

Guia para avaliação de alegação de propriedade funcional e de saúde para substâncias bioativas presentes em alimentos e suplementos alimentares

Guia nº 55/2021 – versão 1



Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa

2021

Guia para avaliação de alegação de propriedade funcional e de saúde para substâncias bioativas presentes em alimentos e suplementos alimentares

VIGENTE A PARTIR DE 30/11/2021

Início do período de contribuições: 03/12/2021

Fim do período de contribuições: 05/12/2022

Este Guia expressa o entendimento da Anvisa sobre as melhores práticas com relação a procedimentos, rotinas e métodos considerados adequados ao cumprimento de requisitos técnicos ou administrativos exigidos pelos marcos legislativo e regulatório da Agência.¹

Trata-se de instrumento regulatório não normativo, de caráter recomendatório e não vinculante, sendo, portanto, possível o uso de abordagens alternativas às proposições aqui dispostas, desde que compatíveis com os requisitos relacionados ao caso concreto. A inobservância ao conteúdo deste documento não caracteriza infração sanitária, nem constitui motivo para indeferimento de petições, desde que atendidos os requisitos exigidos pela legislação.

As recomendações contidas neste Guia produzem efeitos a partir da data de sua publicação no Portal da Anvisa ficam sujeitas ao recebimento de sugestões da sociedade por meio de formulário eletrônico, disponível em <https://pesquisa.anvisa.gov.br/index.php/512395?lang=pt-BR>.

As contribuições² recebidas serão avaliadas e poderão subsidiar a revisão do Guia e a consequente publicação de uma nova versão do documento. Independentemente da decisão da área, será publicada análise geral das contribuições e racional que justifique a revisão ou não do Guia.

¹[Portaria nº 162, de 12 de março de 2021](#), que dispõe sobre as diretrizes e os procedimentos para melhoria da qualidade regulatória na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

²A fim de garantir maior transparência ao processo de elaboração dos instrumentos regulatórios editados pela Anvisa, esclarecemos que os nomes dos responsáveis pelas contribuições (pessoas físicas e jurídicas) são considerados informações públicas e serão disponibilizados de forma irrestrita nos relatórios e outros documentos gerados a partir dos resultados deste Guia. Já o e-mail e o CPF dos participantes, considerados informações sigilosas, terão seu acesso restrito aos agentes públicos legalmente autorizados e às pessoas a que se referem tais informações, conforme preconiza o artigo 31, §1º, inciso I da Lei nº 12.527, de 18 de novembro de 2011. Outras informações que venham a ser consideradas sigilosas pelos participantes poderão ser apensadas em campo específico no formulário eletrônico.

Copyright©2021. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. A reprodução parcial ou total deste documento por qualquer meio é totalmente livre, desde que citada adequadamente a fonte. A reprodução para qualquer finalidade comercial está proibida.

SUMÁRIO

1.	ESCOPO	4
2.	BASE LEGAL.....	5
3.	INTRODUÇÃO.....	6
3.1.	SUBSTÂNCIAS BIOATIVAS, ALIMENTOS E SUPLEMENTO ALIMENTAR	6
3.2.	ALEGAÇÕES	7
3.2.1.	ALEGAÇÃO DE PROPRIEDADE FUNCIONAL	8
3.2.1.1	ALEGAÇÃO PLENAMENTE RECONHECIDA	8
3.2.2.	ALEGAÇÃO DE PROPRIEDADE DE SAÚDE	10
4.	CRITÉRIOS GERAIS PARA AVALIAÇÃO DE ALEGAÇÕES	10
5.	CONSIDERAÇÕES ACERCA DOS ESTUDOS CIENTÍFICOS.....	13
5.1.	TIPOS DOS ESTUDOS CIENTÍFICOS	13
5.1.1.	ESTUDOS INTERVENCIONAIS.....	13
5.1.2.	ESTUDOS OBSERVACIONAIS.....	15
5.2.	QUANTIDADE DE ESTUDOS CIENTÍFICOS.....	16
5.3.	QUALIDADE DE ESTUDOS CIENTÍFICOS.....	16
5.3.1.	CRITÉRIOS DE AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE UM ESTUDO	17
6.	ROTEIRO PARA ELABORAÇÃO DO PEDIDO DE AVALIAÇÃO DE ALEGAÇÃO DE PROPRIEDADE FUNCIONAL OU DE SAÚDE	19
6.1.	PRINCÍPIOS ORIENTADORES	20
6.2.	ANÁLISE DA ALEGAÇÃO A PARTIR DOS ESTUDOS PRIMÁRIOS - TOTALIDADE DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA. ETAPAS A SEREM CUMPRIDAS	21
6.3.	ANÁLISE DA ALEGAÇÃO A PARTIR DE UMA REVISÃO SISTEMÁTICA	33
6.3.1.	Procedimento com pesquisa bibliográfica atualizada (pesquisa dos estudos originais com data inferior a 12 meses da petição).....	34
6.3.2.	Procedimento que necessita de atualização da pesquisa bibliográfica (pesquisa com mais de 12 meses da data da petição)	35
7.	GLOSSÁRIO	39
8.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	42
9.	ANEXOS.....	47

1. ESCOPO

Este Guia apresenta critérios e procedimentos para orientar o requerente que deseja solicitar a aprovação de alegação de propriedade funcional ou de propriedade de saúde (redução de risco de doenças) para substâncias bioativas presentes em alimentos ou suplementos alimentares.

A avaliação da alegação de propriedade funcional ou de saúde de uma substância bioativa é facultada ao requerente e será avaliada em conjunto com a análise da petição de novos alimentos. Assim, devem ser apresentados conjuntamente todos os demais documentos e informações necessárias que subsidiaram a elaboração do Relatório Técnico Científico para avaliação de segurança, já descritos nas Resoluções nº 16, de 1999, 17, de 1999, 18, de 1999 e na Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 243, de 2018 e no “Guia para Comprovação de Segurança de Alimentos e Ingredientes” (Guia nº 23, de 2019). No caso em que a segurança do ingrediente fonte da substância já tenha sido avaliada pela Anvisa, com a mesma especificação e quantidade de uso propostas, não é necessária a apresentação das informações relativas à segurança.

O objetivo desta Guia é auxiliar o requerente a qualificar as informações a serem apresentadas em petições para avaliação de alegação de propriedade funcional e de saúde para substâncias bioativas presentes em alimentos e suplementos alimentares, por meio de um roteiro, de modo a agilizar a conclusão do processo de avaliação.

O presente documento foi elaborado com base em referências internacionais de alta relevância para o tema, tais como:

- *“PASSCLAIM - Process for the Assessment of Scientific Support for Claims on Foods” - European Commission;*
- *“Guidance for Industry: Evidence-Based Review System for the Scientific Evaluation of Health Claims” - Food and Drug Administration (FDA);*
- *“Regulation (EC) n.1924/2006” - European Parliament and the Council, “Guidance Document for Preparing a Submission for Food Health Claims” e “Guidance Document for Preparing a Submission for Food Health Claim Using*

a Systematic Review” - Health Canada, “Substantiating Nutrition, Health and Related Claims on foods” - Food Standards Australia New Zealand (FSANZ);

- *“Regulation on Approval of Functional Ingredient for Health Functional Food” - Ministry of Food and Drug Safety - Korea; e*
- *“Scientific and Technical Guidance for the Preparation and Presentation of a Health Claim” e “General Guidance for Stakeholders on the Evaluation of Article 13.1, 13.5 e 14 Health Claim” - European Food Safety Authority (EFSA).*

Recomenda-se a aplicação deste Guia em conjunto com os regulamentos técnico específicos, atos normativos subsidiários e outros documentos de orientação. Ressalta-se que 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. BASE LEGAL

Resolução nº 16, de 30 de abril de 1999, que aprova o regulamento técnico de procedimentos para registro de alimentos ou novos ingredientes.

Resolução nº 17, de 30 de abril de 1999, que aprova o regulamento técnico que estabelece as diretrizes básicas para avaliação de risco e segurança dos alimentos.

Resolução nº 18, de 30 de abril de 1999, que 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.

Resolução - RDC nº 243, de 26 de julho de 2018, que dispõe sobre os requisitos sanitários dos suplementos alimentares.

3. INTRODUÇÃO

3.1. SUBSTÂNCIAS BIOATIVAS, ALIMENTOS E SUPLEMENTO ALIMENTAR

As substâncias bioativas são nutrientes (exemplo: vitaminas e minerais) ou não nutrientes (exemplo: licopeno, flavonoides, ômega 3) que possuem ação metabólica ou fisiológica específica no organismo humano, definição estabelecida na Resolução-RDC nº 243, de 2018.

Um bioativo, *per se*, precisa ser um componente natural de alimentos com histórico de uso reconhecido, ou seja, precisa estar presente em alimentos consumidos tradicionalmente na dieta alimentar e ter uma composição conhecida. Também pode ser obtido a partir de alimentos sem histórico de consumo no País, desde que a segurança de seu uso seja comprovada nos termos das Resoluções nº 16 e 17, de 1999.

Por alimento, entende-se todas as substâncias ou misturas de substâncias destinadas à ingestão por humanos, que tenham como objetivo fornecer nutrientes 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.

Não são considerados alimentos os produtos com finalidade terapêutica, ou seja, aqueles destinados à prevenção, ao tratamento ou à cura de doenças ou de agravos à saúde, conforme determina o artigo 56 do Decreto-Lei nº 986, de 69. Incluem-se nessa situação os produtos utilizados tradicionalmente na medicina popular, como

as plantas medicinais¹, as drogas vegetais², e os insumos farmacêuticos ativos³ das diferentes categorias de medicamentos existentes.

Suplemento alimentar é um produto para ingestão oral, apresentado em formas farmacêuticas, destinado a suplementar a alimentação de indivíduos saudáveis com conforme Resolução-RDC nº 243, de 2018.

3.2. ALEGAÇÕES

Uma alegação é qualquer mensagem ou representação que sugira ou implique que uma substância bioativa de um alimento possui características particulares.

O alimento ou ingrediente que alegar propriedades funcionais ou de saúde pode, além das funções nutricionais básicas, produzir efeitos metabólicos ou fisiológicos e/ou efeitos benéficos à saúde, devendo ser seguro para consumo sem supervisão médica. As alegações podem fazer referência à manutenção geral da saúde, ao papel fisiológico dos nutrientes ou não nutrientes e à redução do fator de risco a doenças. Não são permitidas alegações que façam referência à cura ou prevenção de doenças, conforme o item 3.5 da Resolução nº 18, de 1999.

A redação das alegações deve ser clara e não deve transmitir mensagens que possam confundir ou enganar o consumidor. Além disso, precisa estar de acordo com boas práticas dietéticas e princípios aceitos de nutrição e saúde, sem encorajar o consumo excessivo do produto alegado.

Para que uma alegação seja autorizada, sua comprovação tem que estar fundamentada por meio de evidência científica consistente e confiável, conforme

¹ Espécie vegetal, cultivada ou não, utilizada com propósitos terapêuticos.

² 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.

³ Componente farmacologicamente ativo destinado ao emprego em medicamento, também denominado de fármaco ou simplesmente princípio ativo.

será explicitado adiante neste Guia, cabendo ao peticionante o ônus de apresentar as evidências.

3.2.1. ALEGAÇÃO DE PROPRIEDADE FUNCIONAL

Uma 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 e poderá ser utilizada mediante demonstração de eficácia comprovada por evidências científicas.

3.2.1.1 ALEGAÇÃO PLENAMENTE RECONHECIDA

Conforme o item 3.3 da Resolução nº 18, de 1999, as alegações de função plenamente reconhecidas não são passíveis da necessidade de demonstração da eficácia.

Apesar de a Resolução nº 18, de 1999 não ter estabelecido uma definição para alegações de função plenamente reconhecidas, quando se consideram os fundamentos para avaliação da força das evidências científicas, é consensual que uma evidência é robusta quando existe alta consistência entre os estudos até então realizados, e esses estudos apresentam alta qualidade e quantidade. O reconhecimento pleno da comunidade científica já corresponde ao estágio subsequente, ou seja, a evidência é considerada tão robusta que há poucas chances de que novas evidências possam alterar esses achados. Neste caso, a evidência é reconhecida plenamente e passa a ser replicada em diversas fontes.

A Resolução nº 18, de 1999 também não previu a necessidade de elaboração de uma lista positiva de alegações plenamente reconhecidas. Entretanto, para alguns nutrientes, como vitaminas e minerais, esse levantamento foi realizado no âmbito do processo regulatório que culminou com a publicação da Resolução RDC nº 243, de 2018, que estabeleceu o marco normativo de suplementos alimentares. Importa ressaltar que nem todas as alegações constantes nesse marco regulatório enquadram-se dentro do conceito de plenamente reconhecidas.

As alegações de função plenamente reconhecidas para vitaminas e minerais são baseadas na essencialidade do nutriente para o organismo humano. A essencialidade de um nutriente é determinada por sua capacidade única de reverter os sinais e sintomas clínicos de deficiência ou por seu papel mecanicista essencial nas funções metabólicas, baseada em evidência científica robusta (EFSA, 2016).

Para a comprovação científica das alegações com base na essencialidade dos nutrientes, os seguintes princípios científicos devem ser considerados (EFSA, 2016):

- ✓ o nutriente é necessário para as funções normais do corpo humano, ou seja, tem um papel mecanicista essencial na função metabólica ou tem a capacidade de reverter os sinais e sintomas clínicos de sua deficiência;
- ✓ o nutriente não pode ser sintetizado pelo corpo ou não pode ser sintetizado em quantidades adequadas para manter as funções normais do corpo; e
- ✓ o nutriente deve ser obtido de uma fonte alimentar.

Dessa forma, entende-se que as alegações plenamente reconhecidas relativas a vitaminas e minerais e incorporadas ao marco regulatório de suplementos alimentares podem ser extrapoladas para outras categorias de alimentos, desde que o alimento atenda os critérios estabelecidos pela RDC nº 54, de 2012 para ser considerado fonte da respectiva vitamina e/ou mineral. Por exemplo, a alegação “A vitamina A auxilia na visão” poderia ser utilizada como plenamente reconhecida em alimentos convencionais, desde que o produto contenha no mínimo 15% da Ingestão Diária Recomendada (IDR) de vitamina A por porção ou por 100g ou 100ml em pratos preparados, conforme o caso (RDC nº 54, de 2012). As IDR que são aplicáveis à rotulagem nutricional dos alimentos são aquelas previstas no anexo A da RDC nº 360, de 2003.

3.2.2. ALEGAÇÃO DE PROPRIEDADE DE SAÚDE

Uma alegação de propriedade de saúde é aquela que afirma, sugere ou implica a existência de relação entre o consumo de um alimento ou ingrediente e uma doença ou condição relacionada à saúde, objetivando a redução do risco à doença. Reduzir o risco de uma doença significa a redução significativa de um fator (ou fatores) de risco importante para uma doença ou condição relativa à saúde. Então, a única possibilidade é que a alegação de saúde esteja associada a uma alegação de redução do risco, sendo sempre de caráter específico.

Destaca-se que as alegações não podem se referir a características curativas e terapêuticas, que são finalidades de um medicamento. As alegações de saúde estão relacionadas a redução do fator de risco para o aparecimento de uma doença humana, no sentido da promoção de saúde.

Exemplos de alegação de redução de risco de doença seriam:

- ✓ “Cálcio auxilia na redução da perda óssea em mulheres pós-menopausa. Baixa densidade mineral é um fator de risco para fraturas ósseas por osteoporose”;
- ✓ “Suplementação da ingestão de ácido fólico aumenta o nível de folato materno. Baixos níveis de folato materno é um fator de risco no desenvolvimento de defeitos no tubo neural no feto em desenvolvimento”
- ✓ “Beta-glucana tem se mostrado como um redutor do colesterol sanguíneo. Colesterol alto é um fator de risco para o desenvolvimento de doenças coronárias”.

Ressalta-se que as alegações devem estar associadas a um benefício ou efeito específico e mensurável, relevante para a saúde. Reivindicações não específicas ou gerais (por exemplo: “benéficas à saúde” ou “favorecem a saúde imunológica”) estão sujeitas a múltiplas interpretações e são potencialmente enganosas.

4. CRITÉRIOS GERAIS PARA AVALIAÇÃO DE ALEGAÇÕES

A solicitação da aprovação de uma alegação de propriedade funcional ou de saúde (redução de risco) para uma substância bioativa é opcional. Nos casos em que se opte pela utilização de uma alegação, a avaliação de segurança e da eficácia serão

integradas e deverão comprovar o atendimento de todos os demais critérios aplicáveis contidos nas Resoluções nº 16, de 1999, nº 17, de 1999, nº 18, de 1999 e Resolução-RDC nº 243, de 2018.

Mesmo não tendo sido pleiteada a aprovação de uma alegação, o reconhecimento de um ingrediente como fonte de substância bioativa deve ter sua segurança comprovada (Resolução nº 17, de 1999) e a ação metabólica ou fisiológica específica da substância bioativa no organismo humano demonstrada, conforme o inciso VI do art. 3º da Resolução-RDC nº 243, de 2018, embora não seja necessária a comprovação de benefício com a totalidade da evidência, como nos casos nos quais se pretende veicular uma alegação. Esta demonstração deve ser baseada em ensaios fisiológicos *in vivo* (item 4.2, Resolução nº 17, de 1999), incluindo estudos de Administração, Distribuição, Metabolização e Excreção (ADME).

Caso haja interesse na veiculação de alegação, a comprovação da eficácia deverá estar embasada em estudos em humanos, principalmente estudos de intervenção, como será detalhado adiante (Resolução nº 18, de 1999, item 4.2), e a conclusão se dará em função da totalidade da evidência descrita nos estudos. A relação de causa e efeito deverá ser estabelecida entre o consumo da substância bioativa e o efeito alegado em humanos, para o grupo-alvo proposto nas condições de uso, através de estudos competentes e confiáveis (item 3.4 da Resolução nº 18, de 1999).

A força de todo o corpo de evidência, incluindo critérios de qualidade, quantidade (tamanho da amostra, tipos de estudo), relevância da exposição, consistência e replicação dos resultados é gerada a partir de toda pesquisa relevante, favorável ou não. Resultados conflitantes ou inconsistentes dificultam a validade da alegação.

É de responsabilidade do requerente a apresentação, estruturação, cálculo e análise de todos os estudos científicos disponíveis (incluindo aqueles com dados contra e a favor, publicados ou não publicados) pertinentes à alegação solicitada, a fim de comprovar a alegação, mediante a avaliação da totalidade da evidência. Estudos em animais ou *in vitro* não são suficientes para comprovar uma alegação,

mas poderão ser avaliados de forma complementar, para sugerir um mecanismo de ação através do qual a substância pode exercer seu efeito, por exemplo.

As avaliações são feitas caso a caso, conforme item 5 da Resolução nº 18, de 1999, de forma em cada processo o peticionante apresentará individualmente para a alegação requerida, o racional adotado, mediante busca estruturada na literatura científica.

A alegação deverá ter a redação proposta pelo requerente (em língua portuguesa), bem como as condições específicas de uso (grupo-alvo, quantidade da substância bioativa para obter o efeito desejado, restrições de uso e advertências).

Para alegações de propriedade funcional, deverá ser identificado e comprovado um efeito benéfico relativo à manutenção ou melhoria da função específica no corpo. Para alegações de redução de risco de uma doença, tanto o fator de risco quanto a doença deverão ser identificados e a redução (ou alteração benéfica) desse fator deverá ser demonstrada.

Para avaliar o efeito da redução de risco, o resultado deverá ser uma medida clínica da condição de saúde; por exemplo: o infarto do miocárdio pode ser selecionado como um desfecho para doença cardíaca. Entretanto, há casos em que essa tarefa fica dificultada quando, por exemplo, o tamanho amostral é grande ou longos períodos são necessários para que o evento clínico seja alcançado, ou seja, pode ser que não haja ensaios clínicos que tenham medido diretamente o efeito na saúde. Nesses casos, desfechos substitutos podem ser utilizados – os chamados biomarcadores - no lugar de medições clínicas do início da doença em um ensaio clínico.

Alguns exemplos de biomarcadores de redução de risco de doença são: concentração sérica total de colesterol e pressão sanguínea para doença cardiovascular; densidade mineral óssea para osteoporose; glicemia e resistência à insulina para diabetes tipo 2.

Biomarcadores também podem ser usados como indicador ou preditor de uma função corporal.

Exemplos de biomarcadores de função são: mudanças nos níveis corporais de metabólitos, proteínas, enzimas (tal como a redução nos níveis plasmáticos de homocisteína como resposta à ingestão de folato ou aumento dos níveis de serotonina cerebral como resposta à dieta com triptofano).

O biomarcador deve ser biologicamente válido, a base da sua aceitação deve ser fornecida e deverá ser explicado o papel deste nas vias causais do resultado-alvo.

É relevante que todo efeito alegado seja demonstrado a partir de desfechos bem definidos ou marcadores válidos. Idealmente os desfechos de interesse a serem considerados devem ser aqueles capazes de proporcionar a evidência clínica mais relevante e convincente em relação ao objetivo primário do estudo (desfechos primários).

5. CONSIDERAÇÕES ACERCA DOS ESTUDOS CIENTÍFICOS

As orientações a seguir visam a garantir que as alegações estejam apoiadas na totalidade das evidências científicas, e não somente nas evidências favoráveis.

5.1. TIPOS DOS ESTUDOS CIENTÍFICOS

Os estudos em humanos podem ser divididos em dois tipos: estudos de intervenção e estudos observacionais, sendo que os estudos de intervenção são os que podem fornecer evidências causais para comprovar o efeito de uma substância bioativa em humanos.

5.1.1. ESTUDOS INTERVENCIONAIS

Os estudos intervencionais são estudos individuais que envolvem uma intervenção consciente na dieta de seres humanos objetivando examinar uma relação entre dieta/alimento/substância bioativa e a função do corpo ou saúde.

Nesse tipo de estudo é fornecido o alimento ou o suplemento alimentar contendo a substância bioativa de interesse (para o grupo de intervenção). A qualidade e a quantidade da substância devem ser controladas.

Em ensaios clínicos randomizados, os sujeitos são designados a um grupo de intervenção ao acaso. Ensaios clínicos randomizados oferecem a melhor avaliação de uma relação causal alimento x doença porque eles controlam fatores de confundimento conhecidos dos resultados (ou seja, outros fatores que podem afetar o risco da doença).

Através da atribuição aleatória de sujeitos aos grupos de intervenção e controle, esses estudos evitam o viés de seleção, ou seja, a possibilidade de que os indivíduos com maior probabilidade de obter um resultado favorável, independentemente da intervenção, sejam preferencialmente selecionados para receber a intervenção. O cegamento do estudo também reduz o viés, porque os sujeitos não sabem se estão recebendo a intervenção e, no caso do duplo cego, nem mesmo o pesquisador sabe quem é do grupo controle e quem é do grupo de intervenção.

Ao controlar o ambiente de teste, incluindo a quantidade e a composição da substância consumida e todos os outros fatores alimentares, esses estudos também minimizam os fatores de confundimento nos resultados.

Os ensaios clínicos randomizados podem ter um desenho paralelo ou cruzado. Os estudos paralelos envolvem dois grupos de sujeitos, o grupo teste e o grupo controle, que recebem simultaneamente a substância ou servem de controle, respectivamente. O desenho cruzado envolve todos os indivíduos, que ora estão no grupo de intervenção, ora no controle e vice-versa, após um período de tempo definido.

Portanto, os estudos de intervenção, randomizados e controlados, com duplo cego, são considerados o padrão ouro para evidenciar mais fortemente se existe ou não uma relação entre a substância e a função/saúde.

Embora os estudos de intervenção sejam a categoria mais confiável de estudos para determinar uma relação causa x efeito, a generalização dos estudos realizados em populações selecionadas para populações diferentes pode não ser cientificamente válida. Assim, por exemplo, evidências mostrando uma associação

entre ingestão de uma substância bioativa e o risco reduzido de diabetes juvenil não poderão ser extrapolados para o risco de diabetes em adultos.

5.1.2. ESTUDOS OBSERVACIONAIS

Estudos observacionais medem associações entre um alimento e um desfecho. Estes estudos não têm o ajuste controlado de estudos da intervenção e são frequentemente suscetíveis a fatores de confundimento. Como os sujeitos não são randomizados no início do estudo, os fatores de confundimento precisam ser coletados e ajustados para minimizar o viés.

Estudos observacionais podem ser prospectivos ou retrospectivos. Em estudos prospectivos, os investigadores recrutam sujeitos e os observam antes da ocorrência de um efeito ou desfecho. Estudos observacionais prospectivos medem a incidência de um efeito sanitário e o risco relativo de desenvolver o efeito de saúde associado a alimentos ou outros fatores de risco de interesse. Em estudos retrospectivos, os pesquisadores entrevistam sujeitos após o efeito de saúde.

Estudo de coorte prospectivo se refere a um delineamento de estudo que observa, sem intervenção direta, um grupo de pessoas saudáveis/livres de doenças por um período de tempo, após o qual pode ser avaliado se o desenvolvimento de uma doença neste grupo está relacionado à presença de causas específicas. A incidência de um efeito de saúde naquelas pessoas que tiveram uma exposição específica é comparada com aqueles que não receberam a exposição. O estudo de coorte prospectivo é o tipo de estudo observacional de maior confiança, uma vez que a entrada do alimento de interesse precede o desenvolvimento do desfecho.

Estudos de controle de caso são estudos retrospectivos e são considerados menos confiáveis do que os estudos de coorte. Neste tipo de estudo, os indivíduos com uma doença (casos) são comparados com os que não têm doença (controle). A ingestão prévia da substância é estimada a partir de métodos de avaliação da dieta, tanto para os casos quanto para os controles. Normalmente, as perguntas serão sobre o consumo de alimentos pelo menos um ano antes do diagnóstico da doença, o que dificulta a obtenção de uma estimativa precisa da ingestão. É improvável que

a alegação possa ser comprovada somente com estudos observacionais do tipo caso-controle.

5.2. QUANTIDADE DE ESTUDOS CIENTÍFICOS

Para comprovar uma alegação de propriedade funcional ou de saúde (redução de risco) é necessário que haja relevante evidência experimental e observacional em humanos. A replicação dos resultados da pesquisa em estudos realizados de forma independente aumenta a probabilidade que a totalidade das evidências apoie uma alegação. A relevância, qualidade e força dos estudos são fatores mais importantes do que a quantidade de estudos.

5.3. QUALIDADE DE ESTUDOS CIENTÍFICOS

Em geral, estudos experimentais randomizados, cegos, controlados com placebo representam o mais alto nível de evidência disponível de estudos individuais. Dentre os estudos observacionais, os estudos prospectivos são os mais úteis para avaliar uma alegação.

A qualidade dos estudos é baseada em vários critérios, incluindo a população do estudo, desenho, conduta (por exemplo, se há um controle placebo), coleta de dados, análise estatística e medidas do resultado.

Embora a qualidade de cada evidência seja importante, cada uma deve ser considerada no contexto de todas as informações disponíveis, o que significa que a força de todo o corpo da evidência científica é o fator crítico para avaliar se uma alegação está fundamentada.

Estudos em animais têm valor limitado ou desconhecido na previsão do efeito da substância em humanos. A fisiologia dos animais é diferente dos humanos. Portanto eles só poderão ser considerados de forma complementar, não sendo suficientes por si só para fundamentar uma alegação.

Estudos *in vitro* podem examinar o efeito de uma substância em células ou tecidos isolados e têm um valor limitado na previsão do efeito da substância quando consumida por seres humanos. Os estudos *in vitro* são conduzidos em um ambiente artificial e, portanto, não podem responder por diversos processos fisiológicos

normais como digestão, absorção, distribuição e metabolismo que afetam a forma como os seres humanos respondem ao consumo de substâncias alimentares. Testes *in vitro* não são suficientes para fundamentar uma alegação.

Da mesma forma, demais estudos como evidências anedóticas, artigos de revisão, monografias, entre outros, só possuem a função de complementar a informação.

5.3.1. CRITÉRIOS DE AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE UM ESTUDO

Um estudo de boa qualidade responderá positivamente às seguintes perguntas:

Adequação e clareza do desenho:

- ✓ As perguntas a serem respondidas pelo estudo estão claramente descritas desde o início?
- ✓ A metodologia utilizada no estudo é claramente descrita e apropriada para responder às perguntas colocadas pelo estudo?
- ✓ Foi utilizado um biomarcador adequado?
- ✓ No caso de estudos de intervenção, os estudos foram randomizados e cegos? Foi fornecido um placebo?
- ✓ Potenciais fatores de confundimento foram identificados, avaliados e/ou controlados? (Esse é um ponto bem relevante para os estudos observacionais já que diversos outros fatores de risco para doença que não sejam da dieta, como por exemplo o tabagismo e a idade, podem estar presentes).
- ✓ No caso de estudos observacionais, foi usado questionário validado de frequência alimentar? (Questionários validados são mais confiáveis na estimativa da ingestão usual de alimentos do que os registros de dieta ou métodos de recordação).
- ✓ A duração da intervenção do estudo ou do período de acompanhamento é suficiente para detectar o efeito no resultado de interesse?
- ✓ A desistência de indivíduos que saíram antes da conclusão do estudo foi avaliada, explicada e é razoável?

- ✓ Os experimentos foram realizados em laboratórios competentes para executá-los, possuindo certificado de controle de qualidade como Boas Práticas de Laboratório?

População estudada:

- ✓ O tamanho da amostra é grande o suficiente para fornecer poder estatístico adequado que detecte um efeito significativo (que não seja um acaso)?
- ✓ A população do estudo é representativa daquela para qual a alegação está direcionada? (Observar fatores como a idade, distribuição de gênero, raça, status socioeconômico, localização geográfica, histórico familiar, status de saúde e motivação)
- ✓ Os critérios de inclusão e exclusão dos indivíduos do estudo foram claramente estabelecidos e apropriados?
- ✓ No caso de estudos randomizados: a randomização foi bem sucedida na produção de grupos controle e intervenção semelhantes?

Avaliação da intervenção ou da exposição e resultados:

- ✓ A metodologia analítica e os procedimentos de controle de qualidade para avaliar a ingestão da substância bioativa foram adequados?
- ✓ A quantidade da substância bioativa foi bem definida e medida adequadamente?
- ✓ As dietas básicas ou dietas-controle e intervencionista foram adequadamente descritas e mensuradas?
- ✓ Em estudos de desenhos cruzados, o período de “wash out” (período em que os indivíduos não recebem uma intervenção) entre as exposições à substância bioativa foi apropriado?
- ✓ A matriz alimentar da substância bioativa é representativa da maneira como ela será normalmente consumida? ⁴

⁴ O efeito da substância bioativa depende largamente da capacidade desta de alcançar o sítio alvo de ação no organismo humano. Para gerar efeitos sistêmicos, a substância necessita ser absorvida pela mucosa do trato gastrointestinal, transferida para dentro do corpo e distribuída

- ✓ Os desfechos do estudo foram bem definidos e mensurados?
- ✓ Foram detectados efeitos nocivos e benéficos?

Análise e Avaliação dos Dados:

- ✓ Foram feitas análises estatísticas apropriadas?
- ✓ A significância estatística foi interpretada adequadamente?

6. ROTEIRO PARA ELABORAÇÃO DO PEDIDO DE AVALIAÇÃO DE ALEGAÇÃO DE PROPRIEDADE FUNCIONAL OU DE SAÚDE

A seguir constam recomendações sobre o que se espera que seja observado quando uma alegação de propriedade funcional ou de saúde (redução de risco) for solicitada para uma substância bioativa, com vistas a dar cumprimento ao art. 20, inciso I, alínea “e” da Resolução-RDC nº 243, de 2018. O objetivo do roteiro é auxiliar o requerente a qualificar as informações a serem apresentadas na petição para que a alegação seja comprovada de maneira transparente, compreensiva e sistemática.

O processo de avaliação envolve uma série de etapas para analisar os estudos científicos e outros dados, eliminar aqueles a partir dos quais não se pode tirar conclusões sobre a relação entre a substância bioativa e o efeito produzido, classificar os demais estudos pela qualidade metodológica e avaliar a força da totalidade das evidências científicas, considerando o tipo de estudo, qualidade metodológica, quantidade de evidências a favor e contra a alegação (levando em consideração os vários tipos de estudos e tamanhos de amostras do estudo), relevância para a

para os respectivos sítios de ação em que os efeitos se dão. A eficiência desse processo, que normalmente é expressa em termos percentuais, se chama biodisponibilidade. A biodisponibilidade de uma substância é fortemente influenciada pela matriz alimentar onde ela se encontra. Dessa forma, os estudos clínicos apresentados para substanciar um pedido de alegação deverão ter sido realizados com a mesma matriz que de fato será consumida ou matriz equivalente. Uma diferença mínima, como, por exemplo, mudança no aromatizante pode não prejudicar a equivalência da matriz.

Seguindo o mesmo raciocínio, caso a alegação for para a substância bioativa em uma formulação específica ou combinação fixa de constituintes, os estudos apresentados deverão ser feitos considerando essas formulações/combinações.

população, replicação dos resultados do estudo que sustentam a alegação proposta e consistência geral das evidências.

A documentação apresentada deverá conter as demais informações do Relatório técnico científico, em consonância com as Resoluções nº 16, de 1999, 17, de 1999, 18, de 1999 e Resolução-RDC nº 243, de 2018, caso o peticionante opte por reivindicar uma alegação funcional ou de saúde para a substância bioativa.

6.1. PRINCÍPIOS ORIENTADORES

É necessário considerar os seguintes princípios orientadores para apresentação das informações que subsidiam um pedido de alegação de propriedade funcional ou de saúde:

- ✓ Abordagem sistemática: utilização de abordagem metódica e consistente;
- ✓ Transparência e compreensão: Informação clara e precisa de toda estratégia de busca (busca estruturada), seleção de palavras-chave, lista de documentos pertinentes à alegação (sendo eles contra ou a favor da alegação), definição dos critérios de inclusão e exclusão dos documentos levantados, categorização dos estudos encontrados, conclusão acerca da totalidade da evidência científica, garantindo a transparência e permitindo a reprodutibilidade;
- ✓ Significância estatística: estudos com $p \leq 0,05$ possuem alta significância estatística. Um pequeno valor de p ($p \leq 0,05$, ou seja, probabilidade menor ou igual a 5%) indica que há uma pequena probabilidade de que a diferença observada entre os grupos seja ao acaso, então, pode se considerar que há diferença significativa entre os grupos;
- ✓ Demonstração de causalidade: a demonstração da causalidade leva em conta a qualidade e quantidade de estudos clínicos em humanos que embasam o efeito benéfico da substância bioativa no organismo, a força da associação (a significância estatística), a consistência da associação e o efeito dose-resposta. Na figura 1 estão relacionados os critérios de Hill, que são relevantes para a avaliação da causalidade.

- ✓ Os estudos que são considerados para comprovação de uma alegação são os estudos de intervenção em humanos e os observacionais prospectivos. Estudos observacionais retrospectivos e estudos descritivos não permitem a comprovação da causalidade.

Figura 1- Critérios de Bradford Hill para avaliação da causalidade

Relação temporal	A causa precede o efeito (doença)?
Plausibilidade	A associação é consistente com o conhecimento existente? (mecanismo de ação; evidências de estudos experimentais com animais)
Consistência	Outros estudos encontraram resultados similares?
Força	Qual é a força da associação entre a causa e o efeito (desfecho)? (risco relativo)
Relação dose-resposta	O aumento na exposição está associado a um aumento na ocorrência do desfecho?
Reversibilidade	A retirada da exposição leva a uma mudança nos indicadores de risco da doença?
Delineamento do estudo	As evidências estão baseadas em estudos com um delineamento robusto?
Julgamento das evidências	Quantas evidências embasam essa conclusão?

Fonte: Bonita R, Epidemiologia Básica. 2010

6.2. ANÁLISE DA ALEGAÇÃO A PARTIR DOS ESTUDOS PRIMÁRIOS - TOTALIDADE DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA. ETAPAS A SEREM CUMPRIDAS

Quando houver interesse em solicitar o uso de uma alegação de propriedade funcional ou de saúde, sugere-se a apresentação, de maneira organizada, das seguintes informações:

SEÇÃO 1: INFORMAÇÕES GERAIS ACERCA DA ALEGAÇÃO PROPOSTA

Informações a serem fornecidas pelo requerente:

- 1.1- Substância bioativa de interesse;
- 1.2- Proposta da redação da alegação;
- 1.3- Informar se a alegação se refere a uma propriedade funcional ou de saúde (redução de risco de doenças);
- 1.4- Informar o biomarcador ou o desfecho clínico utilizado;
- 1.5- Dose proposta para o efeito alegado;
- 1.6- População-alvo da alegação proposta;
- 1.7- Restrições de uso.

SEÇÃO 2: INFORMAÇÕES ACERCA DO STATUS REGULATÓRIO DA ALEGAÇÃO EM OUTROS PAÍSES

Conforme estabelece o item 4.3 da Resolução nº 18, de 1999, devem ser apresentadas informações documentadas sobre aprovação de uso do alimento ou ingrediente em outros países, blocos econômicos, Codex Alimentarius e outros organismos internacionalmente reconhecidos. Adicionalmente, pode ser apresentado um resumo do status regulatório da alegação de propriedade funcional ou de saúde para a substância bioativa objeto da análise em outros países, conforme modelo de formulário 1:

Formulário 1. - Status Regulatório da Alegação em Outros Países

País	Órgão Regulador	Data da submissão	Status do pedido de Alegação	Alegações Aprovadas		
				Redação	Condição de uso*	Data da autorização

*(dose, público-alvo, tipo de alimento)

SEÇÃO 3: CARACTERIZAÇÃO DO EFEITO ALEGADO E O RESPECTIVO MARCADOR

Nesta seção, recomenda-se que seja descrito o efeito funcional ou de saúde e o biomarcador ou desfecho clínico utilizado na avaliação, justificando o racional e a validade biológica desta escolha, de maneira a comprovar o atendimento do item 3.4 da Resolução nº 18, de 1999.

No caso de alegação de propriedade de função, recomenda-se especificar qual é a função corporal do efeito alegado e porque se trata de um efeito fisiológico benéfico para a população-alvo.

No caso de alegação de redução de risco de doenças, recomenda-se especificar o fator de risco do desenvolvimento da doença e como esse fator específico pode ser avaliado *in vivo* em seres humanos, bem como o critério utilizado para o diagnóstico da doença (critério amplamente aceito pela comunidade médica e que pode ser verificado por um profissional da área médica).

SEÇÃO 4: INFORMAÇÕES DE SUPORTE ADICIONAL

Espaço para fornecer evidências adicionais disponíveis acerca da biodisponibilidade e mecanismo de ação da substância bioativa no corpo humano.

SEÇÃO 5: ANÁLISE DA VALIDADE DA ALEGAÇÃO

Essa seção visa construir uma metodologia para orientar o requerente sobre a forma de avaliar e apresentar a totalidade da evidência científica.

O passo a passo a seguir foi adaptado do documento “*Guidance Document for Preparing a Submission for Food Health Claims*”.⁵

As etapas estão resumidas na Figura 2, abaixo:

⁵ Health Canada. Guidance Document for Preparing a Submission for Food Health Claims. Bureau of Nutritional Sciences Food Directorate, Health Products and Food Branch Health Canada. Mar, 2009.

Figura 2 – Etapas para avaliação da totalidade da evidência científica

5.1	Descrever a estratégia de busca para o levantamento da literatura com uso de palavras chaves e bases eletrônicas
5.2	Relacionar os critérios de inclusão e exclusão de estudos
5.3	Filtrar a literatura e elaborar a lista dos estudos incluídos e a dos excluídos, justificando a exclusão
5.4	Resumir em uma tabela os achados dos estudos individuais incluídos*
5.5	Analisar a qualidade dos estudos incluídos
5.6	Tabelar os achados por desfecho
5.7	Avaliar a causalidade
5.8	Discussão
5.9	Conclusão

*É importante anexar cópia do documento completo de cada estudo incluído na avaliação.

Seção 5.1 - Estratégia de busca para o levantamento da literatura com uso de palavras chaves e bases eletrônicas

Para desenvolver uma boa e reprodutível estratégia a ser usada para recuperar a totalidade da evidência científica de estudos em humanos acerca da relação entre a substância bioativa e o efeito no corpo, sugere-se, primeiramente, que as palavras-chave (e combinações entre elas) sejam definidas para serem utilizadas na pesquisa. A recuperação inicial da literatura deve fornecer a base de evidência mais ampla possível.

As principais base de dados para pesquisa de artigos científicos são PubMed e MEDLINE. No entanto, é relevante a complementação por, pelo menos, outra base de dados eletrônica como a biblioteca Cochrane, BIREME, LILACS, entre outras.

Documentos adicionais também podem ser incluídos, como revisões sistemáticas ou meta-análises e estudos não publicados. Dados não publicados podem ser de difícil localização. Uma maneira possível é através da busca em base de dados específicos que registram protocolos de estudo que serão conduzidos. Como exemplo: Clinical Trials e o Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos. Os estudos não publicados, caso sejam apresentados, devem passar pelas mesmas etapas de

filtragem, extração de dados e avaliação da qualidade. Se forem incluídos, devem ser fornecidos em texto completo. É recomendável que o nível de detalhamento fornecido em relatórios de estudos não publicados seja pelo menos equivalente aos estudos publicados.

Também é recomendável que a pesquisa esteja delimitada por alguns fatores, tais como: limite de data inicial e final, idioma das publicações, se limitará a pesquisa em seres humanos ou não.

Resumindo, nesta seção é recomendável informar em relação ao levantamento efetuado:

- ✓ Palavras-chave acerca da substância bioativa (sinônimos)
- ✓ Palavras-chave do efeito final alegado (exemplo: heart disease)
- ✓ Palavras-chave sobre o desfecho ou biomarcador (exemplo: LDL cholesterol)
- ✓ Combinação das palavras-chave com seus booleanos (“AND”, “OR”)
- ✓ Identificar as bases de dados utilizadas na pesquisa
- ✓ Período de busca (data inicial e final)
- ✓ Idiomas considerados na busca
- ✓ Qualquer outro filtro de restrição que porventura tenha utilizado na busca

É recomendável imprimir, diretamente das bases eletrônicas utilizadas, uma cópia do “search history” realizado e incluir na documentação apresentada. Essa memória deverá conter os dados descritos nos tópicos acima.

Observa-se que alguns estudos poderão retornar em duplicata, já que a pesquisa ocorrerá em mais de uma base de dados. As duplicatas deverão ser descartadas, mantendo apenas um exemplar de cada estudo.

Seção 5.2 - Relacionar os critérios de inclusão e exclusão de estudos

Estipular os critérios para inclusão ou exclusão dos estudos recuperados nas bases de dados eletrônicas e não eletrônicas, a fim de excluir as referências sem relevância ou que não serão úteis para a avaliação. Na Figura 3 abaixo, serão exemplificados alguns critérios possíveis de inclusão e exclusão para filtrar a literatura recuperada.

Figura 3: Exemplos de critérios de inclusão e exclusão para filtrar a literatura recuperada

Fator	Critério de Inclusão	Critério de Exclusão
Fonte	Publicada em jornais revisados por pares ou não publicada	Publicada em fontes sem revisão por pares (revistas, websites)
Tipo de documento	Estudos de intervenção em humanos ou observacionais prospectivos; Revisões sistemáticas meta análises de pesquisas realizadas em humanos; Posicionamento de autoridades com credibilidade científica reconhecida como OMS, por exemplo.	Estudos observacionais retrospectivos em humanos; Estudos em animais ou <i>in vitro</i> ; Notas técnicas, cartas, opiniões, testemunhos.
Idioma	Inglês, português, espanhol	Todos com exceção de inglês, espanhol e português
Ano de publicação	Início do banco de dados até o momento da pesquisa (datar)	Não se aplica
Duplicata	Não se aplica	Publicação duplicada
Substância bioativa	Substância de interesse quantificada: dose conhecida; Substância administrada de forma independente de outras intervenções como farmacológica	Substância de interesse não quantificada, dose desconhecida; Outras intervenções farmacológicas ou nutricionais incluídas no contexto; Doses distintas das recomendadas; Substância de interesse não analisada isoladamente ou adicionadas de ingredientes que possam causar confundimento quanto ao efeito
Biomarcadores	Biomarcador biologicamente ou metodologicamente relevante	Biomarcador biologicamente ou metodologicamente irrelevante
Grupo controle	Grupo controle incluído no estudo; Uso adequado do placebo	Sem grupo controle ou grupo de comparação ou controle inadequado
(Continua)		

(Conclusão)		
Fator	Critério de Inclusão	Critério de Exclusão
Via de exposição	Oral	Não oral (expl.: intravenosa)
Efeito no corpo	Efeito de interesse mensurado	Efeito de interesse não mensurado
População estudada	Grupo representativo da população-alvo. Exemplo: adultos saudáveis	Grupo diferente da população-alvo Exemplo: pacientes hospitalizados, doentes
Significância estatística	Reportada	Não reportada

Fonte: Health Canada. Guidance Document for Preparing a Submission for Food Health Claims. Mar, 2009.

Seção 5.3 – Filtrar a literatura e elaborar a lista dos estudos excluídos, justificando a exclusão

O próximo passo é excluir os estudos que atenderam aos critérios pré-definidos de exclusão na etapa anterior.

Recomenda-se o preenchimento do Formulário 2 (modelo abaixo) contendo a identificação de cada um dos “estudos excluídos” e a correspondente justificativa de exclusão, além das outras duas tabelas com os dados resumidos dos estudos incluídos, detalhados conforme explicitado no item 5.4 adiante.

É altamente recomendado que duas pessoas, de forma independente, apliquem o critério de inclusão / exclusão, de forma a comparar, discutir e acordar eventuais diferenças encontradas. Os resultados deverão ser comparados e eventuais diferenças discutidas e acordadas.

Formulário 2 - Estudos excluídos e a respectiva motivação

Autor, Ano	Título	Motivo da exclusão

Seção 5.4 - Resumir em uma tabela os achados dos estudos individuais incluídos

Após a aplicação do critério de inclusão da seção 5.2, recomenda-se tabular as informações relevantes acerca dos “estudos incluídos” conforme modelo do Anexo I (para os estudos intervencionais) e modelo do Anexo II (para os estudos observacionais).

Adicionalmente, recomenda-se certificar-se de que está encaminhando cópia do documento completo referente a cada um dos estudos incluídos. Serão aceitos, sem necessidade de tradução, os estudos cujo idioma original seja inglês ou espanhol, conforme estabelece o artigo 4º da Resolução - RDC nº 25, de 2011. Solicita-se que estudos em outros idiomas sejam traduzidos da língua original para o português, bem como que seja fornecida cópia na língua original, além da tradução.

Seção 5.5 - Analisar a qualidade dos estudos incluídos

O objetivo desta etapa é discriminar os estudos com qualidade satisfatória (estudos com pouco viés) dos estudos com qualidade inadequada, através do uso da ferramenta de avaliação de qualidade. Sugere-se a utilização do modelo constante nos Anexos III e IV.

“Risco de viés” se refere à probabilidade de que os resultados e inferências do estudo se desviem da verdade. Como o viés pode afetar a magnitude e /ou direção de um efeito, é importante identificar os estudos com maior risco de relatar resultados enganosos.

A classificação da qualidade não se destina a excluir os estudos da consideração total. Em vez disso, uma vez que a qualidade tenha sido avaliada para cada estudo, é importante incorporar a classificação da qualidade nas etapas subsequentes desse guia, para concluir a avaliação da validade da alegação.

Para cada estudo incluído, é recomendável que seja preenchida a tabela, baseada em um critério dicotômico (sim e não), com intuito de facilitar a conclusão sobre a qualidade do estudo avaliado, que se dará através do somatório dos pontos avaliados.

Seção 5.6 - Tabela os achados por desfecho

O objetivo desta etapa é relatar o efeito da exposição à substância bioativa de acordo com o desfecho, de maneira consistente entre os estudos e resumir elementos importante do mesmo, examinando a magnitude do efeito e a força da significância científica. Para tanto, recomenda-se preencher uma tabela conforme o Anexo V (para estudos de intervenção) e conforme o Anexo VI (para estudos observacionais prospectivos).

Relatar a magnitude do efeito como um número e como uma porcentagem pode exigir cálculos do requerente. É recomendável adotar um sistema para diferenciar os valores calculados X os valores obtidos diretamente dos estudos, por exemplo, colocando em *itálico* todos os valores calculados.

Sugere-se seguir métodos sistemáticos para reunir e interpretar os dados de estudos relevantes. Se possível, fornecer uma representação visual por gráfico ou realizar uma meta-análise dos resultados, considerando a quantidade de exposição (por exemplo: a exposição diária e a magnitude do efeito), incluindo o gráfico e a meta-análise em um apêndice.

Seção 5.7 - Avaliar a causalidade

As associações causais necessitam aplicação de técnicas estatísticas. Mas as associações estatísticas por si só não bastam para que se estabeleça o nexo causal entre uma determinada exposição e um desfecho. Nas próximas etapas, sugere-se a efetuação de cálculos, a fim de que se investigue a existência da associação causal, através da análise da consistência da associação, da força da associação e do efeito dose resposta.

Seção 5.7.1 – Consistência da Associação

Recomenda-se classificar a consistência dos achados entre os estudos por desfecho, com relação à direção do efeito da substância bioativa na função/saúde, considerando a qualidade do estudo. Nessa parte, é considerado se os estudos similares e diferentes possuem os mesmos achados.

Para tanto, sugere-se preencher uma tabela conforme modelo do Anexo VII (para os estudos intervencionais). Essa tabela requer a consideração de todos os estudos com relação à significância estatística (com base no corte de $p < 0,05$), direção do efeito (favorável, desfavorável ou neutro) e a qualidade do estudo. Obter a classificação da consistência de acordo com a direção do efeito isoladamente $[(C1 + C3) / A]$ e considerando a qualidade do estudo $[(D1 + D5) / (D1 + D3 + D5 + D7)]$.

Ademais, recomenda-se preencher uma tabela conforme modelo do Anexo VIII (para os estudos observacionais). Essa tabela exige considerar se a tendência foi estatisticamente significativa ($p < 0,05$) em cada estudo, bem como a direção do efeito (aumento, diminuição ou nenhum risco) e a qualidade do estudo.

Conforme indicado nos Anexos VII e VIII, classificar a consistência de acordo com a direção de efeito favorável e com relação a direção do efeito favorável e a qualidade do estudo.

Sugerir explicações plausíveis para consistência baixa ou moderada. Comparar os estudos de intervenção com os observacionais.

Seção 5.7.2 – Força da Associação

Nesta etapa é avaliada a força da associação entre a substância bioativa e o desfecho, considerando a proporção dos estudos que demonstraram significância estatística ($p < 0,05$) dentre todos os estudos incluídos.

Para tanto, recomenda-se considerar os estudos de alta e baixa qualidade a partir da tabela do Anexo VII $[(D1 + D2) / A]$ e comentar se todos ou pelo menos a maioria dos estudos demonstraram um efeito favorável estatisticamente significativo. Levar em conta as características dos estudos e discutir os fatores que podem ter contribuído para que a significância estatística não seja alcançada (cálculos, tamanho da amostra, duração, entre outros).

Recomenda-se considerar os estudos de maior qualidade da tabela do Anexo VII $[D1 / (D1 + D3 + D5 + D7)]$ e comentar se todos ou a maioria dos estudos de alta qualidade demonstraram um efeito favorável significativamente estatístico.

Ainda, sugere-se avaliar os estudos de alta e baixa qualidade da Tabela do Anexo VIII $[B1 / A]$ e comentar se todos ou a maioria deles apresentaram um efeito

favorável estatisticamente significativo. Considerar as características dos estudos e discutir os fatores que podem ter contribuído para que a significância estatística não seja alcançada (cálculos, tamanho da amostra, duração, entre outros).

Por fim, recomenda-se considerar os estudos de maior qualidade da Tabela do Anexo VIII [C1 / (C1 + C3 + C5)] e comentar se todos ou a maioria dos estudos de alta qualidade evidenciaram um efeito favorável estatisticamente significativo.

Seção 5.7.3 – Relação dose x resposta

O objetivo dessa etapa é discutir se há uma relação entre a exposição à substância bioativa e o efeito de propriedade de função ou de saúde e entender se existe uma relação dose-resposta e se há dose mínima efetiva.

Para os estudos de intervenção, recomenda-se utilizar a Tabela do Anexo V e porventura gráficos visuais produzidos para discutir a variedade de tamanhos de efeito observado (número e porcentagem) com diferentes exposições ao bioativo. Sugere-se discutir a relação existente entre a exposição e seu efeito, verificando se um maior efeito é alcançado quando uma exposição à substância bioativa é maior (resposta à dose) e se a evidência indica uma dose mínima eficaz da ingestão alimentar.

Para avaliar a relação dose x resposta em estudos observacionais, utilizar a Tabela do Anexo VI e do Anexo VIII (especificamente B1/A) como guias e comentar se existe uma relação de resposta à dose.

Seção 5.8 – Discussão

Recomenda-se discutir a viabilidade de generalizar os resultados encontrados nos estudos favoráveis, para a população-alvo, observando se a população-alvo está representada nos estudos de alta qualidade usados para classificar a consistência (idade, gênero, condição de saúde, entre outros).

A população-alvo refere-se ao grupo de pessoas para as quais a alegação foi direcionada. As evidências obtidas nas populações estudadas devem ser generalizáveis para a população-alvo. Normalmente apenas estudos com adultos em

liberdade e geralmente saudáveis (sem doença diagnosticada) são incluídos nos estudos para garantir que os resultados sejam generalizáveis para a população-alvo.

Sugere-se a discussão dos resultados da investigação da associação causal, através da análise da consistência da associação, da força da associação e do efeito dose resposta.

Ademais, através das informações das tabelas dos Anexos V e VI, recomenda-se a discussão sobre se os efeitos observados com a exposição à substância bioativa são fisiologicamente significativos para a saúde humana e apresentar argumentos que fundamentem a discussão.

Seção 5.9 – Conclusão

Para finalizar, sugere-se a elaboração de uma conclusão diante dos dados levantados, avaliando a totalidade da evidência. Adicionalmente, justificar a redação da alegação proposta, considerando inclusive as condições de uso indicadas (dose, matriz, população-alvo) e os resultados encontrados para a consistência e força da associação.

Deve ser apresentado o racional, com base nas evidências apresentadas (e os fatores que diminuem ou aumentam a confiança nesses resultados) que sustente a alegação pleiteada. A alegação de propriedade funcional e/ou de saúde deve ser proposta considerando os resultados dos estudos incluídos e os fatores que diminuem ou aumentam a confiança nesses resultados. São eles: consistência, associação, vieses dos estudos, desfechos avaliados, população dos estudos (viabilidade de generalizar os resultados encontrados nos estudos favoráveis para a população-alvo), tamanho final da amostra, doses testadas, resultados (testes estatísticos) e magnitude do efeito.

Comentar ainda sobre efeitos adversos e qualquer restrição de uso.

6.3. ANÁLISE DA ALEGAÇÃO A PARTIR DE UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

É possível que o requerente fundamente a alegação de propriedade funcional ou de saúde de uma substância bioativa com base em uma revisão sistemática existente na literatura científica. As orientações aqui apresentadas foram adaptadas do documento “Guidance Document for Preparing a Submission for food Health Claims Using an Existing Systematic Review”⁶ para esta situação.

Para que uma revisão sistemática seja elegível como base científica para uma alegação, a revisão não poderá ter resultados inconclusivos e deverá ter sido preparada de acordo com as diretrizes de uma organização reguladora internacional ou científica, além de abordar diretamente a relação entre a substância bioativa e o efeito alegado.

Se a revisão for um tipo de revisão elegível, preparada de acordo com as orientações de uma organização científica ou reguladora envolvida na avaliação de alegações de saúde (ou *seja*, FSANZ, EFSA), é fortemente recomendado incluir uma cópia impressa do pedido de alegação de saúde completo.

Se a revisão for um tipo de revisão elegível, preparada de acordo com as orientações de uma organização científica, como por exemplo uma revisão Cochrane ou revisão sistemática da literatura (WCRF/AICR) ou EPC Evidence Report (AHRQ), sugere-se a inclusão de uma cópia impressa da publicação.

A fim de garantir que as evidências para fundamentação das alegações de saúde estejam atualizadas, é necessário revisar a pesquisa bibliográfica, caso esta tenha sido realizada em tempo superior a 12 (doze) meses da apresentação da solicitação em que se requer a comprovação da alegação de propriedade funcional ou de saúde.

⁶ Health Canada. Guidance Document for Preparing a Submission for Food Health Claims Using an Existing Systematic Review. Bureau of Nutritional Sciences Food Directorate, Health Products and Food Branch Health Canada. Out, 2011.

Desta forma, dependendo da data da pesquisa bibliográfica, o procedimento irá seguir dois cursos:

6.3.1. Procedimento com pesquisa bibliográfica atualizada (pesquisa dos estudos originais com data inferior a 12 meses da petição)

- a) Recomenda-se demonstrar que se trata de uma revisão sistemática elegível, conforme supracitado no item 6.3.
- b) Recomenda-se realizar todas as etapas conforme as instruções das Seções 1, 2, 3 e 4 do item 6.2 deste Guia.
- c) Sugere-se preencher o Formulário 3 (modelo abaixo) com as informações sobre a fonte da fundamentação da alegação baseada na revisão sistemática existente.

Formulário 3 – Informações sobre a fonte da fundamentação da alegação

Revisão elegível (fonte)	
Dados da referência (citação completa)	
Questão da revisão (questão que descreve a relação entre a substância bioativa e o efeito que está sendo avaliado)	
Conclusão relevante da revisão (conclusão que fundamente a relação proposta na alegação)	

- d) Recomenda-se preencher o Formulário 4 (modelo abaixo) com as informações sobre a pesquisa bibliográfica da revisão original, identificando a data da pesquisa (data em que os bancos de dados foram pesquisados pela última vez para revisão dos estudos), os bancos de dados eletrônicos pesquisados, as estratégias de busca empregadas e os critérios de seleção (critérios de inclusão e exclusão).

Formulário 4 – Informações acerca da pesquisa bibliográfica da revisão sistemática

Data da Pesquisa	
Bancos de dados pesquisados	
Estratégia de busca*	
Critério de seleção (inclusão e exclusão)	

* se múltiplas estratégias foram utilizadas, como diversas bases de dados, incluir cada estratégia indicando suas características.

e) Como a pesquisa está atualizada, o requerente seguirá diretamente para as etapas definidas nas seções 5.8 e 5.9 do item 6.2 deste Guia, elaborando a discussão e conclusão em cima dos achados da revisão sistemática.

6.3.2. Procedimento que necessita de atualização da pesquisa bibliográfica (pesquisa com mais de 12 meses da data da petição)

a) Recomenda-se demonstrar que se trata de uma revisão sistemática elegível, conforme supracitado no item 6.3.

b) Recomenda-se realizar todas as etapas conforme as instruções das Seções 1, 2, 3 e 4 do item 6.2 deste Guia.

c) Sugere-se preencher o Formulário 5 (modelo abaixo) com as informações sobre a fonte da fundamentação da alegação baseada na revisão sistemática existente.

Formulário 5 – Informações sobre a fonte da fundamentação da alegação

Revisão elegível (fonte)	
Dados da referência (citação completa)	
Questão da revisão (questão que descreve a relação entre a substância bioativa e o efeito que está sendo avaliado)	
Conclusão relevante da revisão (conclusão que fundamente a relação proposta na alegação)	

d) Recomenda-se preencher o Formulário 6 (modelo abaixo) com as informações sobre a pesquisa bibliográfica da revisão original, identificando a data da pesquisa (data em que os bancos de dados foram pesquisados pela última vez para revisão dos estudos), os bancos de dados eletrônicos pesquisados, as estratégias de busca empregadas e os critérios de seleção (critérios de inclusão e exclusão).

Formulário 6 – Informações acerca da pesquisa bibliográfica da revisão sistemática

Data da Pesquisa	
Bancos de dados pesquisados	
Estratégia de busca*	
Critério de seleção (inclusão e exclusão)	

* se múltiplas estratégias foram utilizadas, como diversas bases de dados, incluir cada estratégia indicando suas características.

e) Como a pesquisa necessita de atualização, recomenda-se apresentar uma nova pesquisa bibliográfica. É recomendável que a nova pesquisa seja feita por profissional da área de pesquisa científica. A nova pesquisa deverá utilizar a mesma estratégia da pesquisa original descrita no Formulário 6, usando, portanto, as mesmas bases de dados. É importante que os limites do período de busca sejam modificados de forma a compreender o período mais recente que está faltando na revisão sistemática. Recomenda-se incluir uma cópia do resultado da pesquisa, imprimindo o histórico de busca e resultados diretamente da base de dados.

f) Dos resultados obtidos, aplicar o mesmo critério de seleção (inclusão e exclusão) utilizado na pesquisa original para os novos resultados da atualização. Após aplicar o filtro, sugere-se preencher o Formulário 7.

Formulário 7 – Número de referências excluídas no processo de seleção dos estudos

Número de referências identificadas na pesquisa bibliográfica de atualização (excluindo as duplicatas)	
Total de referências excluídas	
Total de referências incluídas	

Importante ressaltar que, se após aplicação do critério de seleção, forem identificados vários novos estudos de relevância, isso significará que a revisão sistemática pode estar demasiadamente desatualizada para servir como única base para comprovar a alegação e neste caso, será mais apropriado abandonar a revisão sistemática existente e solicitar a análise da alegação pelo método convencional completo, descrito no item 6.2 deste guia.

g) Sugere-se preencher o Formulário 8 com as referências que foram selecionadas positivamente para o critério de inclusão e o Formulário 9 com as referências excluídas e correspondente justificativa. Enviar uma cópia completa de todos os estudos incluídos. Caso não estejam em nenhum dos idiomas: inglês, português ou espanhol, incluir também uma tradução do estudo.

Formulário 8 – Referências selecionadas positivamente pelo critério de inclusão

Número	Referência (citação completa)
1	
2	
3	

Formulário 9 – Referências excluídas após aplicação do critério de seleção

Número	Referência (citação completa)	Motivo da exclusão
1		
2		

h) Nessa etapa, sugere-se avaliar se a evidência identificada pela pesquisa atualizada é consistente com a evidência da revisão sistemática. Para tanto, sugere-se preencher o Formulário 10 para cada novo estudo identificado, assinalando se é ou não consistente com a revisão sistemática. Em seguida, sugere-se discutir como os novos dados afetam as conclusões da revisão sistemática original, se reafirmam ou contradizem os resultados já existentes. Verificar se as doses e a magnitude dos efeitos observados são consistentes com os estudos anteriores e se a totalidade da evidência apoia a alegação.

Caso as conclusões dos novos estudos não corroborem com as conclusões da revisão original, recomenda-se explicar por que razão a alegação de saúde ainda assim é justificada (com a inclusão dos novos dados e ainda considerando os dados originais).

Formulário 10 – Consistência entre a nova evidência e a revisão sistemática

Referência (citação completa)	Consistência (sim ou não) *
	Sim () Não ()
	Sim () Não ()
	Sim () Não ()

*Marcar “sim” quando os novos dados forem consistentes com as conclusões da revisão sistemática original. Marcar “não” quando os novos dados não forem consistentes com as conclusões da revisão sistemática original.

i) Por fim, finalizar o roteiro, cumprindo as etapas das seções 5.8 e 5.9 do item 6.2 deste Guia, elaborando a discussão e conclusão em cima dos novos estudos avaliados e da revisão sistemática apresentada.

7. GLOSSÁRIO

Associação: Um relacionamento entre duas características. Numa associação positiva, uma quantidade aumenta à medida que a outra aumenta (como no tabagismo e no câncer de pulmão). Numa associação negativa, um aumento em uma quantidade corresponde a uma diminuição na outra. A associação não implica necessariamente um efeito causal.

Atrito: A perda de participantes durante o curso de um estudo, por exclusão ou abandono.

Cegamento: O processo de impedir que os envolvidos em um estudo saibam a qual grupo de comparação um determinado participante pertence. O risco de viés é minimizado quando o menor número possível de pessoas souber quem está recebendo a intervenção experimental e quem a intervenção de controle. Participantes, cuidadores, avaliadores de resultados e analistas são todos candidatos a serem cegos.

Fator de confundimento: situação na qual o efeito estimado da intervenção é tendencioso devido a alguma diferença entre os grupos de comparação, além das intervenções planejadas, tais como características basais ou intervenção concomitante. Um fator de confundimento é aquele que difere entre os grupos de comparação e pode afetar o desfecho observado. Fatores de confundimento podem ocorrer durante a seleção dos participantes (critério de inclusão/exclusão), condução do estudo (restrições de dieta, atividade física) ou análise dos dados.

Fator de risco: Um aspecto da condição, estilo de vida ou ambiente de uma pessoa que afeta a probabilidade de ocorrência de uma doença. Por exemplo, o tabagismo é um fator de risco para câncer de pulmão.

Intenção para tratar: Uma estratégia para análise de dados na qual todos os participantes são incluídos no grupo onde foram inicialmente alocados, independentemente de completarem ou não o estudo nesse grupo. Essa análise

previne viés causado por perda de participantes que pode prejudicar a equivalência estabelecida na linha de base pela alocação randômica e não refletir adesão ao protocolo.

Intervalo de confiança (IC): Uma medida da incerteza em torno da principal descoberta de uma análise estatística. Estimativas de quantidades desconhecidas, geralmente são apresentadas como uma estimativa pontual e um intervalo de confiança de 95%. Isso significa que, se alguém repetisse um estudo em outras amostras da mesma população, 95% dos intervalos de confiança desses estudos conteriam o valor real da quantidade desconhecida. Às vezes, são usadas alternativas a 95%, como intervalos de confiança de 90% e 99%. Intervalos mais amplos indicam menor precisão; intervalos estreitos, maior precisão.

Marcadores bioquímicos, fisiológicos ou desfecho substituto: É uma medida intermediária que prevê o desenvolvimento de um desfecho de saúde porque encontra-se na via causal entre a exposição ao alimento e o desenvolvimento do desfecho.

Meta-análise: uma meta-análise envolve a aplicação de métodos estatísticos que combinam os achados quantitativos da pesquisa de vários estudos, permitindo a sua análise e resumo como se fossem uma unidade.

Ocultação de alocação: Processo para evitar viés de seleção, no qual a sequência da alocação é ocultada daqueles que atribuem os participantes aos grupos de intervenção e controle. O uso de um terceiro é desejável. O terceiro atribui os participantes sem conhecimento de qual atribuição é tratamento ou controle. A alocação é ocultada antes da atribuição aleatória ocorrer.

Randomização: processo de atribuição de participantes a grupos de forma que cada participante tenha chance igual de ser atribuído a um determinado grupo. A atribuição aleatória de sujeitos a grupos de intervenção e controle evita viés de seleção – ou seja, a possibilidade de que os sujeitos com maior probabilidade de demonstrarem um benefício, independente da intervenção, sejam

preferencialmente selecionados para receber a intervenção. A randomização também ajuda a controlar os fatores de confundimento conhecidos e potenciais.

Revisão sistemática: é um método de síntese de evidências que avalia criticamente e interpreta todas as pesquisas relevantes disponíveis para uma questão particular, área do conhecimento ou fenômeno de interesse. Por se tratar de método explícito e sistemático para identificar, selecionar e avaliar a qualidade de evidências, as revisões sistemáticas são tipos de estudos produzidos por uma metodologia confiável, rigorosa e auditável. Os métodos estatísticos – meta-análises, normalmente são inseridos na análise e síntese dos resultados, permitindo aumentar a amostra e a precisão dos desfechos avaliados.

Wash-out: período entre duas intervenções distintas durante o qual o participante não recebe qualquer tratamento para a indicação em estudo e em que os efeitos da intervenção anterior são eliminados. O objetivo de um período de *wash-out* é remover todos os vestígios da primeira intervenção antes de se iniciar a segunda.

Valor de p (nível de significância): A probabilidade (variando de 0 a 1) de que os resultados observados em um estudo poderiam ter ocorrido por acaso se, na realidade, a hipótese nula fosse verdadeira. A hipótese nula é a que diz não existir diferença entre os efeitos das intervenções que se está comparando. Quanto menor o valor de p, maior a evidência contra a hipótese nula. Em uma meta-análise, o valor de P para o efeito geral avalia a significância estatística geral da diferença entre os grupos de intervenção. Para efeito de tomada de decisão, muitos ensaios clínicos consideram a probabilidade menor que 5% ($p < 0,05$) como o valor limite para considerar que um efeito observado no estudo é real, não sendo decorrente do acaso. Isto é, a hipótese nula será rejeitada caso o valor de p seja inferior a 0,05.

Viés: erro sistemático que ocorre no desenho ou na condução de um ensaio clínico. Verifica-se uma distorção sistemática entre a medida de uma variável estatística e o valor da grandeza real a estimar. O viés, geralmente, produz desvios ou distorções consistentes numa direção. O viés pode ocorrer através da seleção dos indivíduos

(viés afetado pelo desenho do estudo, pelo critério de inclusão e exclusão dos indivíduos participantes), na quantificação da exposição, no desfecho (pelo desenho do estudo, identificação e análise da substância e efeito no corpo) e nos dados de análise (viés afetado por fatores de confundimento e grupos inadequados de comparação).

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGGETT, Peter ; ANTOINE J.-M ; ASP, N.-G ; BELLISLE, France ; CONTOR, L. ; CUMMINGS, John ; HOWLETT, J. ; MULLER, D.J.G. ; PERSIN, C. ; PIJLS, Loek ; RECHKEMMER, G. ; TUIJTELAARS, S. ; VERHAGEN, Hans ; LUCAS, J. ; SHORTT, Colette. (2005). (PASSCLAIM) Process for the Assessment of Scientific Support for Claims on Foods: Consensus on criteria. **European Journal of Nutrition**. 44. 11-1/12; 2005.

ANU Keshwani, BHANU Malhotra e HARSHA Kharkwal, “Nutraceutical: A Drug, Dietary Supplement and Food Ingredient”, **Current Pharmacogenomics and Personalized Medicine** 13 (1), 14-22; 2015.

BONITA, R; BEAGLEHOLE R, KJELLSTROM T. **Epidemiologia básica**. 2ª ed. São Paulo: Santos editora, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados**, 2012. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_elaboracao_sistematica.pdf. Acesso em 29/07/20

BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais comparativos sobre fatores de risco e prognóstico**, 2014. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/ct/PDF/diretrizes_metodologias_estudos_observacionais.pdf. Acesso em 29/07/20

COLOMBO, Francesca; RESTANI, Patrizia; BIELLA, Simone; DI LORENZO, Chiara. (2020). Botanicals in Functional Foods and Food Supplements: Tradition, Efficacy and Regulatory Aspects. **Applied Sciences**. 10 (7), 2387, 2020.

COUTINHO, Evandro Silva Freire; CUNHA, Geraldo Marcelo da. Conceitos básicos de epidemiologia e estatística para a leitura de ensaios clínicos controlados. *Rev. Bras. Psiquiatr.*, São Paulo, v. 27, n. 2, p. 146-151, jun. 2005.

EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies). **General guidance for stakeholders on the evaluation of Article 13.1, 13.5 and 14 health claims.** EFSA Journal, 9 (4): 2135, 2011. Disponível em: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2011.2135>. Acessado em: 29/07/20

EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies). **General Scientific Guidance for stakeholders on health claims applications.** EFSA Journal, 14(1):4367, 2016. Disponível em: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2016.4367>. Acessado em 29/07/20

EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies). **Scientific and Technical Guidance for the Preparation and Presentation of a health claim application.** EFSA Journal; 15 (1): 4680, 2016. Disponível em: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.2903/j.efsa.2017.4680>. Acesso em 29/07/20

FDA. **Guidance for industry: interim procedures for qualified health claims in the labeling of conventional human food and human dietary supplements**, 2003. Disponível em: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-industry-interim-procedures-qualified-health-claims-labeling-conventional-human-food-and>. Acessado em: 29/07/2020

FDA. **Guidance for Industry: Evidence-based review system for scientific evaluation of health claims**, 2009. Disponível em: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-industry-evidence-based-review-system-scientific-evaluation-health-claims>. Acessado em 29/07/20

FDA. **Guidance for Industry: substantiation for dietary supplement claims made under section 403 (r) (6) of the federal food, Drug and Cosmetic Act**, 2009. Disponível em:

<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-industry-substantiation-dietary-supplement-claims-made-under-section-403r-6-federal-food>. Acesso em: 29/07/20

FOOD STANDARDS AUSTRALIA NEW ZELAND. **Substantiating Nutrition, Health and Related Claims on Foods**. A draft framework, 2005. Disponível em: https://www.foodstandards.gov.au/code/proposals/documents/P293_DAR_ATT8_Substantiation_Framework.pdf. Acessado em: 29/07/20

GROCHOWICZ, J.; FABISIAK, A.; NOWAK, D. Market of Functional Food – Legal Regulations and Development Perspectives. *Zeszyty Problemowe Postępów Nauk Rolniczych*. 595, 51–67, 2018.

GROSSKLAUS, R. Codex recommendations on the scientific basis of health claims. *European Journal of Nutrition*. 48, S15-S22, 2009.

HEALTH CANADA. **Standards of Evidence for Evaluating Foods with Health Claims: A Proposed Framework**, 2000. Disponível em: https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/fn-an/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/label-etiquet/consultation_doc-eng.pdf. Acessado em 29/07/20

HEALTH CANADA. **Guidance Document for Preparing a Submission for Food Health Claims**, 2009. Disponível em: https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/fn-an/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/legislation/health-claims_guidance-orientation_allegations-sante-eng.pdf. Acessado em 29/07/20

HEALTH CANADA. **Guidance Document for Preparing a Submission for Food Health Claims using an existing systematic review**, 2011. Disponível em: https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/fn-an/alt_formats/pdf/legislation/guide-ld/systemat-revi-sub-eng.pdf. Acessado em 29/07/20

KOREA MINISTRY OF FOOD AND DRUG SAFETY. Regulation on Approval of Functional Ingredient for Health Functional Food. Notification No. 2007-51, jul., 2007. Disponível

em https://www.mfds.go.kr/eng/brd/m_15/view.do?seq=70014&srchFr=&srchTo=&srchWord=code&srchTp=&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&page=2. Acesso em 29/07/20

LAURA, Domínguez Díaz, VIRGÍNIA Fernández-Ruiz, MONTANA Cámara. An international regulatory review of food health-related claims in functional food products labeling. *Journal of Functional Foods*. v 68, 2020.

MORAES, Fernanda. Alimentos funcionais e nutracêuticos: definições, legislação e benefícios à saúde. *Revista Eletrônica de Farmácia*. V 3 (2), 109-122, 2006.

NOBRE, Moacyr Roberto Cuce; BERNARDO, Wanderley Marques; JATENE, Fábio Biscegli. A prática clínica baseada em evidências: Parte III Avaliação crítica das informações de pesquisas clínicas. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, São Paulo, v. 50, n. 2, p. 221-228, 2004.

OBE, M. Functional foods: A simple scheme for establishing the scientific validity for all claims. *Public Health Nutrition*, 4(3), 859-862, 2001.

PAOLO Patanè, PASQUALINA Laganà, PRAGATI Devi, ASTHA Vig, MOAWIYA A Haddad, SOFIA Natalello, MARIA ASSUNTA Cava, SARA M Ameen, HANAFI A Hashi. Polyphenols and Functional Foods from the Regulatory Viewpoint. *Journal of AOAC INTERNATIONAL*. V 102 (5), 1373–1377, 2019.

SANTINI A, CAMMARATA SM, CAPONE G, et al. Nutraceuticals: opening the debate for a regulatory framework. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 84(4):659-672, 2018.

THE EUROPEAN PARLIAMENT AND COUNCIL OF THE EUROPEAN UNION. **Regulation (EC) n.1924/2006 of the European Parliament of the Council of 20 December 2006 on nutrition and health claims made on foods**. 2006. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006R1924&from=en>. Acesso em 29/07/20

UNITED STATES GOVERNMENT - FEDERAL REGISTER. Summary of Comments Received in Response to the Federal Register Notice Defining Bioactive Food Components. V.69 (179), 2004. Disponível em <https://ods.od.nih.gov/pubs/bioactivefoodcomponents/Summary%20of%20comments%20->

[%20on%20defining%20bioactive%20food%20components.pdf](#). Acesso em 29/07/2020.

VETTORAZZI, A, LÓPEZ de Cerain A, SANZ-Serrano J, GIL AG, AZQUETA A. European Regulatory Framework and Safety Assessment of Food-Related Bioactive Compounds. **Nutrients**. 12(3):613. 2020.

ANEXO II- Resumo dos estudos observacionais acerca da relação substância bioativa / efeito corpo

<u>Referência</u> (autor, nome)	<u>Objetivo do estudo</u>	<u>Desenho</u> • prospectivo coorte • caso controle aninhado	<u>Características da amostra</u> • Características dos indivíduos da amostra • Nº Amostra inicial • Nº Amostra final	<u>Exposição/Duração</u> • Exposição à substância bioativa • Duração do seguimento (<i>follow up</i>) (para medida dos efeitos)	<u>Ferramenta de avaliação da dieta</u> (exemplo: questionário alimentar)	<u>Resultados e estatísticas</u> • Mudanças nos efeitos de saúde • Efeitos adversos	<u>Conclusões relevantes dos autores</u>

ANEXO III - Ferramenta de Avaliação da Qualidade dos Estudos de Intervenção

Marcar 1 ponto para cada “Sim” e zero pontos para cada “Não/NR”			
Referência (Autor, ano):			
Item	Pergunta	Pontuação	
		Sim	Não/ NR
1. Critério Inclusão / Exclusão	Os critérios de inclusão/exclusão dos participantes do estudo foram reportados? (exemplo: idade, histórico prévio de doenças).		
2. Alocação do grupo ¹	O estudo descrito foi randomizado?		
	O método de randomização foi reportado?		
	O método de randomização foi apropriado? ²		
	A seqüência da alocação foi ocultada até que os participantes fossem inscritos e designados? (ocultação de alocação)		
3. Cegamento	Os participantes do estudo estavam cientes da intervenção designada durante os ensaios?		
	Os cuidadores e as pessoas responsáveis por aplicar as intervenções estavam cientes da intervenção atribuída aos participantes do estudo?		
4. Atrito	A quantidade de indivíduos que abandonaram ou foram excluídos da pesquisa foi numericamente reportada?		
	As razões para abandono e exclusão foram fornecidas? ⁴		
5. Exposição/ Intervenção	Houve descrição do tipo de substância e sua matriz?		
	Foi descrita a dose/quantidade da substância?		

Marcar 1 ponto para cada “Sim” e zero pontos para cada “Não/NR”			
Referência (Autor, ano):			
Item	Pergunta	Pontuação	
		Sim	Não/ NR
6. Efeito	O método utilizado para avaliar o desfecho foi adequado?		
7. Análise Estatística	Houve uma análise estatística entre grupos (controle x intervenção)?		
	Foi realizada a análise de intenção de tratar? ⁵		
8. Potential Confundimento	Os potenciais fatores de confundimento da relação substância bioativa/efeito foram considerados? ⁶		
PONTUAÇÃO TOTAL (máximo 15):			
Alta qualidade (Pontuação ≥ 8)		<input type="checkbox"/>	
Baixa qualidade (Pontuação ≤ 7)		<input type="checkbox"/>	

Abreviação: NR – não reportado

¹ Estudos sem um grupo controle apropriado deverão ter sido excluídos na etapa 5.3.

² Exemplos de randomização apropriada incluem o uso de tabela de randomização gerada por computador, enquanto data de nascimento ou alocação alternada são exemplos de métodos inapropriados.

⁴ Se não houve abandono nem exclusão, seria marcada a coluna do “Não/NR” já que não foi reportado. Mas nesse caso, assinale em “Sim” para não deixar de pontuar injustamente.

⁵ Se não houve abandono nem exclusão, a análise conforme o protocolo é apropriada e a análise de intenção de tratar não é aplicável. Nesse caso assinale em “sim” para não deixar de pontuar injustamente.

⁶ Anotar, no rodapé dessa tabela, os fatores de confundimento que foram considerados.

ANEXO IV

Ferramenta de Avaliação da Qualidade dos Estudos Observacionais Prospectivos

Marcar 1 ponto para cada “Sim” e zero pontos para cada “Não/NR”			
Referência (Autor, ano):			
Item	Pergunta	Pontuação	
		Sim	Não/NR
1. Critério Inclusão / Exclusão	Os critérios de inclusão/exclusão dos participantes do estudo foram reportados? (expl.: idade, histórico prévio de doenças).		
2. Atrito	A quantidade de indivíduos que abandonaram ou foram excluídos da pesquisa foi numericamente reportada?		
	As razões para abandono e exclusão foram fornecidas? ¹		
3. Exposição	A metodologia utilizada para medir a exposição foi reportada?		
	A exposição foi medida mais de uma vez?		
4. Desfecho de interesse	O método utilizado para avaliar o desfecho foi adequado?		
	O desfecho foi verificado? (por confirmação de profissional médico ou através da avaliação dos registros)		
5- Cegamento	Os avaliadores de resultados estavam cientes do status de exposição?		
6- Comparação da linha de base dos grupos	Os sujeitos, nos diferentes níveis de exposição, foram comparados na linha de base?		

Marcar 1 ponto para cada “Sim” e zero pontos para cada “Não/NR”			
Referência (Autor, ano):			
Item	Pergunta	Pontuação	
		Sim	Não/NR
7. Análise Estatística	A significância estatística da tendência foi reportada?		
8. Potenciais Fatores de confundimento	Os principais fatores de confundimento relacionados à localização demográfica dos sujeitos foram contabilizados na análise estatística? (expl.: idade, sexo, etnia)		
	Os principais fatores de confundimento relacionados a outros fatores de risco do desfecho foram considerados na análise estatística? (expl.: dieta, atividade física, fumo, bebida alcóolica, Índice de massa corporal, status de saúde, histórico familiar, uso de medicamento)		
PONTUAÇÃO TOTAL (máximo 12):			
Alta qualidade (Pontuação \geq 7)		<input type="checkbox"/>	
Baixa qualidade (Pontuação \leq 6)		<input type="checkbox"/>	

Abreviação: NR – não reportado

¹ Se não houve abandono nem exclusão, seria marcada a coluna do “Não/NR” já que não foi reportado. Mas nesse caso, assinale em “Sim” para não deixar de pontuar injustamente.

² Anotar, no rodapé dessa tabela, os fatores de confundimento que foram considerados

ANEXO V - Resumo dos resultados dos estudos de intervenção por desfecho de interesse

Referência	Desenho do estudo	Tamanho da amostra (n)	Resultado para o qual o estudo foi desenvolvido ¹	Duração do Estudo	Matriz alimentar	Exposição (Ingestão diária da substância bioativa)	Magnitude do efeito		Valor de P ⁵
							Número ³	Percentual ⁴	
DESFECHO DE INTERESSE:									

¹ Exemplo: “Decréscimo de 6% no colesterol LDL”. Obs: Caso o estudo não indique o resultado para o qual foi desenvolvido, escreva N/A.

² Magnitude do efeito: exemplo – colesterol total (mmol/l)

³ Para estudos com grupo controle/comparação, relatar o efeito como: (média do fim do tratamento – média da linha de base) grupo de tratamento – (média do fim de tratamento – média da linha de base) grupo controle. Para estudos com um grupo controle/comparação que não relatam valores de linha de base, relatar o efeito como: grupo médio de tratamento no final do tratamento – grupo médio de controle no final do tratamento.

⁴ Para estudos com um grupo controle/comparação, relatar o efeito como [(fim do tratamento médio-linha de base média) /linha de base média] *grupo de tratamento de 100% - [(fim do tratamento médio-linha de base média) /linha de base média] *grupo controle100%. Para estudos com um grupo de controle/comparação que não relatam valores de linha de base, relate o efeito como: [(Grupo médio de tratamento no final do tratamento – Grupo médio de controle final do tratamento – Grupo médio de controle no final do tratamento) / Grupo médio do controle no final do tratamento]*100%.

⁵Relatar valores de p entre grupos. Se os valores de p entre grupos não forem relatados no estudo, relatar os valores dentro do grupo e indicar que os valores se aplicam às análises dentro do grupo.

ANEXO VI - Resumo dos resultados dos estudos prospectivos observacionais por desfecho de interesse

Referência (autor, nome)	Desenho do estudo •coorte prospectivo •caso-controle aninhado	População do estudo e tamanho final da amostra	Percentis	Exposição (Ingestão alimentar/ níveis circulantes)	Incidência do desfecho de interesse*	Razões de Risco ajustadas multivariadas entre os diferentes percentis			
						Taxa de risco**	Risco Relativo	IC 95%*	Tendência P
DESFECHO DE INTERESSE ¹ :									

¹ exemplo de desfecho de interesse: doença coronariana

*Utilizar a abreviaturas NR se não reportado ** Utilizar abreviatura NA caso não seja aplicável e NA como não aplicável quando for o caso.

ANEXO VII - Classificação da consistência na direção do efeito, para estudos de intervenção, considerando a qualidade do estudo

DESFECHO DE INTERESSE 1							
A. Número total de estudos incluídos: _____							
Significância Estatística (SE)							
B1. N. de estudos com SE no efeito de exposição (p<0.05): _____				B2. N estudos sem SE no efeito de exposição (p>0.05): _____			
Direção do Efeito ¹							
C1. N de estudos a partir de B1 com efeito de exposição favorável: _____		C2. N de estudos a partir de B1 com efeito de exposição desfavorável: _____		C3. N de estudos a partir de B2 com efeito de exposição favorável: _____		C4. N de estudos a partir de B2 com efeito de exposição desfavorável ou neutro: _____	
Qualidade do Estudo							
D1. N de estudos de alta qualidade a partir de C1: _____	D2. N de estudos de baixa qualidade a partir de C1: _____	D3. N de estudos de alta qualidade a partir de C2: _____	D4. N de estudos de baixa qualidade a partir de C2: _____	D5. N de estudos de alta qualidade a partir de C3: _____	D6. N de estudos de baixa qualidade a partir de C3: _____	D7. N de estudos de alta qualidade a partir de C4: _____	D8. N de estudos de baixa qualidade a partir de C4: _____
Classificação da consistência na direção do efeito favorável							
(C1 + C3) / A1 x 100 % =				Alta (≥ 75%) <input type="checkbox"/>			
				Moderada (60-74%) <input type="checkbox"/>			
				Baixa (< 60%) <input type="checkbox"/>			
Classificação da consistência na direção do efeito favorável em estudos de alta qualidade							
(D1 + D5) / (D1 + D3 + D5 + D7) x 100% =				Alta (≥ 75%) <input type="checkbox"/>			
				Moderada (60-74%) <input type="checkbox"/>			
				Baixa (< 60%) <input type="checkbox"/>			

¹ A direção do efeito avalia se o desfecho está na direção favorável (isto é, benéfica) com a exposição à substância bioativa ou se está numa direção desfavorável (não benéfica), sem levar em consideração a significância estatística.

ANEXO VIII - Classificação da consistência na direção do efeito para estudos observacionais prospectivos, considerando a qualidade do estudo

DESFECHO DE INTERESSE 1

A. Número total de estudos considerados: _____

Direção do Efeito

B1. N. de estudos a partir de A demonstrando tendência a redução do risco ($p < 0.05$) ¹ : _____	B2. N. de estudos a partir de A demonstrando aumento do risco ($p < 0.05$): _____	B3. N. estudos a partir de A demonstrando nenhum efeito ($p > 0.05$): _____
---	---	---

Qualidade do Estudo

C1. N. estudos de alta qualidade a partir de B1: _____	C2. N estudos de baixa qualidade a partir de B1: _____	C3. N estudos de alta qualidade a partir de B2: _____	C4. N estudos de baixa qualidade a partir de B2: _____	C5. N estudos de alta qualidade a partir de B3: _____	C6. N estudos de baixa qualidade a partir de B3: _____
--	--	---	--	---	--

Classificação da consistência na direção favorável do efeito (Redução do risco)	Classificação da consistência na direção desfavorável do efeito	Classificação da consistência no efeito neutro
--	---	--

B1/A x 100% =	Alto ($\geq 75\%$) <input type="checkbox"/> Moderado(60-74%) <input type="checkbox"/> Baixo ($< 60\%$) <input type="checkbox"/>	B2/A x 100% =	Alto ($\geq 75\%$) <input type="checkbox"/> Moderado(60-74%) <input type="checkbox"/> Baixo ($< 60\%$) <input type="checkbox"/>	B3/A x 100% =	Alto ($\geq 75\%$) <input type="checkbox"/> Moderado(60-74%) <input type="checkbox"/> Baixo ($< 60\%$) <input type="checkbox"/>
---------------	--	---------------	--	---------------	--

Classificação da consistência na direção favorável do efeito em estudos de alta qualidade

C1 / (C1 + C3 + C5) x 100% =	Alto ($\geq 75\%$) <input type="checkbox"/> Moderado(60-74%) <input type="checkbox"/> Baixo ($< 60\%$) <input type="checkbox"/>
------------------------------	---

¹ Associações estatisticamente significativas podem não estar limitadas a tendências. Uma justificativa pode ser fornecida em um rodapé desta tabela que apoia a consideração de associações estatisticamente significativas entre os percentis mais altos e os mais baixos de consumo ou entre os percentis intermediários e os menores. Em estudos de coorte, as distribuições de ingestão são normalmente agrupadas por tercís, quartis, quintis ou centis de consumo.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa

SIA Trecho 5, Área Especial 57, Lote 200

CEP: 71205-050

Brasília – DF

www.anvisa.gov.br

www.twitter.com/anvisa_oficial

Anvisa Atende: 0800-642-9782

ouvidoria@anvisa.gov.br