

**TÍTULO**

**Princípios básicos para avaliação de segurança de extratos de origem botânica para uso alimentício**

**DOCUMENTO**

**PTMC.012/10-12**

**AUTORES**

**Cristiana Leslie Corrêa**

**Flavio A. D. Zambrone**

**EMPRESA CONTRATADA**

**PLANITOX –**

***The Science-based Toxicology Company***

Rua Dr. José Inocêncio de Campos, 153, térreo

Cambuí CEP- 13024-230, Campinas-SP, Brasil

Fone: (19) 2103-6900 / Fax: (19) 2103-6906

[www.planitox.com.br](http://www.planitox.com.br)

**EMPRESA CONTRATANTE**

**ABIAD – Associação Brasileira da Indústria de Alimentos para Fins Especiais e Congêneres**

<http://www.abiad.org.br>

Documento finalizado em: 10 de janeiro de 2013



10/jan/2013

---

**Cristiana Leslie Correa, MSc, PhD**  
Farmacêutica  
Diretora Técnica

**Data**



10/jan/2013

---

**Flavio A. D. Zambrone MD, PhD**  
Médico Toxicologista  
Diretor Executivo

**Data**

# Sumário

<b>SUMÁRIO EXECUTIVO.....</b>	<b>4</b>
<b>I. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>6</b>
<b>II. AVALIAÇÃO DE SEGURANÇA DE EXTRATOS .....</b>	<b>9</b>
II.1. DADOS TÉCNICOS: CARACTERIZAÇÃO DO PRODUTO .....	9
II.2. AVALIAÇÃO DA EXPOSIÇÃO .....	10
<i>II.2.1. Intenção de uso.....</i>	<i>11</i>
<i>II.2.2. Exposição humana esperada através da dieta.....</i>	<i>11</i>
<i>II.2.3. Informação sobre histórico de uso .....</i>	<i>12</i>
<i>II.2.4. Comparação do produto.....</i>	<i>13</i>
II.3. IDENTIFICAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DO PERIGO.....	14
<i>II.3.1. Material teste .....</i>	<i>16</i>
<i>II.3.2. Dados em humanos (histórico de uso e/ou estudos experimentais).....</i>	<i>17</i>
<i>II.3.3. Estudos epidemiológicos .....</i>	<i>18</i>
<i>II.3.4. Estudos com animais de experimentação .....</i>	<i>18</i>
II.4. CARACTERIZAÇÃO DO RISCO .....	20
<i>II.4.1. Estabelecimentos de Margens de exposição.....</i>	<i>21</i>
II.5. AVALIAÇÃO DO SOLVENTE RESIDUAL.....	23
<b>III. ESTRATÉGIA DE AVALIAÇÃO DE SEGURANÇA DE EXTRATOS DE ORIGEM BOTÂNICA PARA USO EM ALIMENTOS.....</b>	<b>24</b>
<b>IV – CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>27</b>
<b>V – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>28</b>

## SUMÁRIO EXECUTIVO

---

As preparações botânicas constituem uma importante parte do crescente mercado alimentício conhecido como saudável, uma vez que os consumidores têm buscando cada vez mais produtos que tenham relação com a promoção de sua saúde. Para garantir a segurança no uso destas preparações, torna-se importante avaliar seu histórico de uso, assim como as condições de exposição, para que o seu consumo resulte somente em benefícios para a saúde.

Dentro deste contexto, a avaliação de segurança de extratos de origem botânica para uso alimentício pode ser feita seguindo as diretrizes do processo de avaliação do risco (identificação do perigo, caracterização do perigo, avaliação da exposição e caracterização do risco) para substâncias químicas em geral, considerado uma ótima base para se avaliar os produtos botânicos aplicados em alimentos ou na forma de suplementos alimentares.

Para iniciar a avaliação de segurança de extratos de origem botânica para uso alimentício é importante avaliar a disponibilidade de dados sobre o material a ser utilizado no produto final, destinado ao consumo humano. É essencial que este material seja bem identificado e caracterizado. Sabe-se que as preparações botânicas apresentam imensa variabilidade na sua composição, incluindo a variação biológica natural nos constituintes químicos da planta, o impacto do processo de produção, além do fato de ser uma mistura complexa de numerosas substâncias químicas, que devem ser consideradas na avaliação. A extensão da informação necessária para uma caracterização apropriada do material botânico deve ser decidida numa abordagem caso a caso, levando em consideração todo o conhecimento relevante disponível.

Destaca-se também que o histórico de uso do material em avaliação (matéria bruta ou produto final) pode fornecer indicações valiosas de segurança e é considerado como uma ferramenta essencial no processo de avaliação de segurança de extratos de origem botânica para uso alimentício. Associado a isto, recomenda-se conhecer

plenamente as condições de exposição, que incluem a forma de apresentação do produto, sua composição, finalidade e recomendação de uso, população-alvo e estimativa da exposição através da dieta.

O grande desafio na avaliação de segurança de preparações botânicas intencionalmente adicionadas em alimentos será a determinação da margem de segurança adequada entre a dose que pode produzir algum efeito adverso (em animais ou no homem) e a dose a ser ingerida do alimento ou dos suplementos alimentares, que visa trazer benefícios para a saúde do consumidor.

Neste contexto de avaliação, o presente documento apresenta uma estratégia de decisão de como avaliar os extratos de origem botânica, como uma ferramenta de direcionamento para auxiliar na avaliação das informações que necessitam ser consideradas para a avaliação de segurança de extratos botânicos. Esta estratégia permitirá a classificação de extratos botânicos para uso em alimentos em 4 grupos, que são: Grupo I - Extrato botânico que apresenta segurança para uso em alimento; Grupo II - Extrato botânico que não possui todas as informações necessárias para comprovação de segurança, mas que pelo histórico de uso, pode ser utilizado, desde que monitorado no pós-venda; Grupo III - Extrato botânico que não possui todas as informações necessárias para comprovação de segurança, porém apresenta supostos benefícios, que justificam sua entrada no mercado; Grupo IV - Extrato botânico que não possui as informações mínimas necessárias para comprovação de segurança.

Finalmente, enfatiza-se que a avaliação de segurança para extratos botânicos deve seguir os preceitos técnicos-científicos, que serão discutidos no presente documento, e que estão alinhados com as diretrizes apresentadas nos guias internacionais de avaliação de preparações botânicas, devendo ser conduzida através de uma abordagem caso a caso.

## I. INTRODUÇÃO

Existe um número crescente de produtos com benefícios reais ou perceptíveis para a saúde no mercado alimentício. Estes produtos incluem alimentos tradicionais, alimentos fortificados (com minerais, vitaminas ou extratos botânicos) e suplementos alimentares. O desenvolvimento crescente deste mercado tem sido atribuído a diversos fatores. Dentre estes, pode-se citar que os consumidores estão buscando cada vez mais produtos que tenham relação com a promoção de sua saúde. Também, o conhecimento científico dos benefícios à saúde de componentes bioativos presentes em alimentos ou suplementos alimentares tem aumentado significativamente e este fato tem sido extensivamente comunicado ao público (INTERNATIONAL LIFE SCIENCES INSTITUTE, 2003; SCHILTER, B. et al., 2003; COPPENS et al., 2006; KROES, WALKER, 2004).

As preparações botânicas constituem uma importante parte do mercado alimentício saudável e podem incluir a planta como um todo ou partes específicas, *in natura* ou processada, podendo ser a fonte primária de alimentos, tais como legumes, frutas, cereais, ou derivadas de plantas utilizadas como fonte secundária, tais como temperos, chás, café ou cacau (INTERNATIONAL LIFE SCIENCES INSTITUTE, 2003; SCHILTER, B. et al., 2003; KROES, WALKER, 2004).

A limitação de informações disponíveis sobre a toxicidade de alguns destes produtos, assim como a existência de alguns relatos de casos de aparecimento de efeitos adversos relacionados ao consumo de produtos de origem botânica, tem aberto a discussão sobre a segurança no uso destes produtos (INTERNATIONAL LIFE SCIENCES INSTITUTE, 2003; ABDEL-RAHMAN et al, 2011; SPEIJERS et al., 2010; VAN BREEMEN, FONG, FARNSWORTH, 2008; KROES, WALKER, 2004).

Na tentativa de estabelecer diretrizes para avaliar a segurança no uso de preparações botânicas utilizadas como alimento ou suplementos alimentares, agências governamentais e Instituições não governamentais publicaram nos últimos anos importantes documentos guias para auxiliar a avaliação destes produtos (INTERNATIONAL LIFE SCIENCES INSTITUTE, 2003; EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2009a, 2009b).

Sabe-se que as preparações botânicas apresentam imensa variabilidade na sua composição, incluindo a variação biológica natural nos constituintes químicos da planta, o impacto do processo de produção, além do fato de ser uma mistura complexa de numerosas substâncias químicas, que devem ser consideradas na avaliação. (INTERNATIONAL LIFE SCIENCES INSTITUTE, 2003; ABDEL-RAHMAN et al, 2011; VAN BREEMEN, FONG, FARNSWORTH, 2008).

Desta forma, o presente documento tem por objetivo apresentar os princípios básicos para a avaliação de segurança de extratos de origem botânica para uso alimentício, que segue as diretrizes gerais do processo de avaliação do risco (identificação do perigo, caracterização do perigo, avaliação da exposição e caracterização do risco), considerado uma ótima base para se avaliar os produtos botânicos aplicados em alimentos ou na forma de suplementos alimentares.

Destaca-se que no presente documento, adota-se a definição de extrato similar à utilizada pela Farmacopéia Brasileira (5ª Edição), onde *“Extrato – é a preparação de consistência líquida, sólida ou intermediária, obtida a partir de material vegetal. O material utilizado na preparação de extratos pode sofrer tratamento preliminar, tais como, inativação de enzimas e moagem. O extrato é preparado por percolação, maceração ou outro método adequado e validado, utilizando como solvente álcool etílico, água ou outro solvente adequado. Após a extração, materiais indesejáveis podem ser eliminados”* (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2010). Reforçando o conceito acima, segundo a Farmacopéia Americana (*US Pharmacopoeia*), extratos podem ser definidos como preparações de consistência líquida, sólida ou semi-sólida. Na extração de artigos de origem botânica, os constituintes de interesse são completamente ou parcialmente separados de outros componentes com o auxílio de água, álcool, mistura de água e álcool ou outros solventes adequados. O processo de extração envolve a remoção de constituintes desejáveis da planta, a evaporação de todo ou quase todo solvente e o ajuste do fluido, massa ou pó residual (UNITED STATES PHARMACOPOEIA, 2005).

Desta forma, os chamados “concentrados” se diferenciam dos extratos por não sofrerem nenhum processo de extração, somente de redução do volume de líquidos, com permanência de todos os outros componentes inicialmente presentes.



## II. AVALIAÇÃO DE SEGURANÇA DE EXTRATOS

### ***II.1. Dados técnicos: caracterização do produto***

Para a avaliação de segurança de extratos de origem botânica para uso alimentício é importante avaliar a disponibilidade de dados sobre o material a ser utilizado no produto final, destinado ao consumo humano. É essencial que este material seja bem identificado e caracterizado. A extensão da informação necessária para uma caracterização apropriada do material botânico deve ser decidida numa abordagem caso a caso, levando em consideração todo o conhecimento relevante disponível. O histórico de uso do material *in natura* (bruto), o histórico de uso alimentício, o processo de produção, a exposição esperada ao novo produto e os níveis de potenciais toxicantes no produto final, como consumido, são informações chaves requeridas para priorizar o tipo e a extensão de dados necessários (INTERNATIONAL LIFE SCIENCES INSTITUTE, 2003; SCHILTER, B. et al., 2003). Desta forma, nem toda a informação relacionada neste documento poderá ser necessária em todos os casos em avaliação e, eventualmente, informação disponível para uma determinada preparação botânica pode ser insuficiente para uma investigação completa, necessitando a condução de estudos adicionais (EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2009a, 2009b).

Para realizar a identificação da planta utilizada na preparação do extrato, algumas informações devem ser conhecidas e incluem: o nome completo da espécie, família botânica, gênero, espécie, variedade, subespécie, autor e quimiotipo, se aplicável, os nomes sinônimos e a parte da planta utilizada (INTERNATIONAL LIFE SCIENCES INSTITUTE, 2003; EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2009a, 2009b; SPEIJERS et al., 2010; KROES, WALKER, 2004).

Reconhece-se que a identificação da fonte botânica e/ou da preparação botânica pode ser complicada em alguns casos, tais como, quando a planta é reclassificada ou renomeada, e a mesma espécie pode ser conhecida por diferentes nomes científicos.

Nomes vernaculares (comuns) também podem ser fornecidos, porém ressalta-se que um nome comum utilizado em uma região para se referir a uma determinada planta, pode ser usado em outra para indicar outra espécie distinta (EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2009a; SPEIJERS et al., 2010; KROES, WALKER, 2004).

Cada avaliação de segurança deve focar em espécies bem definidas (ou subespécies ou variedades), na parte da planta a ser utilizada e na preparação. A identificação da planta ou preparação botânica em avaliação necessita ser claramente descrita (EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2009b).

As informações sobre o método de produção, ou seja, o processo pelo qual o material bruto é convertido em extrato (etapas do processo de produção e/ou preparação), assim como informações sobre as substâncias que entram no processo de produção: solventes, excipientes e /ou veículos utilizados no processo de extração, são consideradas necessárias para a avaliação de segurança de preparações botânicas (EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2009b; KROES, WALKER, 2004).

As preparações botânicas podem apresentar riscos, quando o processo de produção sofrer desvios (ex. comutação de espécies, erro de classificação), e por isso devem ser controladas, desde a obtenção das espécies vegetais até seu armazenamento e comercialização (EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2009b; SPEIJERS et al., 2010).

Quando disponíveis, os dados sobre a composição química do extrato botânico, com ênfase na concentração dos constituintes de relevância, podem contribuir para a avaliação de segurança. Neste contexto, os limites para substâncias tóxicas indesejáveis ou contaminantes também podem ser especificados (EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2009a, 2009b).

## ***II.2. Avaliação da Exposição***

As preparações botânicas podem ser utilizadas como tal, na forma de cápsulas, comprimidos, entre outros, ou em produtos alimentícios como, por exemplo, bebidas e barras de cereais. Podem ser consumidas por longo período de tempo, ou, em alguns

casos, somente por período de curta duração. A ingestão recomendada, associada com os possíveis efeitos benéficos, deve ser estabelecida baseada nos experimentos com humanos ou no histórico de uso. Alguns produtos são desenvolvidos para populações específicas. O conceito destes produtos diferenciados pode levar a padrões extremamente específicos de exposição, que devem ser considerados como parte da avaliação da exposição (INTERNATIONAL LIFE SCIENCES INSTITUTE, 2003; SCHILTER, B. et al., 2003).

De uma forma geral, a avaliação da exposição deve considerar a magnitude, a duração e a via de exposição; o tamanho, a natureza e a classe da população exposta; e as incertezas desse processo (EUROPEAN COMMISSION, 2003; INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY, 2000; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1999).

Dentro deste contexto, destaca-se que todas as incertezas associadas com os dados de consumo de alimentos e/ou das preparações botânicas devem ser claramente descritas (EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2009a, 2009b).

### **II.2.1. Intenção de uso**

Para iniciar a avaliação da exposição dos extratos de origem botânica para uso alimentício, recomenda-se obter as seguintes informações:

- Descrição do produto, incluindo forma de apresentação;
- Composição do produto (lista dos ingredientes e concentração dos ingredientes ativos, se presentes);
- Finalidade do uso (possíveis efeitos esperados para a saúde)
- Recomendação de uso (frequência, duração, nível de consumo, entre outros);
- População alvo (atenção especial deve ser dada a grupos populacionais com usos específicos, como por exemplo, crianças) (INTERNATIONAL LIFE SCIENCES INSTITUTE, 2003; SCHILTER, B. et al., 2003; KROES, WALKER, 2004).

### **II.2.2. Exposição humana esperada através da dieta**

Conhecendo a proposição de uso, deve-se partir para outra etapa mais complexa, que é a estimativa da exposição por meio da dieta.

Recomenda-se considerar a quantidade do ingrediente botânico presente no produto, assim como aquela derivada do consumo habitual de determinadas fontes de alimentos, levando em consideração a variação geográfica e cultural. Além disso, se possível, recomenda-se estimar a exposição por meio da dieta em populações que não são alvo, também levando em consideração a variação geográfica e cultural. Por último, a avaliação das conseqüências de uma exposição agregada (exposição combinada vindo de outras fontes onde o ingrediente botânico foi adicionado ou está presente naturalmente) deve ser apresentada, se pertinente (INTERNATIONAL LIFE SCIENCES INSTITUTE, 2003; SCHILTER, B. et al., 2003). Sendo assim, é importante caracterizar, tanto quanto possível, a exposição humana esperada ao ingrediente botânico de acordo com as modalidades de uso recomendadas em termos de extensão e duração. Distinção clara deve ser feita entre a ingestão do ingrediente botânico como tal, a ingestão de seus óleos essenciais e de outras preparações feitas com o mesmo (EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2009a, 2009b).

Recomenda-se enfatizar claramente na avaliação se o uso proposto e a quantia usada irão aumentar significativamente a exposição humana já existente (EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2009a, 2009b).

Outro ponto importante de investigação, diz respeito à avaliação das conseqüências nutricionais quando da introdução desta nova preparação botânica (INTERNATIONAL LIFE SCIENCES INSTITUTE, 2003; SCHILTER, B. et al., 2003; KROES, WALKER, 2004).

### **II.2.3. Informação sobre histórico de uso**

O histórico de uso do material em avaliação (matéria bruta ou produto final) pode fornecer indicações valiosas de segurança. Em geral, o histórico de uso inclui informação sobre o período, natureza e objetivo do uso.

A maioria dos alimentos consumidos não foi sistematicamente investigada em relação ao impacto para a saúde do consumidor. Geralmente, são presumidamente seguros, a não ser que um risco significativo tenha sido identificado para o homem. Contudo, deve-se enfatizar que a ausência de evidência não é semelhante à evidência de ausência quando se fala em toxicidade. Sem uma investigação específica, somente efeitos adversos agudos e severos são prováveis de serem identificados. Para demonstrar a segurança de um alimento, recomenda-se obter informação específica da ingestão juntamente com dados sobre o impacto à saúde. Embora observações epidemiológicas, dados clínicos, relato de casos e/ou estudos experimentais em humanos possam existir para um número restrito de alimentos, faltam informações de saúde para a maioria das plantas destinadas à alimentação (INTERNATIONAL LIFE SCIENCES INSTITUTE, 2003; SCHILTER, B. et al., 2003).

O histórico de uso e a informação sobre os efeitos para a saúde devem ser revisados para o produto em avaliação, para matérias brutas relevantes e para produtos similares. Tais dados devem ser avaliados criteriosamente, pois na maioria das vezes, são dados advindos de observações e relatos da população e não possuem rigorosa base científica (LEVELUT, 2012). Dados importantes a serem pesquisados, tais como ingestão diária, frequência e indicação de uso, informações sobre efeitos adversos à saúde (estudos epidemiológicos, estudos clínicos, relatos de casos e/ou estudos experimentais com humanos), podem permitir a identificação de potenciais perigos que podem requerer investigação toxicológica adicional (INTERNATIONAL LIFE SCIENCES INSTITUTE, 2003; SCHILTER, B. et al., 2003; ABDEL-RAHMAN et al, 2011; KROES, WALKER, 2004).

#### **II.2.4. Comparação do produto**

As comparações entre o produto sob avaliação e produtos referencia (comparador) adequados são importantes para definir os dados adicionais que devem ser requeridos. Diversos cenários podem resultar desta comparação. Por exemplo, no caso de uma erva ou especiaria de uso tradicional na culinária, quando a mesma for utilizada como

suplemento, considerações devem ser feitas para conhecer a provável ingestão nesta nova proposta de uso, uma vez que um aumento significativo no consumo pode ainda desencadear questões de segurança, mesmo advindo de uma fonte tradicional. Contudo, em situações onde não houver aumento na exposição, espera-se que não sejam necessários dados adicionais de segurança.

No caso de não existir histórico de uso da planta como alimento, evidências de exposição humana prévia e possíveis efeitos benéficos ou adversos em relação ao uso medicinal desta planta podem fornecer informações importantes na avaliação dos níveis seguros de consumo e/ou exposição. Tais dados podem ser úteis para fornecer uma base lógica para estudos especiais (INTERNATIONAL LIFE SCIENCES INSTITUTE, 2003; SCHILTER, B. et al., 2003; KROES, WALKER, 2004).

As informações sobre o processamento, a composição química, a qualidade do produto, os efeitos fisiológicos mediados pelo produto, o histórico de uso e a exposição devem ser utilizados para comparar o produto em avaliação com um comparador adequado. Por exemplo, se não existe diferença na composição, além da variabilidade natural, do alimento tradicional aceito, do ingrediente alimentar ou do aditivo alimentar, recomenda-se prosseguir para a avaliação da ingestão. Por outro lado, se o produto em avaliação não apresenta nenhum uso tradicional como alimento ou produto homólogo para a saúde, uma avaliação de segurança abrangente pode ser conduzida (INTERNATIONAL LIFE SCIENCES INSTITUTE, 2003; KROES, WALKER, 2004).

### ***II.3. Identificação e Caracterização do Perigo***

Na fase da identificação do perigo, investiga-se se o agente botânico pesquisado apresenta capacidade de causar um efeito adverso e estabelece-se a natureza dos efeitos presentes numa população e na caracterização do perigo, avalia-se a relação quantitativa entre a exposição e a incidência de uma resposta adversa (BARNES, DOURSON, 1988; ECOBICHON, 1997; EUROPEAN COMMISSION, 2003; EUROPEAN CENTRE FOR

ECOTOXICOLOGY AND TOXICOLOGY OF CHEMICALS, 2009; INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY, 2000; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010).

Estas etapas são necessárias para se caracterizar o risco associado com uma determinada exposição.

As informações sobre possíveis perigos podem ser obtidas de uma ampla gama de fontes. Uma dificuldade particular, no caso das preparações botânicas, será a separação dos efeitos fisiológicos, que são benéficos, daqueles que são alterações fisiológicas simples, sem efeitos adversos ou daqueles que representam um perigo e será a base para a avaliação de segurança (INTERNATIONAL LIFE SCIENCES INSTITUTE, 2003; SCHILTER, B. et al., 2003; LEVELUT, 2012).

Todos os dados a serem utilizados para avaliar a segurança no uso de extratos botânicos devem ser de qualidade e se possível seguir as Boas Práticas Laboratoriais (BPLs), que foram desenvolvidas para garantir a qualidade e a validade dos dados gerados durante os estudos de toxicidade (ORGANISATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT, 1998; LEVELUT, 2012). Também, para a condução dos estudos de toxicidade, é fundamental que estes sejam realizados de acordo com protocolos validados e aceitos internacionalmente, proporcionando um conjunto de testes bem definidos, conduzidos de maneira semelhante em diferentes locais e produzindo resultados aceitáveis para a avaliação das diversas agências de regulamentação (INTERNATIONAL LIFE SCIENCES INSTITUTE, 2003).

Aliado a isso é importante ressaltar que os cuidados devem ser tomados para evitar o uso desnecessário de animais de experimentação. Estudos a serem conduzidos devem ser aqueles necessários para demonstrar segurança de uma preparação botânica e planejados, de acordo com os princípios de redução, refinamento e substituição (3Rs) no uso de animais de experimentação. Contudo, quando dados adequados não estiverem disponíveis para a avaliação de segurança, estudos *in vivo* utilizando animais de experimentação podem ser necessários para avaliar os possíveis riscos ao homem da ingestão do ingrediente botânico ou da preparação botânica. Métodos alternativos validados envolvendo poucos animais ou modelos *in vitro* para avaliar *endpoints* de

toxicidade devem ser considerados numa abordagem caso a caso (EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2009a, 2009b).

Considerações sobre a natureza do material que foi ou que será estudado são essenciais para se utilizar os dados de identificação e caracterização do perigo (INTERNATIONAL LIFE SCIENCES INSTITUTE, 2003).

### **II.3.1. Material teste**

A avaliação de segurança é focada no material da forma que é consumido e, portanto, dados aplicáveis ao produto final são de importância crítica. Se o material de comercialização não é testado, então deve haver dados analíticos suficientes para garantir que os dados dos estudos toxicológicos disponíveis para preparações relacionadas são relevantes para o produto final, na sua forma de comercialização. No delineamento dos estudos toxicológicos e considerando a natureza do material a ser testado, deve ser reconhecido que pode haver diferenças significantes no comportamento farmacocinético, tal como, a razão e extensão da absorção, e na potência farmacológica/tóxica entre a planta como um todo e a quantidade equivalente de um princípio ativo isolado. Conseqüentemente, deve ser criteriosa e cuidadosa a extrapolação de dados de diferentes materiais em termos quantitativos.

Dados de estudos toxicológicos de materiais não refinados, menos puros, têm sido utilizados para a avaliação de segurança de preparações mais purificadas/refinadas. Está implícita nesta abordagem que a toxicidade do ingrediente botânico não é reduzida numa preparação com menor pureza devido à interação com outros constituintes. Uma interação pode ocorrer se a matriz do material menos purificado influenciar a absorção do constituinte ativo, alterando sua biodisponibilidade e toxicidade sistêmica. Tais questões podem ser resolvidas com estudos apropriados de absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME).

Por outro lado, o uso clínico de preparações botânicas como agente terapêutico pode ser a fonte de informação para um ingrediente ativo. O uso desta informação para a



avaliação de um extrato menos puro pode ser um bom ponto de partida para a avaliação de segurança, mas é pouco provável que seja considerado suficiente, na ausência de outros dados. Extratos botânicos normalmente conterão um grande número de componentes com função não nutriente; alguns podem ter atividade similar ao constituinte ativo enquanto outros podem possuir propriedades não relacionadas àquelas do ingrediente isolado, que foi estudado por seu uso clínico. Todos os dados toxicológicos disponíveis sobre componentes altamente purificados, juntamente com os dados de composição da preparação de uso no mercado, devem ser levados em consideração na determinação de segurança, mas tais dados podem não ser suficientes, necessitando dados toxicológicos adicionais sobre o material comercializado (INTERNATIONAL LIFE SCIENCES INSTITUTE, 2003).

Desta forma, efeito de matriz deve ser levado em consideração quando da avaliação dos extratos de origem botânica, quando existirem informações adequadas, dentro de uma abordagem caso-a-caso (LEVELUT, 2012; VAN DER BERG et al., 2011; SPEIJERS et al., 2010; REITJENS et al, 2008).

### **II.3.2. Dados em humanos (histórico de uso e/ou estudos experimentais)**

Os dados em humanos podem vir de observações de saúde ocupacional dos produtores destas plantas ou dos trabalhadores expostos durante a preparação dos extratos. Algumas preparações botânicas, de uso medicinal, apresentam uso bem estabelecido, eficácia reconhecida e um nível de segurança aceitável, demonstrado em literatura científica. Sendo assim, nenhum teste adicional de toxicidade deve ser requerido a não ser que haja um marcante aumento na ingestão resultante do uso alimentício ou como suplemento alimentar.

Os estudos experimentais envolvendo humanos podem ser feitos desde que aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa. O delineamento experimental deve ser decidido numa abordagem caso a caso, considerando as vantagens dos métodos e os

efeitos procurados. Pode fornecer dados relevantes para a avaliação de segurança relacionado aos efeitos adversos detectados nos estudos com animais, em doses elevadas, assim como na identificação de problemas nutricionais ou de outras questões de segurança.

Numa abordagem caso a caso, dependendo do conhecimento prévio, estudos especiais podem ser conduzidos para apontar questões que não puderam ser resolvidas adequadamente nos estudos em animais ou nos dados pré-existentes (INTERNATIONAL LIFE SCIENCES INSTITUTE, 2003).

Porém, recomenda-se-se justificar muito bem a geração de dados experimentais em humanos, dentro de uma lógica científica e objetivos claros sendo que nenhum efeito adverso deve ser esperado nos voluntários participantes do experimento. (INTERNATIONAL LIFE SCIENCES INSTITUTE, 2003).

### **II.3.3. Estudos epidemiológicos**

Os estudos epidemiológicos podem fornecer evidências indiretas, tanto de efeitos benéficos, como de efeitos adversos em humanos, sob as condições de investigação. Existem inúmeros tipos de estudos que podem ser aplicados para se estabelecer uma relação entre exposição e efeito. Considerações e critérios específicos, necessários na interpretação dos dados epidemiológicos incluem a avaliação da exposição e considerações sobre os possíveis vieses e fatores confundidores. Os dados relacionados ao histórico de uso necessitam ser avaliados cuidadosamente em relação à exposição e também em relação à sensibilidade do estudo em detectar efeitos adversos (INTERNATIONAL LIFE SCIENCES INSTITUTE, 2003).

### **II.3.4. Estudos com animais de experimentação**

No caso de haver informação insuficiente nos dados existentes para o homem, que assegurem a segurança no uso, dados adicionais podem ser necessários.

Diversos estudos podem ser conduzidos para a identificação e a caracterização do perigo de substâncias químicas presentes ou adicionadas ao alimento. Não há um *check-list* com os estudos mínimos e/ou essenciais de toxicidade a serem conduzidos; esta seleção deve ser feita por meio de uma abordagem caso a caso. Os estudos toxicológicos podem incluir: estudos de toxicidade aguda, subcrônica, crônica, carcinogenicidade, juntamente com estudos de toxicocinética (ADME), genotoxicidade, toxicidade sobre a reprodução e desenvolvimento pré-natal.

Os estudos de toxicidade são normalmente conduzidos com roedores ou animais de pequeno porte e requerem o uso de doses elevadas para otimizar a detecção de efeitos adversos. Um problema existente com o uso de doses elevadas na identificação do perigo de compostos de baixa toxicidade, é que os efeitos principais podem estar relacionados com a qualidade nutricional da dieta, devido a incorporação do material teste, e não com a toxicidade intrínseca do composto. Se esta situação ocorrer, é difícil distinguir entre efeitos tóxicos e nutricionais. Para minimizar o desequilíbrio nutricional, a dose máxima que uma substância não tóxica que pode ser incorporada é de 5% por peso na dieta do animal testado.

A ingestão diária aceitável para aditivos alimentares e praguicidas é calculada através da divisão do NOAEL (nível de dose onde não se observa efeito adverso), obtido de um estudo considerado relevante, por fatores de incerteza (geralmente 100: 10x expressa a diferença interespecies e 10x, intraespecie). Claramente, uma abordagem diferente é requerida para a avaliação de novos alimentos e macronutrientes, pelo fato de não ser possível incorporar tais materiais na dieta de animais de experimentação na proporção de 100 vezes a ingestão potencial humana, sem causar desequilíbrio nutricional ou alterações fisiológicas não relacionadas à toxicidade. O grande desafio está na seleção das doses do estudo, ou seja, como estas serão incorporadas na dieta dos animais e como os resultados serão corretamente interpretados.

Desta forma, dados abrangentes de segurança devem estar disponíveis para as preparações botânicas utilizadas em alimentos ou suplementos alimentares, devendo estes ser suficientes para permitir uma garantia de segurança em relação à ingestão antecipada e duração esperada de ingestão (INTERNATIONAL LIFE SCIENCES INSTITUTE, 2003).

Uma vez que a estratégia dos testes a serem conduzidos, para assegurar segurança no uso de preparações botânicas, depende, em parte, da disponibilidade de dados existentes sobre o histórico de uso e de dados nutricionais e de composição, uma estratégia deve ser proposta (item III) para permitir uma decisão lógica sobre a natureza e extensão dos testes, necessários para os diferentes tipos de extratos botânicos (INTERNATIONAL LIFE SCIENCES INSTITUTE, 2003).

#### ***II.4. Caracterização do Risco***

A caracterização do risco é a etapa final da avaliação do risco (visando avaliar a segurança no uso) e envolve a predição da frequência e da gravidade dos efeitos adversos numa população exposta. Integra os dados provenientes da etapa de identificação e caracterização do perigo e da avaliação da exposição, gerando evidências sobre o risco da exposição a um agente químico, sob determinadas condições de exposição, para a tomada de decisões futuras (EUROPEAN COMMISSION, 2003; INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY, 1994; 1999; 2000; 2004; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1999, 2010).

De forma geral, na caracterização do risco compara-se o nível de dose selecionado dos estudos de toxicidade com a dose média diária de exposição calculada, levando em consideração os fatores de incerteza adotados (EUROPEAN COMMISSION, 2003). Em princípio, pode fornecer uma estimativa quantitativa do risco de efeito adverso associado a uma exposição em particular ou se pode identificar um nível de exposição onde não serão encontrados efeitos adversos significativos para a saúde. Este último é a abordagem adotada para se estabelecer a IDA (Ingestão diária Aceitável), para aditivos ou praguicidas

presentes em alimentos ou IDT (Ingestão diária tolerável) para contaminantes. No caso de preparações botânicas, o banco de dados deve fornecer uma garantia de segurança adequada para a ingestão e duração do uso antecipado. Conforme indicado no paradigma do CODEX, a avaliação global de segurança/risco (caracterização do risco) requer um conhecimento ou estimativa da exposição humana potencial como resultado do uso em alimentos ou como suplemento alimentar e dados adequados de dose –resposta para efeitos adversos (INTERNATIONAL LIFE SCIENCES INSTITUTE, 2003).

#### **II.4.1. Estabelecimentos de Margens de exposição**

A maior questão no caso de preparações botânicas intencionalmente adicionadas em alimentos será a determinação da margem de segurança adequada entre as doses que podem produzir efeitos adversos (em animais ou no homem) e a dose de ingestão dos alimentos ou dos suplementos alimentares. A avaliação da margem de segurança deve levar em consideração a possibilidade de ingestão de grandes quantidades por alguns consumidores (INTERNATIONAL LIFE SCIENCES INSTITUTE, 2003).

Em princípio, todos os compostos adicionados intencionalmente a alimentos deverão ser submetidos ao processo de avaliação do risco, garantindo uma margem de segurança adequada entre a ingestão humana e as doses que produzem efeitos tóxicos. Para aditivos alimentares e resíduos de praguicidas, um amplo fator de incerteza é aplicado ao NOAEL dos estudos em animais (geralmente 100 vezes) ou estudos com humanos (geralmente 10 vezes). Os fatores de incerteza que são comumente utilizados nas avaliações do risco, com raras exceções, são a extrapolação interespecie e a variabilidade intraespecie, cada um com valores-padrão de dez vezes. A extrapolação interespecie é projetada para responder à incerteza envolvida na extrapolação dos dados do animal para o homem, e o fator de incerteza intraespecie é aplicado considerando a variabilidade potencial na sensibilidade entre os membros da população humana, incluindo crianças. Na suposição de que são variáveis independentes, os fatores

individuais são multiplicados (10 x 10), gerando um valor-padrão de 100 (DOURSON; FELTER; ROBINSON, 1996; INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY, 1994; 2000; MCCLELLAN, 1996). Desta forma, esse fator de 100 pode ser aumentado ou diminuído baseado na robustez dos dados toxicológicos disponíveis. A ausência de dados toxicológicos relevantes pode justificar uma adição de fatores de incerteza, por exemplo: podem ser empregados adicionalmente ao fator de 100 (intra e interespecies) fatores de 1, 3 ou 10. Assim como o conhecimento do modo de ação, que possa clarificar as diferenças entre humanos e outras espécies, pode justificar a redução dos fatores de incerteza.

Claramente, não deverá haver nenhuma preocupação para a saúde se houver um banco de dados toxicológicos adequado sobre a espécie botânica em avaliação e a margem de segurança for igual ou maior que 100.

Recentes avanços científicos sugerem que é possível desenvolver fatores de ajuste específicos por substância química em vez dos valores-padrão adotados para refletir as diferenças nos processos toxicocinéticos e toxicodinâmicos de uma substância química (DOURSON; FELTER; ROBINSON, 1996; INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY, 1994; MCCLELLAN, 1996).

Neste contexto e considerando um conhecimento cada vez maior sobre as diferenças interespecies e a variabilidade humana na toxicocinética, principalmente sobre o metabolismo de componentes químicos externos, enfatizou-se a necessidade de um método pelo qual, dados quantitativos pudessem ser incorporados na avaliação do risco. Para que os dados toxicocinéticos e os dados sobre o modo ou mecanismo de ação (dados toxicodinâmicos) contribuam quantitativamente para a avaliação do risco, na ausência de um modelo baseado em dose-resposta ou em concentração-resposta, é necessário que seja refinado o procedimento atual de aplicação de fatores de 10, para diferenças interespecies e para variabilidade humana. A subdivisão de cada fator 10 em componentes toxicocinético e toxicodinâmico permitiria que parte do valor-padrão fosse substituída por dados relevantes e específicos do componente químico quando estes estiverem disponíveis, avançando, assim, a base científica para a caracterização dose-

resposta ou concentração-resposta e aumentando, portanto, a confiança nas concentrações ou consumos aceitáveis, toleráveis ou de referência (WORLD HEALTH ORGANISATION, 2005).

### ***II.5. Avaliação do solvente residual***

A recomendação para o solvente a ser utilizado no processo de extração dos produtos de origem botânica para uso alimentício, é que este seja o menos tóxico possível e esteja presente em níveis considerados toxicologicamente como aceitáveis para a segurança do consumidor. Desta forma, o conteúdo dos solventes presentes nestes produtos devem ser avaliados e sua presença justificada.

Uma vez que os solventes residuais não fornecem nenhum benefício para o consumidor, eles devem ser removidos, sempre que possível, para alcançar as especificações do produto, as boas práticas de fabricação, ou outros requerimentos de qualidade. Os extratos de origem botânica não devem conter níveis elevados de solventes residuais, que não possam ser suportados por dados de segurança. Sendo assim, solventes que são conhecidos por causar toxicidade inaceitável (por exemplo, potencial carcinogênico, potencial teratogênico) devem ser evitados na produção destes extratos de origem botânica, a não ser que seu uso possa ser fortemente justificado, dentro de uma avaliação de risco-benefício. Solventes associados com toxicidade menos severa devem ser limitados, evitando o aparecimento de potenciais efeitos adversos para o consumidor. Idealmente, os solventes menos tóxicos devem ser utilizados, quando possível (INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE, 2011; UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION, 2011).

Sendo assim, a avaliação dos solventes residuais nos extratos de origem botânica deve ser feita através de uma abordagem caso-a-caso, considerando a toxicidade do solvente, assim como a concentração presente no produto final.

### III. ESTRATÉGIA DE AVALIAÇÃO DE SEGURANÇA DE EXTRATOS DE ORIGEM BOTÂNICA PARA USO EM ALIMENTOS

Uma estratégia de decisão foi delineada como uma ferramenta de direcionamento para auxiliar na avaliação das informações que necessitam ser consideradas para a avaliação de segurança de extratos botânicos.

Esta estratégia permitirá a classificação de extratos botânicos para uso em alimentos de acordo com seu histórico prévio de uso pelo homem, de preparações botânicas com histórico de aplicação medicinal, de produtos botânicos sem histórico de exposição humana (INTERNATIONAL LIFE SCIENCES INSTITUTE, 2003). Para cada caso, algumas informações importantes serão requeridas para demonstrar segurança quando do uso em alimentos.

Para isso, os extratos botânicos poderão ser classificados em 4 categorias, conforme Tabela 1. Para todas as categorias, a avaliação do risco faz parte dos dados requeridos. Conforme descrito acima, a avaliação do risco é uma ferramenta importante do ponto de vista técnico-científico e de segurança, pois todas as variáveis disponíveis, relacionadas à exposição e à toxicidade, serão investigadas e levadas em consideração para o conhecimento das margens de segurança entre a ingestão humana e as doses que podem produzir algum efeito indesejável.

Grupo	Descrição	Características	Dados requeridos
I	Extrato botânico que apresenta segurança para uso em alimento.	Refere-se a extratos botânicos, cujo <u>ingrediente vegetal é utilizado tradicionalmente na dieta</u> . A ingestão resultante do novo uso é comparável à ingestão a partir do uso tradicional. Dados disponíveis são suficientes para a	a) Caracterização apropriada do extrato botânico (incluindo ingrediente botânico); b) Comprovação de uso tradicional e/ou histórico de uso; c) Descrição da ingestão estimada e seus impactos; d) Avaliação do Risco.



avaliação de segurança.			
II	<p>Extrato botânico que não possui todas as informações necessárias para comprovação de segurança, mas que pelo histórico de uso, pode ser utilizado, desde que monitorado no pós-venda.</p>	<p>Refere-se a extratos botânicos cujo <u>ingrediente vegetal é utilizado tradicionalmente na dieta, porém com forma de apresentação e quantidade diferente do habitual.</u></p>	<p>a) Caracterização apropriada do extrato botânico (incluindo ingrediente botânico);            b) Comprovação de uso tradicional e/ou histórico de uso;            c) Descrição da ingestão estimada e seus impactos.            d) Avaliação do Risco;            e) Realização de monitoramento pós-venda<sup>A</sup>.</p>
III	<p>Extrato botânico que não possui todas as informações necessárias para comprovação de segurança, porém apresenta supostos benefícios, que justificam sua entrada no mercado.</p>	<p>Refere-se a extratos vegetais cujo <u>ingrediente vegetal não é utilizado tradicionalmente na dieta, porém apresenta histórico de uso como planta medicinal ou cujo(s) componente(s) ativo(s) possui (em) investigação sobre possíveis efeitos benéficos à saúde.</u></p>	<p>a) Caracterização apropriada do extrato botânico (incluindo ingrediente botânico);            b) Comprovação de histórico de uso como planta medicinal;            c) Dados científicos sobre os possíveis efeitos benéficos à saúde;            d) Descrição da ingestão estimada e seus impactos            e) Avaliação do Risco;            f) Realização de monitoramento pós-venda<sup>A</sup>.</p>
IV	<p>Extrato botânico que não possui as informações mínimas necessárias para comprovação de segurança.</p>	<p>Refere-se a extratos vegetais cujo <u>ingrediente vegetal não possui histórico de uso na alimentação</u> ou não possui histórico de exposição humana.</p>	<p>a) Caracterização apropriada do extrato botânico (incluindo ingrediente botânico);            b) Descrição da ingestão estimada e seus impactos;</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>c) Informação nutricional;</li> <li>d) Avaliação toxicológica<sup>B</sup>;</li> <li>e) Avaliação do Risco;</li> <li>f) Dados clínicos em humanos, se necessário;</li> <li>g) Dados auxiliares, se necessário.</li> </ul>
--	---

A) Não existem regras gerais de como se conduzir um monitoramento pós-venda no contexto de produtos alimentares. Esta avaliação deve ser feita através de uma abordagem caso a caso, com o intuito de se avaliar o aparecimento de efeitos adversos nas condições propostas de uso do extrato botânico (INTERNATIONAL LIFE SCIENCES INSTITUTE, 2003).

B) Nos extratos pertencentes à categoria IV, a investigação de toxicidade deve ser feita através de uma abordagem caso-a-caso, no sentido de definir quais testes serão necessários e viáveis de serem conduzidos para o extrato em avaliação. Pode-se iniciar a avaliação toxicológica com estudos de metabolismo, estudos de genotoxicidade e estudos subcrônicos, e dependendo dos resultados, estudos adicionais podem ou não ser requeridos.

No caso de haver associação de mais de um extrato, a avaliação inicialmente deve ser feita individualmente, de acordo com os preceitos acima apresentados. Depois, uma análise dos dados pode ser feita, focando na questão da biodisponibilidade, dos possíveis efeitos benéficos e adversos e dos possíveis modos de ação envolvidos, no conjunto de dados.

#### **IV – CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A segurança dos extratos de origem botânica deve ser avaliada criteriosamente, determinando como as informações provenientes do histórico de uso, dos estudos toxicológicos, ou de outras fontes de informação, servirão de base para se obter uma aceitável expectativa de segurança, sob as condições de uso pretendidas (ABDEL-RAHMAN et al, 2011).

Sendo assim, a avaliação de segurança para extratos botânicos deve seguir os preceitos técnicos-científicos discutidos no presente documento, que estão alinhados com as diretrizes apresentadas nos guias internacionais de avaliação de preparações botânicas (INTERNATIONAL LIFE SCIENCES INSTITUTE, 2003; EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2009a, 2009b), devendo ser conduzida através de uma abordagem caso a caso.

Finalizando, esta estratégia de decisão possibilitará a classificação de extratos botânicos para uso em alimentos de forma simples e clara e servirá como uma ferramenta de direcionamento na avaliação das informações que necessitam ser consideradas em uma avaliação de segurança de extratos botânicos .

## V – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDEL-RAHMAN, A. et al. The Safety and Regulatory of Natural Products Used as Food and Food Ingredients. **Toxicological Sciences**, Maryland, United States of America, v. 123, n. 2, p. 333-348, 2011.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Farmacopéia Brasileira: Volume 1 – 5ª Edição**. Brasília, Brasil: Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Fundação Oswaldo Cruz, 2010. Disponível em: < [http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd\\_farmacopeia/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd_farmacopeia/index.htm) >. Acesso em: 02 jul.2012.

BARNES, DOURSON, M. Reference Dose (RfD): Description and Use in Health Risk Assessment. **Regul. Toxicol. Pharmacol.**, vol. 8, p. 471-486, 1988.

COPPENS, P. et al. Use of Botanicals in Food Supplements. **Annals of Nutrition and Metabolism**. Brussels, Belgium, v. 50, p. 538-554, 2006.

DOURSON, M.L; FELTER, S.P; ROBINSON, D. Evolution of Science-Based Uncertainty Factors In Noncancer Risk Assessment. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, Washington, DC, United States of America, n. 24 , p. 108-120, 1996.

ECOBICHON, D. J. **The Basis of Toxicity Testing**. 2<sup>nd</sup> ed. New York, USA: CRC Press, 1997.

EUROPEAN CENTRE FOR ECOTOXICOLOGY AND TOXICOLOGY OF CHEMICALS. **Framework for the integration of human and animal data in chemical risk assessment**. Technical report nº 104. Brussels, Belgium, 2009. Disponível em: < <http://www.ecetoc.org/publications> > Acesso em: 01 ago 2009.

EUROPEAN COMMISSION. Technical Guidance Document on Risk Assessment: Part I. European Communities [S.I.], 2003.

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. Guidance on Safety Assessment of botanicals and botanical preparations intended for use as ingredients in food supplements. **EFSA Journal**, Parma, Italy, v. 7, n.9, p. 1249, 2009a.

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. Advice on the EFSA guidance document for the safety assessment of botanicals and botanical preparations intended for use as food supplements, based on real case studies. **ESCO Working Group On Botanicals And Botanical Preparations. EFSA Journal**, Parma, Italy, v. 7, n.9, p. 280, 2009b.

INTERNATIONAL LIFE SCIENCES INSTITUTE. **Guidance for the safety assessment of botanicals and botanical preparations for use in food and food supplements**. Brussels, Belgium: ILSI Europe, 2003.

INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY. **Environmental Health Criteria 170: Assessing Human Health Risks of Chemicals: Derivation of Guidance Values For Health-Based Exposure Limits**. Geneva: World Health Organization, 1994. Disponível em: < <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc170.htm> > . Acesso em: 03 out 2011.

INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY. **Training Module no.4: General Scientific Principles of Chemical Safety**. Geneva: World Health Organization, 2000. Disponível em: < [http://whqlibdoc.who.int/hq/2000/WHO\\_PCS\\_00.8\\_pp1-104.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2000/WHO_PCS_00.8_pp1-104.pdf) > . Acesso em: 13 jun 2012.

INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY. **IPCS Risk Assessment Terminology**. World Health Organization, 2004. Disponível em: < <http://www.inchem.org/documents/harmproj/harmproj/harmproj1.pdf> > . Acesso em: 03 out 2012.

INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY . **Environmental Health Criteria 210: Principles for the assessment of risks to human health from exposure to chemicals**. World Health Organization, 1999. Disponível em: < <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc210.htm> > . Acesso em: 03 out 2012.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. **ICH Harmonised Tripartite Guideline – Impurities: Guideline for Residual Solvents Q3C(R5)**. Geneva, Switzerland, 2011.

KROES, R.; WALKER. R. Safety issues of botanicals and botanical preparations in functional foods. **Toxicology**. Netherlands, n. 198, p. 213-220, 2004.

LEVELUT, V. **Les compléments alimentaires à base de plantes: cadre réglementaire, évaluation de la sécurité, et gestion des risques en Europe et en France**. 2012. 74 p. Mémoire (Master Toxicologie Humaine, Evaluation des Risques et Vigilances) – Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Université Paris Descartes – PARIS, France.

MCCLELLAN, R.O.; Reducing Uncertainty in Risk Assessment by Using Specific Knowledge To Replace Default Options. **Drug Metabolism Reviews**, London, v. (1&2), n. 28, p. 149-179, 1996.

ORGANISATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT. **OECD Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring Number 1: OECD Principles on Good Laboratory Practice**. Paris, France, 1998.

ENV/JM/MONO(2006)20/REV01. Disponível em:

<[http://www.oecd.org/document/63/0,3746,en\\_2649\\_34381\\_2346175\\_1\\_1\\_1\\_1,00.html](http://www.oecd.org/document/63/0,3746,en_2649_34381_2346175_1_1_1_1,00.html)

>. Acesso em: 13 jun. 2012.

RIETJENS, I.M.C.M. et al. Risk assessment of botanicals and botanical preparations intended for use in food and food supplements: Emerging issues. **Toxicology Letters**. Netherlands, v. 180, p. 131-136, 2008

SCHILTER, B. et al. Guidance for the safety assessment of botanicals and botanical preparations for use in food and food supplements. **Food and Chemical Toxicology**, v. 41, n.12, p. 1625-1649.

SPEIJERS, G. et al. Safety assessment of botanicals and botanical preparations used as ingredients in food supplements: Testing an European Food Safety Authority tiered approach. **Molecular Nutrition and Food Research**. Netherlands. 54, p. 175-185, 2010.

UNITED STATES PHARMACOPOEIA. **USP 29 NF 24**. United States, 2005. Disponível em:

[http://www.pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0\\_c565.html](http://www.pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0_c565.html) . Acesso em: 02 jul.2012.

UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION. **Residual Solvents**. Rockville, United States of America, 2011. Chapter 467.

VAN BREEMAN, R.B.; FONG, H.H.S., FARNSWORTH, N.R. Ensuring the safety of botanical dietary supplements. **Am. J. Clin. Nutr.** United States, v. 87 (suppl), p.509S-513S, 2008.

VAN DEN BERG, S.J.P.L. et al. Safety Assessment of plant food supplements. **Food and Function.** Netherlands, v. 2, p. 760-768, 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO **Human Health Risk Assessment Toolkit: Chemical Hazards:** Harmonization Project Document: no.8. Geneva: International Programme on Chemical Safety, 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Principles for the Assessment of Risks to Human Health from Exposure to Chemicals:** Environmental Health Criteria 210. Geneva: International Programme on Chemical Safety, 1999. Disponível em: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc210.htm>. Acesso em: 13 Jun. 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Chemical-specific Adjustments Factors for Interspecies Differences and Human Variability: Guidance Document for Use of Data in Dose/Concentration-Response Assessment.** Harmonization Project Document No. 2. Geneva, Switzerland, 2005. Disponível em: <http://www.who.int/ipcs/methods/harmonization/areas/uncertainty/en/>. Acesso em: 13 jun. 2012.