

# RISCOS E BENEFÍCIOS DO USO DE NUTRACÊUTICOS PARA A PROMOÇÃO DA SAÚDE

*RISKS AND BENEFITS OF THE USE NUTRACEUTICALS IN HEALTH PROMOTION*

## **ANDRÉIA SILVA GOMES**

Farmacêutica graduada pela Universidade Luterana do Brasil (ULBRA).

## **KAREN MAGNUS**

Nutricionista. Especialista em Farmacologia e Toxicologia (PUCRS), Mestre e Doutoranda em Biologia Celular e Molecular (PUCRS).

## **ALESSANDRA HÜBNER DE SOUZA**

Farmacêutica. Mestre em Bioquímica Toxicológica (UFSM), Doutora em Farmacologia Bioquímica e Molecular (UFMG). Docente do Programa de Pós-Graduação em Genética e Toxicologia Aplicada da Universidade Luterana do Brasil (ULBRA). [alessandrahubnersouza@gmail.com](mailto:alessandrahubnersouza@gmail.com)

## **Resumo**

Devido ao risco de toxicidade e efeitos adversos dos medicamentos, muitos consumidores estão utilizando suplementos alimentares para promoção da saúde e redução do risco de doenças. Porém, existem fatores que podem colocar em risco a saúde dos indivíduos. É fundamental que a população tenha consciência da necessidade de fazer uso racional de tais compostos, mesmo sendo capazes de suprir necessidades nutricionais e apresentarem diversos efeitos benéficos na prevenção de doenças. Consta-se a confusão que normalmente acompanha o assunto, quanto aos conceitos de alimentos funcionais, nutraceuticos, nutricosméticos no qual persiste a dificuldade de regulamentação. O objetivo deste trabalho é elencar os principais riscos e/ou benefícios do emprego de nutraceuticos na promoção da saúde, bem como enfatizar a necessidade de sua correta classificação e regulamentação. Para isso foi realizada uma revisão bibliográfica nas bases de dados da Scielo, Medline, Elsevier, Pubmed e Google acadêmico dos últimos anos. No presente estudo podemos verificar que existem inúmeros benefícios quanto ao uso dos nutraceuticos, embora exista um extenso campo para investigações, já que seu uso indiscriminado pode acarretar possível toxicidade e/ou interações indesejáveis com fármacos.

**Palavras-chave:** Nutraceuticos. Riscos e benefícios. Toxicidade. Promoção da saúde.

## **ABSTRACT**

Because of the risk of toxicity and adverse effects of drugs, many consumers are using food supplements to promote health and reduce the risk of disease. However, there are some factors that may place at risk the health of individuals. It is essential that the population is aware of the need to make rational use of such compounds, even being able to meet nutritional needs and submit several beneficial effects in the prevention of diseases. There is a confusion which usually accompanies the subject, as the concepts of functional foods, nutraceuticals, nutricosmetics in which it is still difficult to regulate. The aim of this study is to list the main risks and/or benefits from the employment of nutraceuticals in health promotion, as well as emphasizing the need for their proper classification and regulation. For this reason a review of the literature was performed in the data bases of Scielo, Medline, Pubmed and Google scholar of recent years. In this study, we can see that there are many benefits

regarding the use of nutraceuticals, although there is a broad field for investigation, since its indiscriminate use can lead to possible toxicity and/or undesirable interactions with drugs.

**Keywords:** Nutraceuticals. Risks and benefits. Toxicity. Health promotion.

## INTRODUÇÃO

O aumento da expectativa de vida tem despertado maior interesse sobre o tema alimentação saudável. Com isso, há um importante aumento da produção de alimentos específicos, visando à manutenção da saúde. Baseado neste conceito de alimentação saudável surgiram os compostos nutracêuticos. Este termo foi criado em 1990 pelo endocrinologista e farmacêutico clínico Stephen De Felice o qual foi presidente da Fundação para a inovação em Medicina (MANNION, 1998; VANENZUELA et al., 2014).

Diversas nomenclaturas e alegações tem confundido os consumidores sobre as diferenças entre alimentos funcionais, nutracêuticos e nutricosméticos. No entanto, informação de fontes fidedignas e correta orientação (por profissionais da saúde) contribui para um maior esclarecimento quanto ao uso destes produtos. Os nutracêuticos ainda não possuem uma legislação própria no Brasil. Sendo assim, são regulamentados através da legislação de alimentos conforme a categoria específica e alegação de propriedade funcional e/ou de saúde (STRINGHETA et al., 2007). A definição mais consensual é possuírem potencial para promover a saúde através de mecanismos não previstos na nutrição convencional. Aqui deve-se salientar que esse efeito é restrito a promoção da saúde e diminuição de riscos de doenças e não à cura ou prevenção de doenças (MORAES e COLLA, 2006). É importante frisar que os nutracêuticos geralmente são apresentados em formulações farmacêuticas (Ex: cápsulas), enquanto alimentos funcionais são os alimentos *in natura*, ou seja, o alimento em si, pronto para o consumo (Ex: acerola rica em vitamina C) (FRANCO, 2006).

As classes de compostos funcionais que abrange os nutracêuticos são diversas. As alegações para a classificação devem ser realizadas caso a caso considerando a formulação e as características do composto (SAAD, 2006). Os nutracêuticos podem ser categorizados de acordo com o interesse envolvido, ou seja, através da fonte alimentar, mecanismo de ação ou até mesmo de sua natureza química, nas quais se destacam os: microbianos (probióticos), isoprenóides (carotenóides), minerais (cobre, cálcio), compostos fenólicos (isoflavonas), ácidos graxos poli-insaturados (ômega 3), carboidratos e derivados (fibras) (SULERIA et al., 2015).

A partir da necessidade de esclarecimento sobre o uso adequado dos nutracêuticos, este trabalho tem por objetivo elencar os principais riscos e/ou benefícios da utilização destes compostos visando seu uso racional na promoção da saúde.

## **METODOLOGIA**

Este trabalho foi elaborado através de uma investigação bibliográfica realizada nas bibliotecas eletrônicas Scielo, Medline, Elsevier, Pubmed, Google Scholar utilizando os seguintes descritores: nutracêuticos, riscos e benefícios, toxicidade, promoção da saúde (*nutraceuticals, risks and benefits, toxicity, health promotion*). Como campo de pesquisas foram utilizados "abstracts" e "resumos". Além disto, foram incluídos na pesquisa estudos clínicos, publicações de órgãos oficiais, livros acadêmicos da área de Nutrição Clínica e Tecnologia de Alimentos nos idiomas português ou inglês.

## **NUTRACÊUTICOS - LEGISLAÇÃO BRASILEIRA**

O termo nutracêutico é bastante discutido em todo o mundo, porém, ainda não há um consenso mundial sobre sua definição, sendo, portanto, utilizada diferentes terminologias para sua classificação (RAJASEKARAN et al;

2008). No Brasil - como definição mais consensual - diz-se que o nutracêutico não é uma droga ou um alimento mas uma substância de ocorrência natural com evidente efeito benéfico à saúde que faça parte, como ingrediente, de alimentos específicos, alimentos funcionais ou suplementos alimentares, projetados pela indústria farmacêutica ou alimentícia, em formas variadas de apresentação, assim como: cápsulas, tablets, cereais, sopas, bebidas entre outros (CARVALHO, 2004; MORAES; COLLA, 2006).

O termo nutracêutico - apesar de não ser regulamentado com esta denominação - encontra-se vinculado as legislações de alimentos funcionais (PIMENTEL, FRANCKI e GOLLÜCKE, 2005) conforme a Resolução nº 18 (Estabelece as Diretrizes Básicas para Análise e Comprovação de Propriedades Funcionais e ou de Saúde Alegadas em Rotulagem de Alimentos) (ANVISA, 1999a) e a Resolução nº 19, de 30 de abril de 1999 (Estabelece as alegações de procedimentos para registro de alimento com alegação de propriedades funcionais e/ou de saúde) (ANVISA, 1999 b). Além disso, também podem ser enquadrados através das seguintes portarias: Portaria SVS/MS nº 32/98 (Regulamenta Suplementos Vitamínicos e, ou Minerais) e Portaria SVS/MS nº 31/98 (Regulamenta Alimentos Adicionados de Nutrientes Essenciais) (CARVALHO, 2004; STRINGHETA et al., 2007).

Não são permitidas alegações que façam referência à cura ou à prevenção de doenças. O composto que alegar propriedades funcionais e/ou de saúde poderá justificar efeitos metabólicos e/ou fisiológicos adicionais e benéficos à saúde desde que seja comprovada sua segurança para consumo sem a supervisão médica (BRASIL, 1969). A comprovação de eficácia da alegação deve ser realizada caso a caso considerando a formulação e as características do produto (STRINGUETA, 2007).

## **CLASSIFICAÇÃO DOS NUTRACÊUTICOS**

Os nutracêuticos podem ser classificados em diferentes grupos, conforme o interesse envolvido - fonte alimentar, propriedade funcional e natureza química (SULERIA et al., 2015; STRINGUETA, 2007).

a) Fonte alimentar - os nutracêuticos são classificados em grupo vegetal (ex.: licopeno), animal (ex.: DHA- Ácido Docosa-hexanóico), bactérias e leveduras (ex.: *Bifidobacterium bifidum*; *Saccharomyces boulardii*). Esta classificação pode ser uma ferramenta valiosa em termos de planejamento alimentar (KOKATE; PUROHIT; GOKHALE, 2009; STRINGUETA, 2007).

b) Propriedade funcional - agrupa com base em suas propriedades fisiológicas provadas ou pretendidas desconsiderando a fonte alimentar. Podem ser classificados como antioxidante; antibacteriano, hipotensivo, anti-inflamatório, anticarcinogênico, protetor ósseo, hipocolesterolêmico (CARDOSO; OLIVEIRA, 2008; STRINGUETA, 2007).

c) Natureza química - aqui os nutracêuticos são agrupados de acordo com suas características químicas/moleculares. Exemplos: Isoprenóides/terpenóides (carotenóides), compostos fenólicos (isoflavonas), carboidratos e derivados polissacarídeos (fibras), oligossacarídeos, ácido ascórbico, ácidos graxos poli-insaturados (ômega 3), minerais (cálcio), proteínas/aminoácidos (MORAES; COLLA, 2006; STRINGUETA, 2007).

## **RISCOS E BENEFÍCIOS NA UTILIZAÇÃO DE NUTRACÊUTICOS**

Grande parte dos compostos utilizados como nutracêuticos não apresentam estudos aprofundados de toxicidade, principalmente, na ingestão a longo prazo. Apesar dos benefícios é possível que possa ocorrer efeitos adversos e risco de toxicidade durante o uso (SALVI e MAGNUS, 2014) (ver Tabelas 1 e 2). Isso pode depender da dose, características do indivíduo e até mesmo da qualidade do produto. Outro fator importante é o consumo de nutracêuticos associado a medicamentos. As interações entre fármacos

Andréia Silva Gomes  
Karen Magnus  
Alessandra Hübner De Souza

e nutracêuticos pode ser silenciosa e de grande risco à saúde (SALVI e MAGNUS, 2014). Portanto, é fundamental que a suplementação seja prescrita e acompanhada por profissional da saúde habilitado para tal.

Nutracêutico	Risco	Benefício	Referências
<b>Ômega-3 (EPA,DHA)</b>	Oxidação do ômega-3 pode causar intolerância e/ou toxicidade. Consumo de peixe ou óleo contaminados com agentes tóxicos ambientais (ex. metais pesado, bifenilos policlorados ) pode causar toxicidade e danos à saúde	Ação anti-inflamatória (obesidade, doença inflamatória intestinal e sepse), antioxidante, protetor para doenças cardiovasculares (melhora dos níveis de triglicerídeos e pressão sanguínea). Importante para manutenção das membranas celulares e função do sistema nervoso. Manutenção da integridade da mucosa intestinal, prevenção da disbiose; anticarcinogênio; Diabetes; melhora da função hepática de pacientes em uso de nutrição parenteral	SCORZA et al., 2010; BAYS, 2007; AKIHISA et al., 2004; SIRTORI; GALLI, 2002; MOLFINO et al., 2014; WILLEMSEN et al., 2008; MA et al., 2004; WANG; HUANG, 2015; SISCOVICK et al., 2017; LIN et al., 2016; BARBALHO et al., 2016; BUECHLER; POHL; ASLANIDIS, 2017; KLEK, 2016;
<b>Carotenoides Licopeno</b>	Em altas doses pode ter efeito pró-oxidante podendo ocasionar danos ao DNA celular e mitocondrial	Antioxidante e precursor de vitamina A. Auxilia na prevenção de doenças cardiovasculares (redução do colesterol), e de visão. Prevenção do câncer (próstata) e melhora das funções do sistema imunológico	SIEMS et al., 2009; MESQUITA; TEIXEIRA; SERVULO, 2017; SCALBERT, 2011; BREINHOLT et al., 2003; PEREIRA; CARDOSO, 2012; SHAMI; MOREIRA, 2004; MATA et al., 2017
<b>Fitoesteróis</b>	Reabsorção elevada dos fitoesteróis pode causar toxicidade	Redução do colesterol sanguíneo, aterosclerose; possível benefício na artrite reumatoide e esclerose múltipla	MANNUCCI et al, 2007 LI; BVERIDGE; DROVER, 2007; MORUISI; OOSTHUIZEN; OPPERMAN , 2006;

			RUDZNDKA; PRZYBYLSKI; WASOWICZ, 2014; VALERIO et al., 2011
<b>Quitosana</b>	Uso prolongado pode induzir a formação de cristais de oxalato de cálcio podendo comprometer a função renal	Auxilia na redução da absorção de gorduras/colesterol	QUEIROZ et al., 2014; MAHMOOD et al, 2007; FELSE; PANDA, 1999; DALLAN, 2005; SILVA; SILVA; FERREIRA, 2006
<b>Psyllium (Plantago)</b>	Flatulência, pode reduzir a absorção de medicamentos, efeito sinérgico com hipoglicemiantes, não deve ser utilizado em pacientes com estenoses	Aumenta o volume fecal, reduz o tempo de trânsito intestinal, melhora o processo de evacuação; efeito benéfico na síndrome metabólica e diabetes tipo 2 (auxilia no controle glicêmico)	BOORHEM; LAGE, 2009 TAPOLA et al., 2005 MELLO; LAAKSONEN, 2009 FELTEN et al., 2015
<b>Prebióticos Fruto-oligosacarídeo (FOS)</b>	Uso excessivo pode causar diarreia, flatulência, cólicas, inchaço e distensão abdominal	Atua como prebiótico favorecendo o equilíbrio da microbiota intestinal	COSTA; GUIMARÃES; SAMPAIO, 2012; MASLOWSKI et al., 2009
<b>Probióticos</b>	É necessária cautela na seleção das cepas bacterianas a serem utilizadas como probióticos, uma vez que estas podem conter plasmídeos de resistência a antibióticos	Atua favorecendo o equilíbrio da microbiota intestinal, melhora o trânsito intestinal; ameniza sintomas relacionados a intolerância a lactose, diarreia aguda, gastroenterites agudas; diabetes	SAAD, 2006 TABBERS et al., 2011; MCRORIE, 2015; SZAJEWSKA et al., 2014; WANKE; SZAJEWSKA, 2012; RAZMPOOSH et al., 2016;

**Tabela 1** - Riscos e benefícios no uso de diferentes nutracêuticos.

Nutracêutico	Risco	Benefício	Referências
--------------	-------	-----------	-------------



<b>Vitamina A (retinol)</b>	<p>Pode apresentar toxicidade, em altas doses, má formação congênita e doenças ósseas em portadores de doença renal crônica</p> <p>O uso</p>	<p>Importante para o crescimento, desenvolvimento, maturação de tecidos epiteliais, para o funcionamento do ciclo visual e de fotorreceptores</p>	<p>HORST; LAJOLO, 2012; OLIVEIRA e RONDO, 2007</p>
<b>Vitamina B9 (ácido fólico)</b>	<p>concomitante com anticonvulsionantes pode reduzir o efeito do fármaco aumentando o risco de convulsões</p>	<p>Fundamental para o desenvolvimento do sistema nervoso central</p>	<p>PINTÓ et al., 2005; HASLER, 1998; REYNOLDS, 2002</p>
<b>Vitamina B12 (cianocobalamina)</b>	<p>Doses elevadas podem ser relacionadas a gota, prurido e diarreia</p>	<p>Manutenção das células sanguíneas, manutenção da bainha de mielina</p>	<p>SIMPSON, 2010; SCHWETTMANN; BERBU, 2015</p>
<b>Vitamina C (ácido ascórbico)</b>	<p>Altas doses pode causar a formação de cálculos renais, pode provocar hemorragia durante a gestação e quando associado a fármacos anticoagulantes</p>	<p>Antioxidante e cofator de reações enzimáticas. Importante para síntese de colágeno e catecolaminas; reduz o risco de aterosclerose, doenças cardiovasculares e câncer</p>	<p>RAMOS; MAGNONI; CUKIER, 2014 VILLALPANDO et al., 2003; LEE; KADER, 2000; RUMBOLD et al, 2005; MAGNUS; SALVI, 2016</p>
<b>Vitamina E (tocoferol)</b>	<p>Doses elevadas durante a gestação pode aumentar o risco de problemas cardíacos congênitos no feto; suplementação não reduz riscos decorrentes da pré-eclâmpsia</p>	<p>Antioxidante, diminui o risco de doenças cardíacas, câncer, Alzheimer, Parkinson e degeneração da mácula; melhora função imunológica</p>	<p>GILBOA et al.,2014; BARDHAN; CHAKRABORTY; RAYCHAUDHURI, 2011; ROBERTS et al., 2010</p>

<p><b>Cálcio associado a vitamina D3 (colecalfiferol)</b></p>	<p>O consumo excessivo de cálcio (acima das doses recomendadas) pode causar toxicidade com aumento no risco de calcificação vascular. A vitamina D3 pode provocar dores de cabeça, irritabilidade, gosto metálico, calcinose vascular, nefrocalcinose, hipercalcúria, insuficiência renal, pancreatite, desidratação, náuseas e vômitos</p>	<p>Fundamental para composição e manutenção da rigidez óssea. Traz benefícios na osteoporose, fratura óssea; colabora para a contração muscular. Pode auxiliar na prevenção da distonia cervical, artrite reumatóide, doenças auto-imunes e doenças cardíacas</p>	<p>ROSS et al., 2011; GARLAND et al, 2006; BOVER et al., 2015; CRANNEY et al., 2007; BOHON; GOOLSBY, 2013;</p>
<p><b>Zinco</b></p>	<p>Altas doses podem ser relacionadas a anemia e distúrbios no sistema nervoso</p>	<p>Cofator de enzimas; auxilia na transcrição gênica e também na neurogênese</p>	<p>RUSSEL; SUTER, 2015; PRASAD, 2013; CHASAPIS et al., 2012</p>
<p><b>Selênio</b></p>	<p>Uso prolongado pode aumentar o risco de fadiga muscular, colapso vascular periférico, congestão vascular interna</p>	<p>Regulação dos hormônios da tireoide; pode ser benéfico no câncer de próstata e colorretal</p>	<p>VICENTE et al., 2014 ZENG; COMBS, 2010</p>

**Tabela 2** - Riscos e benefícios no uso de vitaminas e minerais.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através da presente revisão foi possível verificar que os nutracêuticos podem ser um importante auxílio na melhoria da qualidade de vida, uma vez que tais produtos oferecem diversos benefícios à saúde. Isso desperta um acentuado interesse mundial (das indústrias ligadas a categoria) quanto ao crescimento mercadológico, em termos de lucratividade. Interesses políticos visando diminuir gastos com a saúde pública (prevenção de

doenças) também vem se evidenciando. Apesar disto, a regulamentação dos produtos nutracêuticos diverge de acordo com cada país. Diversos órgãos regulatórios não reconhecem o gênero nutracêutico -enquadrando estes compostos de diferentes formas. Esses produtos requerem uma legislação mundial que viabilize, adequadamente sua definição, bem como, garantias de sua segurança, eficácia e qualidade (COPPENS; SILVA; PETTMAN, 2006; LIRA et al., 2009).

As diferentes terminologias (alimento funcional, nutracêuticos, nutricosméticos) podem ser um fator de confusão para o consumidor, o qual é "bombardeado" diariamente pelo marketing apelativo das indústrias farmacêuticas. A venda sem a obrigatoriedade de prescrição facilita o uso indiscriminado, o que aumenta o risco de danos à saúde. Há necessidade de esclarecimentos aos consumidores sobre os riscos, benefícios e o uso consciente e adequado de tais produtos.

Conclui-se que é de extrema importância que profissionais da área da saúde, como nutricionistas, toxicologistas e farmacêuticos trabalhem em conjunto com o objetivo de propor estratégias para regulamentar, de forma adequada, os produtos nutracêuticos. Além disso, é preciso que os profissionais da saúde trabalhem de forma ativa na farmacovigilância desses produtos, visando diminuir e/ou evitar potenciais danos à saúde.

## REFERÊNCIAS

AKIHISA, T. et al. Cancer chemopreventive effects of polyunsaturated fatty acids. **Cancer Letters**, v. 205, n. 1, p. 9-13, 2004.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasil. Resolução RDC nº 18, de 30 de abril de 1999. Aprova o Regulamento Técnico que estabelece as diretrizes básicas para análise e comprovação de propriedades funcionais e ou de saúde alegadas em rotulagem de alimentos, constante do anexo desta portaria. D.O.U., Poder Executivo, Brasília, DF, 03 de maio de 1999.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasil. Resolução RDC nº 19, de 30 de abril de 1999. Aprova o Regulamento Técnico de procedimentos para registro de alimento com alegação de propriedades funcionais e ou de saúde em sua rotulagem. D.O.U., Poder Executivo, Brasília, DF, 03 de maio de 1999.

BARBALHO, S. et al. Inflammatory bowel disease: can omega-3 fatty acids really help? **Annals of Gastroenterology**, v. 29, p. 37–43, 2016.

BARDHAN, J.; CHAKRABORTY, R.; RAYCHAUDHURI, U. The 21st century form of vitamin E--tocotrienol. **Curr Pharm Des**, v. 17, n. 21, p. 2196-205, 2011.

BAYS, H. E. Safety considerations with omega-3 fatty acid therapy. **AM J Cardiol**, v.99, n. 6A, p. 35C-43C, 2007.

BOHON, T. M.; GOOLSBAY, M. A. The Role of Vitamin D Supplements in Women's Health. **Clin Med Insights Womens Health**, v. 6, p. 67-70, 2013.

BOORHEM, R. L.; LAGE, E. B. Drogas e Extratos Vegetais Utilizados em Fitoterapia. **Revista Fitos**, v. 4, n. 1, p. 37-55, 2009.

BOVER, J. et al. Vitamina D, receptor de la vitamina D e importância de su acetivacion en el paciente con enfermedad renal crónica. **Nefrologia**, v. 35, n. 1, p. 28-41, 2015.

BRASIL. Decreto-Lei nº 986, de 21 de outubro de 1969. Institui normas básicas sobre alimentos. D.O.U., Brasília, DF, 21 de outubro de 1969. Disponível em: <http://www2.camara.leg.br/legin/fed/decllei/1960-1969/decreto-lei-986-21-outubro-1969-377556-normaatualizada-pe.pdf>. Acesso em: 18 de junho de 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria nº 31, de 13 de janeiro de 1998. Aprova o Regulamento Técnico referente a Alimentos Adicionados de Nutrientes Essenciais, constante do anexo desta Portaria. D.O.U., Poder Executivo, Brasília, DF, 16 de janeiro de 1998.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria nº 32, de 13 de janeiro de 1998. Aprova o Regulamento Técnico para Suplementos Vitamínicos e ou de Minerais, constante do anexo desta Portaria. D.O.U., Poder Executivo, Brasília, DF, 15 de janeiro de 1998.

BREINHOLT, V. M. et al. Effects of dietary antioxidants and 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]-quinoline (IQ) on preneoplastic lesions and on oxidative

damage, hormonal status, and detoxification capacity in the rat. **Food and Chemical Toxicology**, v. 41, p. 1315–1323, 2003.

BUECHLER, C.; POHL, R.; ASLANIDIS, C. Pro-Resolving Molecules — New Approaches to Treat Sepsis? **International Journal of Molecular sciences**, v. 18, n. 476, p. 1–23, 2017.

CARDOSO A. L.; OLIVEIRA G. G. **Alimentos Funcionais**. Florianópolis: Nutri Jr, 2008.

CARVALHO, J. E. **Toxicidade pré-clínica: fitoterápicos e alimentos com propriedades funcionais ou de saúde**. 2004.

CRANNEY, A. et al. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. **Evid Rep Technol Asses**, n. 158, p. 1-235, 2007.

COPPENS, P.; SILVA, M. F.; PETTMAN, S. European regulations on nutraceuticals, dietary supplements and functional foods. **Rev.Toxicology**, v. 221, n. 1, p. 59-74, 2006.

COSTA, G. T; GUIMARÃES, S. B.; SAMPAIO, A. H. C. Fructo-oligosaccharide effects on blood glucose: an overview. **Acta Cir Bras**, v. 27, n. 3, p. 279-282, 2012.

CHASAPIS, C. T. et al. Zinc and human health: an update. **Arch toxicol**, v. 86, n. 4, p. 521-34, 2012.

DALLAN, P. R. M. **Síntese e caracterização de membranas de quitosana para aplicação na regeneração de pele**. 2005. 211 p. Tese (Doutorado) - Faculdade de Engenharia Química, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP.

FELSE, A. P.; PANDA, T. Studies on applications of chitin and its derivatives. **Bioprocess Engineering**, v. 20, p. 505-512, 1999.

FELTEN, R. D. et al. Interações Medicamentosas Associadas a Fitoterápicos Fornecidos pelo Sistema Único de Saúde. **Inova Saúde**, v. 4, n. 1, p. 47–64, 2015.

FRANCO, R. C. **Análise comparativa de legislações referentes aos alimentos funcionais**. 2006. Dissertação (Mestrado) - Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, 2006.

GARLAND, C. F. et al. The Role of Vitamin D in Cancer Prevention. **Am J Public health**, v. 96, n. 2, p. 252-261, 2006.

GILBOA, S. M. Maternal intake of vitamin E and birth defects, national birth defects prevention study, 1997 to 2005. **Birth Defects Res A Clin Mol Teratol**, v. 100, n. 9, p. 647-57, 2014.

HASLER, C. M. Functional Foods: their role in disease prevention and health promotion. **Food Technol**, v. 52, n. 11, p. 63-70, 1998.

HORST, M. A.; LAJOLO, F. M. **Biodisponibilidade de compostos bioativos de alimentos**. In: Cozzolino S.M.F, Biodisponibilidade de Nutrientes. 3. ed. Barueri: Manole p.772-807, 2009

KLEK, S. Omega-3 Fatty Acids in Modern Parenteral Nutrition : A Review of the Current Evidence. **J Clin Med**, v. 5, n. 3, p. 1–25, 2016.

KOKATE, C. K.; PUROHIT, A. P. e GOKHALE, S. B. **Pharmacognosy**. 4. ed. Nirali Prakashan, 2009. p.16.1-16.14.

LEE, S. K.; KADER, A. A. Preharvest and postharvest factors influencing vitamin C content of horticultural crops. **Postharvest Biology and Technology**, v. 20, n. 3, p. 207-220, 2000.

LI, T. S. C.; BEVERIDGE, T. H. J.; DROVER, J. C. G. Phytosterol content of sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) seed oil: Extraction and identification. **Food Chem**, v. 101, p. 1633-1639, 2007.

LIN, N. et al. What is the impact of n-3 PUFAs on inflammation markers in Type 2 diabetic mellitus populations?: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Lipids in Health and Disease**, v. 15, n. 133, p. 1–8, 2016.

LIRA, C. R. G. et al. Nutracêuticos: aspectos sobre segurança, controle de qualidade e legislação. **Rev. Bras. Farm**, v. 90, n. 1, p. 45-49, 2009.

LIYANA-PHATIRANA, C. M.; SHAIDI, F. Antioxidant and free radical scavenging activities of whole wheat and milling fractions. **Food Chem**, v. 101, n. 3, p. 1151-1157, 2007.

MA, D. W. L. et al. n-3 PUFA and membrane microdomains : A new frontier in bioactive lipid research bioactive lipid research. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 15, p. 700–706, 2004.

MAGNUS, K.; SALVI, R. M. Farmacovigilância no uso da varfarina: interações com fitoterápicos e nutrientes. **Revista Saúde e Desenvolvimento**, v. 9, n. 5, p. 178-90, 2016.

MAHMOOD, A. et al. The influence of size of stone on the management. **Nat Clin Pract Urol**, v. 4, n. 10, p. 570-573, 2007.

MANNION, M. Nutraceutical revolution continues at foundation for innovation in medicine conference. **Journal American Nat Med**, v. 5, n. 1, p. 3-30, 1998.

MANNUCCI, L. et al. Beta-sitosterolaemia: a new nonsense mutation in the ABCG5 gene. **Eur J Clin Invest**, v. 37, n. 12, p. 997-1000, 2007.

MASLOWSKI, K. M. et al. Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43. **Nature**, v. 461, n. 7268, p. 1282-6, 2009.

MATA, et al. ALIMENTOS FUNCIONAIS: Controle e Prevenção do Câncer de Mama. **Rev. Conexão Eletrônica**, v. 14, n. 1, p. 379-389, 2017.

MCRORIE, J. W. Evidence-Based Approach to Fiber Supplements and Clinically Meaningful Health Benefits - Part 2. **Nutr Today**, v. 50, n. 2, p. 90-97, 2015.

MELLO, V. D.; LAAKSONEN, D. E. Fibras na dieta: tendências atuais e benefícios à saúde na síndrome metabólica e no diabetes melito tipo 2. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 53, n. 5, p. 509-518, 2009.

MESQUITA, S. S.; TEIXEIRA, C. M. L. L.; SERVULO, E. F. C. Carotenoides: Propriedades, Aplicações e Mercado. **Rev Virtual Quím**, v. 9, n. 2, p. 672-88, 2017.

MOLFINO, A. et al. The Role for Dietary Omega-3 Fatty Acids Supplementation in Older Adults. **Nutrients**, v. 6, p. 4058-4072, 2014.

MORAES, F. P.; COLLA, L. M. Alimentos funcionais e nutracêuticos: definições, legislação e benefícios à saúde. **Revista Farmacêutica**, v. 3, n. 2, p. 99-112, 2006.

MORUISI, K. G.; OOSTHUIZEN, W.; OPPERMAN, A. M. Phytosterols/stanols lower cholesterol concentrations in familial hypercholesterolemic subjects: a systematic review with meta-analysis. **J Am Coll Nutr**, v. 25, n. 1, p. 8-41, 2006.

OLIVEIRA, J. M.; RONDO, P. H. C. Evidências do impacto da suplementação de vitamina A no grupo materno-infantil. **Cad Saúde Pública**, v. 23, n. 11, p. 2565-75, 2007.

PEREIRA, R. J.; CARDOSO, M. G. Metabólitos secundários vegetais e benefícios antioxidantes. **Journal of Biotechnology and Biodiversity**, v. 3, n. 4, p. 146-152, 2012.

PIMENTEL, C. V. M. B.; FRANCKI, V. M.; GOLLÜCKE, A. P. B. **Alimentos funcionais**: introdução as principais substâncias bioativas em alimentos. São Paulo: Ed. Varela, 2005. 95 p.

PINTO, X. et al. A folate-rich diet is as effective as folic acid from supplements in decreasing plasma homocysteine concentrations. **Int J Med Sci**, v. 2, n. 2, p. 58-63, 2005.

PRASAD, A. S. Discovery of human zinc deficiency: its impact on human health and disease. **Adv Nutr**, v. 4, n. 2, p. 176-90, 2013.

QUEIROZ, M. et al. Does the use of chitosan contribute to oxalato kidney stone formation? **Mar Drugs**, v. 13, n. 1, p. 141-158, 2014.

RAJASEKARAN, A.; SIVAGNANAM, G.; XAVIER, R. Nutraceuticals as therapeutic agents: A Review. **Journal Pharm. and Techc**, v. 1, n. 4, p. 38-72, 2015.

RAMOS, S. C.; MAGNONI, D.; CUKIER, C. **Suplementação Vitamínica: Bases Clínicas**. p. 1-26, 2014.

RAZMPOOSH, E. et al. Probiotics as beneficial agents in the management of diabetes mellitus: a systematic review. **Diabetes Metab Res Rev**, v. 32, p. 143-168, 2016.

REYNOLDS, E. H. Benefits and risks of folic acid to the nervous system. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 72, p. 567-71, 2002.

ROBERTS, J. M. et al. Vitamins C and E to Prevent Complications of Pregnancy-Associated Hypertension. **N Engl J Med**, v. 362, p. 1282-1291, 2010.



ROSS, A. C. et al. The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: What Clinicians Need to Know. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 96, n. 1, p. 53-58, 2011.

RUDZNDKA, M.; PRZYBYLSKI, R.; WASOWICZ, E. Degradation of phytosterols during storage of enriched margarines. **Food Chem**, v. 8, n. 1, p. 142-294, 2014.

RUMBOLD, A. et al. Supplementation of vitamin C during pregnancy. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 9, p. 1-31, 2005.

RUSSEL, R. M.; SUTER, P. M. **Deficiência e excesso de vitaminas e oligominerais**. In: Gastroenterologia e Patologia de Harrison. LONGO e FAUCI (Org.). 2. ed. Porto Alegre: AMGH, 2015. p. 450-61.

SAAD, S. M. I. Probióticos e prebióticos: o estado da arte. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 42, n. 1, p. 1-16, 2006.

SALVI, R. M.; MAGNUS, K. **Interação Fármaco-Nutriente**: desafio atual da farmacovigilância. 1. ed. Porto Alegre: Edipucrs, 2014. p. 152

SCALBERT, A. et al. Databases on food phytochemicals and their health promoting effects. **J Agric Food Chem**, v. 59, n. 9, p. 4331-48, 2011.

SCHWETTMANN, L.; BERBU, S. Reference Interval and Status for Serum Folate and Serum Vitamin B12 in a Norwegian Population. **Clin Lab**, v. 61, n. 8, p. 1095-100, 2015.

SCORZA, F. A. et al. Fish consumption, contaminants and sudden unexpected death in epilepsy: many more benefits than risks. **Braz J Biol**, v. 70, n. 3, p. 665-670, 2010.

SHAMI, N. J. I. E.; MOREIRA, E. A. M. Lycopene as an antioxidante agente. **Rev Nutr**, v. 17, n. 2, p. 227-236, 2004.

SIEMS, W. et al. Beta-carotene degradation products formation, toxicity and prevention of toxicity. **Fórum Nutr**, v. 61, p. 75-86, 2009.

SILVA, H. S. R. C.; SANTOS, K. S. C. R.; FERREIRA, E. I. Quitosana: derivados hidrossolúveis, aplicações farmacêuticas e avanços. **Química Nova**, v. 29, n. 4, p. 776-785, 2006.

SIMPSON, J. L. Micronutrients and women of reproductive potential: required dietary intake and consequences of dietary deficiency or excess - Part 1

Folate, Vitamin B12, Vitamin B6. **J Matern Fetal Neonatal Med**, v. 23, n. 12, 1323-43, 2010.

SIRTORI, C. R.; GALLI, C. Fatty acids and diabetes. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 56, n. 8, p. 397-406, 2002.

SISCOVICK, D. et al. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid (Fish Oil) Supplementation and the Prevention of Clinical Cardiovascular Disease. **Circulation**, v. 135, p. 867–884, 2017.

STRINGHETA P. C. et al. Políticas de saúde e alegações de propriedades funcionais e de saúde para alimentos no Brasil. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 43, n. 2, p. 25-52, 2007.

SULERIA, H. A. R. et al. Marine-Based Nutraceuticals: An Innovative Trend in the Food and Supplement Industries. **Mar Drugs**, v. 13, n. 10, p. 6336-51, 2015.

SZAJEWSKA, H. et al. Use of probiotics for management of acute gastroenteritis: a position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, v. 58, n. 4, p. 531-9, 2014.

TABBERS, M. M. et al. Is *Bifidobacterium breve* effective in the treatment of childhood constipation? Results from a pilot study. **Nutritional J**, v. 10, n. 19, p.1-5, 2011.

TAPOLA, N. et al. Glycemic responses of oat bran in products in type 2 diabetic patients. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 15, n. 4, p. 255-261, 2005.

VALERIO, M. et al. Phytosterols ameliorate clinical manifestations and inflammation in experimental autoimmune encephalomyelitis. **Inflamm Res**, v. 60, n. 5, p. 65-457, 2011.

VANENZUELA, A. B. et al. Alimentos funcionales, nutracéuticos y foshu: vamos hacia un nuevo concepto de alimentación?. **Revista chilena de nutrición**, v. 41, n. 2, p. 511-518, 2014.

VICENTE, M. et al. Selenium neurotoxicity in humans: bridging laboratory and epidemiologic studies. **Toxicol Letters**, v. 230, n. 2, p. 295-303, 2014.

VILLALPANDO, S. et al. Vitamins A, and C and folat status in Mexican children under 12 years and women 12-49 years: a probabilistic national survey. **Salud pública Mex**, v. 45, sup. 4, p. 508-19, 2003.

WANG, Y.; HUANG, F. N-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Inflammation in Obesity : Local Effect and Systemic Benefit. **BioMed Research International**, v. 2015, p. 1–16, 2015.

WANKE, M.; SZAJEWSKA, H. Lack of an effect of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in preventing nosocomial diarrhea in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **J Pediatr**, v. 161, n. 1, p. 40-3, 2012.

WILLEMSSEN, L. E. M. et al. Polyunsaturated fatty acids support epithelial barrier integrity and reduce IL-4 mediated permeability in vitro. **Eur J Nutr**, v. 47, p. 183–191, 2008.

ZENG, H.; COMBS, J. R. Selenium as an anticancer nutrient: roles in cell proliferation and tumor cell invasion. **J Nutr Biochem**, v. 19, n. 1, p. 1-7, 2008.