

Trajetória da regulação sanitária para utilização da enzima lactase em produtos alimentícios no Brasil

The trajectory of sanitary regulation for the use of the lactase enzyme in food products in Brazil

La trayectoria de la regulación sanitaria para el uso de la enzima lactasa en productos alimenticios en Brasil

Recebido: 22/07/2021 | Revisado: 30/07/2021 | Aceito: 03/08/2021 | Publicado: 08/08/2021

André Bento Chaves Santana

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4237-3924>
Universidade Federal do Amazonas, Brasil
E-mail: andrebento@ufam.edu.br

Augusto Teixeira da Silva Junior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2806-4474>
Universidade Federal do Amazonas, Brasil
E-mail: djaugustojunior@gmail.com

Gustavo Bernardes Fanaro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4278-3472>
Universidade Federal do Amazonas, Brasil
E-mail: gbfanaro@gmail.com

Thais Rodrigues Nogueira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2401-033X>
Universidade Federal do Piauí, Brasil
E-mail: thaisnogueiranutri@gmail.com

Carla Danielli Fonseca

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9921-1876>
Universidade de São Paulo, Brasil
E-mail: carla.fonseca@usp.br

Grace Pfaffenbach

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4381-4314>
Faculdade de Americana, Brasil
E-mail: gracepfaffenbach@fam.edu.br

Resumo

Objetivo: Analisar a trajetória da regulação sanitária da lactase em produtos alimentícios no Brasil. **Metodologia:** Trata-se de uma pesquisa exploratória-descritiva, qualitativa, realizada a partir da análise de normativas sanitárias e dados secundários de acesso público sobre registros de alimentos e patentes. **Resultados:** Observou-se que os 24 atos normativos apresentaram fragilidades e inconsistências que permitiram a transição do uso da lactase como coadjuvante de tecnologia alimentar, para utilização deliberada em produtos alimentícios registrados em categorias distintas. Dentre estas categorias, predominaram os alimentos com alegações de propriedade funcional ou de saúde, e suplementos alimentares contendo probióticos e/ou enzimas. Ademais, constatou-se o registro de patente de medicamento pelo fabricante, pastilha orodispersível contendo lactase como princípio ativo e, posterior registro de produto alimentício junto à Anvisa, contendo a enzima, com alegação de propriedade funcional/saúde. **Conclusão:** Em suma, os achados evidenciaram o redirecionamento do uso da lactase do mercado farmacêutico para o mercado alimentício em potencial, e ainda, falhas na orientação para a segurança do consumidor, pelas quais se reconhecem conflitos de interesses e precedentes para sua comercialização indiscriminada.

Palavras-chave: Lactase; Legislação; Alimentos; Agência Nacional de Vigilância Sanitária; Brasil.

Abstract

Objective: Analyze the trajectory of sanitary regulation of lactase in food products in Brazil. **Methodology:** This is an exploratory-descriptive, qualitative research, carried out from the analysis of sanitary regulations and secondary public access data on food records and patents. **Results:** It was observed that the 24 normative acts presented weaknesses and inconsistencies that allowed the transition from the use of lactase as a supporting element in food technology, to deliberate use in food products registered in different categories. Among these categories, foods with functional property or health claims and food supplements containing probiotics and/or enzymes predominated. In addition, it was verified the patent registration of the medicine by the manufacturer, orodispersible tablet containing lactase as active principle, and subsequent registration of the food product with Anvisa, containing the enzyme, with functional/health claim. **Conclusion:** In short, the findings evidenced the redirection of the use of lactase from the pharmaceutical market to the

potential food market, as well as failures in guidance for consumer safety, for which conflicts of interest and precedents for its indiscriminate marketing are recognized.

Keywords: Lactase; Legislation; Foods; National Health Surveillance Agency; Brazil.

Resumen

Objetivo: Analizar la trayectoria de la regulación sanitaria de la lactasa en productos alimenticios en Brasil. **Metodología:** Se trata de una investigación exploratoria-descriptiva, cualitativa, realizada a partir del análisis de normativas sanitarias y datos de acceso público secundario sobre registros y patentes alimentarias. **Resultados:** Se observó que los 24 actos normativos presentaban debilidades e inconsistencias que permitieron la transición del uso de la lactasa como elemento de apoyo en la tecnología alimentaria, al uso deliberado en productos alimenticios registrados en diferentes categorías. Entre estas categorías, predominaron los alimentos con declaraciones funcionales o de propiedades saludables y los complementos alimenticios que contienen probióticos y/o enzimas. Además, se verificó el registro de patente del medicamento por parte del fabricante, comprimido bucodispersable que contiene lactasa como principio activo, y posterior registro del producto alimenticio ante Anvisa, que contiene la enzima, con declaración funcional/saludable. **Conclusión:** En definitiva, los hallazgos evidenciaron el redireccionamiento del uso de lactasa del mercado farmacéutico hacia el potencial mercado de alimentos, así como fallas en la orientación para la seguridad del consumidor, por lo que se reconocen conflictos de interés y precedentes para su comercialización indiscriminada.

Palabras clave: Lactasa; Legislación; Alimentos; Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria; Brasil.

1. Introdução

O desenvolvimento e comercialização de alimentos funcionais é um campo promissor da indústria de alimentos e, contempla a elaboração de alimentos com propriedades benéficas e aceitabilidade por parte dos consumidores (Silva & Orlandelli, 2019). A alegação de propriedade funcional, segundo a Resolução nº 19 de 30 de abril de 1999, pode ser definida como aquela relativa à função metabólica ou fisiológica desempenhada pelo nutriente ou não nutriente sobre o crescimento, desenvolvimento, manutenção e outras atividades normais do organismo humano (Resolução n. 19, 1999). Já as alegações de propriedade de saúde, referem-se à existência implícita que remetem relação entre o alimento ou ingrediente associadas às doenças ou condições de saúde (Resolução n. 19, 1999). Desta forma, o alimento com alegação de propriedades funcionais ou de saúde contemplam as funções nutricionais essenciais, mas são dotados de efeitos de ordem metabólica e ou fisiológica com potenciais benefícios à saúde sem qualquer supervisão médica, sendo seguros para o consumo humano (Resolução n. 19, 1999).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) é a responsável por coordenar, supervisionar e controlar todas as atividades de registro, inspeção, fiscalização e controle de riscos para produtos alimentícios, além de estabelecer uma série de normas e padrões de qualidade e identidade no setor de alimentos no Brasil (Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Anvisa], 2020). A enzima β -galactosidase integra a lista de constituintes com alegação de propriedade funcional aprovados pela Anvisa, a qual é comercializada como suplemento alimentar com uso estrito a condições específicas de saúde (Instrução Normativa n. 28, 2018).

A má absorção de lactose é uma condição crônica que atinge cerca de dois terços da população mundial, representando uma prevalência média global de 68%, mas com ampla variação da frequência deste desfecho de acordo com a localidade (Storhaug et al., 2017). A ocorrência desta má absorção refere-se à incapacidade ou ineficiência da digestão deste nutriente em decorrência da redução da expressão ou atividade da enzima lactase, sendo esta deficiência denominada hipolactasia (Fassio et al., 2018; Misselwitz et al., 2013).

A intolerância à lactose, sendo esta uma manifestação clínica da hipolactasia, é relativamente comum na população adulta, em especial nas populações tropicais africanas e, entre judeus, árabes, gregos, asiáticos, indígenas da Oceania e seus descendentes (Gropper et al., 2009). Já as populações europeias, de zonas áridas da África e da Arábia mantém a atividade da lactase na vida adulta. A miscigenação ocorrida ao longo dos anos fez com que grupos intolerantes e não intolerantes se manifestassem na mesma região (Pelley, 2012). O estudo de revisão conduzido por Queiroz et al. (2019) estima a alta prevalência (>63%) de intolerância à lactose no Brasil, afetando principalmente afro-brasileiros e descendentes de japoneses.

Como não há cura para a hipolactasia, diversos produtos contendo a enzima lactase exógena atualmente estão disponíveis no mercado, sendo a sua administração uma estratégia para viabilizar o consumo de alimentos lácteos e derivados contendo lactose por indivíduos acometidos por esta condição (Szilagi & Ishayek, 2018).

Nas últimas décadas, houve um aumento no conhecimento das funções bioquímicas e celulares no que se refere à nutrição humana. Houve também um aumento da consciência coletiva dos hábitos alimentares e seus impactos nas condições de saúde, levando a uma maior oferta de alimentos com conhecidas propriedades de saúde. Atualmente, há uma grande quantidade de alimentos funcionais, alimentos com compostos bioativos e nutracêuticos no mercado (Vettorazzi et al., 2020). Desta forma, é importante analisar como a indústria alimentícia vem desenvolvendo esses produtos, no que se refere a importância da segurança dos alimentos e, existência de normativas regulatórias, verificando-se variações importantes nas legislações de alimentos entre os diferentes países, não existindo um padrão regulatório internacional que direcione o setor.

Com base no exposto e considerando que a investigação acerca dos atos normativos para regulação, o controle sanitário, utilização e comercialização desta enzima é uma tarefa imprescindível para a vigilância sanitária, órgão que respalda e viabiliza a segurança do consumo de suplementos alimentares no Brasil. O objetivo deste trabalho foi analisar a trajetória da regulação sanitária para registro e utilização da enzima lactase em produtos alimentícios comercializados no Brasil.

2. Metodologia

Trata-se de estudo exploratório-descritivo de natureza aplicada, com abordagem qualitativa, conduzido por meio da análise documental da legislação normativa sanitária de regulação de alimentos e extração de dados secundários públicos referentes aos registros de alimentos junto à Anvisa.

A realização da pesquisa qualitativa com abordagem em análise documental baseou-se na metodologia de Bowen, 2009, a qual emprega um procedimento sistemático para revisão ou avaliação de materiais impressos e eletrônicos que concentram a produção ou reelaboram os conhecimentos (Bowen, 2009).

Inicialmente foi realizada a escolha sistematizada do tipo de documento, viabilidade do acesso e planejamento da obtenção dos dados (Godoy, 1995; Kripka et al., 2015a). A análise documental envolveu a classificação-indexação com representação resumida da informação (Bardin, 1977), bem como, codificação, registro, categorização e análise crítico-interpretativa (Godoy, 1995; Kripka et al., 2015b). Em seguida, foram executadas duas frentes metodológicas: a) pesquisa exploratória para análise de atos normativos e regulatórios, publicados no Brasil entre 1969 e 2020, referentes a existência de registro de aditivos alimentares, coadjuvantes de tecnologia e demais categorias de alimentos; b) pesquisa descritiva para o levantamento de dados a respeito do número de fabricantes, produtos alimentícios e patentes de medicamentos contendo lactase como princípio ativo registrados no Brasil, considerando o período de 1995 a 2020.

A pesquisa de documentos regulatórios foi realizada utilizando a planilha de atos normativos elaborada pela Gestão de Estoque Regulatório, disponível no site <http://portal.anvisa.gov.br/legislacao>. Também foram incluídos nesta planilha as normas emitidas por órgãos extintos cujas atribuições foram assumidas pela Anvisa. Adicionalmente, foram realizadas buscas de outros documentos, tais como consultas públicas e respectivos relatórios disponibilizados pela Anvisa.

A busca dos documentos regulatórios, assim como consultas públicas e seus respectivos relatórios, foi realizada utilizando os seguintes descritores: *lactase*, *enzima(s)*, *preparação(ões) enzimática(s)*, *aditivo(s)*, *aditivo alimentar*. Ao final desta etapa de busca de atos normativos e consultas públicas, foram selecionados 24 documentos destinados à análise documental.

A análise documental foi realizada com o objetivo de detalhar a sequência cronológica normativa que possibilitou a autorização do uso da lactase em alimentos, bem como as definições, classificações e outras atribuições autorizadas para esta enzima. A partir desta perspectiva, esta pesquisa qualitativa foi realizada duas etapas distintas:

(A) Definição da trajetória normativa brasileira e seus efeitos na autorização do uso e/ou adição de enzimas, sobretudo para a lactase, além de informações sobre alegações de propriedade funcional e/ou de saúde. Para esta análise foram adotados os seguintes critérios para a descrição dos resultados: (i) denominação do ato; (ii) data de publicação no Diário Oficial da União (D.O.U.), (iii) impacto ou ação observada quanto à autorização de uso e/ou adição de enzimas, além de outras atribuições; (iv) status de vigência do ato.

(B) Definição das atribuições gerais relacionadas à lactase, de acordo com os atos normativos em vigência no Brasil. Nesta análise documental foram descritos os seguintes parâmetros: (i) classificação; (ii) existência de alegação de propriedade funcional ou propriedade de saúde; (iii) descrição da alegação autorizada; (iv) origens microbianas reconhecidas para obtenção da lactase; (v) origem microbiana autorizada para obtenção da enzima; (vi) requisitos específicos de composição e rotulagem; (vii) indicação de uso; (viii) dosagens recomendadas.

Os levantamentos da listagem total de alimentos registrados contendo a enzima lactase e a relação de fabricantes autorizados foram realizados utilizando a plataforma on-line “Consultas”, disponibilizada pela Anvisa na página eletrônica <https://consultas.anvisa.gov.br/#/alimentos>. A coleta de dados foi realizada entre os dias 02 e 11 de maio de 2020. A análise descritiva acerca do levantamento de produtos alimentícios registrados foi realizada considerando as seguintes estratificações: (i) marcas autorizadas; (ii) número de produtos classificados por categoria; (iii) forma física; e (iv) número de produtos com alegação de propriedade funcional. A quantidade de produtos alimentícios contendo a enzima lactase, bem como as marcas autorizadas para a comercialização foram agrupadas pelo ano de registro na Anvisa, considerando o período entre 1995 e 2020.

A busca de patentes de medicamentos, tendo como princípio ativo nas suas formulações a lactase, foi realizada na base de dados da Organização Mundial da Propriedade Intelectual (OMPI; ou em inglês, *World Intellectual Property Organization*, WIPO). Foram considerados para análise, os registros com aplicação no Brasil solicitados entre 1995 e 2020.

3. Resultados e Discussão

Foram analisados 24 documentos relacionados à temática de regulação sanitária com efeitos sobre a liberação de uso da lactase no Brasil, sendo que, dentre estes encontram-se: Decreto-Lei (DL) (1), Portarias (PRT) (3), Resoluções de Diretoria Colegiada (RDC) (11), consultas públicas (CP) (3), Instrução Normativa (IN) (1) e outras resoluções (RES) (5) (Quadro 1). Do total dos atos, a maioria se encontra vigente na íntegra ou com alterações propostas em outros atos regulatórios.

Quadro 1. Trajetória de atos regulatórios e outros documentos publicados relacionados à utilização de enzimas, incluindo a lactase, para obtenção e/ou composição em alimentos. Brasil, 1969-2020.

Atos/Origem	Data da publicação no D.O.U.	Impacto ou ação observada quanto à autorização do uso e/ou adição de enzimas, incluindo a lactase, além de outras atribuições	Status do ato
DL Nº 986/Forças armadas brasileiras	21/10/1969	O documento traz várias definições sobre alimentos. Dentre estas definições estão "aditivo intencional" e "aditivo incidental". Tais definições de aditivos são a brecha inicial para adição de enzimas no processo de fabricação em alimentos.	Vigente
RES Nº 24/CNNPA	10/09/1976	Primeira regulação acerca dos registros de enzimas como coadjuvantes de tecnologia em alimentos. Reconhece as enzimas como catalisadores e as preparações enzimáticas como substâncias de ação coadjuvante.	Revogada
PRT Nº 540/SVS	28/10/1997	Classifica enzima ou preparação enzimática como aditivo alimentar. Define enzima ou preparação enzimática como substância de origem animal, vegetal ou microbiana que atua favorecendo as reações químicas desejáveis.	Vigente com alterações
PRT Nº 1.003/SVS	14/12/1998	O documento lista e enumera as categorias de alimentos para o emprego de aditivos. Dentre estas categorias estão: alimentos para fins especiais, alimentos enriquecidos ou fortificados, suplementos nutricionais e preparados para adicionais ao leite. Tais alimentos se tornam alvo em potencial para adição de enzimas.	Vigente

PRT Nº 120/SVS	23/02/1999	Estabelece procedimentos básicos para registro de produtos alimentícios, aditivos, coadjuvantes de tecnologia e embalagens. Estabelece um prazo de validade de 5 anos para o registro dos produtos.	Revogada
RES Nº 18/ANVISA	03/05/1999	O documento estabelece as alegações de propriedade funcional e/ou de saúde não podem ser apresentadas no rótulo sem a devida demonstração de tais efeitos com base em evidências científicas. Apesar desta restrição, esta resolução torna possível posteriormente a atribuição de alegação de propriedade funcional para a lactase.	Vigente
RES Nº 19/ANVISA	03/05/1999	Com a publicação desta resolução, o registro de alimentos com alegação de propriedades funcionais e/ou de saúde na rotulagem exige que o fabricante elabore um relatório técnico científico para embasamento das alegações a serem reivindicadas. A publicação deste documento torna-se o roteiro-base a ser seguido pelos fabricantes para aprovação da alegação funcional atribuída à lactase.	Vigente
RDC Nº 23/ANVISA	16/03/2000	Define quais produtos são obrigatórios e quais não necessitam do registro no Ministério da Saúde. Entretanto, o documento não especifica a lactase, porém lista que aditivos e alimentos com alegações funcionais são de registro obrigatório.	Vigente com alterações
RDC Nº 348/ANVISA	03/12/2003	Aprova a utilização da lactase proveniente do microrganismo <i>Kluyveromyces lactis</i> . Define que a quantidade permitida é a quantidade suficiente para obter o efeito desejado no alimento.	Revogada
RDC Nº 278/ANVISA	23/09/2005	Estabelece que enzimas e preparações enzimáticas estão dispensadas da obrigatoriedade de registro.	Revogada
RDC Nº 205/ANVISA	17/11/2006	Estabelece a relação nominal e as respectivas fontes de enzimas e preparações enzimáticas permitidas para a fabricação de alimentos. Estabelece as informações obrigatórias nas rotulagens. Aprova a utilização em alimentos da lactase, (incluindo alimentos para o consumo humano) produzida por 7 diferentes microrganismos. Também é estabelecido que a lactase deve ser produzida através do processo de fermentação pelos microrganismos descritos e, por envolver microrganismos, as enzimas devem ser obtidas por métodos e condições que garantam a fermentação controlada e impeçam a introdução de microrganismos capazes de originar substâncias tóxicas ou indesejáveis.	Revogada
RDC Nº 26/ANVISA	27/05/2009	Inclui a enzima lactase dentre as enzimas permitidas para uso em alimentos destinados ao consumo humano conforme a sua origem, incluindo uma lista de 7 microrganismos como origem desta enzima.	Revogada
RDC Nº 27/ANVISA	09/08/2010	Altera a lista de alimentos isentos e obrigatórios de registro. Mantém as enzimas e preparações enzimáticas como isentas.	Vigente com alterações
CP Nº 36/ANVISA	04/07/2011	A consulta pública apresenta a proposta que inclui a enzima lactase dentre as enzimas permitidas, incluindo uma lista de 7 micro-organismos como origem desta enzima. As contribuições desta consulta pública não foram divulgadas pela Anvisa.	Encerrada
RDC Nº 53/ANVISA	08/10/2014	Inclui a enzima lactase dentre as enzimas permitidas em alimentos, incluindo uma lista de 8 micro-organismos como origem desta enzima	Vigente com alterações
RDC Nº 54/ANVISA	08/10/2014	Aborda somente para enzimas (não define quais) utilizadas como coadjuvante de tecnologia na produção de alimentos para consumo humano. Define que as enzimas de origem microbiana devem ser obtidas por métodos e condições que garantam a fermentação controlada e que impeçam a introdução de microrganismos capazes de originar substâncias tóxicas ou indesejáveis. Define como deve ser o relatório técnico-científico para a avaliação da segurança da enzima.	Vigente
RES Nº 1.908/ANVISA	18/07/2016	Definiu-se a incompatibilidade da enzima lactase como coadjuvante de tecnologia, sendo esta substância classificada pela Anvisa na categoria "enzimas e preparações enzimáticas". Esta resolução proibiu a fabricação, distribuição e comercialização de lotes de produtos com a enzima lactase.	Vigente
RES Nº 2.535/ANVISA	19/09/2016	O fabricante alega que a enzima lactase contida no produto é inativada após o aquecimento acima de 60° C. Entretanto, esta informação se mostra conflitante com a finalidade do produto, uma vez que se trata de um comprimido mastigável a ser consumido por pessoas intolerantes à lactose. Desta forma, a Anvisa revogou parcialmente a RES – N. 1908, culminando na liberação, distribuição e comercialização dos lotes de produção com a enzima lactase.	Vigente
CP Nº 457/ANVISA	28/12/2017	Dentre as contribuições realizadas na consulta, foi argumentado a inclusão de limites de lactase para todos os grupos populacionais, incluindo lactantes e crianças de primeira infância. Entretanto, esta proposta não foi aceita para inclusão na Instrução Normativa Nº 28/2018/ANVISA.	Encerrada

RDC Nº 239/ANVISA	27/07/2018	Autoriza o uso de enzimas ou preparação enzimáticas autorizadas pela RDC Nº 53/2014/ANVISA - Limite máximo (g/100) = quantum satis.	Vigente com alterações
RDC Nº 240/ANVISA	27/07/2018	Altera o anexo I da RDC 27/2010/ANVISA sobre os alimentos e embalagens dispensados da obrigatoriedade e obrigatórios de registro. Mantém enzimas como dispensadas da obrigatoriedade. Entretanto, define o registro obrigatório para suplementos alimentares contendo enzimas.	Vigente com alterações
IN Nº 28/ANVISA	27/07/2018	Resolução complementar à RDC 243/2018/ANVISA (requisitos sanitários dos aditivos alimentares). Define que a lactase proveniente do microrganismo <i>Aspergillus oryzae</i> , pode ser utilizada como suplemento alimentar, exceto aqueles fabricados para crianças menores de 3 anos. O produto deve fornecer no mínimo 4.500 U.FCC de lactase. Não há limite máximo estabelecido.	Vigente
RDC Nº 243/ANVISA	27/07/2018	Esta resolução estabelece os requisitos para composição qualidade, segurança e rotulagem para atualização das listas de enzimas. Ademais, o documento inclui e define enzimas como constituintes de suplementos alimentares. Estabelece que os produtos podem ser designados como "Suplemento Alimentar" acrescido da sua forma farmacêutica, podendo ser complementada com nomes atrelados às enzimas (individual, categoria ou fonte).	Vigente
CP Nº 786/ANVISA	11/03/2020	A proposta de Instrução Normativa para análise na consulta pública acrescenta 4 novos micro-organismos como fonte da enzima lactase. Entretanto, a realização da consulta pública não trouxe novas contribuições acerca desta proposta.	Revogada

Legenda: PRT: portarias; RDC: resoluções de diretoria colegiada; CP: consultas públicas; IN: instrução normativa; RES: outras resoluções; CNNPA: comissão nacional de normas e padrões para alimentos; SVS: secretaria de vigilância em saúde; ANVISA: agência nacional de vigilância sanitária; U.FCC: unidade de atividade enzimática determinada segundo o food chemical codex.

Fonte: Autores (2021).

O panorama histórico das resoluções normativas e aspectos legislativos acerca da produção, utilização das enzimas e composição de alimentos, tem como marco o Decreto-Lei nº 986 de 1969, o qual trazia os termos “aditivos intencionais” e “aditivos incidentais”, que permitiam uso de enzimas na cadeia industrial de alimentos (Decreto-Lei n. 986, 1969).

A trajetória regulatória brasileira sobre uso e definição das enzimas passou por diversas atualizações. Inicialmente, este insumo foi registrado como coadjuvante de tecnologia alimentar, a partir da Resolução da Comissão Nacional de Normas e Padrões para Alimentos (CNNPA) nº 24 de 1976 (Resolução n. 24, 1976). Assim, esta resolução deu respaldo para o primeiro registro da enzima lactase como coadjuvante de tecnologia no Brasil em 1995. Posteriormente, a Portaria SVS nº 540/1997 permitiu a classificação de enzimas ou preparações enzimáticas como aditivos alimentares, sendo potencializada a utilização de tais produtos em alimentos para fins especiais, alimentos enriquecidos ou fortificados, suplementos nutricionais e preparados adicionais ao leite conforme autorizado pela Portaria SVS nº 1.003/1998 (Portaria n. 540, 1997; Portaria n. 1.003, 1998). A Resolução ANVISA nº18/1999 ao invés de definir determinado alimento como sendo funcional, aprovou o uso de alegações funcionais ou de saúde para tais produtos, por meio de avaliação científica da eficácia caso-a-caso, sendo responsabilidade da empresa solicitante da alegação a comprovação de tais funcionalidades (Bianco, 2008; Resolução n. 18, 1999).

A Portaria SVS nº 120/1999 aprovou um novo regulamento técnico referente ao manual de procedimentos e análise técnica para registro de alimentos, aditivos, coadjuvantes de tecnologia e embalagens (Portaria n. 120, 1999). Esta portaria foi revogada pela RDC ANVISA nº 23/2000, que apesar de não regulamentar procedimentos específicos para a lactase, determinou que aditivos e alimentos com alegações funcionais são de registro obrigatório (Resolução n. 23, 2000).

A Resolução ANVISA nº 205/06 aprovou o “Regulamento Técnico sobre Enzimas e Preparações Enzimáticas para Uso na Produção de Alimentos Destinados ao Consumo Humano”, dentre elas a lactase, sendo revogada pela RDC ANVISA nº 54/2014 (Resolução n. 205, 2006; Resolução n. 54, 2014). O ato normativo de 2014, vigente atualmente, dispõe de regulamentação técnica que se aplica somente às enzimas e preparações enzimáticas utilizadas como coadjuvantes de tecnologia na produção de alimentos em geral destinados ao consumo humano; não se destinando àquelas para fins terapêuticos, medicamentosos ou para uso como ingredientes em suplementos e outros alimentos. A RDC ANVISA nº 205/2006, aprovou o

regulamento técnico para uso de enzimas na produção de alimentos destinados ao consumo humano e revogou a Resolução CNNPA nº 24/1976 (Resolução n. 24, 1976; Resolução n. 205, 2006).

A RDC ANVISA nº 26/2009 incluiu a lactase dentre as enzimas permitidas para uso em alimentos destinados ao consumo humano conforme a sua origem, podendo ser obtida por 7 espécies de fungos (Resolução n. 26, 2009). Esta resolução foi revogada pela RDC ANVISA nº 53/2014 que incluiu listagem de 8 microrganismos como origem para esta enzima (Resolução n. 53, 2014).

Adicionalmente, a RDC ANVISA nº 54/2014 definiu que as enzimas utilizadas como coadjuvante de tecnologia na produção de alimentos para consumo humano de origem microbiana, sem especificar quais, deveriam ser obtidas por métodos e condições que garantem a fermentação controlada, além de impedir que ocorra possível introdução de microrganismos capazes de sintetizar substâncias tóxicas ou indesejáveis (Resolução n. 54, 2014).

Dois eventos podem ter sido decisivos para o redirecionamento da enzima lactase no mercado brasileiro. A publicação da Resolução ANVISA nº 1.908, de 15 de julho de 2016 definiu como incompatível, o enquadramento da enzima lactase com a definição de coadjuvante de tecnologia, conforme estabelecido pela Portaria SVS nº 540/1997, de modo a impedir a fabricação, distribuição e comercialização de lotes de um produto contendo a enzima em questão (Portaria n. 540, 1997; Resolução n. 1.908, 2016). Entretanto, a Resolução ANVISA nº 2.535, de 16 de setembro de 2016 permitiu a fabricação, distribuição e comercialização dos lotes anteriormente barrados, acatando a justificativa do fabricante de que a enzima lactase contida no produto se enquadrava como coadjuvante de tecnologia, sendo a mesma inativada após procedimento de aquecimento acima de 60°C (Resolução n. 2.535, 2016). Todavia, esta prerrogativa utilizada é questionável por ser conflitante com a finalidade do produto a ser comercializado, pois a enzima deve estar ativa para quebrar a lactose, conforme indicações do fabricante (Lacday, 2016).

De acordo com os atos vigentes emitidos pela Anvisa, a enzima lactase possui uma listagem de definições que incluem: classificação; alegação de propriedade funcional; origens microbianas reconhecidas para obtenção; requisitos específicos de composição e rotulagem; indicação de uso; grupo populacional indicado para utilização da enzima de acordo com a faixa etária; dosagem recomendada (Quadro 2).

Quadro 2. Definições gerais atribuídas à enzima lactase para uso e adição em alimentos, segundo atos normativos em vigência publicados pela Anvisa.

Item	Descrição
Classificação	Constituinte autorizado para uso em suplementos alimentares
Possui alegação de propriedade funcional	Sim
Alegação autorizada	A lactase auxilia na digestão da lactose
Origens microbianas reconhecidas para obtenção da enzima	<i>Aspergillus niger</i> <i>Aspergillus oryzae</i> <i>Candida pseudotropicalis</i> <i>Kluyveromyces fragilis</i> <i>Kluyveromyces lactis</i> <i>Kluyveromyces marxianus</i> <i>Saccharomyces sp</i>
Origem microbiana autorizada para obtenção da enzima	<i>Aspergillus oryzae</i>
Requisitos específicos de composição e rotulagem	A alegação é restrita aos suplementos alimentares cuja quantidade de lactase atenda aos valores mínimos estabelecidos
Indicação de uso	Ausente
Grupos populacionais indicados para utilização	≥ 19 anos
Dosagens recomendadas	FTU recomendada = 190 U.FCC recomendada = 4.500

Legenda: FTU: unidade de fitase determinada segundo o JECFA (quantidade de enzima que libera 1 micromol de fosfato inorgânico por minuto a partir de uma solução de 0,0051 mol/L de fitato de sódio a 37°C e pH 5,5); U.FCC: unidade de atividade enzimática determinada segundo o food chemical codex.

Fonte: Autores (2021).

A RDC ANVISA nº 243/2018 estabeleceu os requisitos sanitários para suplementos alimentares, incluindo uma listagem de nutrientes, substâncias bioativas, probióticos e enzimas (Resolução n. 243, 2018). Esta legislação surgiu como uma proposta regulatória com menos entraves para os fabricantes visando a oferta de suplementos alimentares no Brasil com garantia de qualidade para o consumidor (Molin et al., 2019). De acordo com a Instrução Normativa ANVISA nº 28/2018 os produtos contendo lactase são classificados como suplementos alimentares, tendo origem do fungo *Aspergillus oryzae* e devem fornecer no mínimo 4.500 U.FCC (Instrução Normativa n. 28, 2018). É autorizada a utilização da alegação “A lactase auxilia a digestão da lactose”, desde que forneçam a quantidade mínima de enzima e deve conter a advertência “este produto não deve ser consumido por gestantes, lactantes e crianças” (Instrução Normativa n. 28, 2018) e o produto não necessita de registro sanitário, a não ser se a lactase estiver na formulação de outro produto (Resolução n. 27, 2010; Resolução n. 240, 2018).

No período de 1995 a 2020, a Anvisa autorizou o registro de 29 fabricantes, 42 produtos e 512 marcas atreladas à enzima lactase e registrou um produto sob patente. Os produtos foram registrados em 6 categorias distintas, sendo a maior parte classificado como: alimentos com alegações de propriedade funcional e ou de saúde (25); suplementos alimentares contendo probióticos e ou enzimas (10). Apesar destas especificações, somente 14 produtos foram registrados com alegação de propriedade funcional (Tabela 1).

Tabela 1. Quantidades de fabricantes autorizados, marcas autorizadas e produtos registrados contendo a enzima lactase. Brasil, 1995-2020.

Informação	Quantidade
Número de fabricantes autorizados	29
Número de produtos registrados	42
Número de marcas autorizadas	513
<i>Categorias</i>	
Alimentos com alegações de propriedade funcional e ou de saúde	25
Alimentos para dietas com ingestão controlada de açúcar	1
Coadjuvantes de tecnologia	4
Novos ingredientes	1
Substâncias bioativas e probióticos isolados com alegações de propriedade funcional	1
Suplementos alimentares contendo probióticos e/ou enzimas	10
<i>Forma física registrada</i>	
Cápsula	1
Comprimido	2
Comprimido mastigável	3
Sachê	1
Não possui forma física	4
Não informado	31
Produtos com alegação de propriedade funcional	14
Número de medicamentos com patente contendo a enzima lactase como princípio ativo	1

Fonte: Autores (2021).

Neste mesmo período, observa-se que o número de produtos alimentícios registrados e marcas de alimentos autorizadas pela Anvisa tiveram um aumento considerável. Em 1995, apenas uma marca ofertava ao mercado um único produto, ao passo que no ano de 2017, foram registrados 12 produtos e autorizadas 295 marcas (Tabela 2). No que se refere à evolução quantitativa anual de produtos alimentícios e marcas autorizadas, verifica-se uma elevação importante de registros a partir de 2016. Entre 2017 e 2019 foram observadas flutuações notórias dos registros de produtos contendo lactase, bem como aumento do número de marcas autorizadas.

Tabela 2. Quantidades anuais de produtos alimentícios registrados contendo a enzima lactase e marcas autorizadas pela Anvisa. Brasil, 1995-2020.

Ano	Número de produtos registrados	Número de marcas autorizadas
1995	1	1
2001	2	2
2002	1	1
2016	5	22
2017	12	295
2018	7	91
2019	12	88
2020	2	13

Fonte: Autores (2021).

A distribuição comercial de preparações enzimáticas contendo lactase teve início em 1974, nos Estados Unidos da América (EUA), sendo este produto obtido a partir da levedura não toxigênica *Kluyveromyces lactis* (Coenen et al., 2000). Este momento também culminou no início de estudos, pesquisas, reuniões e definição de status regulatório, junto ao *US Food & Drug Administration* (FDA), para um sistema de revisão e aprovação de ingredientes para adição em alimentos, sendo denominados *Generally Recognized As Safe* (GRAS) (Burdock & Carabin, 2004; Coenen et al., 2000).

O FDA atribuiu classificações de GRAS para preparações enzimáticas de lactase obtidas das leveduras *Kluyveromyces lactis* e *Candida pseudotropicalis*, na forma de ingredientes utilizados como enzimas para converter lactose em glicose e galactose. Ademais, descreve-se que estes ingredientes possam ser utilizados para produção de leite com menor teor de lactose em comparação com leite normal (Electronic Code of Federal Regulations [e-CFR], 2020). Entretanto, não foram definidas quaisquer alegações de propriedade funcional para tais ingredientes pelo FDA.

Em 2009, a *European Food Safety Authority* (EFSA) emitiu um parecer científico sobre a comprovação de alegações de saúde atribuídas à lactase, concluindo que esta enzima contribui para a digestão da lactose. Além disso, este parecer estabelece que a lactase é destinada à indivíduos com má digestão da lactose e com sintomas clínicos associados, sendo definida a dose de 4500 U.FCC para cada quantia de lactose contida na refeição, devendo haver ajustes às necessidades individuais (Bresson et al., 2009). Todavia, a EFSA não emite liberação de registros e controle sanitário de alimentos, sendo uma entidade autônoma para aconselhamento científico e comunicação de riscos associados à cadeia de produção industrial de alimentos.

No Canadá, a lactase aparece na lista de enzimas alimentares permitidas tendo como fonte permitida a bactéria *Bacillus subtilis* CB108, para obtenção de preparações enzimáticas redutoras de lactose para utilização no processamento de leite, soro de leite e iogurte (Health Canada, 2020). A comercialização para aditivos alimentares utilizados como enzimas alimentares é autorizado pelo *Food and Drugs Act* (Health Canada, 2012), o qual define “enzima alimentar” como sendo uma enzima utilizada como aditivo alimentar capaz de catalisar uma reação química (Health Canada, 2012). Todavia, o departamento federal *Health Canada* não reconhece alegações de saúde para esta enzima (Health Canada, 2017). As alegações de saúde descritas na rotulagem e publicidade de alimentos no Canadá são autorizadas após a comprovação baseada em evidências científicas submetidas sob a forma de pedidos aprovados que reúnem a documentação que comprove a relação entre um alimento ou componente desse alimento a algum efeito sobre a saúde (Health Canada, 2017).

Em consulta às patentes registradas na Organização Mundial da Propriedade Intelectual foi encontrada uma reivindicação de registro nacional para “Composição farmacêutica de administração oral caracterizada por ser uma pastilha orodispersível compreendendo a enzima lactase em combinação com excipientes farmacêuticamente aceitáveis” (Donaduzzi et al., 2018). Apesar desta requisição de patente ter sido efetuada para uma composição farmacêutica, a empresa solicitante realizou

perante a Anvisa o registro do produto “lactase em comprimido” como alimento na categoria “alimento com fins de propriedade funcional e ou de saúde”. De acordo com o *Joint Expert Committee of Food Additives* nenhum composto alimentar está isento de riscos, caso possua a incorporação de enzimas provenientes de microrganismos na sua composição, especialmente pelo risco de contaminação por micotoxinas (Donaduzzi et al., 2018). No entanto, há informações bem estabelecidas sobre a segurança do uso de enzimas, desde que as boas práticas de fabricação sejam observadas, pois tais compostos apresentam um bom padrão de segurança para o consumo humano.

Embora a lactase não esteja presente na lista de insumos da 6ª edição da Farmacopeia Brasileira (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2019), esta enzima está descrita na *U.S. Pharmacopeia* (The National Formulary, 2011). Ademais, há um debate internacional sobre a definição e indicação de uso para compostos bioativos, nutracêuticos e alimentos funcionais, sendo necessário estabelecer dosagens máximas, níveis de toxicidade e avaliações de segurança para uso adequado destes compostos (Vettorazzi et al., 2020). Na Europa, foram estabelecidos marcos regulatórios para estas substâncias, incorporando o princípio da precaução na tomada de decisões quanto às incertezas na formulação de alimentos contendo tais compostos, de modo avaliar potenciais riscos à saúde humana (Vettorazzi et al., 2020). No Brasil, não há ainda uma definição oficial sobre o que são alimentos funcionais, alimentos com compostos bioativos ou nutracêuticos. A legislação brasileira ainda precisa avançar em relação a essas definições, bem como estabelecer os limites técnicos para sua produção, comercialização e utilização destas substâncias. Desta forma, observa-se que existem lacunas nas avaliações de toxicidade e padrão de efeitos adversos sobre o uso racional destes compostos, quando tais substâncias são aprovadas na forma de produtos alimentícios.

4. Conclusão

As análises documentais permitiram identificar a sequência de atos normativos que possibilitaram a inclusão da lactase como componentes de produtos alimentícios no Brasil. Nesta tramitação, observou-se mudanças importantes na finalidade de uso desta enzima, inicialmente incorporada como coadjuvante de tecnologia alimentar e posteriormente, aprovada como constituinte de suplementos alimentares com alegação de propriedade funcional.

Esta análise exploratória contribuiu para fortalecer discussões acerca da necessidade do aprimoramento da regulação sanitária na produção, comercialização e uso da lactase em alimentos, a partir do reconhecimento de pontos de fragilidade na legislação que isentam esta enzima de quaisquer avaliações de segurança, toxicidade e dosagens máximas.

A crescente liberação de registros de fabricantes e marcas de produtos contendo lactase pela Anvisa evidencia a movimentação da indústria para fomentar a comercialização de suplementos alimentares contendo esta enzima, com mudanças importantes na finalidade de uso inicialmente previstas para este constituinte, pautadas atualmente na alegação de propriedade funcional. Os achados deste estudo ainda evidenciam o redirecionamento da lactase do mercado farmacêutico para o mercado alimentício, sugerindo conflitos de interesses e facilidades para comercialização de suplementos alimentares contendo esta enzima, sem a devida precaução e orientação para a segurança do consumidor.

Por fim, ressalta-se o ineditismo da pesquisa, haja vista o número escasso de literaturas atuais com abordagem técnico-normativa desenvolvidas sob a ótica de especialistas da área de alimentos, nutrição e saúde. Além disso, a escassez de compilados científicos que resgatam a trajetória da regulação sanitária mostra a necessidade da realização de novos estudos para investigar possíveis lacunas na legislação que colocam em risco a efetividade da vigilância e controle sanitário de alimentos no Brasil.

Referências

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (2019). *Farmacopeia Brasileira*. Anvisa. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira/arquivos/7985json-file-1>

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). (2020). Biblioteca de Alimentos. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/regulamentacao/legislacao/bibliotecas-tem-aticas/arquivos/biblioteca-de-alimentos>

- Bardin, L. (1977). Análise de conteúdo (Vol. 70). Edições 70. https://www.academia.edu/download/61102466/BARDIN_L_1977_Analise_de_conteudo_Lisboa_edicoes_70_225.20191102-5693-11evk0e.pdf
- Bianco, A. L. (2008). A construção das alegações de saúde para alimentos funcionais. Embrapa Informação Tecnológica. <https://www.alice.cnptia.embrapa.br/bitstream/doc/124628/1/sgetexto28.pdf>
- Bowen, G. A. (2009). Document Analysis as a Qualitative Research Method. *Qualitative Research Journal*, 9(2), 27–40. <https://doi.org/10.3316/QRJ0902027>
- Bresson, J. L., Flynn, A., Heinonen, M., Hulshof, K., Korhonen, H., Lagiou, P., Løvik, M., Marchelli, R., Martin, A., Moseley, B., Palou, A., Przyrembel, H., Salminen, S., Strain, S. J. J., Strobel, S., Tetens, I., Berg, H. V. D., Loveren, H. V., & Verhagen, H. (2009). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to lactase enzyme and breaking down lactose (ID 1697, 1818) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006: Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. *EFSA Journal*, 7(10), 1236. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2009.1236>
- Burdock, G. A., & Carabin, I. G. (2004). Generally recognized as safe (GRAS): History and description. *Toxicology Letters*, 150(1), 3–18. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2003.07.004>
- Coenen, T. M. M., Bertens, A. M. C., Hoog, S. C. M., & Verspeek-Rip, C. M. (2000). Safety evaluation of a lactase enzyme preparation derived from *Kluyveromyces lactis*. *Food and Chemical Toxicology*, 38(8), 671–677. [https://doi.org/10.1016/S0278-6915\(00\)00053-3](https://doi.org/10.1016/S0278-6915(00)00053-3)
- Decreto-Lei nº 986, de 21 de outubro de 1969. (1969). Institui normas básicas sobre alimentos. http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto-lei/del0986.htm
- Donaduzzi, L., Donaduzzi, C. M., Júnior, L. B., Galan, V., Wagner, N. N., & Kovalzuk, É. R. (2018). Composição Farmacêutica de Administração Oral Compeendendo Lactase e Processo para sua Produção (Organização Mundial da Propriedade Intelectual Patent No WO 2018/064736).
- Electronic Code of Federal Regulations (e-CFR). (2020). Food and Drugs. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=184>
- Fassio, F., Facioni, M. S., & Guagnini, F. (2018). Lactose Maldigestion, Malabsorption, and Intolerance: A Comprehensive Review with a Focus on Current Management and Future Perspectives. *Nutrients*, 10(11), 1599. <https://doi.org/10.3390/nu10111599>
- Godoy, A. S. (1995). Introdução à pesquisa qualitativa e suas possibilidades. *Revista de Administração de Empresas*, 35(2), 57–63. <https://doi.org/10.1590/S0034-75901995000200008>
- Gropper, S. S., Smith, J. L., & Groff, J. L. (2009). The Digestive System: Mechanism for Nourishing the Body. In S. S. Gropper, J. L. Smith, & J. L. Groff (Eds.), *Advanced Nutrition and Human Metabolism* (5th ed.). Cengage Learning.
- Health Canada. (2012). Marketing Authorization for Food Additives That May Be Used as Food Enzymes (SOR (Statutory Orders and Regulations)/2012-206. <https://laws-lois.justice.gc.ca/eng/regulations/SOR-2012-206/index.html>
- Health Canada. (2017). Health Claim Assessments. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/food-nutrition/food-labelling/health-claims/assessments.html>
- Health Canada. (2020). List of Permitted Food Enzymes (Lists of Permitted Food Additives). <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/food-nutrition/food-safety/food-additives/lists-permitted/5-enzymes.html>
- Instrução Normativa nº 28, de 26 de julho de 2018. Estabelece as listas de constituintes, de limites de uso, de alegações e de rotulagem complementar dos suplementos alimentares. https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/34380639/do1-2018-07-27-instrucao-normativa-in-28-de-26-de-julho-de-2018-34380550
- Kripka, R. M. L., Scheller, M., & Bonotto, D. L. (2015a). Pesquisa Documental: Considerações sobre conceitos e características na Pesquisa Qualitativa. *CIAIQ2015*, 2. <https://proceedings.ciaiq.org/index.php/ciaiq2015/article/view/252>
- Kripka, R. M. L., Scheller, M., & Bonotto, D. L. (2015b). Pesquisa documental na pesquisa qualitativa: Conceitos e caracterização. *Revista de Investigaciones UNAD*, 14(2), 55. <https://doi.org/10.22490/25391887.1455>
- Lacday: comprimidos. (2016). Responsável técnico Silvana Masiero. Hortolândia/SP: Novamed Fabricação de Produtos Farmacêuticos LTDA. 1 bula de remédio. 2 p. <https://www.lacday.com.br/docs/LACDAY-BULA.pdf>
- Misselwitz, B., Pohl, D., Frühauf, H., Fried, M., Vavricka, S. R., & Fox, M. (2013). Lactose malabsorption and intolerance: Pathogenesis, diagnosis and treatment. *United European Gastroenterology Journal*, 1(3), 151–159. <https://doi.org/10.1177/2050640613484463>
- Molin, T. R. D., Leal, G. C., Muratt, D. T., Marcon, G. Z., Carvalho, L. M., & Viana, C. (2019). Regulatory framework for dietary supplements and the public health challenge. *Revista de Saúde Pública*, 53, 90–90. <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2019053001263>
- Pelley, J. W. (2012). Nutrition. In J. W. Pelley (Ed.), *Elsevier's Integrated Review Biochemistry* (2nd ed., pp. 171–179). Elsevier Saunders.
- Portaria nº 1.003, de 11 de dezembro de 1998. (1998). Lista e enumera categorias de alimentos para efeito de avaliação do emprego de aditivos. <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/inspecao/produtos-vegetal/legislacao-1/biblioteca-de-normas-vinhos-e-bebidas/portaria-no-1-003-de-11-de-dezembro-de-1998.pdf/@/download/file/portaria-no-1-003-de-11-de-dezembro-de-1998.pdf>
- Portaria nº 120, de 18 de fevereiro de 1999. (1999). Aprova o Regulamento Técnico referente ao Manual de Procedimentos e Análise Técnica para Registro de Alimentos, Aditivos, Coadjuvantes de Tecnologia e Embalagens.
- Portaria nº 540, de 27 de outubro de 1997. (1997). Aprova o Regulamento Técnico: Aditivos Alimentares - definições, classificação e emprego. https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/1/1997/prt0540_27_10_1997.html

Queiroz, A. E. M., Oliveira, A. D., Oliveira, C. L. C. R., Araújo, S. L., Najara, B., Moura, S. J., & Rocha, V. M. (2019). Why is there a High Prevalence of Lactose Intolerance in Brazil? - A Mini Review. *Current Research in Diabetes & Obesity Journal*, 11(5), 98–101.

Resolução nº 1.908, de 15 de julho de 2016. (2016). Proíbe a fabricação, distribuição e comercialização de todos os lotes da enzima digestiva lactase, marca LACDAY, fabricada por EMS S/A. (CNPJ: 57.507.378/0001-01). https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/23183320/do1-2016-07-18-resolucao-re-n-1-908-de-15-de-julho-de-2016-23183206

Resolução nº 18, de 30 de abril de 1999. (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. <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/inspecao/produtos-vegetal/legislacao-1/biblioteca-de-normas-vinhos-e-bebidas/resolucao-no-18-de-30-de-abril-de-1999.pdf/@download/file/resolucao-no-18-de-30-de-abril-de-1999.pdf>

Resolução nº 19, de 30 de abril de 1999. (1999). Aprova o Regulamento Técnico de procedimentos para registro de alimento com alegação de propriedades funcionais e ou de saúde em sua rotulagem. <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/inspecao/produtos-vegetal/legislacao-1/biblioteca-de-normas-vinhos-e-bebidas/resolucao-no-19-de-30-de-abril-de-1999.pdf/view>

Resolução nº 2.535, de 16 de setembro de 2016. (2016). Revoga parcialmente o art. 1º da RESOLUÇÃO-RENº 1.908, de 15 de julho de 2016, publicada no D.O.U nº 136, Seção I, pág. 55, de 18 de julho de 2016, liberando-se a fabricação, distribuição e comercialização dos lotes adequados do produto enzimático digestivo Lactase, marca LACDAY, fabricado por EMS S/A (CNPJ:57.507.378/0001-01). https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/24193027/

Resolução nº 205, de 14 de novembro de 2006. (2006). Regulamento Técnico sobre Enzimas e Preparações Enzimáticas para Uso na Produção de Alimentos Destinados ao Consumo Humano. https://bvms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2006/rdc0205_14_11_2006.html

Resolução nº 23, de 15 de março de 2000. (2000). Dispõe sobre O Manual de Procedimentos Básicos para Registro e Dispensa da Obrigatoriedade de Registro de Produtos Pertinentes à Área de Alimentos. <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/inspecao/produtos-vegetal/legislacao-1/biblioteca-de-normas-vinhos-e-bebidas/resolucao-no-23-de-15-de-marco-de-2000.pdf/@download/file/resolucao-no-23-de-15-de-marco-de-2000.pdf>

Resolução nº 24, de 1976. (1976). Resolve declarar obrigatório o registro das enzimas e/ou preparações enzimáticas coadjuvantes da Tecnologia de fabricação e dispõe sobre o seu emprego nos alimentos e bebidas, com fundamento no art. 5º, III, do Decreto-Lei nº 986, de 21 de outubro de 1969. https://sogi8.sogi.com.br/Manager/texto/arquivo/exibir/arquivo?eyJ0eXAiOiJKV1QiLCJhbGciOiJIUzI1NiJ9AUFjAvOTA3NS9TR19SZXF1aXNpdG9fTG9nYWxfVG94dG8vMC8wL0R0PQ1VNRU5UTyAxLnBkZi8wLzAiAFFUf11HI8IusTx_1G3o2_ABvmTDglXDGKugwqYUonbLY

Resolução nº 240, de 26 de julho de 2018. (2018). Altera a Resolução – RDC nº 27, de 6 de agosto de 2010, que dispõe sobre as categorias de alimentos e embalagens isentos e com obrigatoriedade de registro sanitário. https://bvms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2018/rdc0240_26_07_2018.pdf

Resolução nº 243, de 26 de julho de 2018. (2018). Dispõe sobre os requisitos sanitários dos suplementos alimentares. https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/34379969/do1-2018-07-27-resolucao-da-diretoria-colegiada-rdc-n-243-de-26-de-julho-de-2018-34379917

Resolução nº 26, de 26 de maio de 2009. (2009). Aprova a lista de enzimas permitidas para uso em alimentos destinados ao consumo humano conforme a sua origem. https://bvms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2009/res0026_26_05_2009.html

Resolução nº 27, de 6 de agosto de 2010. (2010). Dispõe sobre as categorias de alimentos e embalagens isentos e com obrigatoriedade de registro sanitário. https://bvms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0027_06_08_2010.html

Resolução nº 53, de 7 de outubro de 2014. (2014). Dispõe sobre a lista de enzimas, aditivos alimentares e veículos autorizados em preparações enzimáticas para uso na produção de alimentos em geral. <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/inspecao/produtos-vegetal/legislacao-1/biblioteca-de-normas-vinhos-e-bebidas/resolucao-rdc-no-53-de-7-de-outubro-de-2014.pdf/@download/file/resolucao-rdc-no-53-de-7-de-outubro-de-2014.pdf>

Resolução nº 54, de 7 de outubro de 2014. (2014). Dispõe sobre o Regulamento Técnico sobre enzimas e preparações enzimáticas para uso na produção de alimentos em geral. http://bvms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0054_07_10_2014.pdf

Silva, V. S., & Orlandelli, R. C. (2019). Desenvolvimento de alimentos funcionais nos últimos anos: Uma revisão. *REVISTA UNINGÁ*, 56(2), 182–194.

Storhaug, C. L., Fosse, S. K., & Fadnes, L. T. (2017). Country, regional, and global estimates for lactose malabsorption in adults: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 2(10), 738–746. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(17\)30154-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(17)30154-1)

Szilagyi, A., & Ishayek, N. (2018). Lactose Intolerance, Dairy Avoidance, and Treatment Options. *Nutrients*, 10(12), 1994. <https://doi.org/10.3390/nu10121994>

The National Formulary. (2011). *The United States Pharmacopeia* (30th ed). Rockville : United States Pharmacopeial Convention.

Vettorazzi, A., Cerain, A. L., Sanz-Serrano, J., Gil, A. G., & Azqueta, A. (2020). European Regulatory Framework and Safety Assessment of Food-Related Bioactive Compounds. *Nutrients*, 12(3), 613. <https://doi.org/10.3390/nu12030613>