

**VITAMIN AND MINERAL SAFETY, 3<sup>RD</sup> EDITION; COPYRIGHT 2014  
FORWARD AND METHODOLOGY  
COUNCIL FOR RESPONSIBLE NUTRITION and INTERNATIONAL ALLIANCE OF  
DIETARY/FOOD SUPPLEMENT ASSOCIATIONS**

**NÍVEIS DE SEGURANÇA PARA VITAMINAS E MINERAIS, 3ª EDIÇÃO  
CONSELHO DE NUTRIÇÃO RESPONSÁVEL (COUNCIL FOR RESPONSIBLE  
NUTRITION) - COPYRIGHT 2014**

## **Introdução**

Na época em que vivemos, em que há uma preocupação com a ingestão suficiente de nutrientes essenciais (por exemplo, vitaminas e minerais), a seguinte pergunta pode ser indagada: por que devemos orientar sobre os níveis máximos de segurança da ingestão desses nutrientes? Além das calorias (que a maioria das pessoas da sociedade ocidental ingere a níveis tóxicos), os dados sobre morbidez e mortalidade parecem não indicar uma epidemia tóxica de vitaminas e minerais. Na verdade, para a maior parte das pessoas, mesmo nas sociedades bem alimentadas, a maior preocupação é a deficiência de nutrientes. No entanto, a popularidade e a utilidade apresentada pelas duas últimas edições do guia "Níveis de segurança para vitaminas e minerais (*Vitamin and Mineral Safety*)", de autoria do PhD. John N. Hathcock, para o Conselho de Nutrição Responsável (Council for Responsible Nutrition - CRN), parecem corroborar a necessidade de dados com base científica que contenham informações dos limites máximos permitidos. Os "limites máximos para suplementos (upper levels for supplements - ULS)" do CRN, bem como os estudos principais e os níveis de dosagem usados para chegar a

esses valores, continuam a ser requisitados e citados por organizações científicas e reguladoras. Além disso, as teorias, modelos e dados usados pelas autoridades reguladoras, incluindo o "nível máximo tolerado de ingestão (tolerable upper intake level - UL)" considerado pelo Conselho de Nutrição e Alimentos (Food and Nutrition Board - FNB) do Instituto Norte-Americano de Medicina (U.S. Institute of Medicine - IOM), o UL da Comissão Europeia do Comitê Científico sobre Alimentos (European Commission Scientific Committee on Food - EC SCF) e o "guia sobre níveis (guidance level - GL)" do Grupo de Especialistas do Reino Unido sobre vitaminas e minerais (U.K. Expert Group on Vitamins and Minerals - UK EVM) fazem da edição atual do guia uma continuação confiável do estudo no cenário internacional.

O argumento defendido é de que a sociedade ocidental pode estar consumindo vitaminas e minerais em excesso, uma vez que grande parte dos nossos alimentos básicos são quase sempre enriquecidos com níveis iguais ou próximos aos das "doses recomendadas diárias (recommended dietary allowances - RDAs)" ou dos "valores de referência de nutrientes (nutrient reference values - NRVs)". Quando se acrescenta a isso o consumo de um ou vários dos produtos exclusivos ou desenvolvidos para esportistas, para um grupo sensível de consumidores, para os que compram as últimas novidades ou promoções por impulso, pode-se considerar que os níveis de consumo de vitaminas e minerais se igualam aos níveis mais altos toleráveis propostos para subpopulações específicas. A adição do consumo de multivitamínicos ou multiminerais neste cenário corrobora a necessidade de avaliações de risco científicas e confiáveis sobre a ingestão segura de nutrientes.

Quando se fala da toxicidade de vitaminas e minerais, é importante observar que, do ponto de vista da segurança, existem "limites máximos toleráveis" (ULs) que, após uma análise cuidadosa das informações básicas de segurança, tentam definir um valor numérico máximo do que uma pessoa poderia ingerir sem haver efeitos negativos, com base somente em uma ciência coerente. As RDAs e os NRVs visam delinear a quantidade de um nutriente específico que uma pessoa pode ingerir em uma quantidade mínima para usufruir dos benefícios trazidos por tal nutriente, isto é, o bastante... porém, não muito.

Por conta da variabilidade associada à quantidade de diferentes consumidores, isto é, consumo de acordo com sexo, idade, características peculiares, restrições fisiológicas, dietas e vários outros fatores atenuantes (de alimentação e de estilo de vida), as recomendações de um consumo normal são complexas e não se aplicam a todos. Essa impossibilidade de fornecer um dado quantitativo exato do que os indivíduos devem comer para que se mantenham saudáveis torna a abordagem deste guia em orientar sobre os níveis máximos uma referência plausível e útil. Cabe aos órgãos regulatórios e de padronização nacionais e, no caso do Codex, internacionais avaliar os dados de segurança e os dados sobre a eficiência, além de definir as recomendações diárias de consumo de acordo com as necessidades de suas populações.

Esta versão atual, a 3ª edição, abrange as mesmas catorze vitaminas, quatro minerais e dez elementos-traço anteriormente avaliados, porém reavaliados com a adição de novas referências conforme necessário. A Introdução descreve a

Metodologia de segurança do CRN, as Avaliações científicas de risco sobre o consumo adequado de nutrientes, o Método de limite máximo tolerável do FNB do IOM, os Valores e proposta de definição das quantidades máximas de vitaminas e minerais em suplementos do UL da EC do SCF, as Avaliações de risco do EVM UK e a Abordagem geral do CRN sobre a Segurança de suplementos, que se mantiveram os mesmos desde a 2ª edição com relação à comparação da metodologia de avaliação científica de risco com a abordagem de limites máximos baseada nas RDAs. Na maioria dos casos, existe uma ampla gama de níveis de consumo entre RDAs (ou NRVs) e ULs, o que permite que os consumidores fiquem dentro de níveis que não ofereçam riscos. Esta nova edição, que atualmente está sendo atualizada capítulo por capítulo, traz pesquisas e cálculos atualizados quando apropriado, porém continua a demonstrar que a questão da supernutrição representa uma análise bastante diferente do que apenas identificar níveis de deficiência.

## **Metodologia**

### **Introdução**

Vitaminas e minerais são essenciais para a vida e para a saúde. O consumo suplementar de diversos nutrientes traz benefícios óbvios para muitas pessoas, mais claramente para aqueles dentro de uma faixa etária específica ou dependendo do sexo. Suplementos de dietas são comumente usados por aqueles que buscam esses benefícios, bem como para trazer uma "segurança nutricional" para os que não sabem dizer se estão ingerindo as quantidades recomendadas de vitaminas e minerais. Para os que consomem os suplementos em busca de benefícios de saúde, é importante estar ciente dos níveis máximos que podem ser consumidos desses nutrientes.

A avaliação de risco é a abordagem aceita para avaliar a segurança de qualquer substância. As metodologias para a avaliação de risco têm sido desenvolvidas por décadas e são aceitas pelo Instituto Norte-Americano de Medicina (U.S. Institute of Medicine - IOM), pela Autoridade europeia de segurança alimentar (European Food Safety Authority - EFSA) e muitas outras instituições e organizações de autoridade, além de um grande número de governos nacionais.

A primeira etapa em uma avaliação de risco é definir que tipo de dados e que fontes são relevantes para a avaliação. Para vitaminas e minerais, os dados obtidos de animais e humanos estão disponíveis. Em cada um desses conjuntos de dados, o tipo mais confiável de dado serve para desfechos clínicos explícitos

em vez de para marcadores bioquímicos substitutos. Cada fonte de dados apresenta vantagens e desvantagens. Os dados obtidos de animais oferecem conjuntos de dados abrangentes e sólidos, porém requerem uma extrapolação bastante incerta e problemática para a aplicação em humanos. Os dados obtidos de humanos representam, de diversas formas, exatamente o contrário. A desvantagem é que os tipos e quantidades de dados humanos são bastante limitados com relação a vários nutrientes, mas apresentam a vantagem de que pouca ou nenhuma extrapolação é necessária para tomar decisões relevantes para humanos.

Em geral, as avaliações de risco para não cancerígenos podem ser separadas em dois principais tipos: (1) as que dependem de conceitos de dose-resposta com limiar (a abordagem de limiar de segurança) e (2) as que constroem estimativas de probabilidade (a abordagem de dose de referência). A carcinogenicidade é comumente tratada como um evento sem limiar e, de maneira geral, não será mais discutida neste documento. As avaliações de risco que utilizam um nível não observado de efeito adverso (NOAEL) ou nível baixo observado de efeito adverso (LOAEL) identificam ingestões que estão abaixo (NOAEL) ou acima (LOAEL) do limiar para efeitos adversos. A metodologia quantitativa para avaliação de risco dos efeitos desconhecidos de nutrientes com nenhum efeito adverso observado com qualquer ingestão será discutida posteriormente, neste capítulo.

Os estudos sobre a segurança de consumo de vitaminas e minerais com base em dados de animais geralmente usam a abordagem de limiar de segurança. Por outro lado, estudos sobre a segurança de medicamentos, pesticidas e substâncias

químicas ambientais geralmente usam a abordagem de dose de referência (BMD) para identificar um consumo que gera efeitos adversos em determinada porcentagem (geralmente, 10%) de uma população. Esse método desenvolve uma base de probabilidade para avaliar a segurança da substância em teste, porém requer um banco de dados extensivo que envolva a administração de (ou exposição a) uma gama de níveis da substância em teste que chegue pelo menos até os que produzem efeitos adversos em 10% da população. Tais dados sobre indivíduos humanos quase nunca estão disponíveis e não seria ético realizar esses experimentos para obter esses dados.

Esta terceira edição do guia *Níveis de segurança para vitaminas e minerais* se baseia quase que exclusivamente em dados de humanos. Esta metodologia se apoia na premissa, baseada na observação, de que, não importa o quão sólido ou extensivo um conjunto de dados animal seja, a extrapolação para humanos carrega bastante incerteza. Este documento parte dessa certeza e se baseia quase que inteiramente em estudos que usam apenas dados de humanos.

Nas décadas mais recentes, o nível máximo tolerável de consumo (UL) se tornou internacionalmente aceito como a melhor abordagem para as avaliações de segurança de nutrientes. Com esse objetivo, diversas organizações internacionais e agências governamentais de vários países desenvolveram ou aceitaram as recomendações dos valores de UL. Os valores de UL podem ser expressos em termos de consumo total, quantidades suplementares ou ambos. Os valores de UL têm sido aceitos pela Codex Alimentarius Commission como a única fonte válida para limites máximos regulamentados do conteúdo de vitaminas e minerais

inclusos em produtos suplementares, e a adoção dessa abordagem pelo Codex está influenciando muitos governos nacionais a fazerem o mesmo. O UL assume um limiar para os efeitos adversos e é calculado a partir de um NOAEL ou LOAEL. O IOM, o EC da SCF e seu sucessor, a EFSA, o EVM, grupos do setor e artigos científicos já avaliaram e publicaram avaliações de risco para uma ou várias vitaminas e minerais (incluindo elementos-traço). As estratégias regulatórias para especificar valores máximos ou outras diretrizes para vitaminas e minerais em suplementos foram ou estão sendo avaliadas pelos governos de vários países, assim como pelo EC, pela Associação dos países do sudeste asiático (South East Asian Nations - ASEAN) e pelo Comitê do Codex sobre nutrição e alimentos para uso em dietas especiais (Codex Committee on Nutrition and Foods for Special Dietary Uses - CCFNSDU). As diretrizes do Codex são reconhecidas pela Organização Mundial do Comércio (OMC) como as mais competentes com relação à segurança de vitaminas e minerais, causando implicações específicas no comércio internacional. A diretriz do Codex é um método aprovado pela Codex Alimentarius Commission, mas sem valores quantitativos identificados.

O método UL, como definido e implantado pelo IOM, é uma extensão dos métodos quantitativos anteriores usados em avaliações de risco para outras substâncias, como aditivos alimentares e substâncias químicas ambientais. Por conta da competência das publicações do IOM, o método de avaliação de risco de nutrientes do UL tem ganhado adesão e apoio por outras organizações como o EC da SCF/EDFA e o EVM, com algumas pequenas alterações. Todos os métodos atuais do UL enfatizam o conceito de avaliação de risco quantitativa da ingestão adequada de nutrientes, mas disparidades na seleção e interpretação da



literatura científica disponível sobre segurança e a abordagem com relação à incerteza conduzem, por vezes, a grandes diferenças nos valores para diversos nutrientes. O método de avaliação de segurança usado neste documento utiliza os recursos básicos dos métodos dessas organizações. No entanto, o CRN enfatiza a avaliação direta de consumos suplementares, em vez de consumos totais, quando possível.

### **Nível de consumo: Definições e aplicações**

Existem vários tipos de níveis de consumo usados na literatura sobre segurança na ingestão de vitaminas e minerais. Esta seção analisa as definições e as diferenças entre dois dos mais comuns.

#### ***Nível máximo tolerável de consumo (UL)***

Em seu relatório sobre a avaliação de risco de nutrientes, o IOM define o seguinte:

"O *Nível máximo tolerável de consumo (UL)* representa o nível mais alto de consumo diário que provavelmente não oferecerá risco de efeitos adversos à saúde para a maioria dos indivíduos na população em geral."

Para a maioria dos nutrientes, o UL é definido para se aplicar à ingestão total de nutrientes de todas as fontes, incluindo alimentos, alimentos reforçados, água e suplementos. Para alguns nutrientes, os valores de UL identificados se aplicam somente para fontes suplementares. Por exemplo, o UL para magnésio é baseado na quantidade necessária para causar diarreia ou intestino solto (consulte o

capítulo sobre Magnésio). Este efeito acontece mais quando o magnésio é consumido em dose única e portanto o UL se aplica somente para magnésio consumido como suplemento de uma dieta normal. Além disso, os compostos da dose única de magnésio são às vezes usados como medicamento sem prescrição (laxante) e o UL poderia ser usado como indicador da dose necessária para começar a ter esse efeito.

A interpretação do IOM dessa definição fez com que eles não estabelecessem valores de UL para nutrientes sem efeitos adversos definidos, como a vitamina B<sub>1</sub>, vitamina B<sub>2</sub>, vitamina B<sub>12</sub>, biotina, ácido pantotênico e cromo trivalente. Essa interpretação baseou-se na premissa de que uma comunicação de risco explicaria adequadamente porque não havia valor de UL para alguns nutrientes; portanto, nesses exemplos, um valor de UL não seria útil. Decisões similares foram feitas pelo EC da SCF/EFSA.

Sem definir o procedimento ou nomeá-lo, o EVM definiu níveis de diretrizes (GL) para nutrientes sem evidência suficiente de efeitos adversos para estabelecer um nível máximo de segurança (SUL), o equivalente deles ao UL. O EVM mostrou menos confiança nos valores numéricos descritos como GL em comparação com os valores caracterizados como SUL (equivalentes a UL). Apesar disso, a interpretação e o uso proposto dos GL foram os mesmos para o SUL (UL).

Um problema maior ao definir o valor de UL é determinar o tamanho do fator de incerteza (UF), ou fator de segurança, a ser aplicado ao NOAEL ou LOAEL. Em alguns casos, a credibilidade é dada a qualquer indicação de que um erro possa

acontecer em um consumo abaixo de um NOAEL reconhecido. Este ponto está ilustrado em detalhes na publicação sobre vitamina D de 2010 do IOM e será descrito no capítulo sobre vitamina D deste documento.

### ***Consumo máximo observado (HOI)***

O nível de consumo máximo observado (HOI) foi estabelecido pela Organização de Alimentos e Agricultura (Food and Agriculture Organization - FAO) das Nações Unidas e pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para orientar sobre os nutrientes que não possuem um UL estabelecido pelo IOM ou SCF/EFSA. A FAO e a OMS adotaram o consumo máximo observado (HOI) conforme a seguinte diretriz e definição:

*"O Consumo máximo observado é obtido apenas quando nenhum efeito adverso para a saúde tenha sido identificado. É o valor mais alto de consumo observado ou administrado e relatado em (um) estudo(s) de qualidade aceitável."*

Com base nessas diretrizes, uma avaliação de risco completa sobre nutrientes incluirá a identificação de valores de UL para os nutrientes com efeitos adversos observados e valores de HOI para nutrientes sem efeitos adversos conhecidos. Os procedimentos para UL e HOI são idênticos. Ambos são avaliações de risco. Caso a avaliação dos dados indique risco, um UL pode ser definido; caso nenhum risco seja encontrado na análise dos dados, um HOI pode ser identificado como o nível

de consumo máximo com dados apropriados para definir que os efeitos adversos não aconteceram durante ingestões até aquele nível.

Na edição anterior deste documento, um conceito equivalente ao de HOI foi denominado como nível observado de segurança (OSL). Este termo foi sugerido para o comitê da FAO/OMS, mas, por fim, eles adotaram a terminologia HOI. Os conceitos básicos de HOI e OSL são idênticos. Devido a uma sanção do termo HOI pela FAO/OMS e consequente adoção nas diretrizes do Codex sobre análise de risco de nutrientes (Codex Alimentarius Commission de 2010), o CRN usará o termo HOI neste documento.

## Fontes de nutrientes

Para avaliar a segurança de um nutriente, todas as fontes significativas de consumo devem ser consideradas, entretanto, isso é mais importante para alguns nutrientes do que para outros. A importância relativa de cada fonte depende de vários fatores, incluindo a diferença entre o valor de UL e o consumo recomendado, como a ingestão diária recomendada (RDA) ou as ingestões típicas de alimentos comumente consumidos, bem como a natureza crônica ou aguda do efeito adverso que é a base para o UL.

Por exemplo, uma ingestão igual ao UL para cálcio é difícil de acontecer, porém pode ser alcançada com o consumo consistente de várias porções (mas não uma única porção) de laticínios. Além disso, ingestões excessivas de cálcio por curtos períodos não acarretam qualquer intoxicação aguda e não há conhecimento de que ingestões agudas causem efeitos adversos crônicos. Portanto, os consumos de cálcio que excedem temporariamente o UL provavelmente não causam mal. Além disso, o cálcio é um *macromineral* necessário em quantidades relativamente altas (aproximadamente 1 g por dia) e, portanto, um suplemento que excedesse o UL (2.000 mg) seria visivelmente grande (volumoso). Nas avaliações de segurança de cálcio na dieta, todas as fontes devem ser consideradas: alimentos, alimentos reforçados e suplementos para dietas. Além disso, o consumidor deve estar ciente de que alguns antiácidos vendidos sem prescrição possuem carbonato de cálcio como ingrediente ativo, mas não há relatos de que causem qualquer mal durante o uso de curto prazo.

Em contraste ao cálcio, o UL para vitamina A (vitamina A pré-formada como retinol ou um de seus ésteres) pode ser excedido por ingestões consistentes de fígado ou outras carnes de órgãos. Ademais, o retinol é um *micronutriente* cujo UL é de apenas 3 mg e, portanto, uma quantidade excessiva pode estar contida em uma pequena cápsula ou comprimido. Outro fator é que os efeitos adversos da vitamina A podem ser crônicos (por exemplo, problemas congênitos causados por uma mulher grávida que tenha consumido muita vitamina A em um estágio inicial crítico). Em avaliações de segurança da vitamina A, todas as fontes de retinol devem ser consideradas, porém, a atividade da vitamina A por conta de altas ingestões de carotenos parece não gerar níveis adversos de vitamina A. A segurança do betacaroteno em si será discutida separadamente da vitamina A.

A vitamina B<sub>12</sub> não possui efeitos adversos conhecidos e a RDA e as ingestões de alimentos são de poucos microgramas. Em contraste, o HOI proposto é de 2.000 µg. O valor de HOI poderia ser considerado para ser aplicado apenas a suplementos, com os alimentos suprimindo quantidades que são triviais para uma avaliação de segurança.

### **Metodologias para determinar os níveis de segurança: Uma comparação**

A metodologia descrita neste documento e os valores quantitativos identificados visam dar assistência na interpretação dos relatórios de efeitos adversos, fazendo uma abordagem quantitativa sobre as questões de segurança dos nutrientes e estabelecendo políticas que ajudarão a garantir a segurança de consumo sem restrições inapropriadas ou desnecessárias com base em conceitos atuais de

"necessidades de nutrientes" ou composição dos alimentos mais comuns. Esses conceitos científicos e análises são válidos em qualquer país ou população com alguns ajustes, como os de níveis de ingestão de nutrientes relacionados a composições e padrões alimentares locais ou nacionais específicos. Os valores quantitativos identificados para a maioria dos nutrientes apresentam margens suficientes de segurança, portanto alguns ajustes podem ser necessários. Especificamente, a definição do UL inclui a frase "a maioria dos indivíduos na população em geral" e, portanto, deve ser válida para aplicar os valores de UL em populações com grandes diferenças entre os pesos corporais das pessoas.

Alguns governos e agências baseiam suas recomendações de segurança na RDA de vitaminas e minerais em consideração. As seções abaixo analisam as limitações do uso da RDA para suplementos e a adequação da abordagem da avaliação de risco.

### ***As limitações dos métodos baseados na RDA***

Recentemente, alguns governos usaram a RDA para definir os limites máximos para vitaminas e minerais em produtos suplementares e aplicaram regulações de medicamentos em produtos com quantidades de nutrientes maiores do que a RDA. Embora a RDA possa parecer um marcador conveniente, existem vários problemas ao usar a RDA dessa maneira.

Primeiramente, os limites baseados na RDA não possuem validade científica para a identificação da segurança de suplementos. A RDA não é definida ou

identificada para definir a segurança ou representar um limite de segurança, pois apenas a avaliação de risco de ingestão total ou suplementar representa a única abordagem cientificamente válida na identificação de valores máximos de suplementos. A Codex Alimentarius Commission, por exemplo, declarou que os valores máximos de nutrientes em alimentos oferecidos no comércio internacional devem ser baseados primordialmente na avaliação de risco.

Em segundo lugar, a aplicação dos limites baseados na RDA para suplementos gera uma inconsistência com relação à permissão de ULs nos produtos. Alguns países aplicaram regulamentações de medicamentos em produtos com quantidades de nutrientes maiores do que a RDA. Essas regulamentações são muito mais rigorosas que as regulamentações sobre alimentos convencionais, algumas das quais também contêm vários múltiplos da RDA de certas vitaminas. Por exemplo, as quantidades naturais de vitamina B<sub>12</sub> em alimentos convencionais, como fígado e marisco podem chegar perto de 100 µg por porção de 100 g. A RDA para adultos dessa vitamina fica, em geral, em aproximadamente 2 a 2,5 µg. Então, os alimentos comuns e convencionais podem conter até 40 a 50 múltiplos de RDA de vitamina B<sub>12</sub>. Uma vez que não há conhecimento de intoxicação oral por vitamina B<sub>12</sub> em humanos, os limites máximos baseados em RDA não possuem um propósito útil.

Em terceiro lugar, os valores da RDA ou valores equivalentes, como a ingestão de referência por população (PRI), são definidos de maneira similar de um país para outro, uma vez que representam o consenso da opinião científica das quantidades de nutrientes necessárias para garantir o funcionamento essencial e



conhecido das funções fisiológicas. Portanto, os valores da RDA são voltados de maneira a evitar sinais e sintomas clássicos de deficiência de nutrientes ou para alcançar determinado nível de armazenamento de nutrientes considerado aceito. Embora essa abordagem possa ser apropriada para ajudar populações desnutridas a identificar e alcançar níveis mínimos, os dados e a metodologia usados para definir as RDAs ou suas equivalentes não se aplicam para definir níveis máximos de segurança.

Em quarto lugar, os limites baseados em RDA não são praticáveis para nutrientes sem valores RDA definidos. Por exemplo, nenhuma RDA foi definida para luteína, licopeno, boro e muitas outras substâncias importantes com valor nutritivo. Essas substâncias possuem efeitos benéficos, mas a evidência disponível não foi considerada apropriada para identificar a RDA. Novamente, a avaliação de risco representa a metodologia apropriada para identificar os limites de segurança para esses nutrientes importantes.

Em quinto lugar, as regulamentações baseadas em medicamentos não são adequadas para itens alimentícios para os quais o Codex Alimentarius definiu um padrão ou diretriz. O Codex é reconhecido pela OMS como a autoridade internacional presumível para questões alimentícias e os acordos da OMS exigem que as medidas regulamentares aplicadas não sejam mais restritivas do que o necessário para proteger a saúde dos consumidores. A existência de uma diretriz do Codex é uma evidência direta de que regulamentações baseadas em medicamentos mais restritivas seriam mais restritivas do que o necessário.

Por fim, limites arbitrários próximos à ou que alcançam os valores da RDA podem impedir os benefícios trazidos por alguns nutrientes. Atualmente, existem muitos benefícios documentados das quantidades de nutrientes acima da RDA. Por exemplo, em 2010 o IOM atualizou a RDA da vitamina D, que se baseava inteiramente em efeitos ósseos. Embora exista forte evidência para suportar muitos outros efeitos benéficos dessa vitamina, o IOM julgou como insuficiente a evidência para servir como base para um valor da RDA. Muitas das outras funções, como atividades neuromusculares, exigem quantidades maiores de vitamina D do que o necessário para efeitos ósseos. Portanto, um limite máximo baseado na RDA pode impedir tais benefícios adicionais potenciais. Da mesma forma, o ácido fólico, a vitamina B<sub>6</sub> e a vitamina B<sub>12</sub> são conhecidos por ajudar a controlar concentrações de homocisteína no plasma. A homocisteína ainda não é aceita como fator de risco reconhecido para doenças cardíacas, mas existe uma quantidade crescente de evidência científica para suportar essa conclusão. A suplementação com esses três tipos de vitamina ajuda a controlar as concentrações de homocisteína no plasma e é provável que prove a redução do risco de doenças cardíacas.

Todos esses fatos apontam para a inaptidão do uso dos limites baseados em RDA para suplementos. A rotulagem, não os limites, pode abordar o uso adequado fornecendo informações sobre o conteúdo da embalagem, apontando quaisquer benefícios relacionados à RDA ou qualquer outra medida benéfica e chamando atenção para os limites impostos com relação à segurança, conforme identificado pela avaliação de risco.

## ***O método da avaliação de risco***

Como discutido anteriormente, a avaliação de risco é a abordagem aceita para avaliar a segurança de substâncias. As metodologias para a avaliação de risco são bem estabelecidas e aceitas pelo IOM, EFSA e (EFSA), e muitas outras instituições e organizações de autoridade. As seções abaixo discutem alguns dos desenvolvimentos e variações recentes nas metodologias de avaliação de risco.

**Apropriabilidade de nutrientes:** Um aprimoramento importante do método de avaliação de risco é o conceito de métodos de ingestão adequada de nutrientes. Antes do advento e da grande adoção do UL, o termo *ingestão adequada de nutrientes* era usado para descrever a avaliação de risco para vitaminas e minerais. Essa terminologia indicou que nem todos os métodos de avaliação de risco são apropriados para a tarefa. Alguns métodos de avaliação de risco usam UF padrão (às vezes chamado de fatores de segurança) que, embora geralmente considerado aceitável para identificar ingestões seguras de aditivos alimentares e contaminantes ambientais, são inaceitavelmente grandes para a aplicação em avaliações de risco de vitaminas e minerais. A aplicação desses fatores pode levar à identificação de "limites de segurança" que estão abaixo do consumo recomendado de alguns nutrientes para certos grupos de acordo com idade ou sexo. Por exemplo, o consumo diário aceitável (ADI) e a dose de referência (RfD) usados pela Agência Norte-Americana de Proteção Ambiental (U.S. Environmental Protection Agency) envolvem UFs arbitrários que calculam os limites de segurança de zinco abaixo da RDA para algumas populações. A dose de referência é uma

estimativa de probabilidade que não se mostrou útil para dados de humanos de vitaminas e minerais.

**Identificação de riscos:** A identificação de riscos encontra um risco relacionado ao consumo excessivo de uma vitamina ou mineral usando as diretrizes e procedimentos descritos no método de UL. O risco é preferencialmente determinado para dados de humanos, mas dados de animais podem ser usados quando necessário. Indicadores bioquímicos ou de outros tipos podem ser considerados como representantes de risco apenas se forem marcadores de substituição para condições patológicas. Caso nenhum risco seja identificado, as etapas adicionais no método de UL podem ser usadas para identificar um valor de HOI. Os critérios para casualidade devem ser aplicados, incluindo a força da associação, consistência da associação, especificidade da associação, relação dose-resposta, relação temporal, plausibilidade biológica e coerência geral. Caso um nutriente tenha mais de um único efeito adverso, o risco que ocorre na menor ingestão representa o *efeito crítico* para a avaliação de risco definir um UL nas seguintes etapas. Caso nenhum efeito crítico seja identificado, as seguintes etapas permitem a identificação de um valor de HOI. A Codex Alimentarius Commission utiliza o termo *risco* para se referir a um agente químico ou físico ainda que as publicações científicas às quais ela se refere utilizem o termo *risco* para falar de um efeito adverso inaceitável usado como a base de um padrão ou diretriz de política. Essa diferença nas definições não deve causar problemas caso seja reconhecida e levada em consideração.

**Avaliação de dose-resposta:** Este processo identifica um NOAEL a partir de dados de humanos, se possível. Como alternativa, caso os dados sejam apropriados mas não ofereçam suporte a um NOAEL, um LOAEL deve ser definido. Os dados de animais são usados apenas caso os dados apropriados de humanos não estejam disponíveis e também para orientar a pesquisa por um risco que possa ser identificado nos dados de humanos. As incertezas nos dados são avaliadas e um UF numérico é atribuído. Ele se aplica ao banco de dados geral e aos dados específicos usados para definir um NOAEL ou LOAEL. Uma consideração razoável deve ser feita para evitar a escolha de UF que represente um pior caso possível, ainda que extremamente improvável. Caso um LOAEL seja usado, o UF deve ser maior que um (1,0) e deve ser adequado para a conversão para um NOAEL. Caso o NOAEL ou LOAEL sejam identificados a partir de dados de animais, os UFs são atribuídos para a extrapolação dos valores de UL para humanos. Caso nenhum efeito adverso seja conhecido, esses procedimentos podem ser usados para identificar um HOI.

**Obtenção de UL por meio da avaliação de risco:** O UL de uma vitamina ou mineral pode ser calculado por meio de uma avaliação de risco da seguinte forma:

$$UL = NOAEL \div UF \text{ (ou } UL = LOAEL \div UF \text{)}.$$

Caso o HOI seja baseado em dados escassos, um procedimento similar pode ser usado para ajustar a incerteza no valor; no entanto, se o conjunto de dados totais for extensivo (por exemplo, vitamina B<sub>12</sub>), a falta de qualquer efeito adverso em qualquer ingestão suporta o argumento de que nenhuma correção e incerteza é

necessária (isto é, o UF deve ser 1,0). Para todos os nutrientes com grandes conjuntos de dados que incluam múltiplos ensaios clínicos envolvendo a administração de diversas doses, as incertezas podem ser tratadas ao organizar os dados em ordem decrescente de ingestão e, após isso, selecionando para baixo até que a confiança nos dados seja suficiente para justificar a seleção de um NOAEL ou HOI com um UF de 1,0. O capítulo sobre vitamina D fornece um exemplo.

## ***Metodologia da Comissão europeia***

O Comitê Científico sobre Alimentos (Scientific Committee on Food - SCF) foi criado em 1974 para dar à Comissão europeia opiniões científicas sobre a segurança alimentar. Em 2002, com a criação da Autoridade europeia de segurança alimentar (European Food Safety Authority - EFSA), essa função foi transferida. A EFSA fornece recomendações e comunicações científicas independentes sobre riscos existentes ou que estão surgindo.

A SCF/EFSA publicou valores de UL para diversas vitaminas e minerais usando uma metodologia similar à desenvolvida pelo IOM e publicada pela primeira vez em 1997. A Diretiva sobre suplementos alimentares da EC exige a identificação das quantidades máximas de suplementos a partir de avaliações de risco que sejam ao menos nominalmente derivadas das ingestões totais de todas as fontes. Nenhum método para obter os valores máximos de suplementos foi publicado ainda pela EC (até setembro de 2012). No entanto, a abordagem especificada na diretiva incluiria as seguintes etapas.

**Etapa 1:** A etapa 1 abrange o seguinte: (1) Uso de valores de UL da SCF/EFSA identificados por um método UL quase idêntico ao desenvolvido pelo IOM e (2) consideração de ingestões de outras fontes alimentares.

**Etapa 2:** Ao realizar a etapa 1, uma "devida consideração" deve ser feita com relação aos consumos de referência de uma população (presumidamente a RDA ou equivalente), mas nenhum método para identificação ou aplicação dessa consideração foi ainda publicado pela EC (até setembro de 2012). Duas

associações do setor propuseram que a RDA poderia ser usada juntamente com os ULs e ingestões de fontes alimentares para calcular o índice de segurança da população que separa os nutrientes em três categorias que exigem níveis diferentes de regulamentação e monitoramento.

O CRN sugere que os consumos de referência da população indicados na etapa 2 também poderiam ser usados para garantir que a avaliação e identificação de risco de outros consumos não sejam excessivamente conservadores, produzindo um UL e um valor máximo de suplemento abaixo da RDA.

A proposta da EC precisaria indicar valores máximos para a soma de suplementos e alimentos enriquecidos como as diferenças entre o UL e as taxas de consumo de outras fontes. Isso significa que o máximo de suplementos seria o UL menos a taxa de consumo esperada de alimentos convencionais. A EC ainda não propôs como vai colocar a diferença entre o UL e o consumo de alimentos não enriquecidos em frações para suplementação e maior enriquecimento ou para as variações no consumo esperado de um país para outro ou de um padrão de alimentação para outro. Foi relatado que a EC está trabalhando para estabelecer "valores máximos de suplementos" alimentares usando avaliações de risco feitas pela EFSA, mas ainda não terminou esse trabalho para nenhum dos nutrientes. Esses valores com a análise correspondente serão adicionados em futuras edições quando essa informação for disponibilizada.

### ***Metodologia do EVM***



As avaliações de risco no relatório do EVM sobre a segurança de vitaminas e minerais são baseadas no método de UL desenvolvido pelo IOM, mas eles atribuíram o termo *nível máximo de segurança* (SUL) aos valores derivados por este método. O EVM definiu que para a maioria dos nutrientes, os bancos de dados não foram suficientes para definir um SUL; portanto, um nível de diretriz (GL) foi identificado. Apesar disso, o GL foi quase sempre obtido e usado para avaliar e discutir a segurança geral das opções de políticas da mesma forma que um valor de SUL. Em contraste com a visão do CRN, o EVM usou dados de animais para identificar alguns valores de SUL inteiramente com base em dados de animais de alta qualidade, apesar da grande incerteza inerente na extrapolação quantitativa de animais para humanos.

Para alguns nutrientes, o relatório do EVM dá um passo à frente com relação às recomendações de gerenciamento de riscos para suplementos. Um valor de segurança baseado nos efeitos de ingestão de suplementos poderia ser logicamente usado para identificar os conteúdos máximos de produtos comercializados e regulamentados como suplementos. De fato, a maior parte dos valores SUL e GL identificados pelo EVM foram baseados nos consumos de suplementos. Nesses casos, o EVM usa dados de consumos típicos de alimentos juntamente com SUL ou GL suplementares para calcular os valores para consumos totais. Além disso, o EVM afirma explicitamente que adota o consumo diário durante a vida adulta (dos 16 anos de idade até a morte), enquanto que o IOM e a SCF/EFSA não são explícitos sobre essa questão para todos os nutrientes.

## **Metodologias para determinar os níveis de segurança de suplementos: Um resumo**

A premissa deste guia é de que a avaliação de segurança para suplementos alimentares é mais bem determinada se for analisado caso por caso através de avaliações de risco adequadas e não de múltiplos arbitrários da RDA. As avaliações científicas usadas para identificar níveis adequados de consumo (RDAs ou equivalentes) não funcionam bem para identificar riscos. As avaliações de risco da ingestão adequada de nutrientes incorporam uma metodologia internacionalmente reconhecida e têm como base bons princípios toxicológicos.

A avaliação de risco da ingestão adequada de nutrientes exige que a avaliação de segurança dependa da identificação de um risco casualmente relacionado ao consumo excessivo, avaliação da relação dose-resposta para o risco identificado, consideração de incertezas e, finalmente, obtenção de um nível de suplementação que não seja apenas seguro, mas que também inclua uma margem de segurança razoável.

Na identificação de riscos relacionados ao consumo excessivo de um nutriente, deve-se ter cuidado para diferenciar os efeitos que representam um risco verdadeiro dos que são meramente um incômodo. Por exemplo, um desconforto gastrointestinal leve pode acontecer quando suplementos são tomados com o estômago vazio e isso não deve ser considerado equivalente ao risco de uma consequência grave, como uma intoxicação do fígado. Além disso, o "rubor" da pele que pode ser produzido por ácido nicotínico é com certeza um desconforto,

mas não causa nenhuma patologia conhecida. Apesar disso, o IOM, o EC da SCF/EFSA e o EVM usaram o rubor como efeito crítico para estabelecer UL ou valores equivalentes. (Para obter mais detalhes, consulte o capítulo sobre Niacina.)

### ***Avaliação direta da segurança do consumo de suplementos***

Caso os dados adequados sobre o consumo suplementar de uma vitamina específica ou mineral estiverem disponíveis, o nível de segurança pode ser determinado pela avaliação de risco feita diretamente com tais dados, conforme ilustrado pelo relatório do EVM. Caso a relação dose-resposta da ingestão de suplementos for identificada a partir dos dados mais sólidos e avaliada de forma conservadora, nenhum fator adicional de incerteza é necessário (isso é, o UF implícito é 1,0). Para alguns nutrientes, os dados de NOAEL ou HOI estão relacionados ao uso de *quantidades suplementares* da vitamina ou mineral, acima e além dos valores contribuídos pela dieta; portanto, tais dados não requerem qualquer consideração adicional das quantidades contribuídas pelo consumo de alimentos convencionais.

O consumo esperado da maioria dos nutrientes de alimentos convencionais não invalida essa abordagem por duas razões principais: (1) os níveis de ingestão são frequentemente pequenos em comparação com o UL ou HOI (por exemplo, para vitamina B<sub>12</sub>) ou (2) a evidência para segurança de quantidades de suplementos foi desenvolvida em condições nas quais as quantidades do nutriente consumidas

de alimentos convencionais eram conhecidas (por exemplo, no caso do selênio). Essas considerações são abordadas em cada seção dos nutrientes específicos.

### ***Método indireto ou de diferença da segurança de suplementos***

Caso os dados adequados sobre a ingestão de suplementos de uma vitamina ou mineral não estejam disponíveis, um procedimento de *diferença*, similar ao usado pela EC, pode ser usado. O método de diferença envolve o seguinte:

- Determinação do UL ou HOI para a ingestão total de todas as fontes.
- Identificação das ingestões comuns de alimentos convencionais de pesquisas sobre o consumo de alimentos adequado e tabelas de composição de alimentos, levando em consideração o consumo de alimentos enriquecidos. Existe uma controvérsia significativa sobre a seleção e gerenciamento dos dados de ingestão. Qual fonte de dados é adequada? Qual percentual de consumo deve ser considerado?
- Cálculo do UL para suplementos como diferença. Esse método ainda deixa uma questão em aberto sobre como alocar a diferença entre suplementação e enriquecimento e sobre como considerar a diferença em padrões e composições alimentares.

### **Características da metodologia de segurança do CRN**

A abordagem do CRN, conforme descrito acima, inclui os elementos básicos dos métodos do IOM e da FAO/OMS. Para alguns nutrientes, os métodos do CRN e do

EVM são os mesmos; para outros, o CRN e o EVM usam diferentes abordagens. Os pontos de partida principais do CRN de três dessas abordagens incluem o seguinte.

- O CRN dá preferência aos dados sobre o efeito do consumo de *suplementos* em vez de consumos totais, eliminando qualquer necessidade de correção para o consumo de alimentos convencionais.
- O CRN dá grande preferência ao uso de dados de humanos em vez de dados de animais, evitando as incertezas envolvidas na extrapolação entre espécies.
- O CRN dá grande preferência a dados de ensaios clínicos de estudos em humanos, caso disponíveis, porém, também usa dados epidemiológicos.
- O CRN dá grande preferência à identificação de valores NOAEL em vez de valores LOAEL, eliminando a incerteza relacionada à extrapolação decrescente do LOAEL.
- O CRN considera apenas os efeitos que representam um risco verdadeiro (isto é, prejuízos à saúde), em vez de desconfortos.
- O CRN preferencialmente usa evidências diretas de efeitos adversos, caso disponíveis, em vez de marcadores bioquímicos ou outros indicadores indiretos.
- O CRN utiliza o histórico de dados usados, caso necessário, para identificar um HOI e UL quando os efeitos adversos em humanos não tenham sido identificados para um nutriente. Essa abordagem se baseia em experimentos anteriores em humanos quando consistente com a evidência científica que para alguns nutrientes inclui uma indicação de grande ordem ou segurança.

- De maneira conservadora, o CRN seleciona valores humanos de NOAEL que justificam a seleção de um UF de 1,0, eliminando a necessidade de seleção de um valor numérico específico.
- O CRN reconhece que o uso de suplementos é uma escolha independente do consumidor e não impõe o aumento da ingestão a qualquer pessoa que não o quiser. Isso contrasta com os programas de enriquecimento de alimentos que exigem que o consumidor examine cuidadosamente os rótulos em um esforço para obter ou evitar o aumento da ingestão de nutrientes.

## **Referências**

Codex Alimentarius Commission. 2010. *Procedural Manual of the Codex Alimentarius Commission*. 19ª ed. Roma: Organização Mundial da Saúde.