

Nutracêuticos: aspectos sobre segurança, controle de qualidade e legislação

Nutraceuticals: an overview on safety, quality control and legislation

Carlos Rogério Genari Lira¹, Francine Zucco¹, Aureanna Nairne Negrão², Marcos A. Segatto Silva³ & Fabio Seigi Murakami³

RESUMO – Diversas designações circundam o termo nutracêutico, primeiramente postulado em 1989 pela Fundação de Inovação em Medicamentos (Nova Iorque, EUA) para nomear essa crescente área de pesquisa em biomedicamentos. Embora não exista nenhum consenso mundial acerca de definições dos nutracêuticos, estes podem ser compreendidos como produtos isolados ou purificados de alimentos, geralmente vendidos sob formas medicinais, não associados a alimentos e que demonstrem ter benefícios fisiológicos e à saúde, incluindo a prevenção e o tratamento de doenças. Frente às incertezas encontradas nesta área, a regulamentação de testes que avaliem a qualidade dos produtos nutracêuticos é premente. Através de uma discussão sobre nutracêuticos, este trabalho tem como objetivo abordar aspectos sobre a necessidade do reconhecimento legal e oficial destes produtos, bem como de incentivo às pesquisas e comprovação de sua eficácia e segurança.

PALAVRAS-CHAVE – Nutracêuticos, Controle de Qualidade, Legislação.

SUMMARY – Several definitions surrounds the term nutraceutical, which was firstly coined in 1989 by the Foundation for Innovation in Drugs (New York, USA) in order to name this growing area of research in biomedicines. Although, there is no world agreement about the definition of nutraceuticals, they could be understood as products isolated or purified from food, often sold in pharmaceutical forms, not associated to food and that shows physiological or health benefits, including the prevention and treatment of diseases. Facing with uncertainties found in this area, the regulation of quality control tests that evaluate the safety of these products is urgent. Through a discussion about nutraceuticals, the aim of this work was to expose legal and official aspects about its recognition as well to incentive researches in order to confirm its effectiveness and safety.

KEYWORDS – Nutraceuticals, Quality Control, Legislation.

1. INTRODUÇÃO

Há muito tempo se reconhece a estreita relação entre o consumo de alimentos saudáveis e a saúde do indivíduo (UUSITALO & *et al.*, 2002). Hipócrates, o reconhecido pai da medicina moderna, definiu a relação entre o uso de alimentos apropriados para a saúde e seus benefícios terapêuticos através da frase “Deixe o alimento ser o medicamento, e o medicamento ser o alimento” (BAGCHI, 2006 & WILDMAN, 2000). Atualmente, termos como alimentos funcionais, suplementos dietéticos e nutracêuticos aparecem freqüentemente nos meios de comunicação.

Não apenas os consumidores estão interessados nesse setor de produtos, mas a indústria e a comunidade científica têm buscado cada vez mais informações sobre essas substâncias (FRANCO, 2006). Avanços na tecnologia de alimentos e ingredientes, associados a um melhor entendimento das propriedades de nutrientes específicos, têm impulsionado ainda mais as empresas do setor de alimentos funcionais em todo o mundo, promovendo uma verdadeira “revolução dos alimentos funcionais”. Alcançando um crescimento de 20 % na última década, as maiores indústrias do setor aderi-

ram a essa nova tendência, abastecendo o mercado com uma infinidade de produtos (HARDY, 2000; BAGCHI, 2006; HEASMAN & MELLENTIN, 2001). Em 2001, esse segmento era da ordem de 70 bilhões de dólares, com previsão de atingir o faturamento de 100 bilhões em 2010 (EMBRA-PA, 2008). O setor brasileiro de alimentos funcionais registrou um crescimento de mais de 50 % desde 2002 e alcançou no ano de 2005 o faturamento de 647,1 milhões de reais (SBAF, 2008). Neste cenário, os nutracêuticos representam o segmento da indústria alimentícia que mais cresce. O mercado mundial é estimado em 30 bilhões de dólares, crescendo 5% ao ano (ANDLAUER & FÜRST, 2002).

Pesquisas de mercado encomendadas por muitas indústrias mostram o aumento da demanda dos consumidores por produtos alimentícios que melhorem a saúde, assim como por produtos de forma comercial alternativa contendo os princípios ativos presentes nos alimentos (ESPÍN & *et al.*, 2007). A ciência sobre os efeitos benéficos desses princípios ativos, na forma de nutracêuticos, indubitavelmente gera um impacto na terapia nutricional. Representa, também, inquestionavelmente, um grande desafio para os profissionais da área.

Recebido em 05/3/2009

¹ Farmacêutico pela Universidade Federal de Santa Catarina.

² Farmacêutica Industrial, Especialista em Gestão da Qualidade na produção de alimentos, Mestranda do Departamento de Ciência dos Alimentos, Universidade Federal de Santa Catarina.

³ Farmacêutico Industrial, Prof. Dr. Depto de Ciências Farmacêuticas, Laboratório de Controle de Qualidade Universidade Federal de Santa Catarina. Campus Universitário Trindade, Florianópolis, SC 88040-900.

Autoridades públicas da saúde consideram a prevenção e tratamento com nutracêuticos um poderoso instrumento na manutenção da saúde e contra agravos nutricionais e doenças crônicas, através da promoção da longevidade e melhora da qualidade de vida (ANDLAUER & FÜRST, 2002). Além do mais, técnicas bioquímicas têm demonstrado cada vez mais as necessidades do organismo humano em nível celular e molecular. Este conhecimento leva a definições mais exatas sobre a carência de micronutrientes e as suas ações positivas sobre a saúde humana. (KRÄMER & *et al.*, 2001).

De fato, os nutracêuticos revelam-se uma grande alternativa para o tratamento e gerenciamento da saúde. Explorando sua importância e difusão entre a comunidade científica e consumidores, o principal objetivo deste trabalho foi abordar aspectos legislativos, controle de qualidade, eficácia e segurança de produtos nutracêuticos.

2. DEFINIÇÕES

Pesquisadores e indústria têm usado vários termos similares para expressarem seus próprios conceitos ou para focarem as características do seu produto. Termos, estes, derivados de alimentos funcionais e que muitas vezes se sobrepõem. (KWAK & JUKES, 2000).

O termo alimento funcional seria aquele alimento que promove mais do que uma simples nutrição, adicionando efeitos fisiológicos benéficos aos consumidores (JONES, 2002; FRANCO, 2006). A legislação brasileira não possui uma definição para alimento funcional, mas define uma alegação de propriedade de saúde e funcional para estabelecer diretrizes para sua utilização, bem como condições para registro de alimentos (BRASIL, 1999). Dentre as diretrizes para esse tipo de alimento são permitidas alegações funcionais relacionadas com o papel fisiológico no crescimento, desenvolvimento e funções normais do organismo e, ou, ainda alegações sobre a manutenção geral da saúde e a redução de risco de doenças, em caráter opcional (STRINGHETA & *et al.*, 2007).

Muitos constituintes bioativos vêm sendo comercializados na forma de produtos farmacêuticos, como cápsulas, soluções, géis, pós e granulados. Essa variedade de produtos não pode ser verdadeiramente classificada como alimentos, então um termo híbrido de “nutrientes” e “farmacêuticos” foi criado pela *Foundation for Innovation in Medicine* dos ESTADOS UNIDOS, em 1989/1990 – definido como: “Uma substância que pode ser um alimento ou parte de um alimento que proporciona benefícios medicinais, incluindo prevenção ou tratamento de doenças”. (ESPÍN & *et al.*, 2007).

A **Figura 1** representa o termo nutracêutico (GULATI & OTTAWAY, 2006).

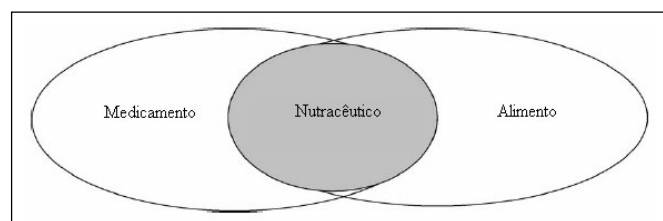


FIG. 1 - Ilustra o termo Nutracêutico (GULATI & OTTAWAY, 2006).

Essas definições abrangem uma gama de descobertas científicas consideradas “uma nova fronteira na ciência nutricional” e um desafio aos órgãos regulatórios quanto à distinção entre alimento e medicamento (HEASMAN & MELLENTIN, 2001).

3. ASPECTOS LEGAIS

A emergência dessa nova categoria de produtos, baseada no crescente número de publicações sobre nutracêuticos da última década e seu grande influxo no mercado mundial, aponta a necessidade de se revisar os critérios atualmente estabelecidos. Da mesma forma, clama por uma legislação que viabilize adequadamente essa nova variedade. (COPPENS & *et al.*, 2006).

No entanto, os órgãos regulatórios de diferentes países não reconhecem o gênero nutracêutico, enquadrando estes compostos ativos de diferentes formas. Além do mais, o cenário de regulamentação sempre esteve sob forte influência do mercado de alimentos funcionais e correlatos. Os altos custos para se desenvolver novas marcas e produtos e a necessidade de proteger as já existentes fez com que se tornassem menos rigorosos os processos de desenvolvimento de muitas empresas do ramo (HASLER, 2005).

Panorama mundial

Nos Estados Unidos, o termo nutracêutico não é reconhecido oficialmente, no entanto, por suas características, um nutracêutico poderia ser enquadrado, parcialmente, como um suplemento dietético – “Um alimento, na sua forma não convencional, que provê um componente para suplementar a dieta, através do aumento total da ingestão diária deste componente”. O *Food and Drug Administration* (FDA), através do *Dietary Supplement Health and Education Act* (DSHEA), de outubro de 1994, confere uma nova abordagem regulatória para a segurança e rotulagem de suplementos dietéticos. Segundo o DSHEA, a empresa é responsável por garantir a segurança do suplemento que fabrica ou distribui; assim, os suplementos dietéticos não precisam ser submetidos à aprovação do FDA antes de serem comercializados, exceto no caso de novos compostos (ESTADOS UNIDOS, 1994).

Como conseqüência, muitos produtos que contêm as substâncias com potencial efeito farmacológico, têm sido vendidas livremente como ingredientes de suplementos dietéticos nos Estados Unidos (GULATI & OTTAWAY, 2006).

Na União Européia, um dos princípios comuns que norteia esse setor e que é um produto alimentício não pode ser apresentado como agente modificador ou restaurador de funções fisiológicas do organismo e nem figurar como tratamento de patologias (CASTELLINI & *et al.*, 2002). Desta forma, considerando a definição de nutracêutico, em termos de leis européias, um grande número de substâncias seria classificado como medicamento em lugar de componentes alimentares (GULATI & OTTAWAY, 2006).

No entanto, o *status* regulatório dos nutracêuticos varia de acordo com as diferenças históricas e culturais além das práticas governamentais de cada um dos países que compõem a União Européia (GULATI & OTTAWAY, 2006). Cada país adota sua própria legislação e, conforme a natureza e finalidade do produto enquadram-no como produto alimentício ou medicamentoso, podendo uma

mesma substância apresentar as duas conotações, de acordo com o país que a julga (COPPENS & *et al.*, 2006 & CASTELLINI & *et al.*, 2002).

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), igualmente não reconhece o termo nutracêutico. No entanto, a Resolução RDC nº 2, de 2002, define *substância bioativa*, a definição oficial mais equiparável a nutracêuticos. Essa é definida como nutriente ou não nutriente com ação metabólica ou fisiológica específica no organismo, devendo estar presente em fontes alimentares, seja de origem natural ou sintética, sem finalidade medicamentosa ou terapêutica (BRASIL, 2002).

Embora existam legislações e definições aplicáveis a nutracêuticos, não há reconhecimento oficial da categoria, bem como não há nenhuma lei específica para esses produtos que trate de sua eficácia, segurança e qualidade.

4. CONTROLE DE QUALIDADE

O Controle de Qualidade é o conjunto de medidas destinadas a verificar a qualidade de cada lote de medicamentos e demais produtos, para que satisfaçam as normas de atividade, pureza, eficácia e inocuidade, cumprindo com a qualidade preestabelecida (BRASIL, 1977; 2007). Os nutracêuticos, por possuírem a capacidade de alterar funções metabólicas e fisiológicas do organismo, também devem ser avaliados e submetidos aos testes de controle de qualidade como qualquer outro produto farmacêutico.

A ANVISA por meio de resoluções assegura a qualidade, segurança e a eficácia dos medicamentos produzidos, tanto nas indústrias quanto nas farmácias magistrais (PINEZE & *et al.*, 2003). A resolução RDC nº 214, de 12 de dezembro de 2006, por exemplo, foi instituída no intuito de fixar os requisitos mínimos exigidos para a manipulação, fracionamento, conservação, transporte e dispensação de produtos de interesse da saúde (BRASIL, 2006). No entanto, não há nenhuma orientação oficial sobre o procedimento de controle de qualidade de nutracêuticos.

Alternativamente, as Farmacopéias que são consideradas como compêndios oficiais farmacêuticos dos países, é que regem os procedimentos para avaliação da qualidade desses produtos. Porém, é observado que estas se mostram igualmente incompletas quanto ao assunto. A Farmacopéia Brasileira, por exemplo, não descreve nenhum produto nutracêutico, já a Farmacopéia Americana USP30/NF25 possui poucas monografias descritas no capítulo "*Dietary Supplements*". Portanto, considerando uma grande variedade de produtos nutracêuticos disponíveis no mercado e observando poucas referências em relação a testes de controle de qualidade, a avaliação da eficácia, segurança e qualidade destes produtos seja, talvez, um dos maiores desafios à comunidade científica.

A indústria e a comunidade científica reconheceram essa urgência no desenvolvimento de métodos analíticos validados para classe de nutracêuticos. Em resposta, um grupo composto por entidades internacionais como o *National Institutes of Health* (NIH), *AOAC International* e o FDA foi formado, tendo como foco principal alertar para as dificuldades dos pesquisadores na identificação das substâncias ativas, para a carência de padrões de referência validados e para a escassez de dados dos produtos nutracêuticos (SULLIVAN & CROWLEY, 2006).

As dificuldades ocorrem nas várias etapas do processo analítico, como na identificação das substâncias ativas devido à falta de reagentes específicos, variabilidade natural e instabilidades. (DAS, 2007). Além disso, apenas um mesmo método analítico pode não ser adequado para avaliar a matéria-prima e o produto industrializado sendo, portanto, necessário o desenvolvimento de dois procedimentos específicos. Ademais, o desenvolvimento de padrões de referência é extremamente caro ou simplesmente inexistente (KRUGER & MANN, 2002).

Efetivamente, todos esses desafios orientam a comunidade científica e os pesquisadores do âmbito público e privado para um processo mútuo de desenvolvimento de métodos analíticos validados para nutracêuticos. A regulamentação e conseqüente adoção desses ensaios analíticos, devidamente validados, ajudarão os consumidores na aquisição de produtos nutracêuticos com qualidade, ou seja, os consumidores terão a garantia de que os produtos foram submetidos a uma análise eficiente e baseada em uma ciência sólida, e que os produtos podem ser facilmente comparados entre si. Além disso, contribuirá para a identificação de produtos adulterados, bem como, de produtos que contêm alguma substância tóxica (SRINIVASAN, 2006).

5. AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA DE NUTRACÊUTICOS

Embora os nutracêuticos tenham a pretensão de produzir efeitos benéficos à saúde através das atividades fisiológica e farmacológica, similarmente aos fármacos, eles possuem um limite para o uso. Esse limite é condicionado pelas propriedades da substância e pelas condições em que é usado.

A garantia de segurança para nutracêuticos é complexa, visto o potencial de efeitos adversos derivados não somente das impurezas que podem estar presentes nesses produtos, mas também de suas atividades fisiológicas. Ademais, os nutracêuticos podem ser apresentados e comercializados na forma de misturas, característica que dificulta ainda mais o processo de avaliação da segurança. Desta forma, as impurezas e as interações entre os constituintes químicos dessa mistura devem ser analisadas para avaliar o potencial de toxicidade do produto (DAS, 2007).

A ausência de uma supervisão profissional quanto ao consumo de nutracêuticos e seu uso por tempo indeterminado tornam a avaliação de segurança desses produtos ainda mais crítica (KRUGER & MANN, 2002).

Os ensaios de segurança são aplicados de modo exclusivo, ou seja, executados em cada tipo de produto. Além disso, devem-se considerar as particularidades de cada componente, como a dosagem, farmacologia e farmacocinética (KRUGER & MANN, 2002).

Delimitar a composição analítica do produto é fundamental para determinar a segurança desses produtos nutracêuticos, assim como conhecer o mecanismo de ação farmacológico e o potencial toxicológico é um importante subsídio para prever as conseqüências da exposição a diferentes dosagens. Outros instrumentos inerentes à avaliação de segurança são os estudos científicos (de toxicologia animal, farmacocinética e ensaios clínicos), o histórico de exposição e estudo de interações com outros componentes.

5.1 Análise da composição do produto

Nutracêuticos correspondem a diversas classes de componentes, que podem ser representados por uma única substância, por uma complexa mistura de substâncias extraídas de vegetais e por produtos obtidos de novas fontes ou processos de produção. A análise de composição deve abranger substâncias ativas, impurezas e substâncias associadas.

Cada categoria de produto possui o seu próprio desafio na caracterização química. O gênero mais simples de produto para a análise dos constituintes é aquele que possui um único constituinte químico (convencionais, sintéticos e os extratos simples), cuja caracterização é realizada de modo direto: apenas um método analítico é necessário (KRUGER & MANN, 2002).

Por outro lado, um produto que consista de uma complexa mistura requer vários métodos analíticos para identificar e quantificar a grande quantidade de componentes. Já os produtos derivados de novas fontes ou processos, como os biotecnológicos, requerem o desenvolvimento de novos métodos analíticos. Nesse caso, é preciso estabelecer equivalência com alguma substância conhecida que tenha seu histórico de consumo compreendido para identificar e quantificar as substâncias presentes nesse tipo de produto (KRUGER & MANN, 2002).

De fato, a caracterização analítica das diversas misturas comumente encontradas nos produtos nutraceuticos é uma ciência em desenvolvimento que ainda não tem um padrão ou critério para tal caracterização. Desse modo, é possível que dois produtos que contenham a mesma substância ativa possam ser caracterizados e avaliados por métodos totalmente diferentes e, assim, tenham também diferentes critérios de qualidade. De uma perspectiva toxicológica, um produto pode ter um perfil de segurança exclusivamente diferente do outro, mesmo que ambos sejam comercializados em critério de igualdade (SRINIVASAN, 2006).

5.2 Estudos toxicológicos

Estudos toxicológicos adicionais não são exigidos quando há conhecimento consistente sobre potencial toxicológico, dose segura e efetiva; quando os componentes do produto são bem caracterizados e o processo de produção é padronizado e reproduzível. Não atendidos esses critérios, a realização de estudos farmacocinéticos e estudos de doses repetidas faz-se imprescindível para atestar a segurança de um nutraceutico.

Os estudos farmacocinéticos revelam o comportamento do nutraceutico no organismo. Desta forma, analisam o sítio de ação da substância presente no nutraceutico e avaliam a sua atividade farmacológica em um órgão ou sistema. Proporcionam, também, uma comparação entre as respostas humana e animal à dose administrada fornecendo informações sobre uma possível toxicidade do produto (BRASIL, 1996).

Quanto ao estudo de toxicidade com doses repetidas em animais, o seu principal objetivo é identificar os órgãos alvos, o mecanismo de toxicidade e o limiar da dose para que sejam produzidos efeitos tóxicos. Os estudos com dose única podem ser inadequados para subsidiar conclusões quanto à toxicidade do produto, visto esse tipo de estudo não monitorar parâmetros usuais de toxicidade, nem tanto levar em consideração os efeitos de doses frequentes (BRASIL, 1996).

5.3 Estudos clínicos e evidências epidemiológicas

A primeira evidência da segurança de nutraceuticos deve provir de ensaios clínicos em humanos devido às limitações dos ensaios em modelos animais, como a diferenças entre a farmacocinética e farmacologia da substância em humanos e animais. Além disso, é primordial avaliar a qualidade e não apenas a quantidade de evidências clínicas disponíveis a fim de garantir a segurança de nutraceuticos (SALMINEN & *et al*, 1998).

Os testes clínicos mais importantes são aqueles que avaliam a segurança do nutraceutico por comparação entre um grupo que recebe o tratamento com a substância e outro que recebe placebo, por um mesmo período de tempo determinado. Destes, os estudos qualitativamente mais importantes são aqueles em que os participantes do teste são escolhidos aleatoriamente (LANGSETH, 1997).

Além de estudos clínicos, estudos epidemiológicos também constituem uma valiosa ferramenta na avaliação da segurança de nutraceuticos, pois fornecem dados para determinar se há evidências de risco à saúde humana associada à ingestão do produto. (SALMINEN & *et al*, 1998).

5.4. Interações medicamentosas

O consumo de produtos de origem vegetal aumentou drasticamente. Por exemplo, nos Estados Unidos, estima-se que 20% da população usam medicamentos prescritos por profissionais da saúde concomitantemente a produtos vegetais e vitaminas. Além disso, boa parte dos fármacos atuais é derivada de fontes naturais. Desta forma, é consideravelmente compreensível que produtos como os nutraceuticos possuam substância ativa e interajam adversamente com outros produtos. Desse modo, estudos sobre interações entre nutraceuticos, medicamentos e alimentos devem ser realizados (KRUGER & MANN, 2002).

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O aumento de interesse dos consumidores por nutraceuticos nos últimos anos incentiva cada vez mais a pesquisa e o desenvolvimento de novos produtos. O uso sem orientação médica cresce à medida que os nutraceuticos chegam ao mercado com a promessa de serem eficazes e seguros. Entretanto, estudos que orientem o desenvolvimento e a realização de métodos analíticos para o controle de qualidade de nutraceuticos são escassos. Sem uma legislação específica e a falta de referências, pois, não há garantia de que a produção dos nutraceuticos seguiu os requisitos fundamentais das Boas Práticas de Fabricação. Dessa forma, não há como garantir um produto de qualidade, seguro e com eficácia comprovada aos consumidores e pretendidos consumidores de nutraceuticos.

Diante dessa lacuna que há na geração desses produtos, faz-se necessário o desenvolvimento científico da área. O reconhecimento legal e oficial da categoria deve vir acompanhado de propostas de testes que avaliem de fato a qualidade destes produtos. Segundo KRUGER & MANN (2002), o reconhecimento oficial só é pertinente quando já existe comprovação experimental fidedigna. O incentivo às pesquisas, assim como a prova da eficácia, segurança e qualidade a respeito dos nutraceuticos são pontos chaves na construção de informações que sustentem o uso racional desses produtos no gerenciamento da saúde e tratamento das doenças.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANDLAUER, W. & FÜRST, P. Nutraceuticals: a piece of history, present status and outlook. *Food Research International*. 2002 (35):171 – 176.
2. ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Séries Temáticas: Cosméticos. *Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos*, v. I. Disponível em: <www.anvisa.gov.br> Acesso em: 22 de maio 2008.
3. BAGCHI, D. Nutraceuticals and functional foods regulations in the United States and around the world. *Toxicology*. 2006 (221): 1 – 3.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Decreto nº 79094, de 05 de janeiro de 1977. Regulamenta a Lei n. 6.360, de 23 de setembro de 1976, que submete a sistema de vigilância sanitária os medicamentos, insumos farmacêuticos, drogas, correlatos, cosméticos, produtos de higiene, saneantes e outros. Diário Oficial da União, 1977.
5. BRASIL - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria nº 398, de 30 de abril de 1999. Regulamento Técnico que Estabelece as Diretrizes Básicas para Análise e Comprovação de Propriedades Funcionais e ou de Saúde Alegadas em Rotulagem de Alimentos. Diário Oficial da União, 1999.
6. BRASIL. MERCOSUL/GMC. Mercosul. Grupo Mercado Comum. Resolução nº 129, de 13 de dezembro de 1996. Regulamenta a verificação de boas práticas de pesquisa clínica. Diário Oficial da União, 1996.
7. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC 2, de 07 de janeiro de 2002. Aprova o Regulamento Técnico de Substâncias Bioativas e probióticos isolados com alegação de Propriedade funcional e ou de Saúde. Diário Oficial da União, 2002.
8. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC 214, de 12 de dezembro de 2006. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos para Uso Humano em farmácias. Diário Oficial da União, 2006.
9. CANADA. Health Canada. Policy paper: Nutraceuticals/functional foods and health claims on foods. 1998. Disponível em: <www.hc-sc.gc.ca/fn-an/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/label-etiquet/nutra-funct_foods-nutra-fonct_aliment_e.pdf>. Acesso em: 19 de maio 2008.
10. CASTELLINI, A.; CANAVARI, M. & PIRAZZOLI, C. *Functional foods in the European Union: an overview of the sector's main issues*. Conference on food, agriculture and environment, 8, August 25-28 2002, Red Cedar Lake, Wisconsin, 2002.
11. COPPENS, P.; SILVA, M. F. & PETTMAN, S. European regulations on nutraceuticals, dietary supplements and functional foods: a framework based on safety. *Toxicology*. 2006 (221): 59-74.
12. DAS, RUPA. *Quality control is vital for botanicals. Functional Foods & Nutraceuticals*. Mar 2007.
13. EMBRAPA. Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária. Disponível em: <www.EMBRAPA.br>. Acesso em: 12 de maio 2008.
14. ESPÍN, J.C.; GARCÍA-CONESA, M. T. & BARBERÁN, F.A.T. Nutraceuticals: Facts and fiction. *Phytochemistry*. 2007 (68): 2986 – 3008.
15. ESTADOS UNIDOS. Food and Drug Administration. *Dietary Supplement Health and Education Act*. Disponível em: <www.cfsan.fda.gov/~dms/dietsupp.html>. Acesso em 18 de maio 2008.
16. FRANCO, R.C. *Análise comparativa de legislações referentes aos alimentos funcionais*. 2006. 157f. Tese (Programa de Pós-graduação Interunidades em Nutrição Humana Aplicada) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006.
17. GULATI, O.P. & BERRY OTTAWAY, P. Legislation relating to nutraceuticals in the European Union with a particular focus on botanical-sourced products. *Toxicol*. 2006 (221): 75-87.
18. HARDY, G. Nutraceuticals and functional foods: introduction and meaning. *Nutrition*. 2001 (16): 688-689.
19. HASLER, C.M. *Regulation of functional foods and nutraceuticals: a global perspective*. Iowa: Blackwell Publishing, 2005.
20. HEASMAN, M. & MELLENTIN, J. *The functional Foods Revolution: Healthy People, Healthy Profits*. London: Earthscan, 2001.
21. JONES, P.J. Clinical nutrition: 7. Functional foods - more than just nutrition. *Canadian Medical Association Journal*, jun. 2002.
22. KRÄMER, K.; HOPPE, P. & PACKER, L. *Nutraceuticals in Health and Disease Prevention*. Nova Iorque: CRC Press, 2001.
23. KRUGER, C.L. & MANN, S.W. Safety evaluation of functional ingredients. *Food and Chemical Toxicology*. 2003 (41): 793-805.
24. KWAK, N. & JUKES, D.J. Functional foods. Part 2: the impact on current regulatory terminology. *Food Control*. 2001 (12): 109-117.
25. LANGSETH, L. *Nutritional epidemiology: possibilities and limitations*. Washington: ILSI Press, 1997.
26. PINEZE, E.C. & CONSONI, R.C. & MARQUES, L.C. Procedimentos operacionais de uma indústria farmacêutica: proposta de critérios de elaboração. *Fármacos e Medicamentos*. 2003 (23): 26 – 32.
27. SALMINEN, S. & et al. Demonstration of safety of probiotics – a review. *International Journal of Food Microbiology*. 1998 (44): 93–106.
28. SBAF. Sociedade Brasileira de Alimentos Funcionais. Disponível em: <www.sba.org.br>. Acesso em: 12 de maio 2008.
29. SRINIVASAN, V.S. Challenges and scientific issues in the standardization of botanicals and their preparations. United States Pharmacopeia's dietary supplement verification program - a public health program. *Life Sci*. 2006 (78): 2039-2043.
30. STRINGHETA, P.C.; OLIVEIRA, T.T.; GOMES, R.C.; PENHA, M.; AMARAL, H.; CARVALHO, A.F. & VILELA, M.A.P. Políticas de saúde e alegações de propriedades funcionais e de saúde para alimentos no Brasil. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. 2007 (43): 181-194.
31. SULLIVAN, D. & CROWLEY, R. Development and validation of analytical methods for dietary supplements. *Toxicology*. 2006 (221): 28-34.
32. UUSITALO, U.; PIETINEN, P. & PUSKA, P. Dietary Transition in Developing Countries: Challenges for Chronic Disease Prevention. In: Globalization, Diets and Noncommunicable Diseases; WHO, 2002.
33. WAHLQVIST, M.L. & WATTANAPENPAIBOON, N. *Can functional foods make a difference to disease prevention and control? In: Globalization, Diets and Noncommunicable Diseases; WHO, 2002.*
34. WILDMAN, R.E.C. *Handbook of Nutraceuticals and Functional Foods*. Boca Raton: CRC Press, 2000.

Endereço para correspondência
Dr. Fábio Seigi Murakami
E-mail: fsmurakami@gmail.com