

# Riscos e Alimentos

## SUPLEMENTOS ALIMENTARES



- ♦ Alegações de Suplementos Alimentares: breve enquadramento
- ♦ Chromium in food supplements: is chromium essential, useless, or dangerous?
- ♦ Plantas medicinais e suas preparações no mercado europeu: porque falhou a harmonização? Os casos de hipericão, valeriana, ginkgo, ginseng e chá verde



## ÍNDICE

Editorial - **pág. 2**  
English Editorial - **pág. 5**

Alegações de Suplementos Alimentares: breve enquadramento - **pág. 8**

Chromium in food supplements: is chromium essential, useless, or dangerous? - **pág. 15**

Plantas medicinais e suas preparações no mercado europeu: porque falhou a harmonização? Os casos de hipericão, valeriana, ginkgo, ginseng e chá verde - **pág. 20**

## Editorial

### **Filipa Melo de Vasconcelos**

Subinspetora-Geral da ASAE



Trazemos à estampa a 21ª edição da “**RISCOS E ALIMENTOS**” integralmente dedicada aos **Suplementos Alimentares (SA)**. Fazemo-lo nesta data e assinamos a importância do tema para uma forte defesa da saúde pública, dos interesses dos consumidores e da leal concorrência entre operadores económicos, com a organização, no âmbito da PPUE/21 - Presidência Portuguesa do Conselho da União Europeia - a partir da sua sede no CCB-Centro cultural de Belém - da **Conferência de Alto Nível sobre Suplementos Alimentares**.

Para o leitor ficar enquadrado, segundo a APARD<sup>i</sup>, o sector em Portugal emprega mais de 50.000 pessoas e movimenta mais de 60 M€. O mercado europeu continua a crescer e representa cerca de 102 Bilhões de Euros<sup>ii</sup>. Por sua vez, o mercado global de suplementos alimentares e dietéticos poderá atingir 298,5 mil milhões US\$ até 2027<sup>iii</sup>.

De acordo com o IAN-AF - Inquérito Alimentar Nacional e de Atividade Física, **27% dos inquiridos neste estudo reportaram o uso de suplementos alimentares**. Mais prevalente nos adultos (29,2%), nos idosos (28,4%) e nas mulheres (31,5%). Apesar de não existir um histórico destes consumos, os Portugueses parecem ter aderido a esta moda da suplementação alimentar, que está generalizada em outros países<sup>iv</sup>.

Segundo o último relatório anual disponível (2019) do **RASFF- Rapid Alert System For Food and Feed**, num total de 4118 notificações, das quais 1175 foram alertas, verifica-se que os SA já estão no top 3 quanto ao tipo de produto mais notificado neste sistema de alerta europeu, com um total 345 reportes, representando **8,4% do total**. Convém lembrar que esta situação de alerta só ocorre quando os produtos representam um risco para a saúde do consumidor. Esta tendência é crescente face a 2018. Igualmente, refira-se que os perigos mais comuns nestes SA objeto de notificação são relativos a **ingredientes não autorizados, alergénios e resíduos de pesticidas**.

É a 2ª vez que a R&A dá voz a estes géneros alimentícios. A primeira na 3ª edição e agora, nove anos depois. Os problemas identificados na altura vieram a confirmar que merecem que convoquemos a nossa atenção e mobilizemos todas as sinergias para, um novo contexto a vários níveis, sejam eles legislativo e regulatório, de mercado, de saúde pública e com enquadramento social e económico, não descurando os impulsos que desencadeiam o comportamento dos consumidores e dos prescretores face à ação de tão sofisticada indústria.

Neste sentido, abordamos toda uma fileira que se quer resiliente, escrutinável e no centro da inovação digital trilhando caminho a passo largo para uma maior agilidade na garantia de rastreabilidade dos sistemas de segurança alimentar. Contudo, impera acautelar que a urgência consensual para a mudança seja fundada na garantia irrevogável de defesa da saúde pública, dos interesses dos consumidores e da leal concorrência entre operadores económicos.

Importa, pois, neste contexto, visitar uma legislação com quase 20 anos, suscitando a reflexão sobre a definição de SA uma vez que os mesmos operam **num mercado muito inovador com tecnologias emergentes** e com alterações profundas na forma de comercialização.

Esta matéria é regulamentado por uma **Diretiva Europeia 2002/46/CE** que **não é harmonizada na Europa**.

Há uma grande discussão a nível europeu e internacional quanto à complexidade e multiplicidade de modelos de entrada no mercado destes géneros alimentícios (desde a notificação dos mesmos à respetiva Autoridade Competente até ao controlo oficial em todas as fases da cadeia). Este tipo de género alimentício, dadas as suas características particulares, tem vindo a apresentar uma série de problemas associados, quer relativos à forma como são comercializados e publicitados, induzindo em erro o consumidor muito facilmente - muitas vezes iludindo que apresentam propriedades que não são próprias de um género alimentício como os suplementos alimentares - fazendo-se passar por medicamentos, quer por utilização de ingredientes/substâncias não autorizadas em alimentos, sejam elas declaradas ou não nos rótulos e muitas delas com um elevado risco para a saúde pública.

O tema de capa tem sido objeto de discussão em vários palcos e a ASAE tem reiterado a importância de reformular os requisitos aplicáveis a estes produtos. No mercado há muitos chamados de “Produtos Fronteira” que estão no limbo entre SA e medicamentos, podendo alguns destes consubstanciar um verdadeiro problema de Saúde Pública. Os SA têm uma entrada no mercado muito fácil (apenas via notificação à DGAV) sem obrigatoriedade de estudos que comprovem pela parte dos respetivos produtores, a sua segurança e eficácia. Igualmente, assume-se como dossier relevante quanto à **comunicação de risco**, pela perceção de pouca gravidade pelos consumidores, e, também dos próprios profissio-

nais de saúde.

Desde logo no Conselho Científico da ASAE, enquanto órgão de consulta especializada e de acompanhamento da área dos riscos na cadeia alimentar, que atualizou o seu entendimento sobre a matéria em apreço, revisitando o Parecer 004/2016, agora com o Parecer nº 002/2021, e, nos brinda nesta edição com 3 artigos de autoria dos seus membros. Também discutimos na arena do ONRE – Observatório Nacional de Riscos Emergentes, ao nível da perceção do risco pelos vários players. A ASAE tem trabalhado neste tema desde há muito, no sentido de haver uma franca e verdadeira discussão construtiva, juntando primeiro a nível nacional instituições e autoridades competentes no âmbito do controlo oficial de três distintos ministérios. Nomeadamente, o Ministério da Agricultura com a DGAV-Direção-Geral de Alimentação e Veterinária que é a autoridade competente nesta matéria. O Ministério da Saúde com o INFARMED- Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, IP, e, naturalmente, o Ministério da Economia e Transição Digital que tutela a Autoridade de Segurança Alimentar e Económica.

Visando fazer benchmarking sobre qual o estado da arte noutros países e conhecer quais os constrangimentos e as soluções preconizadas para desenho de um roadmap prospetivo, foram desencadeadas várias iniciativas para inclusão dos SA nas agendas dos vários fora onde Portugal está representado. Alude-se a redes europeias onde temos assento e com entidades com quem temos parcerias estabelecidas em memorandos de entendimento, como foi o caso da FDA-Europa com quem reunimos ainda em 2020 e os Head of Food Safety Agencies cuja reunião virtual, em Fev/202, foi presidida pelo Inspetor-Geral da ASAE a partir de Lisboa. Por fim, mas não menos importante, a participação nas reuniões do Working Party on Foodstuffs no decorrer da PPUE/21.

Damos ainda nota da solicitação de um Parecer exploratório ao **CESE-Comité Económico e Social Europeu** sobre o tópico **“Harmonizar a entrada no mercado de suplementos alimentares na EU: Soluções Boas Práticas”**, cujo contributo se aguarda para breve e que juntamente com as conclusões desta conferência pode permitir influenciar o processo decisório europeu, alertando para a necessidade de harmonização da regulamentação europeia na entrada do mercado e no controlo oficial destes produtos, mitigando ainda a existência dos produtos-fronteira no mercado.

Finalmente, destaco o artigo **Alegações de suplementos alimentares: breve enquadramento** que apresenta uma descrição das mesmas nas várias geografias mundiais, e que conclui que nem sempre o que parece, é. O autor arvora assim pela necessária harmonização global, refletindo ainda sobre os inequívocos benefícios em que tais alegações sejam baseadas em critérios de eficácia, segurança e qualidade. Aproveito também, para dar eco ao artigo versando sobre **Plantas medicinais e suas preparações no mercado europeu: porque falhou a harmonização? Os casos de hipericão, valeriana, ginkgo, ginseng e chá verde** onde são esmiuçadas as diferentes categorias de ingredientes botânicos que levam, conseqüentemente, a diferentes circuitos de comercialização, de alegações adotadas, e que sejam vendidos na EU em inúmeras preparações como medicamentos à base de plantas, suplementos alimentares, cosméticos ou dispositivos médicos. A autora adverte para a revisão do ordenamento jurídico europeu, porquanto esta falta de harmonização leva a que possamos encontrar no mercado o mesmo produto classificado nas diferentes categorias.

Cito ainda o artigo **Chromium in Food Supplements: is chromium essential, useless, or dangerous** que chama a atenção para os efeitos de exposição dos consumidores a este elemento químico que presente em compostos em diferentes estados de oxidação, determina os seus efeitos biológicos. Ou seja, numa das formas mais comuns o crómio hexavalente pode ser considerado como um carcinogéneo genotóxico pelo que gera controvérsia conforme titula o próprio artigo.

Em síntese, tendo presente o contexto nacional e internacional de toda esta interação que se quer global, mas com forte ação local, importa debater a situação atual dos Suplementos Alimentares no contexto do Mercado Único, ressaltando a urgência de harmonizar o regime jurídico ao nível europeu, em várias frentes. Desde uma melhor clarificação das substâncias ativas/ingredientes que podem entrar na constituição dos suplementos alimentares até aos controlos oficiais a que devem ser sujeitos a nível europeu. Tais controlos devem igualmente impedir a concorrência desleal entre os Operadores Económicos (por ex: alegações não autorizadas e ou produtos não conformes de países terceiros), em prol de uma economia mais justa e num claro reforço da saúde pública.

Termino, salientando que numa sociedade de informação em que a economia digital apresenta enorme resiliência, importa ter Autoridades Competentes com a sua força motriz alicerçada em transparência, integridade e accountability, com sistemas de informação integrados e relacionais de apoio à decisão. Assim, torna-se prioritário a existência de estruturas de dados robustas com requisitos de interoperabilidade com outros sistemas de informação para monitorização transversal deste sector no âmbito do controlo oficial europeu. A construção de tal solução permitirá escrutinar a cadeia de valor com dados fiáveis, harmonizados, seja para planeamento de gestão operacional, para estudos de avaliação de risco e naturalmente de apoio à decisão política.

Por último, formular os maiores sucessos para os resultados desta conferência que por força da situação pandémica associada à COVID-19, realizar-se-á em modo híbrido, e onde virtualmente teremos centenas de participantes oriundos das várias partes do globo para acompanhar os trabalhos..

A ASAE verticaliza verdadeiramente a sua ação em prol da sua nobre missão, esperando em breve vir a fazer o respetivo reporte e atualização desta edição.

Votos de boas leituras!

Lisboa, 21 de abril de 2021.

---

<sup>i</sup> APARD- Associação Portuguesa de Suplementos Alimentares

<sup>ii</sup> IADSA- International Alliance of Dietary/Food Supplements Associations

<sup>iii</sup> GLOBE NEWSWIRE, NY, Julho/2020).

<sup>iv</sup> (Graça, Pedro - Como Comem os Portugueses — alimentação: 2020, Fundação Francisco Manuel dos Santos).

Filipa Melo de Vasconcelos

Deputy General-Inspector



We are publishing the 21st edition of "**RISCOS E ALIMENTOS**" fully dedicated to **Food Supplements (FS)**. We do so on this date and point out the importance of the subject for a strong defence of public health, consumer interests and fair competition between economic operators, with the organization, within the scope of PPUE/21 - Portuguese Presidency of the Council of the European Union - from its headquarters at CCB - Cultural Centre of Belém - of the **High Level Conference on Food Supplements**.

To place the reader in context, according to APARD<sup>i</sup>, the sector in Portugal employs over 50,000 people and moves more than 60 M€. The European market continues to grow and represents approximately 102 Billion Euros. In turn, the global market for food and dietary supplements may reach 298.5 billion US\$ by 2027<sup>iii</sup>.

According to the IAN-AF - National Food and Physical Activity Survey, **27% of respondents in** <sup>this study reported the use of dietary supplements.</sup> More prevalent in adults (29.2%), the elderly (28.4%) and women (31.5%). Although there is no history of these consumptions, the Portuguese seem to have joined this fashion of food supplementation, which is widespread in other countries<sup>iv</sup>.

According to the latest available annual report (2019) of **the RASFF- Rapid Alert System for Food and Feed**, in a total of 4118 notifications, of which 1175 were alerts, it can be seen that FS are already in the top 3, as to the type of product most notified in this European alert system, with a total of 345 reports, representing **8.4% of the total**. It should be remembered that this alert situation only occurs when products pose a risk to consumer health. This trend is increasing compared to 2018. It should also be noted that the most common hazards in these FS notified are related to **unauthorised ingredients (novel Foods), allergens and pesticide residues**.

This is the 2<sup>nd</sup> time that the R&A has given a voice to these foodstuffs. First in the 3<sup>rd</sup> edition and now, nine years later. The problems identified at the time have confirmed that they deserve our attention and to mobilise all synergies for a new context at various levels, whether legislative and regulatory, market, public health and social and economic, not forgetting the impulses that trigger the behaviour of consumers and prescribers against the action of such a sophisticated industry.

In this sense, we are addressing an entire sector that wants to be resilient, scrutinised and at the centre of digital innovation, treading a broad path towards greater agility in ensuring the traceability of food safety systems. However, it is imperative to ensure that the consensual urgency for change is founded on the irrevocable guarantee of protection for public health, consumer interests and fair competition between economic operators.

It is therefore important, in this context, to revisit legislation that is almost 20 years old, giving rise to reflection on the definition of FS since they operate in a **very innovative market with emerging technologies** and profound changes in the form of commercialisation.

The FS are regulated by a **European Directive 2002/46/EC that is not harmonised in Europe**.

There is a major discussion at European and international level regarding the complexity and multiplicity of models for entering the market of these foodstuffs (from their notification to the respective Competent Authority to official control at all stages of the chain). This type of foodstuff, given its particular characteristics, has been presenting a series of associated problems, both regarding the way they are commercialised and advertised, misleading the consumer very easily - often deceiving that they have properties that are not proper of a foodstuff such as food supplements - pretending to be medicines, and the use of ingredients/substances not authorised in foodstuffs, whether declared on the labels or not, and many of them with a high risk for public health.

The cover theme has been the subject of discussion in various arenas and Economic and Food Safety Authority (ASAE) has reiterated the importance of reformulating the requirements applicable to these products. There are many so-called "**Borderline Products**" on the market, which are in limbo between FS and medicines, and some of these may constitute a

real Public Health problem. FS are very easy to enter the market, only via notification to the Food and Veterinary General Directorate (DGAV), without the need for studies to prove their safety and efficacy on the part of the respective producers. It is also a relevant dossier in terms of **risk communication**, due to the perception of little seriousness by consumers, and also by health professionals themselves.

The ASAE Scientific Council, as a specialised consultation and monitoring body in the area of risks in the food chain, has updated its understanding on the matter in question, revisiting Opinion 004/2016, now with Opinion No. 002/2021, and, in this edition, offers us three articles written by its members. We also discussed in the arena of ONRE - National Observatory of Emerging Risks, at the level of risk perception by the various players. ASAE has been working on this topic for a long time, in order to have a frank and truly constructive discussion, first gathering at national level competent institutions and authorities within the scope of official control from three different ministries. Namely, the Ministry of Agriculture with the DGAV, which is the competent authority in this matter, the Ministry of Health and naturally, the Ministry of Economy and Digital Transition that oversees the Economic and Food Safety Authority.

In order to benchmark the state of the art in other countries and find out what the constraints are and the recommended solutions for designing a prospective roadmap, several initiatives have been launched to include the FS in the agendas of the various forums where Portugal is represented. This is the case of FDA-Europe, with whom we met in 2020, and the Head of Food Safety Agencies, whose virtual meeting in Feb/202 was chaired by the General-Inspector of ASAE via Lisbon. Last but not least, the participation in the meetings of the Working Party on Foodstuffs during the PPUE/21.

We also note the request for an exploratory opinion to the **EESC - European Economic and Social Committee** on the topic "**Harmonising entry into the EU food supplement market: Best Practice Solutions**", whose contribution is expected shortly and which, together with the conclusions of this conference, may allow us to influence the European decision-making process, drawing attention to the need to harmonise European regulations on market entry and official control of these products, also mitigating the existence of borderline products on the market.

Now, I would like to highlight the article "**Food supplement claims: a brief overview**", which presents a description of these claims in the various parts of the world, and concludes that it's not always what it seems to be. The author argues for the necessary global harmonisation, reflecting on the unequivocal benefits of such claims being based on efficacy, safety and quality criteria. I would also like to take this opportunity to echo the article on **Medicinal Plants and their preparations on the European Market: why has harmonisation failed? The cases of St. John's wort, Valerian, Ginkgo, Ginseng and Green Tea**, where the different categories of botanical ingredients that lead, consequently, to different marketing channels, claims adopted, and are sold in the EU in numerous preparations such as herbal medicines, food supplements, cosmetics or medical devices, are scrutinised. The author warns of the need to revise the European legal system, since this lack of harmonisation means that we find the same product on the market classified in different categories. I also quote the article **Chromium in Food Supplements: is chromium essential, useless, or dangerous**, which draws attention to the effects of consumer exposure to this chemical element, which, present in compounds in different states of oxidation, determines their biological effects. In other words, in one of the most common forms, hexavalent chromium may be considered as a genotoxic carcinogen, which generates controversy, as the article itself states.

In summary, bearing in mind the national and international context of all this interaction, which is global but with strong local action, it is important to discuss the current situation of Food Supplements in the context of the Single Market, highlighting the urgent need to harmonise the legal regime at a European level, on several fronts. From a better clarification of the active substances/ingredients that may be used in food supplements to the official controls to which they must be subject at European level. These controls should also prevent unfair competition between economic operators (e.g. unauthorised claims and/or non-compliant products from third countries), for the sake of a fairer economy and a clear strengthening of public health.

I conclude by pointing out that in an information society in which the digital economy is extremely resilient, it is important to have Competent Authorities with their driving force based on transparency, integrity and accountability, with integrated

*and relational information systems to support decision-making. Thus, the existence of robust data structures with interoperability requirements with other information systems for transversal monitoring of this sector within the scope of the European official control becomes a priority. The construction of such a solution will allow scrutinising the value chain with reliable, harmonised data, whether for operational management planning, for risk assessment studies and naturally for supporting political decision-making.*

*Finally, I wish all the best for the results of this conference, which, due to the pandemic situation associated to COVID-19, will be held in hybrid mode, and where we will have virtually hundreds of participants from all over the world to follow the work.*

*ASAE truly stands its action in favour of its noble mission, hoping to soon report and update this edition.*

*Best wishes and good readings!*

*Lisbon, 21 April 2021*

---

<sup>i</sup> APARD-Portuguese Association of Food Supplements

<sup>ii</sup> IADSA- International Alliance of Dietary/Food Supplements Associations

<sup>iii</sup> GLOBE NEWSWIRE, NY, Julho/2020

<sup>iv</sup> Graça, Pedro - How the Portuguese Eat — alimentação: 2020, Fundação Francisco Manuel dos Santos

## Alegações de Suplementos Alimentares: breve enquadramento

**Fernando Ramos** <sup>1,2</sup>

[framos@ff.uc.pt](mailto:framos@ff.uc.pt)

<sup>1</sup> Universidade de Coimbra, Faculdade de Farmácia, Pólo das Ciências da Saúde, Azinhaga de Santa Comba, 300-548 Coimbra

<sup>2</sup> Conselho Científico da Autoridade de Segurança Alimentar e Económica, Rua Rodrigo da Fonseca, nº 73, 1269-274 Lisboa

### Resumo

No presente artigo apresenta-se uma breve descrição das categorias de alegações de suplementos alimentares na Europa, nos Estados Unidos da América, no Canadá, na Austrália/Nova Zelândia ou no Japão, bem como dos procedimentos necessários à sua consecução. Constatou-se que embora se possa considerar que as referidas alegações são, genericamente, parcialmente semelhantes, não o são de facto. Concluiu-se da importância da harmonização da regulação a nível internacional, assim como da necessidade de aprovação de que as alegações em causa se baseiem em critérios de eficácia, segurança e qualidade.

### Introdução

No início deste artigo, ainda que de forma sucinta, entendeu-se ser importante definir suplementos alimentares, bem como as correspondentes alegações.

Apesar da quantidade de definições existentes, optou-se por aquela que consta da legislação europeia por se apresentar como uma das mais completas. Assim, “suplementos alimentares”, nos termos da Directiva 2002/46/CE [1] são “*géneros alimentícios que se destinam a complementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinados nutrientes ou outras substâncias com efeito nutricional ou fisiológico, estemes ou combinados, comercializados em forma doseada, ou seja, as formas de apresentação como capsulas, pastilhas, comprimidos, pilulas e outras formas semelhantes, saquetas de pó, ampolas de líquido, frascos com conta-gotas e outras formas similares de líquidos ou pós que se destinam a ser tomados em unidades medidas de quantidade reduzida*”. Já uma “alegação”, de acordo com o Regulamento (CE) n.º 1924/2006 [2], define-se como “*qualquer mensagem ou representação, não obrigatória nos termos da legislação comunitária ou*

### Abstract

The claim's categories of food supplements in Europe, United States of America, Canada, Australia / New Zealand or Japan are briefly described, as well as the intended procedures to achieve them. Although the allegations, generally, could be considered partially similar, in fact, they are not. The importance of harmonizing the regulation at an international level, as well as the need to approve the claims based on efficacy, safety and quality criteria, are suggested as a conclusion.

*nacional, incluindo qualquer representação pictórica, gráfica ou simbólica, seja qual for a forma que assuma, que declare, sugira ou implique que um alimento possui características particulares”*.

Nesse sentido, apresenta-se a seguir um enquadramento, ainda que breve, das categorias de alegações na Europa, nos Estados Unidos da América, no Canadá, na Austrália/Nova Zelândia ou no Japão dos suplementos alimentares, bem como, também de forma sucinta, são referidos os procedimentos de aprovação nas áreas geográficas atrás referidas.

### Europa

Na União Europeia (UE), o processo de avaliação e aprovação das alegações conta com duas entidades distintas, a EFSA (Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos), para a avaliação científica das alegações, e a CE (Comissão Europeia), para a tomada de decisão final sobre a sua aprovação ou recusa. **Este** procedimento de trabalho segue o princípio que é geralmente aplicado a todos os regulamentos da UE. Por exemplo, no regulamento referente à trans-

parência e sustentabilidade do sistema de avaliação de risco na cadeia alimentar, a avaliação de risco e a gestão de risco encontram-se claramente separadas. A EFSA conduz a avaliação do risco, enquanto a CE é responsável pela gestão do risco [3].

Na UE, estão definidas três categorias principais de alegações [2]: (i) nutricionais, (ii) de saúde e (iii) de redução de um risco de doença.

Por “alegação nutricional” entende-se *qualquer alegação que declare, sugira ou implique que um alimento possui propriedades nutricionais benéficas particulares*.

As alegações nutricionais apenas são permitidas se constarem do anexo do Regulamento (CE) n.º 1924/2006 [2], com a última redação que lhe foi dada pelo Regulamento (UE) n.º 1047/2012 [4].

Já uma “alegação de saúde”, é aquela *que declare, sugira ou implique a existência de uma relação entre uma categoria de alimentos, um alimento ou um dos seus constituintes e a saúde*. Todavia, é importante relevar que são proibidas alegações de saúde que (i) sugiram que a saúde pode ser afetada pelo facto de não se consumir o alimento, (ii) façam referência ao ritmo ou à quantificação da perda de peso, (iii) façam referência a recomendações de médicos ou de profissionais da saúde e de outras associações não reconhecidas pelas normas nacionais pertinentes [2].

No Regulamento (UE) n.º 432/2012 [5] pode ser consultada a lista de alegações de saúde permitidas na UE que é alterada regularmente no sentido da sua atualização com as novas alegações autorizadas. A lista atualizada de suplementos autorizados, bem como as respetivas alegações de saúde encontram-se também disponíveis no site da Comissão Europeia [6].

Finalmente, na UE, define-se “alegação de redução de um risco de doença”, como *qualquer alegação de saúde que declare, sugira ou implique que o consumo de uma categoria de alimentos, de um alimento ou de um dos seus constituintes reduz significativamente um fator de risco de aparecimento de uma doença humana*. Todavia, no caso das alegações relativas à redução de um risco de doença, a rotulagem ou, na falta desta, a apresentação ou a publicidade deve também ostentar uma indicação de que a doença a que a alegação faz referência tem múltiplos fatores de risco e que

alterar um destes fatores pode, ou não, ter efeitos benéficos [2].

### Estados Unidos da América

Nos Estados Unidos da América (EUA) há uma única instituição que concentra sob a sua alçada quer a avaliação, quer a aprovação dos suplementos alimentares ou das correspondentes alegações que é a FDA (Food and Drug Administration) [7]. Embora não coincidentes com as alegações na UE, também é permitido nos EUA usar três tipos de alegações em rótulos de alimentos e suplementos alimentares, a saber: (i) de teor e nutrientes, (ii) de estrutura/função e (iii) de saúde [7].

As “alegações de teor de nutrientes” descrevem a concentração de um nutriente no produto, usando termos como ausente, alta ou baixa. Os requisitos que estabelecem o uso de alegações de teor de nutrientes ajudam a garantir que as classificações como alto ou baixo, são usados consistentemente para todos os tipos de produtos alimentícios sendo, portanto, significativos para os consumidores [8].

As “alegações de estrutura/função” são aquelas que expressam o efeito de um nutriente ou ingrediente na estrutura ou função do organismo sem fazer referência a uma doença. Em regra, podem descrever o papel de um nutriente ou ingrediente alimentar na estrutura ou função normal do corpo humano como, por exemplo, “o cálcio faz os ossos fortes”. Além disso, podem caracterizar os meios pelos quais um nutriente ou ingrediente alimentar atua para manter essa estrutura ou função, por exemplo, “a fibra mantém a regularidade do intestino” ou “os antioxidantes mantêm a integridade celular”[9].

Já as “alegações de saúde” são definidas por estabelecerem uma relação entre um alimento, nutriente ou suplemento alimentar e o risco de reduzir uma doença ou melhorar a condição relacionada com o estado de saúde [8]. Nos EUA, as “alegações de saúde”, podem ser classificadas genericamente em “alegações de saúde autorizadas” e “alegações de saúde qualificadas”. As “alegações de saúde autorizadas” para constarem nos rótulos dos suplementos alimentares devem cumprir o chamado SSA (Significant Scientific Agreement) [10].

Quando um alimento não satisfaz totalmente o chamado SSA, mas é reconhecido com algumas evidências científicas

que possibilitam apoiar a alegação pretendida, a FDA pode conceder essa alegação como uma "alegação de saúde qualificada" de acordo com norma FDAMA (Food and Drug Administration Modernization Act) [11]. A lista de "alegações de saúde qualificadas" autorizadas nos EUA pode ser obtida no site da FDA [12].

### Canadá

No Canadá, a exemplo dos EUA, existe também uma lei única que regula alimentos e medicamentos [13]. Todavia, quando se pesquisa como são regulados os "suplementos alimentares", verifica-se que a legislação específica, como acontece nos EUA ou na UE, é escassa e, muitas vezes, os conceitos de "nutracêutico" ou de "produtos de saúde naturais" aparecem também como designação adotada para o conceito de "suplemento alimentar" na legislação do Canadá [14].

Assim, pode-se dizer que existem dois tipos de alegações permitidas: (i) de função e (ii) de redução de risco de doença.

As "alegações de função" são definidas como tendo efeitos benéficos específicos nas funções normais ou nas atividades biológicas do corpo humano para a manutenção da boa saúde ou para o crescimento e desenvolvimento considerados normais. Já as "alegações de redução do risco de doença" são todas aquelas que contribuem para mitigação de uma doença ou condição relacionada à saúde, ou sobre a restauração, correção ou modificação das funções corporais [15].

A lista de alegações aceites no Canadá está disponível no site da Autoridade Federal de Saúde do Canadá (Health Canada) [16], enquanto a aprovação dos suplementos alimentares, bem como das correspondentes alegações é da competência do Departamento Alimentar da Autoridade Federal de Saúde do Canadá (Health Canada Food Directorate) [17], sendo que a avaliação de novas alegações é da responsabilidade da Agência Canadiana da Inspeção dos Alimentos (Canadian Food Inspection Agency) [18].

### Austrália/Nova Zelândia

Apesar de serem países distintos e com legislação própria, a Austrália e a Nova Zelândia têm uma colaboração muito próxima e trabalham juntos em muitos domínios, como neste caso da regulação na área alimentar [19], partilhando inclusive a mesma autoridade regulatória, a FSANZ (Food Standards Australia New Zealand) [20]. Assim, as alegações permitidas nestes dois países podem ser classificadas em: (i) de conteúdo nutricional e (ii) de saúde [21].

Uma "alegação de conteúdo nutricional" é considerada uma alegação que apresenta uma declaração sobre o conteúdo de certos nutrientes ou substâncias presentes num género alimentício como, por exemplo, "baixo teor de gordura", "boa fonte de cálcio" ou "sem glúten". No entanto, estas alegações têm que obedecer aos critérios estabelecidos na norma respetiva que define os teores considerados como "ausente", "baixo" ou o que é uma "boa fonte", para poderem constar na rotulagem [21, 22].

Já uma "alegação de saúde" é definida como aquela que afirma, sugere ou implica que um género alimentício ou uma sua propriedade tem, ou pode ter, um efeito na saúde, encontrando-se estas divididas em dois tipos diferentes: alegações de saúde de "nível geral" e de "nível elevado" [21, 22]. As primeiras referem-se a um nutriente ou substância num género alimentício, ou ao próprio alimento, e seus efeitos no estado de saúde, como por exemplo: "o cálcio é bom para ossos e dentes saudáveis". Todavia, estas alegações não se podem referir nem a uma doença grave, nem a um biomarcador desse tipo de doenças. O segundo tipo de alegações de saúde é constituído por aquelas em que um nutriente ou substância num género alimentício, ou ao próprio alimento, pode ser relacionado com uma doença grave ou com um biomarcador de uma doença grave, como por exemplo "dietas ricas em cálcio podem reduzir o risco de osteoporose em pessoas com 65 ou mais anos" ou "os fitoesteróis podem reduzir o colesterol no sangue". As "alegações de saúde de nível elevado" têm que ser pré-avaliadas pela FSANZ, num processo que parece ser semelhante ao já referido para a EFSA, antes de poderem ser autorizadas na rotulagem pelas entidades respetivas dos dois países em apreço [21, 22].

## Japão

Atendendo à impossibilidade da consulta direta da legislação japonesa, bem como à dificuldade de acesso à tradução para inglês dessa mesma legislação na página oficial do Governo do Japão [23], o enquadramento que a seguir é feito, sobretudo, com base em textos da literatura científica, nomeadamente publicados em língua inglesa por autores japoneses [24-26].

Assim, no Japão, são permitidas alegações de saúde nos suplementos alimentares que se podem classificar em: (i) nutricionais, (ii) funcionais e (iii) usos específicos para a saúde, as chamadas alegações “FOSHU” (Food for Specified Health Use).

À semelhança do referido para Austrália/Nova Zelândia, também aqui existem categorias aprovadas para as alegações nutricionais tais como “rico em” “fonte de”, “baixo teor em” e “não contém” com limites mínimo e máximo dos nutrientes em questão estabelecidos pela legislação japonesa.

No que se refere a “alegações funcionais”, torna-se necessária enviar uma notificação pré-comercialização com a evidência científica obtida por meio de ensaio clínico ou através de revisão sistemática da literatura que justifique a alegação funcional pretendida.

Já as alegações FOSHU encontram-se classificadas em quatro tipos diferentes: (i) regular, (ii) qualificada, (iii) padronizada e (iv) redução de risco de doença.

A classificação “regular” é aquela que contém nutrientes que parecem possuir um efeito benéfico no organismo humano. Como já foi referido, antes da sua comercialização, é realizada uma avaliação complexa e abrangente de forma a garantir a validade científica do efeito específico para a saúde alegado e a aprovação de mercado necessária.

A alegação FOSHU “qualificada”, sendo apoiada por evidências científicas insuficientes e sem um mecanismo estabelecido pode ser autorizada, mas obriga a que conste na rotulagem que “os fundamentos para esta eficácia não foram necessariamente estabelecidos”.

A alegação FOSHU “padronizada” é usada em situações em que as evidências científicas são suficientes.

A alegação FOSHU de “redução de risco de doença” é a úni-

ca que pode apresentar essa especificação na rotulagem. A sua eficácia foi clinicamente e nutricionalmente estabelecida para um ingrediente específico. No entanto, até 2020, apenas duas alegações de redução do risco de doença estavam autorizadas, a saber: “A ingestão de uma quantidade adequada de cálcio contida em refeições saudáveis, conjugada com exercícios adequados pode apoiar os ossos saudáveis de mulheres jovens e reduzir o risco de osteoporose quando envelhecidas” e “A ingestão de uma quantidade adequada de ácido fólico contido em refeições saudáveis pode ajudar as mulheres ter um bebé saudável, reduzindo o risco de defeito do tubo neural durante o desenvolvimento fetal”.

Todas as alegações FOSHU têm que ser previamente aprovadas pelo Ministério da Saúde, Trabalho e Bem-Estar do Japão mediante a submissão de documentação apropriada que pode ser resumida em três aspetos essenciais: (i) eficácia baseada em evidências científicas, incluindo estudos clínicos, (ii) segurança do produto com estudos adicionais em seres humanos e (iii) a determinação analítica dos componentes eficazes.

## Conclusão

A breve síntese que atrás ficou escrita deixa claro que, embora se possa considerar que as “alegações de suplementos alimentares” na Europa, nos Estados Unidos da América, no Canadá, na Austrália/Nova Zelândia ou no Japão, são, de uma forma genérica, parcialmente semelhantes, não o são de facto.

Na senda do que é solicitado, particularmente no que se refere a alegações de saúde, quanto à necessidade da demonstração de evidências no que respeita a eficácia, segurança e qualidade, parece-nos que este deve ser o caminho a seguir num futuro próximo, para que seja autorizada a entrada no mercado de todos os suplementos alimentares. De facto, quer os contaminantes encontrados em diferentes suplementos alimentares, quer, também, as interações já descritas entre medicamentos e suplementos alimentares, algumas das quais graves [27-32], são fatores demasiado importantes para que se pense em proceder conforme acima se recomenda.

Por outro lado, as diferenças regulamentares encontradas entre os principais mercados mundiais, aos quais poderia

juntar a China [33], certamente justificam que se trabalhe numa harmonização da regulação de suplementos alimentares em todo o mundo, a exemplo do que já existe para a regulamentação de medicamentos humanos e veterinários.

Por último, mas não menos importante, essa harmonização internacional na regulamentação dos suplementos alimentares levaria, certamente, a melhores condições de comercialização global com um elevado nível de qualidade, segurança e eficácia, capazes de aumentar a confiança dos consumidores devido a uma melhor informação que lhes seria assim globalmente garantida.

### Referências Bibliográficas

- [1] – União Europeia (2002). Diretiva 2002/46/CE do parlamento Europeu e do Conselho de 10 de junho de 2002 relativa à aproximação das legislações dos estados-membros respeitantes aos suplementos alimentares. *Jornal Oficial da União Europeia*, L183, 51-57. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32002L0046&from=EN> Consultado em 20 de janeiro de 2021
- [2] – União Europeia (2006). Regulamento (CE) n.o 1924/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho de 20 de Dezembro de 2006 relativo às alegações nutricionais e de saúde sobre os alimentos. *Jornal Oficial da União Europeia*, L404, 9-25. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006R1924&from=en> Consultado em 20 de janeiro de 2021
- [3] – União Europeia (2019). Regulamento (UE) 2019/1381 do Parlamento Europeu e do Conselho de 20 de junho de 2019 relativo à transparência e sustentabilidade do sistema da UE de avaliação de risco na cadeia alimentar, e que altera os Regulamentos (CE) n.o 178/2002, (CE) n.o 1829/2003, (CE) n.o 1831/2003, (CE) n.o 2065/2003, (CE) n.o 1935/2004, (CE) n.o 1331/2008, (CE) n.o 1107/2009, (UE) 2015/2283 e a Diretiva 2001/18/CE. *Jornal Oficial da União Europeia*, L231, 1-28. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32019R1381&from=EN> Consultado em 25 de janeiro de 2021
- [4] – União Europeia (2012). Regulamento (UE) n.o 1047/2012 da Comissão de 8 de novembro de 2012 que altera o Regulamento (CE) n.o 1924/2006 no que se refere à lista de alegações nutricionais. *Jornal Oficial da União Europeia*, L310, 36-37. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32012R1047&from=DA> Consultado em 25 de janeiro de 2021
- [5] – União Europeia (2012). Regulamento (UE) n.o 432/2012 da Comissão de 16 de maio de 2012 que estabelece uma lista de alegações de saúde permitidas relativas a alimentos que não referem a redução de um risco de doença ou o desenvolvimento e a saúde das crianças. *Jornal Oficial da União Europeia*, L136, 1-40. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32012R0432&from=PT> Consultado em 25 de janeiro de 2021
- [6] – Comissão Europeia (2021). Nutrition and health claims. [https://ec.europa.eu/food/safety/labelling\\_nutrition/claims/register/public/?event=search](https://ec.europa.eu/food/safety/labelling_nutrition/claims/register/public/?event=search) Consultado em 25 de janeiro de 2021
- [7] – Estados Unidos da América (1990). Public Law 101-535 - nov. 8, 1990 Nutrition Labeling and Education Act. <https://www.govinfo.gov/content/pkg/STATUTE-104/pdf/STATUTE-104-Pg2353.pdf> Consultado em 20 de janeiro de 2021
- [8] – Food and Drug Administration (2018). Label Claims for Conventional Foods and Dietary Supplements. <https://www.fda.gov/food/food-labeling-nutrition/label-claims-conventional-foods-and-dietary-supplements> Consultado em 25 de janeiro de 2021
- [9] – Food and Drug Administration (2017). Structure/Function Claims. <https://www.fda.gov/food/food-labeling-nutrition/structurefunction-claims> Consultado em 25 de janeiro de 2021
- [10] – Food and Drug Administration (2018). Authorized Health Claims That Meet the Significant Scientific Agreement (SSA) Standard. <https://www.fda.gov/food/food-labeling-nutrition/authorized-health-claims-meet-significant-scientific-agreement-ssa-standard> Consultado em 25 de janeiro de 2021
- [11] – Food and Drug Administration (2018). Food and Drug Administration Modernization Act (FDAMA) of 1997. <https://www.fda.gov/regulatory-information/selected-amendments-fdc-act/food-and-drug-administration-modernization-act-fdama-1997> Consultado em 25 de janeiro de 2021

- [12] – Food and Drug Administration (2019). Qualified Health Claims. <https://www.fda.gov/food/food-labeling-nutrition/qualified-health-claims> Consultado em 25 de janeiro de 2021
- [13] – Canada (1985). Food and Drugs Act. R.S.C., 1985, c. F-27. <https://laws-lois.justice.gc.ca/PDF/F-27.pdf> Consultado em 22 de fevereiro de 2021
- [14] – Canada (2004). Products commonly described as dietary supplements. <https://www.canada.ca/en/revenue-agency/services/forms-publications/publications/gi-001/products-commonly-described-dietary-supplements.html> Consultado em 22 de fevereiro de 2021
- [15] – Canada (2016). Health claims. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/food-nutrition/food-labelling/health-claims.html> Consultado em 22 de fevereiro de 2021
- [16] – Canada (2017). Health claim assessments. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/food-nutrition/food-labelling/health-claims/assessments.html> Consultado em 22 de fevereiro de 2021
- [17] – Canada (2021). Food Directorate. <https://www.canada.ca/en/health-canada/corporate/about-health-canada/branches-agencies/health-products-food-branch/food-directorate.html> Consultado em 22 de fevereiro de 2021
- [18] – Canada (2021). Canadian Food Inspection Agency. <https://www.inspection.gc.ca/eng/1297964599443/1297965645317#> Consultado em 22 de fevereiro de 2021
- [19] – Australia (2020). Implementation Subcommittee for Food Regulation (ISFR). <https://foodregulation.gov.au/internet/fr/publishing.nsf/Content/ISFR> Consultado em 19 de fevereiro de 2021
- [20] – Australia (2019). Food Standards Australia New Zealand. <https://www.foodstandards.gov.au/Pages/default.aspx> Consultado em 19 de fevereiro de 2021
- [21] – Australia (2018). Australia New Zealand Food Standards Code. Standard 1.2.7 Nutrition, health and related claims. <https://www.legislation.gov.au/Series/F2015L00394> Consultado em 19 de fevereiro de 2021
- [22] – Australia (2016). Nutrition content claims and health claims. <https://www.foodstandards.gov.au/consumer/labelling/nutrition/Pages/default.aspx> Consultado em 19 de fevereiro de 2021
- [23] – Japão (2021). Japanese law translation. [http://www.japaneselawtranslation.go.jp/law/detail\\_main%3fid%3d1515%26vm%3d2%26re%3d?vm=2&re=02](http://www.japaneselawtranslation.go.jp/law/detail_main%3fid%3d1515%26vm%3d2%26re%3d?vm=2&re=02) Consultado em 24 de fevereiro de 2021
- [24] – Sato, K., Kodama, K., Sengoku, S. (2020). Corporate Characteristics and Adoption of Good Manufacturing Practice for Dietary Supplements in Japan. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2020, 17, 4748; doi:10.3390/ijerph17134748
- [25] – Shimizu, T. (2003). Health claims on functional foods: the Japanese regulations and an international comparison. *Nutr. Res. Rev.*, 16, 241–252; DOI:10.1079/NRR200363
- [26] – Chiba, T., Sato, Y., Suzuki, S., Umegaki, K. (2015). Concomitant Use of Dietary Supplements and Medicines in Patients due to Miscommunication with Physicians in Japan. *Nutrients*, 7, 2947-2960; doi:10.3390/nu7042947
- [27] – Costa, J.G., Vidovic, B. Saraiva, N., Costa, M.C., Del Favero, G. Marko, D., Nuno G. Oliveira, N.G., Fernandes, A.S. (2019). Contaminants: a dark side of food supplements?. *Free Radical Research*, 53:sup1,1113-1135, DOI: [10.1080/10715762.2019.1636045](https://doi.org/10.1080/10715762.2019.1636045)
- [28] – Bastos, M.L., Soares, M.E. (2021) Chromium in food supplements: is chromium essential, useless, or dangerous? *Riscos e Alimentos*. Neste número da Revista
- [29] – Ramos, F., Santos, L., Castilho, M.C., Campos, M.G. (2014). Medicamentos, Alimentos e Plantas: As interações esquecidas? Hollyfar, Marcas e Comunicação, Lda., Lisboa, ISBN: 978-989-96318-6-1.
- [30] – Ramos, F., Figueiredo, I.V., Caramona, M. (2018). Food-Drug Interactions: Pharmacokinetics, Prevention and Potential Side Effects. Nova Science Publishers, Inc., New York, USA, ISBN: 978-1-53613-552-7.
- [31] – Auxtero, M.D., Chalante, S., Abade, M.R., Jorge, R., Fernandes, A.I. (2021). Potential Herb–Drug Interactions in the Management of Age-Related Cognitive Dysfunction. *Pharmaceutics*, 13, 124. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13010124>

[32] – Bilia, A.R., Costa, M.C. (2021). Medicinal plants and their preparations in the European market: Why has the harmonization failed? The cases of St. John's wort, valerian, ginkgo, ginseng, and green tea. *Phytomedicine*, 81, 153421. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2020.153421>

[33] – República Popular da China (2015). Food Safety Law of the People's Republic of China. [https://apps.fas.usda.gov/newgainapi/api/report/downloadreportbyfilename?filename=Amended%20Food%20Safety%20Law%20of%20China\\_Beijing\\_China%20-%20Peoples%20Republic%20of\\_5-18-2015.pdf](https://apps.fas.usda.gov/newgainapi/api/report/downloadreportbyfilename?filename=Amended%20Food%20Safety%20Law%20of%20China_Beijing_China%20-%20Peoples%20Republic%20of_5-18-2015.pdf)

Consultado em 25 de fevereiro de 2021

## Chromium in food supplements: is chromium essential, useless, or dangerous?

**Maria de Lourdes Bast\*<sup>&</sup> and Maria osElisa Soares<sup>&</sup>**

**\*Member of the Scientific Committee of the Portuguese Food and Economic Safety Authority**

<sup>&</sup> Faculty of Pharmacy – University of Porto  
UCIBIO/REQUIMTE Unit – Laboratory of Toxicology  
Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº 228, 4050-313 Porto, PORTUGAL

### Abstract

Chromium can be present in compounds in different oxidation states and this is determinant for its biological effects. The two most common and stable compounds of chromium are the trivalent and the hexavalent chromium, the first being considered a bioelement and the second is a genotoxic and human carcinogen.

Humans are exposed to chromium through diet, but nowadays an appreciable part of population takes food supplements containing chromium with the aim to prevent or control diabetes and to combat obesity. These products are not adequately controlled and the contents of chromium in the marketed supplements must be evaluated and, more important, the identification of the chromium species present in these supplements.

Here we show the results of total chromium and hexavalent chromium present in thirteen food supplements acquired in the Portuguese market by the Portuguese Food Safety and Economic Authority (ASAE).

### Introduction

Chromium is one of the most controversial metals deserving great attention by researchers and regulatory entities worldwide. The principal reason is based on the chemistry of the chromium compounds where the metal can appear under different oxidation states, being its toxicokinetics/toxicity/claimed essentiality mainly dependent on the species. Chromium occurs in each of the oxidation states from –2 to +6, being the principal and more stable compounds the trivalent and the hexavalent ones; the first is the most common in nature and the second mainly results from anthropogenic activities, due to its use as an oxidizing agent in stainless steel production and welding, chromium plating, ferro

The levels of total chromium ranged from values lower than the limit of quantification of the method (0.0056 µg/g) to 192.0 µg/g of supplement. Referring to hexavalent chromium, the genotoxic and carcinogenic species, the values ranged from lower than the limit of quantification (0.0056 µg/g) to 52.2 µg/g. In three samples analysed hexavalent chromium was about 50% of total chromium. The authenticity of the levels of chromium mentioned in the label of the supplements was also checked, and rarely were in accordance with the values analysed.

The data of this study enable to conclude that: i) generally the content of total chromium does not correspond to the label; ii) the ingestion of some samples provides a daily amount of chromium that exceeds that considered acceptable by some international bodies; iii) the presence of hexavalent chromium in some supplements constitutes a hazard to population.

chrome alloys, chrome pigment production, and tanning industries.

The toxicokinetics of the different species of chromium is very peculiar specially in what refers to their absorption in the organism: the trivalent species form octahedral complexes that difficult the entry into cells, while the hexavalent species easily crosses the membranes via sulfate and phosphate transporters. This aspect is crucial for chromium to have access to the target molecules for expressing toxicity. In fact, once within the cells, hexavalent chromium is reduced by cellular compounds, as glutathione and ascorbic

acid, originating reactive chromium species sequentially from 6+ to 5+, 4+ and finally 3+. This process originates reactive oxygen species and also the final toxic species, the trivalent chromium, that is able to react with DNA causing genotoxicity. Several genetic lesions can be originated, namely chromium–DNA adducts, DNA–protein cross-links, DNA–chromium intrastrand cross-links, DNA strand breaks, and oxidized DNA bases (Casarett & Doull's, 8<sup>th</sup> edition). Hexavalent chromium compounds are also mutagenic, causing base substitutions, deletions, and transversions in bacterial systems, and hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase, and *supF* mutations, in mammalian mutagenesis models.

Humans are mainly exposed to chromium through the diet, particularly meat and meat products, oils and fats, breads and cereals, fish, pulses, spices and cocoa products. Humans can also be exposed to chromium in occupational environment (normally to hexavalent chromium), and by contact with several personal commodities, including leather coating as a result of the massive use of trivalent chromium compounds in tanning of leather.

In the last two decades a new scenario arose with the spread use of food supplements containing chromium. The massive use of these supplements is based on the attributed effects of chromium in insulin, controlling diabetes, and to combat obesity. Additionally, people consider food supplements as risk-free, because of the perception that they are mainly based on natural composition, that “what is natural is good”, with media playing a role in their promotion. Supplements are preparations that can be acquired in the market without prescription, including via internet, which facilitates its generalized use without supervision, including by patients already under prescribed drugs.

Figueiredo et al., 2020, refers to a study performed in Portugal in 2006 to characterize the habits of consumption of food supplements. In this study the sample population consisted of 1247 individuals, 60% of which were habitual consumers and 40% were classified as ex-consumers, occasional or non-consumers. The results showed that food supplements are mainly consumed by female population of younger age groups.

Costello et al., 2016, refers that about half of the american adults use dietary supplements with the believe that they promote health and prevent disease. Also, in this review it is

said that there are thousands of chromium-containing supplements on the USA market, many of which are claimed to have beneficial effects on glucose metabolism. However, the most part of results obtained both in experimental models and in humans after administration of trivalent chromium failed to prove any beneficial effect. Already in 2008 Levina and Lay stated that accumulated experience in the use of trivalent chromium in nutritional supplements did not give evidence of significant benefits for people with normal glucose metabolism (such as the claimed conversion of fat into muscle). Also Bailey et al. 2014, concluded that the results obtained in a study with diabetics and nondiabetics did not show significant effect of chromium supplementation in both groups and that chromium supplementation did not provide benefits to populations without deficiency of chromium. More recently, other publications reaffirm the non essentiality of chromium (Vincent, 2017).

The international bodies have also dedicated a great attention to chromium and several documents were delivered in the last years with focus in its essentiality, its role as a nutrient, and to set levels of intake.

In 2001, the Food and Nutrition Board of the National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (Institute of Medicine, 2001) considered chromium to be an essential nutrient and did not evaluate chromium since that date. However, considered that the existing data was insufficient to derive an Estimated Average Requirement for chromium and set daily Adequate Intakes of chromium at 35 and 25 µg for male and female humans, respectively.

In 2010, the Scientific Panel on Food Additives and Nutrient Sources Added to Food (EFSA ANS Panel, 2010) concluded that “the safety of chromium(III) as a nutrient added to foods for particular nutritional uses and foods intended for the general population (including food supplements) is not of concern, provided that the intake of chromium(III) from these sources does not exceed 250 µg/day, the value established by the WHO for supplemental intake of chromium that should not be exceeded”

In 2014 the Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens (EFSA NDA Panel, 2014) stated: “no Average Requirement and no Population Reference Intake for chromium can be defined. Several studies assessed the effect of chromium supplementation on glucose and/or lipid metabolism. In the

only study for which information on total chromium intake was available, there was no difference in parameters of glucose metabolism of normoglycaemic subjects between the placebo and chromium-supplemented periods. The Panel considered that there is no evidence of beneficial effects associated with chromium intake in healthy subjects. The Panel concluded that the setting of an Adequate Intake for chromium is not appropriate”.

These discrepancies among regulatory entities do not help to clearly define the risk associated with the use of food supplements containing chromium.

Besides the doubtful value of chromium as food supplement, the control of its levels in supplements available in

market and its analysis of speciation is of outmost importance in a public health perspective.

There are several published studies on analysis of chromium in food supplements. In this short publication we gave our contribution to the monitoring of some food supplements marked in Portugal in what concerns to the content of total chromium and hexavalent chromium. We analysed in the Laboratory of Toxicology of the Faculty of Pharmacy of the University of Porto thirteen samples acquired in the Portuguese market by the Food and Economic Safety Authority (Autoridade de Segurança Alimentar e Económica, ASAE). The characteristics of the products as well as the results for the contents of total chromium and hexavalent chromium are summarized in Table 1.

Table 1. Levels of total chromium and hexavalent chromium in food supplements

Sample Reference	Description of the sample	Total chromium (µg/g)	Hexavalent chromium (µg/g)
1	Tablet (1.6 g) Two tablets contain 400 µg of chromium picolinate Recommended dose: 2 tablets per day	27.5	not determined
2	Capsule (0.6 g) Two capsules contain 200 µg chromium Recommended dose: 2 capsules per day	192.0	21.0
3	Capsule (0.8 g) Three capsules contain 40 µg chromium Recommended dose: 3 capsules per day	15.4	0.080
4	Capsule (0.32 g) Two capsules contain 80 µg chromium as CrCl <sub>3</sub> Recommended dose: 2 capsules per day	108.0	52.2
5	Tablet No mention to added chromium	0.039	<0.0056
6	Capsule (0.65 g) One capsule contains 20 µg chromium as chromium picolinate. Recommended dose: 1 capsule per day	41.0	6.04
6A	Sachets No mention to added chromium Recommended dose: 3 sachets per day	0.34	<0.0056
7	No mention to added chromium	0.017	<0.0056
8	Tablet (0.75 g) Two tablets contain 40 µg chromium Recommended dose: 2 tablets per day	6.22	0.072
9	Xyrup (2 ml=2g) 45 ml xyrup contain 80 µg chromium Recommended dose: 20 ml syrup per day diluted in 1.5 L water	<0.0056 (µg/ml)	<0.0056 (µg/ml)
10	Xyrup (2 ml=1.6 g) 30 ml xyrup contain 80 µg of CrCl <sub>3</sub> Recommended dose: 2 soup spoons per day diluted in water	2.10 (µg/ml)	1.35 (µg/ml)
11	Capsule (0.4 g) One capsule contains 40 µg chromium Recommended dose: 4 capsules per day	57.7	5.40
12	Capsule (0.7 g) Two capsules contain 24.9 µg chromium Recommended dose: 2 capsules per day	12.5	5.64

Limit of Quantification: 0.0056 µg/g; 0.0056 µg/mL

As we can see, the levels of total chromium present in the analysed supplements range from the limit of the quantification of the method (LOQ:  $\leq 0.0056 \mu\text{g/g}$  or  $\mu\text{g/mL}$ ) to  $192.0 \mu\text{g/g}$  in sample 2. A consumer that takes per day the dose recommended by the supplier of sample 2 (two capsules), ingests about  $230 \mu\text{g}$  of total chromium, of which about 11% is hexavalent chromium. In samples 4, 10, and 12, the concentration of hexavalent chromium is about 50% of total chromium. Sample 3 presents a good concordance between the total chromium analysed and the level mentioned by the supplier; the dose recommended would correspond to the daily intake of  $40 \mu\text{g}$  total chromium and we found  $37 \mu\text{g}$ . For sample 8, following the indications of the supplier, the consumer should take per day  $40 \mu\text{g}$  of chromium and the analysed value is  $9.3 \mu\text{g}$ , corresponding to about 23% of the daily indicated dose. Sample 9, a syrup, should provide to the consumer a daily intake of  $36 \mu\text{g}$  of chromium and its value is lower than the LOQ ( $\leq 0.0056 \mu\text{g/mL}$ ).

Taking as examples the results here discussed we can conclude that the levels of chromium in the analysed food supplements rarely are in agreement with those mentioned in the label. In three samples the percentage of hexavalent chromium is about 50% of the total chromium present, and only in 3 samples the source of chromium added to the supplement is mentioned in the label. It is known that the extension of absorption of trivalent chromium in organism is dependent on the compound. For example, chromium from chromium picolinate is more extensively absorbed than when present in inorganic forms.

To our knowledge, two studies have been published on the analysis of speciation of chromium in food supplements (Martone et al., 2013; Unceta et al., 2016). Martone et al. found values for hexavalent chromium that ranged from  $\leq \text{LOD}$  to  $122 \mu\text{g/g}$ , corresponding to 16% of total chromium present in the supplement. Unceta et al. analysed eleven dietary supplements and found hexavalent Cr at levels ranging from  $\leq \text{LOD}$  to  $10 \mu\text{g/dose}$ . These data are in good agreement with those found in our study. These consistent findings clearly demonstrate the need to monitor the contents of chromium in food supplements and to analyse the different chromium species present. In fact, as it is broadly discussed, the essentiality of trivalent chromium is questionable, being its toxicity under evaluation, making urgent its control in supplements. Referring to hexavalent chromium,

it is a human carcinogen and a genotoxic not allowing to set a threshold limit value. This implies that its presence in food commodities is undesirable and must be reduced to the lowest possible level. The very high percentage of hexavalent chromium present in some samples suggest the use of hexavalent chromium compounds in the preparation of the supplements, being its presence not only due to contamination.

The Commission Regulation (EU) N° 119/2014 of 7 February 2014 in “amending Directive 2002/46/EC of the European Parliament and of the Council and Regulation (EC) No 1925/2006 of the European Parliament and of the Council as regards chromium enriched yeast used for the manufacture of food supplements and chromium(III) lactate tri-hydrate added to foods” established that the content of hexavalent chromium in these products shall not exceed 0.2 % of total chromium. Taking as basis this maximum limit level, we can observe that the most part of the supplements analysed in the present study exceed this limit for hexavalent chromium.

As a last note, it should be emphasized that chromium can cause allergy and systemic allergic dermatitis was already reported after exposure to a multivitamin/multimineral supplement containing chromium (Ozkaya et al., 2010)

Concluding, the thirteen analysed food supplements acquired in the Portuguese market rarely complies with the chromium content in the label, and some contain hexavalent chromium at a dangerous percentage. Answering the question raised in the title, and with basis on conclusions of international bodies and on our own results, trivalent chromium should not be considered essential, the main claims attributed to its consumption remains to be proved, and its ingestion through food supplements can be dangerous due to the presence of high levels of its genotoxic species.

## References

- Bailey CH (2014). Improved Meta-Analytic Methods Show No Effect of Chromium Supplements on Fasting Glucose. *Biol Trace Elem Res.* 157:1–8.
- Casarett & Doull's. *Toxicology: The Basic Science of Poisons.* 8<sup>th</sup> edition. Edited by Curtis D. Klaassen

Commission Regulation (EU) Nº 119/2014 of 7 February 2014 in “amending Directive 2002/46/EC of the European Parliament and of the Council and Regulation (EC) No 1925/2006 of the European Parliament and of the Council. Official Journal of the European Union. L 39/44 of 8.2.2014

Costello RB, Dwyer JT, Bailey RL (2016 ). Chromium supplements for glycemic control in type 2 diabetes: limited evidence of effectiveness *Nutrition Reviews*, 74(7):455–468.

EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). Scientific Opinion on the safety of trivalent chromium as a nutrient added for nutritional purposes to foodstuffs for particular nutritional uses and foods intended for the general population (including food supplements). *EFSA Journal* 2010;8(12):1882

EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for chromium. *EFSA Journal* 2014;12(10):3845

Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc Washington, DC: National Academy Press; 2001.

Figueiredo A, Costa IM, Fernandes TA, Gonçalves LM, Brito J (2020). Food Supplements for Weight Loss: Risk Assessment of Selected Impurities. *Nutrients* 12, 954.

Levina A, Lay PA (2008). Chemical Properties and Toxicity of Chromium(III) Nutritional Supplements. *Chem. Res. Toxicol.* 21, 563–571.

Martone N, Rahman GMM, Pamuku M, Kingston HMS (2013). Determination of Chromium Species in Dietary Supplements Using Speciated Isotope Dilution Mass Spectrometry with Mass Balance. *J. Agric. Food Chem.* 2013, 61, 9966–9976.

Ozkaya E, Topkarci Z, Ozarmagan G (2010). Systemic allergic dermatitis from chromium in a multivitamin/multimineral tablet. *Contact Dermatitis* 62: 184–184.

Unceta N, Astorkia M, Abrego Z, Gómez-Caballero A, Goicolea MA, Barrio RJ (2016). A novel strategy for Cr(III) and Cr(VI) analysis in dietary supplements by speciated isotope dilution mass spectrometry. *Talanta* 154: 255–262.

Vincent JV (2017). New Evidence against Chromium as an Essential Trace Element. *J Nutr* 147:2212–9.

## Plantas medicinais e suas preparações no mercado europeu: porque falhou a harmonização? Os casos de hipericão, valeriana, ginkgo, ginseng e chá verde

**Maria do Céu Costa,<sup>1,2,3,4</sup>, Cristina Rodrigues<sup>3</sup>, Carmen Diego<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Painel Temático de Riscos Biológicos do Conselho Científico da ASAE

<sup>2</sup> ONRE, Observatório de Riscos Emergentes da ASAE

<sup>3</sup> CBIOS, Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde, Universidade Lusófona, Campo Grande, 376, 1749-024 Lisboa, Portugal

<sup>4</sup> NICiTeS, Instituto Politécnico de Lusofonia, Rua do Telhal aos Olivais, n8 - 8a, 1950-396 Lisboa Portugal

### Resumo

O Painel Temático de Riscos Biológicos na Cadeia Alimentar e o Observatório de Riscos Emergentes, da ASAE, têm trabalhado na avaliação de riscos na cadeia alimentar no âmbito do Conselho Científico da ASAE, pronunciando-se sobre a segurança de diversos tipos de ingredientes. Entre estes, destacam-se os constituintes botânicos, à base de plantas, algas, fungos ou líquenes que estão amplamente disponíveis no mercado da União Europeia, em inúmeras preparações com diferenças consideráveis de classificação. Podem estar sob as categorias de suplementos alimentares, medicamentos à base de plantas, cosméticos ou dispositivos médicos.

O presente trabalho tem por objetivo analisar os regulamentos europeus relativos às diferentes categorias de ingredientes botânicos, que podem levar a diferentes escolhas comerciais, tais como tempo/custo para desenvolvimento de produto, pedido de autorização de comercialização, indicação permitida (alegação de saúde) e que, em consequência, levam a que os mesmos produtos botânicos são vendidos na União Europeia como medicamentos à base de plantas, suplementos alimentares, cosméticos ou dispositivos médicos. Cinco diferentes ingredientes botânicos amplamente usados, hipericão, a valeriana, o ginkgo, o ginseng e o chá verde foram selecionados para explicar melhor a falha de harmoni-

zação na União Europeia. Para o efeito foi realizada uma pesquisa nos sites da PubMed, ScienceDirect, Agência Europeia do Medicamento e Comissão Europeia sobre dispositivos médicos e cosméticos, e da Autoridade Europeia de Segurança dos Alimentos e foram recolhidas as informações disponíveis sobre a regulamentação de medicamentos à base de plantas, suplementos alimentares, dispositivos médicos e cosméticos no União Europeia (UE). Adicionalmente, foi realizada uma pesquisa de mercado de todos os produtos botânicos vendidos na Europa por meio de consultas aos sites de agências de medicamentos, dispositivos médicos, cosméticos e alimentos dos países europeus e mercados limítrofes.

Os factos evidenciam que a legislação europeia atual necessita de ser revista implementada e acompanhada, porque nos diferentes países as posições jurídicas dos produtos botânicos variam e é possível encontrar o mesmo produto classificado nas diferentes categorias, nomeadamente medicamento sujeito a receita médica, medicamento tradicional à base de planta ou de uso bem estabelecido (MTBP), suplemento alimentar (SA), dispositivo médico (DM), medicamento homeopático / antroposófico (MH), ou cosmético.

### Abstract

The Thematic Panel on Biological Risks in the Food Chain and the ASAE Emerging Risks Observatory, have been working on the assessment of risks in the food chain within the scope of the ASAE Scientific Council, commenting on the safety of different types of ingredients. These include botanical constituents, based on plants, algae, fungi or lichens, which are widely available on the European Union market,

in numerous preparations with considerable differences in classification. They may fall under the categories of dietary supplements, herbal medicines, cosmetics or medical devices.

The present work aims to analyse the European regulations regarding the different categories of botanical ingredients that can lead to different commercial choices, such as time /

cost for product development, application for marketing authorization, permitted indication (health claim) and as a result, the same botanical products are sold in the European Union as herbal medicines, food supplements, cosmetics or medical devices. Five different widely used botanical ingredients, St. John's wort, valerian, ginkgo, ginseng and green tea have been selected to better explain the failure of harmonization in the European Union. For this purpose, a search was carried out on the websites PubMed, ScienceDirect, European Medicines Agency and European Commission on medical devices and cosmetics, and websites of the European Food Safety Authority and the available information on the regulation of herbal medicines, dietary supplements, medical

devices and cosmetics were collected, in the European Union website. In addition, market research was carried out on all botanical products sold in Europe by consulting the websites of agencies for medicines, medical devices, cosmetics and food in European countries and bordering markets.

The facts show that the current European legislation needs to be revised, implemented and monitored because in different countries the legal positions of botanical products vary and it is possible to find the same product classified in different categories, namely medicine subject to medical prescription, traditional herbal medicine or well-established use, food supplements, medical device, homeopathic / anthroposophical medicine, or cosmetic.

## Objetivos

O principal objetivo deste estudo é a análise sistemática dos regulamentos relativos aos produtos botânicos na UE, nomeadamente os regulamentos europeus para Medicamentos à Base de Plantas (MBP), Suplementos Alimentares (SA), Dispositivos Médicos (DMs), Produtos Cosméticos (PC) por definição abrangendo também os produtos de higiene corporal (PCHC), e as monografias sobre Plantas da UE para apoiar a compreensão do estado da arte dos produtos botânicos ou suas preparações medicinais, comercializados na Europa sob diferentes categorias. O objetivo é perceber como os regulamentos europeus relativos às diferentes categorias de produtos botânicos podem levar a diferentes escolhas comerciais, como tempo / custo para o desenvolvimento do produto, pedido de autorização de comercialização, indicação permitida (alegação médica ou de saúde). Foi utilizada a seguinte abordagem metodológica a fim de atingir o objetivo do estudo:

1. Investigação de limitações da legislação europeia harmonizada atual com relação a MBP, DM, SA e cosméticos;

2. Interpretação da legislação emitida por cada Estado-membro (EM) para esclarecer se é possível produzir diferenças nas posições legais dos produtos botânicos;

3. Recolha de exemplos paradigmáticos da variabilidade da classificação merceológica dos produtos botânicos comercializados, a saber: ginkgo, ginseng, chá verde, hipericão (erva-de-São-João) e valeriana.

## Mercado europeu de HMPs, SA botânico, DM e cosméticos

Os regulamentos e as diretivas da UE são harmonizados, mas tanto a interpretação como a implementação no EM é uma responsabilidade nacional, resultando em diferenças nas posições legais dos produtos botânicos. É bastante comum que o mesmo produto botânico possa ser vendido num país europeu como um SA, enquanto noutro país o mesmo produto pode ser um MBP. É surpreendente como o mercado europeu de chá verde, ginkgo, ginseng, hipericão e valeriana pode oferecer produtos tão diferentes, com os mesmos extratos e doses. Esses exemplos distintos foram selecionados para a discussão e estão apresentados na Tabela 1.

Planta											
Pais	<i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze (chá verde, Theaceae) MBP Outros	<i>Ginkgo biloba</i> L. (ginkgo, Ginkgoaceae) MBP Outros	<i>Panax ginseng</i> C.A. Meyer (ginseng, Araliaceae) MBPP Outros	<i>Hypericum perforatum</i> L. (Hipericão/ Erva-de-São-João, Hypericaceae) MBP Outros	<i>Valeriana officinalis</i> L. (valerian, Valerianaceae) MBP Outros						
AT-Austria	Medicamento, para uso tópico	Folha como alimento	PM	Não incluído na lista de chás / produtos semelhantes ao chá como alimento; usar em SA apenas sob limitações	MP, MTBP	Raízes incluídas na lista de chás / produtos semelhantes ao chá como alimento; usar em SA apenas sob limitações	PM, MTBP, MTBPC	Não incluído na lista de chás / produtos semelhantes ao chá como alimento; usar em SA apenas sob limitações ou para aromatizar	MP, MTBPC	Não incluído na lista de chás / produtos semelhantes ao chá como alimento; usar em SA apenas sob limitações ou para aromatizar	
BE-Bélgica	MTBP	SA, CSA	MTBP	SA, CSA	MTBP	SA, CSA	MTBP	SA, CSA	MTBP	SA, CSA	
FR-França	MTBP	SA, CSA	PM, MTBP	SA, CSA	MTBP	SA, CSA	MP	Nada	MTBP	SA, CSA	
DE-Alemanha	Nada	Alimento, para usar como chá	PM	Alimento, para usar como chá	PM	Alimento, para usar como chá	PM, MTBP	Alimento	MP, MTBP	Alimento	
HU-Hungria	Parafarmácias	Folha, sem restrição	PM, Parafarmácias	Folha, sem restrição	Parafarmácias	Raiz, sem restrição	MP, MTBP, Parafarmácia	Nada	PM, MTBP, Parafarmácia	Raiz, sem restrição	
IE-Irlanda	Nada	SA, CSA	MTBP	Nada	MTBPC	SA, CSA	MTBP	Nada	MTBP, MTBPC	Nada	
IT-Itália	Nada	Folha como alimento, extratos para SA, CSA, DM para uso interno e tópico, PC	DM para uso externo	SA, CSA, PC	Nada	Alimento, SA e CSA, PC	MP	SA/CSA	PM, MTBPC quando associada a Lúpulo	SA/CSA	
NL-Holanda	MP	SA, CSA, PC	MP, MTBP	SA, CSA	MTBP	SA, CSA	PM, MTBP, PC	SA, CSA	MP, MTBP	SA, CSA	
PL-Polónia	Nada	SA, para usar como chá	PM	SA	PM	SA	PM-extrato ou chá	SA, para usar como chá	MP	SA	
PT-Portugal	PM (antiviral, unguento)	SA, CSA	PM	SA, CSA	PM	SA, CSA	Nada	SA, CSA	PM	SA, CSA	
RO-Roménia	Nada	SA/CSA	Nada	SA, CSA	Nada	SA, CSA	Nada	SA/CSA	Nada	SA, CSA	
RU-Rússia	PM	CSA	PM	SA, CSA	PM	CSA	PM	CSA	PM	CSA	
ES-Espanha	Nada	Folha como alimento, extratos para SA, CSA, PC, DM, ambos para uso interno e tópico	PM	SA, CSA, PC/MD para uso externo	PM	Alimento SA e CSA	Nada	SA, CSA	Nada	SA, CSA	
CH-Suíça	PM (tópico)	Alimento, SA/CSA	PM e homeopático PM	SA, CSA	PM incluindo MTBPC e PM homeopático	SA, CSA	PM incluindo MTBPC e PM homeopático e antroposófico	Nada	PM incluindo MTBPC e PM homeopático	SA, CSA	
TR-Turquia	Nada	CSA	PM	CSA	Nada	CSA	Nada	SA, CSA	Nada	SA, CSA	
UK-Reino Unido	PM	SA, CSA	Nada	SA, CSA	Nada	SA, CSA	MTBPC	Nada	MTBPC	Alguns SA & CSA de dose muito baixa	

**Tabela 1.** Exemplos de diferenças entre as várias legislações nacionais relativas às especificações de substâncias botânicas / fitoterápicas, com base no mercado em 2019.

Abreviaturas: EFSA, Autoridade Europeia para a Segurança Alimentar; ESCOP, Cooperativa Científica Europeia de Fitoterapia; SA, Suplementos Alimentares; CSA: Combinação de Suplemento Alimentar; HMPC, Comité de Medicamentos à Base de Plantas; DM, Dispositivos Médicos; MBP, Medicamento à Base de Plantas de Uso Bem-Estabelecido (MBP ou MBP-UBE); MTBP, Medicamento Tradicional à Base de Plantas; MTBPC, combinação de medicamentos tradicionais à base plantas; PC, Produto Cosmético; PM, Produto Medicinal; TLC, Cromatografia em Camada Fina; OMS, Organização Mundial da Saúde.

1: Na Áustria, a classificação de um produto pode ser uma decisão caso a caso baseada no pedido do produtor. A decisão depende do produto completo, não apenas dos ingredientes e deve levar em consideração a dosagem, modo de administração, alegações etc. Assim, os produtos à base de plantas podem estar no mercado como SA também, mas nenhuma lista está disponível.

2: Para a *C. sinensis* só é permitida a utilização da seguinte parte: folha. Os suplementos alimentares que contêm a folha de *Camellia sinensis* só podem ser comercializados nas seguintes condições: a dose diária recomendada não pode resultar numa ingestão de taninos superior a 600 mg (expressa como epigalocatequina-3-galato). Só se aceita a utilização dos seguintes fluidos de extração: água, álcool com teor máximo de 25%. Para *G. biloba* apenas é permitida a utilização da seguinte parte: folha. Os suplementos alimentares que contêm a folha de *G. biloba* só podem ser comercializados nas seguintes condições: a dose diária recomendada não pode resultar numa ingestão de glicósidos flavonóides superior a 21,6 mg e / ou lactonas terpénicas superior a 5,4 mg. Para *H. perforatum* apenas é permitida a utilização da seguinte parte: parte aérea. Os suplementos alimentares que contêm a parte aérea de *H. perforatum* só podem ser comercializados nas seguintes condições: a dose diária recomendada não pode resultar numa ingestão de hipericina superior a 700 µg. Para *V. officinalis*, apenas o uso da seguinte parte é permitido: raiz. Os suplementos alimentares que contenham raiz de *V. officinalis* só podem ser comercializados nas seguintes condições: a dose diária recomendada não pode resultar numa ingestão que exceda o equivalente a 3,6 g de raiz seca. A ausência de valepotriatos deve ser justificada. *C. sinensis*: parte da planta permitida é a folha. Só podem ser utilizadas folhas em pó, preparações obtidas a partir de água, álcool 25% (V / V) e de solventes autorizados para a descafeinação ou supressão de substâncias amargas e irritantes. A ingestão diária de galato de epigalocatequina de acordo com o uso recomendado não deve exceder 300 mg. A rotulagem deve advertir contra o uso por crianças e adolescentes, nem durante a gravidez e lactação. *Ginkgo biloba*: parte da planta: folha, semente torrada. A rotulagem deve conter “consulte o seu médico em caso de utilização simultânea de anticoagulante”. *Valeriana officinalis*: a ausência de valepotriatos deve ser justificada por meio de resultados analíticos. A rotulagem deve aconselhar contra o uso em crianças menores de 12 anos.

3: Referência para SA/ CSA (a mesma da DGAV em Portugal): Arrêté du 24 juin 2014 établissant la liste des plantes, autres que les champignons, autorisées dans les compléments alimentaires et les conditions de leur emploi. Journal Officiel de la République Française de 17 de julho de 2014.

4: *G. biloba*: lista B (uso restrito, referência a monografias do HMPC, ESCOP, OMS e Commission E); *P. ginseng*: lista B (uso restrito, referência às monografias do HMPC, ESCOP, OMS e Commission E); *H. perforatum*: lista B (uso restrito, referência às monografias do HMPC, ESCOP, OMS e Commission E); *V. officinalis*: lista B (uso restrito, referência a monografias do HMPC, ESCOP, OMS e Commission E). Para *H. perforatum* e *V. officinalis* quando usado como alimento: Conhecido exclusivamente para uso como ingrediente alimentar com propriedades aromatizantes ou como matéria-prima de aromatizantes.

5: *H. perforatum* é proibido como SA, visto que a finalidade de uso não está de acordo com o uso de SA.

6: O extrato de *C. sinensis* está disponível como suplemento alimentar (315 mg a 750 mg) (padronizado para 40% de polifenóis). *G. biloba* (90 mg de extrato seco) está restrito apenas à farmácia; nenhuma prescrição é necessária. Os produtos patenteados da combinação de extrato G115 de *P. ginseng* são restritos apenas à farmácia; nenhuma prescrição necessária. Como suplemento alimentar, o ginseng coreano está disponível (500 mg de ginseng coreano, padronizado para conter um mínimo de 20% de ginsenosídeos). *H. perforatum* (284 mg de extrato seco) é restrito apenas à farmácia; nenhuma prescrição necessária. Pomadas combinadas com calêndula estão presentes.

7: Para *C. sinensis* apenas é permitida a utilização da seguinte parte: folha como tal ou extratos. Para *H. perforatum*, as autoridades não consideraram o MTBP aceitável por razões de segurança. Como SA é relatado que no máximo 0,7 mg de hipericina por dia, a proporção hiperforinas / hipericina não deve ser superior a 7 mg. Além disso, “no caso de uso de fármacos pergunte ao médico e não use em pediatria e na adolescência.” Para *G. biloba*: pergunte ao médico se medicamentos como anticoagulantes e antiagregantes antes do uso. Não use durante a gravidez e amamentação. Para *P. ginseng* e *V. officinalis* sem restrições.

8: Os pareceres da ESAA, incluindo o compêndio botânico da ESAA e as listas BELFRIT, bem como a lista de relatórios do Gabinete Federal Alemão de Proteção ao Consumidor e Segurança Alimentar são indicados como Documentos de Orientação. Para *H. perforatum* não é aceitável como MTBP por razões de segurança.

9: *P. ginseng*, *H. perforatum* e *V. officinalis* estão incluídos na Farmacopeia XI URSS e na Farmacopeia Russa XIII. As folhas de *G. biloba* estão incluídas na Farmacopeia Russa XIII. Não existem medicamentos tradicionais à base de plantas na Rússia. *C. sinensis* não está incluído na Farmacopeia, mas um medicamento se a forma de pomada estiver disponível. De acordo com o relator estadual as preparações medicinais de *G. biloba* também está disponível na forma de extrato seco, cápsulas, comprimidos, extrato líquido e grânulos homeopáticos. Análise qualitativa - TLC. Análise quantitativa - soma mínima de 0,5% de flavonóides em equivalentes de rutina. *P. ginseng* também está disponível na forma de extrato seco, tintura alcoólica, extrato em cápsulas, comprimidos, elixir. Análise qualitativa - TLC, ponto principal de Rg1. Análise quantitativa - mínimo de 2% de ginsenosídeos em equivalentes de Rg1. *H. perforatum* também está disponível na forma de comprimidos, tintura, extrato seco, componente de espécies de ervas (misturas) e homeopatia. Análise qualitativa - TLC. Análise quantitativa - soma mínima de 1,5% de flavonóides em equivalentes de rutina. *V. officinalis* também está disponível na forma de tintura, comprimidos, componentes de gotas medicinais, tintura e homeopatia. Análise qualitativa - TLC. Análise quantitativa - mínimo de 0,12% de ácidos sesquiterpênicos em equivalentes de ácido valerênico.

10: Legislação alimentar/SA suíça, em vigor a partir de 01.05.2017: 817.0 LMG; 817.022.14 VNem; 817.022.17 VLpH Anhang 1 / Art.3. Impacto (simplificado):

«Os produtos não classificados como medicamentos são - exceto as substâncias proibidas - considerados alimentos». Acesso gratuito em italiano: 817.0 <https://www.admin.ch/opc/it/classified-compilation/20101912/index.html>, 817.022.14 <https://www.admin.ch/opc/it/classified-compilation/20143410/index.html> e 817.022.17 (incl. Lista de plantas negativas) <https://www.admin.ch/opc/it/classified-compilation/20143412/index.html>.

A maioria dos medicamentos são MTBP, embora tenham sido categorizados de forma diferente na Suíça. Restrições: Vários medicamentos à base de plantas são medicamentos prescritos, dependendo da indicação e, ou seja, para a erva de São João, do conteúdo de hipericina / hiperforina no produto. DM: A regulamentação de dispositivos médicos no CH não difere da UE. PC: não foram revistos.

*H. perforatum* não é permitido em SA ou CSA, exceto como agente aromatizante em bebidas alcoólicas (ver Lista de plantas, parte de plantas e preparações de plantas não permitidas em alimentos e suplementos alimentares: legislação suíça 817.022.17).

11: Para *C. sinensis* só é permitido o uso de folha. Para *H. perforatum* é permitido apenas o uso das partes superiores da floração.

Uma vez que os medicamentos tradicionais à base de plantas (MTBP) podem ser facilmente distinguidos da categoria identificada como medicamento de uso bem estabelecido (MBP), porque o “estatuto tradicional” é claramente reivindicado no rótulo, na Tabela 1 as duas categorias diferentes de produtos são separadas.

Conforme já descrito, de acordo com as leis europeias, podem existir substâncias, inclusive botânicas, com atividade farmacológica, que deveriam estar enquadradas na legislação de MBP, mas podem ser formuladas também como SA, cosméticos ou DM, criando uma série de “produtos botânicos fronteira” contendo os mesmos ingredientes botânicos em termos de tipo de extratos e dosagens. Além disso, conforme declarado pelas leis europeias “a apresentação do produto botânico”, ou seja, MBP, SA, cosmético ou DM, define a classificação merceológica no mercado. Como consequência, se um produto contém uma substância com atividade farmacológica não significa que o produto seja classificado apenas como um medicamento, e vários fatores devem ser considerados relevantes para um quadro correto, como a dose terapêutica, o uso proposto do produto ou a natureza do efeito induzido. No entanto, a classificação e categoria merceológica de um produto botânico é essencial para a proteção da saúde pública, pois não é possível monitorizar as interações e os efeitos adversos decorrentes da autoadministração sem supervisão médica, como demonstrado pelas muitas preocupações mundiais sobre interações alimentares do fármaco-plantas -, hepatotoxicidade e insuficiência renal causadas por plantas e misturas de alimentos / suplementos alimentares (Navarro et al., 2014, 2017).

A natureza e a gravidade do potencial dano, dependem da substância e das quantidades consumidas. Um estudo observacional baseado em registros clínicos obtidos entre 1 de janeiro de 2004 e 31 de dezembro de 2013, em sessenta e três hospitais dos EUA incluídos num programa de farmacovigilância, estimou o número total de emergências hospitalares relacionadas a reações adversas a suplementos alimentares. Com base em 3667 casos identificados, 23 005 consultas de urgência foram estimadas para reações adversas a suplementos dietéticos (Geller et al., 2015).

Na UE, os SA estão sujeitos às mesmas diretrizes e regulamentos que dos outros alimentos, não há leis específicas para garantir o uso seguro dos produtos botânicos. Somente

os fabricantes são responsáveis por garantir a segurança do produto, conformidade do produto com os padrões atuais e prevenção de alegações fraudulentas, antes de comercializá-los. Além disso, os médicos não questionam em geral se o consumidor está a ingerir algum SA, e o consumidor também não refere, adotando ambos a atitude “não pergunte, não diga” (Giveon et al., 2003).

Por outro lado, os tipos de extratos e doses, interações, advertências especiais, incluindo a categoria de MBP (MTBP ou MBP-UBE) para a maioria dos medicamentos são harmonizados pelo Comité de MBP (HMPC) da EMA para aprovação pré-comercialização, incluindo um Resumo de Características do Produto, mas esses recursos e documentos parecem ser ignorados pela legislação alimentar. Tais limitações devem ser definidas pela EFSA, que nunca apresentou uma lista para qualquer relação de causa e efeito em alegações de saúde de ingredientes botânicos em suplementos alimentares. E todos os EM da UE ainda estão à espera dessa lista. Por exemplo, o hipericão e a valeriana são plantas medicinais e não podem ser consideradas plantas alimentares com valor nutritivo ou fisiológico. No entanto, conforme relatado na Tabela 1, os EM da UE usam essas plantas ou suas preparações como SA e apenas algumas restrições de uso são relatadas nas listas de cada país, onde essas plantas podem ser usadas como alimentos. Uma definição adequada dessas duas plantas medicinais é relatada na Farmacopeia Europeia. O hipericão é um medicamento com base nas flores inteiras ou cortadas e secas de *Hypericum perforatum* L. (Erva de São João, Hypericaceae), colhidas durante o período de floração. Deve conter pelo menos 0,08 por cento do total de hipericina, expressa como hipericina e calculada com referência ao fármaco seco (hipericão, 2017). De acordo com a Farmacopeia Europeia, a raiz de valeriana consiste nas partes subterrâneas secas, inteiras ou fragmentadas de *Valeriana officinalis* L.s.l. (Valerianaceae), incluindo o rizoma rodeado por raízes e estolhos. Contém não menos que 5 ml / kg de óleo essencial para o medicamento inteiro e não menos que 3 ml / kg de óleo essencial para o medicamento cortado, ambos calculados com referência ao medicamento seco, e não menos que 0,17 por cento de ácidos sesquiterpênicos expressos como ácido valeriânico, calculado com referência ao fármaco seco (raiz de Valeriana, 2017). Sem qualquer hesitação, pode afirmar-se que tanto a valeriana como o hipericão são plantas medicinais, mas inexplicavel-

mente, no mercado da UE é possível encontrar produtos idênticos que são comercializados como MBP e SA. Esses produtos são apresentados como MTBP, MBP-UBE e SA contendo os mesmos extratos e as mesmas formas farmacêuticas, aparentemente ignorando o nível de atividade farmacológica, ou apenas tendo-o como objetivo oculto para automedicação do consumidor sem GMP e / ou custos de farmacovigilância do produtor /operador.

Na verdade, a EMA, na tentativa de uma verdadeira harmonização Europeia, publicou uma série de monografias de medicamentos à base de plantas da UE (anteriormente conhecidas como monografia de plantas da comunidade). O principal objetivo é facilitar ainda mais o registo do MBP, que se baseia em todas as informações disponíveis, incluindo dados não clínicos e clínicos, mas também na eficácia plausível com base na utilização documentada de longa data e na experiência tradicional na comunidade. Em contraste com o quadro da legislação alimentar, a classificação elaborada pelo Comité de Medicamentos à Base de Plantas (HMPC) e relatada na monografias à base de plantas da EMA não é obrigatória para cada país da EU, podendo cada EM aceitar ou não essas monografias.

Especificamente, as monografias da EMA com valeriana e hipericão têm duas secções, o uso bem estabelecido (com uma autorização de comercialização, demonstrado com dados de segurança e eficácia suficientes) e o uso tradicional (com um registo simplificado, aceite com base em dados suficientes de segurança e eficácia plausível). Para cada secção, o tipo de extrato, a dose e as indicações do MBP são diferentes. Em particular, conforme relatado na Tabela 1, a valeriana é comercializada em ambos os tipos de MBPs na Holanda, Alemanha e Hungria, mas também na Suíça. Na Itália, é vendida como medicamento, mas também está presente como combinação de MTBP quando associada ao lúpulo (de acordo com a monografia específica da UE sobre valeriana e lúpulo). Na Irlanda e no Reino Unido (RU), os produtos de valeriana são MBP-UBE e MTBP, enquanto a Espanha, a Turquia e a Roménia não têm medicamentos com base na valeriana no mercado. Em contraste, na Polónia, Portugal e Rússia apenas são comercializados medicamentos, não MTBP de valeriana.

Por fim, grande parte dos EM tem nos seus mercados também a valeriana como SA ou Combinação de Suplemento

Alimentar (CSA). A única exceção é a Irlanda.

O mercado de produtos de hipericão é bastante semelhante ao da valeriana (Tabela 1). Conforme já relatado, as monografias de uso tradicional e bem estabelecido são publicadas pela EMA, mas na Itália e em Portugal este MBP é apenas como medicamento sujeito a receita médica (MSRM) para depressão leve, e não é comercializado como um MBP tradicional porque as autoridades de saúde italianas e portuguesas recusam essas indicações tradicionais devido a “questões de segurança” por ser, no estatuto de MTBP, de venda livre, não sujeito a receita médica (MNSRM).

No entanto, os produtos de hipericão com dosagens e extratos semelhantes aos relatados na monografia da EMA para uso tradicional, estão presentes no mercado italiano como SA com as seguintes afirmações: “para normalizar o humor, para relaxar e para o bem-estar mental”. Estas preparações podem ser comercializadas porque o hipericão está presente na lista positiva italiana de botânicos, com a única restrição quanto ao conteúdo de hipericina na preparação não deve ser superior a 0,7 mg e a relação hiperforinas/hipericina não superior a sete (<http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderPdf.spring?serie-gu=5G&datagu=26/09/2018&redaz=18A06095&artp=1&art=1&subart=1&subart1=10&vers=1&prog=001>, acessado em 9 de junho de 2020).

Quando os pacientes usam um MBP à base de hipericão são informados de que alguns medicamentos podem interagir com este fármaco (por exemplo, contraceptivos orais, varfarina, ciclosporina, teofilina, digoxina, inibidores da recaptção da serotonina, inibidores da protease do HIV). Além disso, doses muito altas de erva-de-São-João podem causar fotossensibilidade e não devem ser ingeridas com alimentos que contenham tiramina, como queijo curado, cerveja, vinho, fermento e carnes (Kubin et al., 2005). Outras preocupações podem surgir da atividade inibidora do hipericão na monoamina oxidase e da crise hipertensiva rara quando é ingerida com alimentos contendo grandes quantidades de tiramina, ou do risco profundo de síndrome da serotonina quando administrada com outros agentes serotoninérgicos (Bleakley, 2016). Uma declaração geral “consulte um médico ou farmacêutico para um melhor uso e dosagem” é frequentemente referida na seção “Como Tomar / Usar”. Por outro

lado, não há restrições geralmente relatadas no rótulo do SA com base em hipericão.

Conseqüentemente, no mercado italiano os consumidores podem encontrar dois tipos de produtos de hipericão que podem parecer muito semelhantes, mas são bastante diferentes: MBP na forma de MSRM com uma série de advertências, precauções e contra-indicações especiais, com efeitos adversos monitorizados pelo sistema de farmacovigilância e SA sem quaisquer restrições, ainda que potencialmente monitorizados por um sistema de nutrivigilância pouco conhecido pelos profissionais e pelo consumidor (Vo Van Regnault et al, 2021).

Além disso, o uso do hipericão em SA deve ser legalmente baseado no conceito de "fisiológico" versus "farmacológico" e "saúde" versus "condições de doença" com base na dose / concentração, conforme relatado na Tabela 1.

No que diz respeito à situação de outros EM, o hipericão é um MBP-UBE também na França, Polónia e na Rússia. Bélgica, Irlanda e Reino Unido têm apenas MTBP nos seus mercados, enquanto está presente como MBP-UBE e MTBP na Áustria, Alemanha, Holanda, Hungria e Suíça. Nenhum medicamento de hipericão está presente em Portugal, Roménia, Espanha e Turquia. Os SA à base de hipericão não estão presentes nos mercados do Reino Unido, França, Hungria, Irlanda e Suíça. Os tipos de extratos e dosagens de SA à base de hipericão na maioria dos casos são iguais aos do MTBP. Apenas em alguns casos, os tipos de extratos e dosagens são iguais aos de MBP-UBE, enquanto um grande número de SA com base em hipericão têm simplesmente doses mais baixas em comparação com o MBP-UBE.

A EFSA utilizou o método de dosagem de referência para fornecer um limite para a ação farmacológica, mas devido às incertezas na modelagem dose-resposta, bem como à necessidade de fatores de incerteza adicionais para considerar as diferenças de sensibilidade dentro da população humana, permanece uma "faixa limítrofe" na curva de dose-resposta (Lachenmeier et al., 2012). Assim, o conceito de "ação farmacológica" provou não ser muito adequado como critério de decisão binária entre alimentos e medicamentos, afirmam alguns especialistas. Além disso, um documento de trabalho recente dos serviços da Comissão Europeia conclui que, na situação atual, as regras atuais do Regulamento sobre alegações de saúde não têm em consideração a situação específica das plantas e/ou das suas preparações, com uma

longa história tradicional de utilização associada a benefícios para a saúde, e reconhecida pela medicina tradicional como HMP (Acedido em junho de 2020 em [https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/labelling\\_nutrition-claims\\_swd\\_2020-95\\_part-1.pdf](https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/labelling_nutrition-claims_swd_2020-95_part-1.pdf)).

Adicionalmente, entre os diferentes países, algumas diferenças importantes surgiram em opiniões públicas nas páginas oficiais da web, no que diz respeito à (s) reivindicação (ões) apresentada (s) e o (s) uso (s) pretendido (s) não apenas de SA, mas também de DM e PC. Essas opiniões divergentes fornecem consciência para alguns status fronteira, e a interpretação das definições legais sobre o que exatamente é um PC, SA ou DM, não se encaixam perfeitamente, gerando inúmeros produtos 'fronteira', o que levou à intervenção da Comissão Europeia no lançamento de um "Manual sobre fronteira e classificação no marco regulatório comunitário para DM" e "Manual do grupo de trabalho de produtos cosméticos (subgrupo de produtos fronteira)".

De acordo com a Comissão Europeia, "casos fronteira" são aqueles casos em que não é claro desde o início se um determinado produto é um DM, um DM para diagnóstico in vitro, um DM implantável ativo, um cosmético, um SA ou um medicamento. Ou, alternativamente, os casos limite são aqueles em que o produto se enquadra na definição de, por exemplo, um DM / cosmético / SA, mas é excluído das Diretivas pelo seu âmbito. Quando um determinado produto não se enquadra na definição de, por exemplo, um DM / cosmético / SA ou é excluído pelo âmbito das diretivas aplicáveis em cada área, pode ser aplicável outra legislação comunitária e/ou nacional. É digno de nota que estes manuais não devem "prescrever" qual o quadro regulamentar aplicável ou como as regras de classificação devem ser aplicadas pelas autoridades nacionais. Em vez disso, devem servir como um entre muitos elementos de apoio às autoridades nacionais competentes na sua decisão caso a caso sobre produtos individuais.

Somente os MBP e os DM de classe III precisam atualmente de autorização de comercialização, enquanto os SA botânicos, os DM botânicos de classe I (a maioria) e cosméticos botânicos só precisam de um procedimento de notificação na maioria dos países, o que NÃO é um procedimento de aprovação ou autorização para comercialização. Dentro desses procedimentos de notificação, as autoridades não avaliam quaisquer dados de eficácia ou segurança. Mesmo o procedimento de notificação não é necessário em vários países, como por exemplo, a Noruega. Uma vez que não há

taxas, por ex. em Portugal, ou as taxas são baixas e a documentação necessária é escassa, o acesso ao mercado para SA é comparativamente económico e acessível para empresas que trabalham com produtos botânicos, em contraste com as taxas e documentação exigidas para a autorização de comercialização/registo de autorização de introdução no mercado (AIM) de qualquer MBP ou MTBP.

Outro produto botânico comumente usado, a folha de ginkgo, é definida pela Farmacopeia Europeia, consistindo nas folhas secas de *Ginkgo biloba* L. (Ginkgoaceae). Deve conter não menos que 0,5 por cento de flavonóides, expressos como glicosídeos de flavona e calculados com referência à droga seca (folha de Ginkgo, 2011). Duas monografias foram publicadas sobre ginkgo pela EMA, uma para uso tradicional e outra para uso bem estabelecido. Os MBP-UBE são aqueles produtos baseados no extrato seco patenteado (DER 35–67: 1) usando acetona 60% m / m como solvente de extração. Este é um extrato refinado bem definido contendo 22–27% glicosídeos de flavona e 5–7% de lactonas terpenénicas (incluindo 2,8–3,4% de ginkgolídeos A, B, C e 2,6–3,2% de bilobalida) (ESCOP, 2003). Todos os outros produtos são MTBPs. Claro que as doses e indicações das duas monografias são diferentes. Os produtos de mercado à base de ginkgo são muito diferentes entre os EM (Tabela 1). É vendido na Bélgica e na Irlanda apenas como MTBP, enquanto os medicamentos de registo completo e os MTBP estão presentes nos mercados da Áustria, Alemanha, Suíça, Hungria e Holanda. O Ginkgo é comercializado como medicamento de venda livre registado na Alemanha e na França. Na Irlanda, está disponível apenas como medicamento sujeito a receita médica (MSRM). Na Rússia, é possível encontrar medicamentos de registo completo baseados no ginkgo. Itália, Reino Unido e Romênia não têm medicamentos à base de ginkgo. A Itália e a Espanha têm muitos cosméticos à base de ginkgo. Surpreendentemente, o ginkgo é vendido como DM em Espanha. É vendido como SA no Reino Unido, Itália e Holanda. Em Portugal, o ginkgo pode ser encontrado como MSRM ou como um ingrediente em vários SA sem qualquer limitação regulamentada conhecida. Uma visão geral detalhada da situação nos diferentes países é relatada na Tabela 1. O limite de conteúdo definido para SA na Bélgica (Tabela 1) está no nível mais baixo da faixa dos marcadores farmacologicamente ativos relatados para o MBP.

Para algumas plantas, incluindo ginkgo, existe uma dose

diária máxima incluída na lista de plantas. Este limite é de 70 a 80% da dose terapêutica mínima encontrada na literatura e nas monografias da EMA e ESCOP ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-ginkgo-biloba-l-folium\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-ginkgo-biloba-l-folium_en.pdf), e ESCOP, 2003) relatado para medicamentos, estabelecendo uma diferença clara entre SA e MBP. De acordo com esse critério, um teor máximo de 70–80% da dosagem diária dos MBP poderia ser aceite como um ingrediente alimentar, que não teria efeito terapêutico e estaria em nível subterapêutico. Esta abordagem ignora completamente a definição acima: qualquer substância ou combinação de substâncias que podem ser utilizadas ou administradas a seres humanos com o objetivo de "restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, ou para fazer um diagnóstico medicinal" é um medicamento.

Outra planta medicinal amplamente utilizada em produtos botânicos é o ginseng (Tabela 1). Existe uma monografia na Farmacopeia Europeia, relativa a "ginseng radix" que consiste na raiz seca inteira ou cortada de *Panax ginseng* CA. Meyer (Araliaceae). Deve conter pelo menos 0,4 por cento dos ginsenosídeos combinados Rg1 e Rb1, calculados com referência ao fármaco seco (Ginseng radix, 2019). No site da EMA está também publicada uma monografia da UE, declarando as condições do uso tradicional de produtos à base de ginseng. O estatuto dos botânicos à base do ginseng entre os diferentes países está descrito na Tabela 1. Em particular, na Áustria e na Suíça, o ginseng é vendido como MTBP e medicamento com dossier completo. É vendido exclusivamente como MTBP na Bélgica, França, Irlanda, Holanda e vendido como medicamento com dossier completo na Alemanha, Polónia, Portugal, Rússia e Espanha. Nenhum medicamento está presente na Itália, Reino Unido e Turquia. Os SA e as CSA à base de ginseng estão amplamente difundidos nos EM e na Áustria, estando algumas restrições descritas relacionadas ao uso de ginseng como SA. Nenhum DM à base de ginseng está presente no mercado.

O chá verde, à semelhança do ginkgo, está presente no mercado da UE como medicamento, MBP, DM, SA e cosmético (Tabela 1). Recentemente, a monografia da folha de chá verde foi introduzida na Farmacopeia Europeia (Chá verde, 2018 O HD consiste em folhas jovens, inteiras ou cortadas, não fermentadas de *Camellia sinensis* (L.) Kuntze (Theaceae)

e suas variedades cultivadas, rapidamente estabilizadas por um curto período de tempo aquecido e depois seco, que contém no mínimo 1,5% de cafeína e no mínimo 8,0% das catequinas totais expressas como (-) - epigallocatequina-3-O-galato (medicamento seco). A citotoxicidade dos componentes do chá verde foi testada em hepatócitos de rato *in vitro* (Galati et al., 2006) e revelou-se mais alta nos teores de galato de epigallocatequina (EGCG), cujo conteúdo limitado é relatado em alguns países (Tabela 1). A monografia de medicamentos à base de plantas da UE publicada sobre o chá verde está relacionada com o uso tradicional, mas nos mercados da UE também existem outros produtos. Em concreto, o chá verde está presente como medicamento no Reino Unido, Áustria, Holanda, Rússia, Suíça e Portugal. É vendido como MTBP na Bélgica e França, enquanto em muitos países, nomeadamente Alemanha, Irlanda, Itália, Polónia, Roménia, Espanha e Turquia não são vendidos medicamentos à base de chá verde. Em contraste, existem nesses países outros produtos, representados principalmente por SA, CSA, DM e cosméticos.

É importante salientar que a EFSA avaliou as catequinas do chá verde de fontes dietéticas e concluiu serem geralmente seguras, mas concluiu também que, quando tomadas como SA, doses de catequinas iguais ou superiores a 800 mg / dia podem representar problemas de saúde (EFSA, 2018). Em contrapartida, o teor de cafeína não é considerado como causador de problemas de segurança, de acordo com o parecer científico da EFSA que relata dados que sustentam que o consumo habitual de cafeína <https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/consultation/150115.pdf>, até 400 mg por dia não dá origem a preocupações de segurança para adultos nem grávidas e a ingestão habitual de cafeína até 200 mg consumida por mulheres lactantes não dá origem a preocupações de segurança para bebés amamentados.

Em complementaridade à Tabela 1, uma planta que pode ser usada como alimento e medicamento, como é o caso, por exemplo, do alho, é considerado um alimento na Itália, como em Portugal, desde que a dosagem diária eficaz (ou seja, a dosagem farmacológica) não seja alcançada. Por definição, a planta não tem ação farmacológica. Para o alho, a dosagem farmacológica é quantificada em 4 g de bolbos frescos ou preparações equivalentes por dia, na qual o alho se torna eficaz na redução de lípidos elevados no sangue

(ESCOP, 2019).

Significa que, ao comprar mais de 4 g de alho no supermercado, o consumidor está comprando um medicamento? A resposta óbvia é não. A monografia da Farmacopeia Europeia (European Pharmacopoeia, EDQM, 2019) define o pó de alho como fármaco vegetal, que é produzido a partir de bolbos, ou de dentes separados de *Allium sativum* L. (Liliaceae), cortados e secos em temperatura ambiente não superior a 65 ° C, ou liofilizados e, em seguida, reduzidos a pó. Para ser ativo, o alho contém pelo menos 0,45 por cento de alicina, calculado para o medicamento seco (alho em pó, 2019). Consequentemente, um MBP à base de alho é padronizado para os constituintes ativos / marcadores, submetido a testes de segurança e eficácia e quando está autorizado para venda como medicamento, é porque a empresa submeteu um dossier de registo de AIM com os resultados analíticos e de produção do medicamento, garantindo a sua Qualidade e nenhum destes critérios se aplica ao alho em supermercados.

Para complicar ainda mais a posição do alho, existem muitas diferenças entre os países da UE em termos de indicações e eficácia do alho. O alho é indicado para resfriados e tosses no Reino Unido, enquanto na Alemanha é vendido para a prevenção da arteriosclerose. Na Alemanha, a legislação impede que o alho seja vendido em forma de dose unitária como SA. Em contrapartida, no Reino Unido, alguns produtos à base de alho são licenciados como medicamentos, ao passo que no mesmo mercado existem vários produtos à base de alho vendidos como SA ao abrigo da legislação alimentar. Na Itália, o alho é comercializado apenas como SA, tal como em Portugal e, naturalmente, como género alimentício.

Além disso, é importante ressaltar a variedade de alegações descritas nos rótulos dos SA entre os produtos comercializados pela UE, que não estão relacionadas com os pareceres emitidos pela EFSA. Na verdade, até agora, a EFSA nunca identificou uma relação de causa-efeito para alegações de saúde com base em efeitos fisiológicos relativos a ingredientes botânicos, de acordo com os pedidos e os dossiers apresentados (EFSA, 2011). No caso do ginkgo, embora a EFSA ainda não tenha emitido uma opinião, a literatura referiu um resultado negativo para a avaliação das alegações de saúde, conteúdo e segurança de SA contendo ginkgo

(Fransen et al., 2010).

Outra preocupação significativa relacionada com os SA é que na UE, como nos EUA, estes produtos estão sujeitos às mesmas diretrizes e regulamentações de outros alimentos e, portanto, são aceites como GRAS (Generally Recognized as Safe). Assim, ao contrário das opiniões de especialistas em fitoterapia do ESCOP (<https://escop.com/interactions/>, acessado em 01-04-2020), e amplamente documentadas na literatura (Costa et al., 2018) nenhuma orientação específica está em vigor, para garantir a proteção do consumidor para as suas potenciais atividades farmacológicas e interações com medicamentos.

Isso significa que muitas vezes os pacientes com doenças crónicas, em tratamento com diversos medicamentos convencionais, podem fazer uso de SA, arriscando interações graves alimento-planta e planta-medicamento, que diminuem a eficácia do medicamento ou podem causar problemas de segurança (Ramos-Esquivel et al., 2017). Portanto, é amplamente aceite que os efeitos colaterais associados ao uso de SA são pouco relatados, e analisados pelos profissionais de saúde e nutrição e utentes/consumidores. Isso torna difícil estimar a gravidade ou a escala dos efeitos colaterais (Nergård, 2013).

Um relatório sobre avaliações de risco de "outras substâncias" foi publicado pelo Comité Científico Norueguês para Alimentos (Mathisen, 2014; <https://vkm.no/download/18.13735ab315cffeccb513892f/1499435028345/6f029f1fae.pdf> acessado em 05-13-2020). A EFSA publicou um relatório sobre como aplicar a abordagem de Presunção de Segurança Qualificada (QPS) para a avaliação de segurança de produtos botânicos e preparações botânicas em relação aos SA com ingredientes de origem botânica, (<https://eSAA.onlinelibrary.wiley.com/doi/toc/10.1002/ISSN1831-4732>), relatório este que não é adotado pelas Autoridades dos EM.

A situação é ainda mais complicada porque a EFSA reconhece muito poucas alegações associadas a constituintes de plantas em dosagens bem definidas. Reconheceu, por exemplo, que 5 mg/dia de polifenóis de azeite expressos como hidroxitirosol podem contribuir para diminuir a peroxidação de lipoproteínas e que até 3 mg/dia de monacolina K do arroz com fermento vermelho podem contribuir para man-

ter os níveis regulares de colesterol no sangue (<https://www.eSAA.europa.eu/pt/topics/topic/general-function-health-branches-under-article-13>, acessado em 12 de junho de 2020.)

As Limitações desta análise / estudo também dependem da falta de requisitos de controlo de qualidade e limites ou dados científicos para alegações de saúde, o que torna difícil definir a dosagem diária máxima quantitativa para diferenciar o efeito terapêutico de qualquer efeito fisiológico dessas "outras substâncias / botânicos".

### Conclusões

No mercado da UE, os dispositivos médicos podem ser concorrentes do MBP porque alegam propriedades terapêuticas com indicações detalhadas. Por outro lado, os SA botânicos são concorrentes dos MBP de administração oral, e os PC botânicos são concorrentes do MBP usado topicamente porque as suas alegações não são declaradas por lei e esses produtos não-medicinais podem ser rotulados com atividades limítrofes e vagas que lembram propriedades medicinais.

Além disso, todas essas três categorias de produtos botânicos têm a vantagem sobre o MBP de custos mais baixos, em termos de marketing, representando uma rota alternativa e uma forma muito lucrativa para as empresas contornarem o mercado restritivo regulatório de MBP na UE.

O cenário que apresentamos pela análise dos mercados da UE de cinco ingredientes botânicos comuns, ou seja, hipericão, valeriana, ginkgo, ginseng e chá verde, reflete claramente a necessidade de uma revisão das regulamentações de botânicos na UE. Na verdade, as regulamentações existentes dão origem a diferentes interpretações o que cria potencial para colocar em risco a saúde pública. Sem sistemas harmonizados de orientação e monitorização dentro da UE, é difícil para as autoridades garantir a segurança dos produtos "fronteira" que aparecem no mercado e que são por alguns consumidores percebidos como imitação do MBP.

Os produtos com ingredientes botânicos que são comercializados após uma notificação (particularmente SA e PC), não são avaliados em termos da sua qualidade, garantia de segurança nem da sua eficácia com base na evidência.

Quando se pretende avaliar a qualidade de um produto botânico, esta é avaliada com base na quantificação de marcadores, critério válido para efeitos farmacológicos e fisiológicos, para estimar o potencial de segurança e para uma relação causa-efeito sustentada dos produtos que contenham ingredientes botânicos. De fato, para um SA botânico, os dados de qualidade com relação ao DER (proporção de extrato e de “droga” /fármaco vegetal), o tipo de solvente, os perfis qualitativos e quantitativos dos marcadores devem estar disponíveis para as autoridades antes de sua comercialização. Estudos clínicos em humanos saudáveis também podem provavelmente, representar uma melhoria adicional no desenvolvimento de um SA botânico para garantir eficácia e segurança.

No caso dos DM, o novo Regulamento prevê que os MD contendo constituintes botânicos, serão classificados como classe II ou mesmo classe III, sendo que para ambos os produtos a qualidade é obrigatória. Além disso, para DM de classe III, os estudos clínicos e perfis de segurança também são obrigatórios.

Finalmente, os regulamentos sobre cosméticos não exigem dados de qualidade, os estudos clínicos não são obrigatórios, e a funcionalidade alegada pode ser avaliada com testes comparativamente mais simples.

As diversas abordagens das autoridades reguladoras da UE criam diferenças entre o mercado da UE, e esta falta de harmonização, pode ter impactos enormes, pois está em questão a legislação e os esforços da UE para harmonizar conceitos e práticas nos seus Estados-Membros.

Finalmente, a grande variedade de categorias merceológicas, limita a possibilidade de estabelecer evidências qualificadas de um estatuto de segurança reprodutível para a maioria dos produtos botânicos no mercado da UE.

Perante a diversidade exposta, a proteção do consumidor deverá ser melhorada com uma revisão do quadro jurídico em vigor, e devem ser comunicadas regras de mercado claras, onde não há lugar para os produtos de fronteira, MBP, de um lado, e PC, DM e SA do outro.

Para os operadores económicos, é também uma dor de cabeça saber que produto podem colocar no mercado de cada EM da UE. Não admira, pois, que as vendas online apareçam como uma solução de grande adesão para o acesso

dos consumidores aos mercados de produtos à base de plantas. Também por essa razão, critérios sobre as situações fronteira devem estar muito bem definidos, e clarificados para uma informação transparente, pela defesa do consumidor, da saúde pública e dos operadores económicos.

O legislador europeu deve repensar a definição destas categorias de produtos botânicos, uma vez que a situação atual se baseia em decisões caso a caso variáveis e complicadas. Para fins de esclarecimento do mercado global e proteção do consumidor, as definições devem ser revistas com uma avaliação unificada das relações fisiológicas de causa e efeito, a serem implementadas de forma inequívoca.

Sem harmonização legal, juntamente com a implementação de bancos de dados de vigilância interoperáveis, o uso de plantas medicinais e suas preparações em SA, DM ou PC é, por definição, uma opção de fronteiras.

## Referências

- Bleakley, S., 2016. Antidepressant drug interactions: evidence and clinical significance: Antidepressant drug interactions. *Prog. Neurol. Psychiat.* 20, 21-27.
- ESCOP, European Scientific Committee on Phytotherapy, 2003. Ginkgo leaf (*Ginkgo biloba* L.). ESCOP Monographs 2nd ed. European Scientific Cooperative on Phytotherapy, editor, Thieme, Stuttgart 2003, 178-210.
- ESCOP, European Scientific Committee on Phytotherapy, 2019. Garlic (*Allium sativum* L.). ESCOP monograph pdf on line (<https://escop.com>).
- Fransen, H. P., Pelgrom, S. M. G. J., Stewart-Knox, B., de Kaste, D., & Verhagen, H., 2010. Assessment of health claims, content, and safety of herbal supplement containing *Ginkgo biloba*, *Food Nutr. Res.*, 54, 10.3402/fnr.v54i0.5221.
- Garlic powder (*Alli sativi bulbi pulvis*, *Allium sativum* L.) 01/2019:1216. European Pharmacopoeia, EDQM, Council of Europe, Strasbourg, France.
- Geller, A.I., Shehab, N., Weidle, N.J., Lovegrove, M.G., Wolpert, B.J., Timbo, B.B., Mozersky, R.B., Budnitz, D.S., 2015. Emergency department visits for adverse events related to dietary supplements. *New Med.* 373, 1531-40.
- Giveon, S., Liberman, N., Klang, S., Kahan, E., 2003. A survey of primary care physicians' perceptions of their patients' use of complementary medicine. *Complement. Ther. Med.*, 11(4), 254–260.
- Kubin, A., Wierrani, F., Burner, U., Alth, G., & Grunberger, W., 2005. Hypericin - The facts about a controversial agent. *Curr. Pharm. Design*, 11(2), 233–253.
- Lachenmeier, D.W., Steffen, C., el-Atma, O., Maixner, S., Löbell-Behrends, S., KohlHimmelseher, M., 2012. What is a food and what is a medicinal product in the European Union? Use of the benchmark dose methodology to define a threshold for "pharmacological action". *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 64, 286-295.
- Mathisen, G. H., 2014. Report from the Secretariat of the Norwegian Scientific Committee for Food Safety; An overview of previous risk assessments of "other substances", VKM report, 2014. (Accessed in May 2020 at <https://vkm.no/download/18.13735ab315cffeccb513892f/1499435028345/6f029f1fae.pdf>)
- Navarro, V. J., Barnhart, H., Bonkovsky, H. L., Davern, T., Fontana, R. J., Grant, L., Stolz, A., 2014. Liver injury from herbals and dietary supplements in the US drug-induced liver injury network. *Hepatology* 60, 1399-1408.
- Navarro, V. J., Khan, I., Björnsson, E., Seeff, L. B., Serrano, J., Hoofnagle, J. H., 2017. Liver injury from herbal and dietary supplements. *Hepatology* 65, 363–373.
- Nergård, C.S., 2013. Reporting of adverse reactions from plant-based products in Norway from 2003 to 2012. *Planta Med* 2013; 79 - PN69.
- Ramos-Esquivel, A., Viquez-Jaikel, A., Fernández, C., 2017. Potential drug-drug and herbdrug interactions in patients with cancer: A prospective study of medication surveillance. *J Oncol. Pract.* 13, e613-e622.
- Vo Van Regnault, G., Costa, M.C., Adanić Pajić, A, Bico, A.P., Bischofova, S., Blaznik, U., Menniti-Ippolito, F. Pilegaard, K., Rodrigues, C., Margaritis, I. The Need for European Harmonisation of Nutrivigilance in a Public Health Perspective: a comprehensive review, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, subm. , fevereiro, 2021.

**Ficha Técnica:**

**Riscos e Alimentos, nº 21  
ABRIL 2021**

**Propriedade:  
Autoridade de Segurança  
Alimentar e Económica  
(ASAE)**

**Coordenação Editorial :  
Departamento de Riscos  
Alimentares e Laboratórios  
(DRAL)**

**Distribuição, Edição e Revisão:  
(DRAL/UNO)**

