 21 de setembro de 2011.
18. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução n. 17, de 30 de abril de 1999. Aprova o Regulamento Técnico que estabelece as Diretrizes Básicas para a Avaliação de Risco e Segurança dos Alimentos. Diário Oficial da União, Poder Executivo, de 3 de maio de 1999.
19. ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. Organização Mundial de Saúde. Perspectiva sobre a análise de risco na segurança de alimentos. Rio de Janeiro, 2008, 160p.
20. FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS / WORLD HEALTH ORGANIZATION. Codex Alimentarius Commission. Procedural Manual, 20th ed., Joint FAO/WHO Food Standards Programme, FAO, Rome, 2011, 213p.
21. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Risk assessment and its role in risk analysis. In: WORLD HEALTH ORGANIZATION. Principles and methods for the risk assessment of chemicals in food. 2009. Disponível em: <http://www.who.int/foodsafety/chem/principles/en/index1.html>
22. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n. 27, de 6 de julho de 2009. Trata da admissibilidade das Farmacopeias estrangeiras. Diário Oficial da União, Poder Executivo, de 8 de julho de 2009.
23. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Hazard Identification and Characterization: Toxicological and Human Studies. In: WORLD HEALTH ORGANIZATION. Principles and methods for the risk assessment of chemicals in food. 2009. Disponível em: <http://www.who.int/foodsafety/chem/principles/en/index1.html>
24. PETTICREW and ROBERTS. Evidence, hierarchies, and typologies: horses for courses. Journal of Epidemiology & Community Health 57:527–529, 2003.

25. GLASZIOU, *et al.* Assessing the quality of research. *Education and debate* 328: 39-41, 2004.
26. HO, *et al.* Evaluating the Evidence. Is There a Rigid Hierarchy? *Circulation* 118:1675-1684, 2008.
27. OCEBM LEVELS OF EVIDENCE WORKING GROUP. The Oxford 2011 Levels of Evidence. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. Disponible em: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>
28. NEW ZEALAND FOOD SAFETY AUTHORITY. An Evidence-Based Approach to Reviewing the Science on the Safety of Chemicals in Foods. Disponible em: [http://www.foodsafety.govt.nz/elibrary/industry/Evidence\\_Based-Answer\\_Question.pdf](http://www.foodsafety.govt.nz/elibrary/industry/Evidence_Based-Answer_Question.pdf)
29. WORLD HEALTH ORGANIZATION. 2000. Guidelines for the preparation of toxicological working papers for the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives - Geneva, December, 2000. Disponible em: [http://www.who.int/ipcs/food/jecfa/en/tox\\_guidelines.pdf](http://www.who.int/ipcs/food/jecfa/en/tox_guidelines.pdf)
30. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Toxicological Principles for the Safety Assessment of Food Ingredients (Redbook 2000), Updated July 2007. Disponible em: <http://www.fda.gov/Food/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/GuidanceDocuments/FoodIngredientsandPackaging/Redbook/default.htm>
31. OLSON, *et al.* Concordance of the Toxicity of Pharmaceuticals in Humans and Animals. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 32: 56-67, 2000.
32. EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. Scientific opinion on genotoxicity testing strategies applicable to food and feed safety assessment. Draft Scientific Opinion for Public Consultation. 2011. Disponible em: <http://www.efsa.europa.eu/fr/consultations/call/scaf110420.htm>
33. AGENCIA ESPAÑOLA DE SEGURIDAD ALIMENTARIA Y NUTRICIÓN. Líneas directrices del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) para la evaluación de los complementos alimenticios elaborados a base de componentes de origen vegetal y sus preparaciones. 2007. Disponible em: [http://www.aesan.msc.es/AESAN/web/evaluacion\\_riesgos/subdetalle/lineas\\_directrices\\_comite\\_cientifico\\_aesan.shtml](http://www.aesan.msc.es/AESAN/web/evaluacion_riesgos/subdetalle/lineas_directrices_comite_cientifico_aesan.shtml)
34. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Safety aspects of genetically modified foods of plant origin. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation on Foods Derived from Biotechnology, Geneva, Switzerland. Rome, FAO, 2000. Disponible em: [http://www.who.int/foodsafety/publications/biotech/en/ec\\_june2000\\_en.pdf](http://www.who.int/foodsafety/publications/biotech/en/ec_june2000_en.pdf)
35. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Dose-response assessment and derivation of health-based guidance values. In: WORLD HEALTH ORGANIZATION. Principles and methods for the risk assessment of chemicals in food. 2009. Disponible em: <http://www.who.int/foodsafety/chem/principles/en/index1.html>
36. FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS / WORLD HEALTH ORGANIZATION. Report of a Joint FAO/WHO Technical Workshop on Nutrient Risk Assessment WHO Headquarters, Geneva, Switzerland, 2-6 May 2005. Disponible em: [http://www.who.int/ipcs/highlights/full\\_report.pdf](http://www.who.int/ipcs/highlights/full_report.pdf)

37. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Dietary Exposure Assessment of Chemicals in Food. In: WORLD HEALTH ORGANIZATION. Principles and methods for the risk assessment of chemicals in food. 2009. Disponível em: <http://www.who.int/foodsafety/chem/principles/en/index1.html>
38. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Risk Characterization. In: WORLD HEALTH ORGANIZATION. Principles and methods for the risk assessment of chemicals in food. 2009. Disponível em: <http://www.who.int/foodsafety/chem/principles/en/index1.html>
39. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução n. 22, de 15 de março de 2000. Dispõe sobre os Procedimentos Básicos de Registro e Dispensa da Obrigatoriedade de Registro de Produtos Importados Pertinentes à Área de Alimentos. Diário Oficial da União, Poder Executivo, de 16 de março de 2000.
40. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução n. 23, de 15 de março de 2000. Dispõe sobre O Manual de Procedimentos Básicos para Registro e Dispensa da Obrigatoriedade de Registro de Produtos Pertinentes à Área de Alimentos. Diário Oficial da União, Poder Executivo, de 16 de março de 2000.
41. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n. 27, de 6 de agosto de 2010. Dispõe sobre as categorias de alimentos e embalagens isentos e com obrigatoriedade de registro sanitário. Diário Oficial da União, Poder Executivo, de agosto de 2010.
42. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n. 204, de 06 de julho de 2005. Regulamenta o procedimento de petições submetidas à análise pelos setores técnicos da ANVISA e revoga a RDC n. 349, de 3 de dezembro de 2003. Diário Oficial da União, Poder Executivo, de 07 de julho de 2005.
43. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n. 25, de 4 de abril de 2008. Dispõe sobre os procedimentos de recurso administrativo no âmbito da Agência Nacional de Vigilância Sanitária e da outras providências. Diário Oficial da União, Poder Executivo, de 7 de abril de 2008.
44. BRASIL. Lei n. 12.527, de 18 de novembro de 2011. Regula o acesso a informações previsto no inciso XXXIII do art. 5º, do inciso II do § 3º do art. 37 e no § 2º do art. 216 da Constituição Federal; altera a Lei n. 8.112, de 11 de dezembro de 1990; revoga a Lei n. 11.111, de 5 de maio de 2005, e dispositivos da Lei n. 8.159, de 8 de janeiro de 1991; e dá outras providências. Diário Oficial da União, Poder Executivo, de 18 de novembro de 2011.