

Guia para determinação de prazos de validade de alimentos

Guia nº 16/2018 – versão 2



Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa

2024

Guia para determinação de prazos de validade de alimentos

VIGENTE A PARTIR DE 03/07/2024

Início do período de contribuições: 04/07/2024

Fim do período de contribuições: 30/12/2024

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

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

As recomendações contidas neste Guia produzem efeitos a partir da data de sua publicação no Portal da Anvisa ficam sujeitas ao recebimento de sugestões da sociedade por meio de formulário eletrônico, disponível em <http://pesquisa.anvisa.gov.br/index.php/116479?lang=pt-BR>

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

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

²A fim de garantir maior transparência ao processo de elaboração dos instrumentos regulatórios editados pela Anvisa, esclarecemos que os nomes dos responsáveis pelas contribuições (pessoas físicas e jurídicas) são considerados informações públicas e serão disponibilizados de forma irrestrita nos relatórios e outros documentos gerados a partir dos resultados deste Guia. Já o e-mail e o CPF dos participantes, considerados informações sigilosas, terão seu acesso restrito aos agentes públicos legalmente autorizados e às pessoas a que se referem tais informações, conforme preconiza o artigo 31, §1º, inciso

Copyright©2024. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. A reprodução parcial ou total deste documento por qualquer meio é totalmente livre, desde que citada adequadamente a fonte. A reprodução para qualquer finalidade comercial está proibida.

Sumário

1.	ESCOPO	5
2.	INTRODUÇÃO	5
3.	BASE LEGAL	6
4.	FATORES QUE AFETAM O PRAZO DE VALIDADE DE ALIMENTOS	7
4.1	Fatores intrínsecos.....	8
4.2	Fatores Extrínsecos	9
5.	ALTERAÇÕES QUE PODEM OCORRER NOS ALIMENTOS.....	10
5.1	Mudanças físico-químicas e nutricionais dos alimentos.....	11
5.2	Mudanças sensoriais dos alimentos	11
5.3	Mudanças microbiológicas dos alimentos	11
5.4	Efeitos do processamento nos micro-organismos.....	12
5.5	Efeitos do armazenamento nos alimentos.....	12
5.5.1	Armazenamento sob condições especiais de conservação	12
5.5.2	Perdas de nutrientes ou outros componentes durante o armazenamento.....	13
6.	MÉTODOS PARA DETERMINAR O PRAZO DE VALIDADE DE UM ALIMENTO.....	13
6.1	Métodos diretos.....	14
6.1.1	Estudo de estabilidade de longa duração.....	14
6.1.2	Estudo de desafio	15
6.1.3	Estudo de acompanhamento	18
6.1.4	Estudo de uso	18
6.1.5	Estudo de transporte.....	19
6.2	Métodos indiretos.....	19
6.2.1	Estudo de estabilidade acelerado.....	19
6.2.2	Modelos preditivos	21
6.2.3	Estudo de estresse	21
6.3	Modelos de estudos reduzidos	22
6.3.1	Agrupamento.....	22
6.3.2	Matrização.....	23
7.	RACIONAL TÉCNICO-CIENTÍFICO PARA DETERMINAÇÃO DO PRAZO DE VALIDADE DE ALIMENTOS.....	25
7.1	Configuração dos estudos	25
7.2	Estabilidade por desenho.....	27
7.3	Árvores de decisão para determinação do prazo de validade.....	27
8.	PROTOCOLOS PARA DETERMINAÇÃO DO PRAZO DE VALIDADE	30
8.1	Determinação do prazo de validade baseado na deterioração	30
8.2	Determinação do prazo de validade baseado em razões de segurança	31
8.3	Determinação do prazo de validade baseado em razões nutricionais	31
8.4	Preocupações	32
8.5.	Recomendações gerais	35
9.	ANÁLISE DOS DADOS E CONCLUSÃO DO ESTUDO	37

10. EXTRAPOLAÇÃO DOS DADOS	38
10.1. Similaridade	39
11. ANEXOS	40
ANEXO I - Comparação da estabilidade de vitaminas	40
ANEXO II - Interações químicas das vitaminas que podem afetar a estabilidade	41
ANEXO III – Impacto do processamento na segurança alimentar e no prazo de validade do alimento.....	43
12. GLOSSÁRIO	46
13. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	48

1. ESCOPO

Este guia traz orientações sobre os aspectos que devem ser considerados para a determinação de prazos de validade de alimentos. Trata-se de um documento baseado em referências internacionais, nomeadamente as publicações das autoridades reguladoras da Austrália e da Nova Zelândia e da *International Alliance of Dietary/Food Supplements Associations (IADSA)*. Tecnologias de conservação aplicadas à segurança dos alimentos da OPAS e no *Guidance on date marking and related food information: part 1 (date marking)* da *European Food Safety Authority (EFSA)*.

As informações descritas neste documento refletem o entendimento da Anvisa e têm o propósito de servirem de referência à aplicação dos requisitos previstos em legislação, no âmbito da competência da vigilância sanitária. São recomendações e exemplos que buscam auxiliar a determinação do prazo de validade dos alimentos.

Nesta 2ª versão, o documento foi revisado com o objetivo de atualizar os termos mais utilizados, melhorar a abordagem de procedimentos, métodos e protocolos e incluir o resultado da análise das contribuições recebidas durante o período de consulta pública.

Assim, o documento foi reestruturado em duas partes: a primeira, discorre de forma não exaustiva, sobre conceitos e definições básicas e teóricas das diferentes alterações que podem afetar um alimento; já a segunda parte, inclui os diferentes métodos e protocolos que podem ser utilizados para a definição do prazo de validade de alimentos.

2. INTRODUÇÃO

O prazo de validade é o intervalo de tempo no qual o alimento permanece seguro e adequado para consumo, desde que armazenado e transportado de acordo com as condições estabelecidas pelo fabricante. Isso significa que o alimento deve:

- permanecer seguro para o consumo, ou seja, não causar infecções e intoxicações alimentares devido a micro-organismos patogênicos ou à produção de toxinas (bacterianas ou fúngicas) durante o armazenamento; e
- manter suas características de composição e qualidade, ou seja, não apresentar degradação significativa de nenhum nutriente ou constituinte, considerando os requisitos estabelecidos nos regulamentos técnicos e as regras de rotulagem definidas na legislação.

O foco para a determinação da validade dos alimentos deve ser a preservação da segurança e adequação dos alimentos, com especial atenção a indivíduos mais vulneráveis ou com necessidades nutricionais específicas. Entretanto, não podem ser desconsiderados os aspectos que impactam na qualidade do produto, incluindo características sensoriais, de maneira a atender as necessidades e expectativas do consumidor.

Esse prazo começa a contar a partir do momento em que o alimento é fabricado. Compreender e respeitar este processo promove segurança do alimento, evita doenças transmitidas por alimentos e reduz o desperdício alimentar.

Ressalta-se que a determinação deste prazo deve ser realizada para todos os alimentos, com exceção daqueles que estão dispensados da obrigatoriedade de declarar essa informação no rótulo, conforme a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 727/2022.

A Anvisa não estipula prazo de validade para os alimentos, uma vez que o fabricante é o responsável pela garantia da segurança e manutenção das características dos seus produtos dentro do prazo de vida útil declarado nos rótulos. Além disso, a validade tem relação direta com as práticas produtivas podendo, inclusive, variar entre produtos com mesma composição e classificação, segundo o padrão de identidade e qualidade.

Produtos expostos ao consumo e que apresentem problemas de estabilidade físico-química, sensoriais ou microbiológica, além de descumprirem os requisitos técnicos de qualidade podem colocar em risco a saúde do consumidor configurando infração sanitária, conforme Lei nº 6437/1977. Esta Lei, que disciplina o processo administrativo sanitário, também tem um inciso específico que define como infração sanitária importar, exportar, expor ao consumo ou entregar produtos com prazo de validade expirado ou apor aos produtos novas datas, após a expiração da validade.

Assim, embora o estabelecimento do prazo de validade esteja a encargo do fabricante, os demais agentes da cadeia produtiva compartilham a responsabilidade pela sua garantia ao longo das etapas de distribuição até a comercialização. Em respeito a este compromisso, as empresas devem avaliar a estabilidade de seus produtos antes de disponibilizá-los ao consumo, considerando os diversos fatores que afetam à preservação da qualidade e segurança dos mesmos.

3. BASE LEGAL

Os alimentos vendidos no Brasil devem atender aos requisitos estabelecidos em Lei e nos regulamentos técnicos editados pela Anvisa ou por outros agentes públicos reguladores. A seguir são apresentados alguns marcos normativos de relevância para construção deste guia.

A Lei nº 8.078, de 11 de setembro de 1990, conhecida popularmente como Código de Defesa do Consumidor (CDC), estabelece que na oferta e na apresentação de produtos devem ser asseguradas informações corretas, claras, precisas, ostensivas e em língua portuguesa sobre os prazos de validade. O CDC define, ainda, que os fornecedores devem responder solidariamente pelos vícios que tornem os produtos impróprios ao consumo, incluindo os produtos comercializados com validade vencidas.

A Resolução CISA/MA/MS nº 10, de 31 de julho de 1984, elaborada conjuntamente pelos Ministérios da Agricultura e da Saúde, que dispõe sobre instruções para conservação nas fases de transporte, comercialização e consumo dos alimentos perecíveis, industrializados ou beneficiados, acondicionados em embalagens, exige que as validade dos alimentos sejam definidas pelas empresas produtoras antes da comercialização.

A obrigatoriedade de declaração do prazo de validade na rotulagem dos alimentos também está prevista na Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 727, de 1º de julho de 2022, que define os requisitos sobre conteúdo, formato e legibilidade. Está expresso neste Regulamento que os rótulos dos alimentos embalados não podem conter informação que possa levar o consumidor a equívoco, erro, confusão ou engano em relação à verdadeira validade do produto. Esta Resolução estabelece, ainda, uma lista de alimentos isentos da obrigatoriedade da declaração do prazo de validade e regras relacionadas às instruções de conservação, preparo e uso do alimento, nos casos de produtos que exijam condições especiais para sua conservação ou que possam sofrer alterações após a abertura da embalagem.

A cadeia produtiva de alimentos deve assegurar que os alimentos, durante seu prazo de validade, cumpram com os requisitos estabelecidos nos respectivos padrões de identidade e qualidade e padrões microbiológicos fixados, pela Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 724, de 1º de julho de 2022 e Instrução Normativa (IN) nº 161, de 1º de julho de 2022.

Quadro 1. Principais marcos regulatórios sobre prazo de validade de alimentos

LEI N. 8.078, DE 11 DE SETEMBRO DE 1990:

Art. 18. Os fornecedores de produtos de consumo duráveis ou não duráveis respondem solidariamente pelos vícios de qualidade ou quantidade que os tornem impróprios ou inadequados ao consumo a que se destinam ou lhes diminuam o valor, assim como por aqueles decorrentes da disparidade, com as indicações constantes do recipiente, da embalagem, rotulagem ou mensagem publicitária, respeitadas as variações decorrentes de sua natureza, podendo o consumidor exigir a substituição das partes viciadas.

(...)

§ 6º São impróprios ao uso e consumo:

I - os produtos cujos prazos de validade estejam vencidos;

(...)

Art. 31. A oferta e apresentação de produtos ou serviços devem assegurar **informações corretas**, claras, **precisas**, ostensivas e em língua portuguesa sobre suas características, **qualidades**, quantidade, composição, preço, garantia, **prazos de validade** e origem, entre outros dados, bem como sobre os riscos que apresentam à saúde e segurança dos consumidores.

Parágrafo único. As informações de que trata este artigo, nos produtos refrigerados oferecidos ao consumidor, serão gravadas de forma indelével.

(Parágrafo incluído pela LEI N. 11.989, DE 27 DE JULHO DE 2009).

CISA/MA/MS n. 10, DE 31 DE JULHO DE 1984:

2. As condições para a conservação serão estabelecidas pelas empresas produtoras, em consonância com as técnicas do processo industrial que adotarem, de modo a oferecer orientação segura para que o alimento não se torne impróprio para consumo.

3. Para os efeitos desta Resolução, considera-se próprio para consumo o alimento que, mantido sob condições adequadas de conservação, preserva suas propriedades nutritivas e não expõe a agravos à saúde da população.

(...)

7. O prazo de validade será indicado pelas empresas produtoras em função as garantias de conservação dos alimentos oferecidas pelas técnicas de industrialização por elas aplicadas e do risco de se encontrarem em desacordo com o disposto no item 3 desta Resolução, **antes de serem adquiridos para consumo.**

RESOLUÇÃO - RDC n. 727, DE 01 DE JULHO DE 2022:

Art. 4º A rotulagem dos alimentos embalados não pode:

I - conter vocábulos, sinais, denominações, símbolos, emblemas, ilustrações ou outras representações gráficas que possam tornar a informação falsa, incorreta, insuficiente, ou que possa induzir o consumidor a equívoco, erro, confusão ou engano em relação à verdadeira natureza, composição, procedência, tipo, qualidade, quantidade, **validade**, rendimento ou forma de uso do alimento.

(...)

Art. 7º A rotulagem de alimentos embalados deve apresentar, obrigatoriamente, a declaração das seguintes informações:

(...)

XI - prazo de validade;

(...)

Art. 31. A declaração do prazo de validade deve:

I - ser precedida por uma das seguintes expressões:

a) "consumir antes de...";

b) "válido até...";

c) "validade...";

d) "val...";

e) "vence...";

g) "vto...";

h) "venc..."; ou

i) "consumir preferencialmente antes de...".

f) "vencimento...";

II - ser seguida da declaração da data de validade, contendo, pelo menos:

a) o dia e o mês, para produtos que tenham prazo de validade igual ou inferior a três meses; ou

b) o mês e o ano, para produtos que tenham prazo de validade superior a três meses.

Parágrafo único. A declaração de que trata o inciso II desse artigo:

I - deve ser realizada em algarismos, em ordem numérica não codificada, exceto pelo mês que pode ser abreviado por meio das suas três primeiras letras; e

II - pode ser substituída:

a) pela indicação clara do local onde está declarada a data de validade, conforme inciso II desse artigo;

b) por perfurações ou marcas indelíveis com a data de validade, conforme inciso II desse artigo; e

c) pela expressão "fim de...", seguida do ano, no caso de alimentos com prazo de validade vencendo em dezembro.

(...)

Art. 32. No caso de alimentos que exijam condições especiais para sua conservação ou que possam sofrer alterações após a abertura da embalagem, a declaração de que trata o art. 31 desta Resolução deve ser acompanhada:

I - de informações sobre as precauções necessárias para manutenção das características do alimento;

II - da indicação das temperaturas máxima e mínima para a conservação do alimento; e

III - do tempo que o fabricante, produtor ou fracionador garante sua durabilidade nessas condições.

Parágrafo único. No caso dos alimentos congelados:

I - deve ser indicado que o prazo de validade varia segundo a temperatura de conservação; e

II - pode ser indicado o prazo de validade para cada temperatura, por meio das expressões "validade a - 18º C (freezer): ...", "validade a - 4º C (congelador): ...", e "validade a 4º C (refrigerador):...", seguida da declaração da data de validade, conforme inciso II do art. 31 desta Resolução.

RESOLUÇÃO - RDC N. 724, DE 01 DE JULHO DE 2022.

Art. 5º Os padrões microbiológicos dos alimentos estão definidos na Instrução Normativa - IN nº 161, de 1º de julho de 2022.

Art. 6º A cadeia produtiva de alimentos deve:

I - assegurar que os alimentos, durante seu prazo de validade, cumpram com os padrões microbiológicos de que trata o art. 5º desta Resolução.

4. FATORES QUE AFETAM O PRAZO DE VALIDADE DE ALIMENTOS

Vários fatores que interferem na estabilidade dos produtos e que são relevantes no estabelecimento do prazo de validade são classificados como fatores intrínsecos, que se relacionam ao próprio alimento e fatores extrínsecos que se relacionam com o ambiente ou o tipo de processamento.

A combinação desses fatores em um alimento o tornará mais ou menos suscetível às alterações ao longo da cadeia produtiva, ou seja, desde a fabricação até o consumo. Assim, ao entender a influência de cada um desses fatores, é possível estimar os aspectos que impactarão na estabilidade do produto e adotar medidas para prolongar a validade de um produto.

O quadro 2 exemplifica alguns fatores intrínsecos e extrínsecos relacionados aos alimentos.

Quadro 2. Fatores intrínsecos e extrínsecos em alimentos

Fatores intrínsecos	Fatores extrínsecos
<ul style="list-style-type: none"> • atividade de água • potencial redox • pH/acidez • qualidade das matérias-primas • composição/ formulação • presença de micro-organismos • uso de aditivos alimentares • estrutura/ estado físico do alimento • presença de compostos antimicrobianos 	<ul style="list-style-type: none"> • processamento • temperatura • umidade relativa • exposição à luz • tipo de embalagem e atmosfera

A alteração da composição, do processamento, da embalagem ou do método de conservação do alimento pode interferir nestes fatores e, inadvertidamente, levar a uma diminuição da estabilidade do alimento, com consequentes efeitos na sua segurança, adequação ou qualidade ao longo do tempo. Portanto, modificações na cadeia produtiva de um alimento devem ser precedidas de avaliação dos seus impactos na estabilidade do produto e, conseqüentemente, no prazo de validade.

4.1 Fatores intrínsecos

São diversos os fatores intrínsecos que podem influenciar significativamente no prazo de validade dos alimentos. Abaixo, estão apresentados os fatores de maior relevância, com explicações sobre a sua relação com a estabilidade dos alimentos.

- **Atividade de água (aW).** A atividade de água é o parâmetro que mede a disponibilidade de água livre de um determinado alimento para reações e contribui significativamente para muitos dos processos responsáveis pela perda ou degradação de nutrientes ao longo da vida útil do produto. Alta atividade de água aumenta a perecibilidade do produto, pois fornece substrato para reações físico-químicas e multiplicação microbiana. Por outro lado, a atividade de água muito reduzida também pode gerar efeitos negativos em determinados produtos, como o aumento de reações de rancidez oxidativa em produtos que possuem maior concentração de lipídios. Embora este seja um fator intrínseco do alimento, é importante ter em mente que a atividade de água pode ser alterada ao longo do processo produtivo do alimento, por exemplo, mediante desidratação, adição de sal ou açúcar, ou por congelamento.
- **Potencial redox (Eh) e oxigênio dissolvido** - Potencial redox é a medida da facilidade que uma substância tem de ganhar ou perder elétrons (oxidar ou reduzir) e diferentes compostos tem a capacidade de influenciar o Eh de um alimento. O Eh é medido em milivolts (mv) e seus valores nos alimentos são muito variáveis e influenciam diretamente o tipo de microrganismos que podem se desenvolver (microrganismos aeróbios podem se multiplicar entre +500 -+300 mv; anaeróbios facultativos entre +300 e -100 mv e os anaeróbios entre +100 e -250 mv). Já a quantidade de oxigênio dissolvida em um alimento rico em gorduras pode influenciar as reações que causam rancidez, relacionada à deterioração devido a formação de compostos voláteis com sabores e odores desagradáveis (*off-flavours*).

- **pH/acidez** - O pH de uma formulação é um dos fatores importantes associados a vida útil do alimento na medida em que interfere na degradação de uma série de componentes. Por exemplo, cerca de metade das vitaminas são suscetíveis a condições de baixo pH, enquanto a outra metade é afetada pelo pH elevado. O pH de uma formulação também pode definir a microbiota e ter um efeito na estabilidade e de vários outros ingredientes e aditivos, como os corantes. A maioria das bactérias de interesse em alimentos se desenvolvem em pH neutro, em torno de 6,5 a 7,5, mas seu desenvolvimento ao longo do tempo pode levar a variação do pH. O mesmo pode ocorrer como resultado de reações químicas. Por isso, este é um fator que deve ser acompanhado ao longo do tempo, reconhecendo os efeitos decorrentes de sua variação no alimento.
- **Qualidade das matérias-primas e ingredientes:** A estabilidade e qualidade das matérias primas e ingredientes assume papéis críticos na garantia do prazo de validade dos alimentos que compõem. É necessário que a matéria-prima e os ingredientes utilizados atendam às especificações definidas pelo fabricante, incluindo composição, pureza e características físico-química e microbiológicas. Eventuais variações podem impactar negativamente no prazo de validade e precisam ser avaliadas. Quando a matéria-prima é de matriz complexa ou produtos *in natura*, há outros elementos que interferem na estabilidade e são de interesse na garantia da consistência do prazo de validade, compreendendo diferenças sazonais; origem; condições de colheita extração ou fabricação; integridade; transporte; dentre outros.
- **Composição/formulação do produto.** A remoção, a inclusão, a substituição ou alteração na concentração de ingredientes pode impactar positiva ou negativamente na estabilidade do alimento e, por conseguinte, trazer efeitos no prazo de validade estabelecido. Além disso, os efeitos desta modificação devem ser considerados nas características do alimento como um todo. Por exemplo, reduzir a quantidade de sal adicionado pode aumentar a atividade de água do alimento e o tornar mais vulnerável à multiplicação de determinados micro-organismos. Alterações na formulação podem ser especialmente relevantes, já que vários aditivos têm função tecnológica relacionados à ampliação da estabilidade dos alimentos.
- **Presença de micro-organismos:** Os micro-organismos são agentes que interferem na estabilidade dos alimentos, podendo ter origem nos insumos usados na formulação, serem utilizados como ferramentas biotecnológicas ou serem introduzidos como resultado do processamento. Eles podem ser separados em 3 grupos: os com fins biotecnológicos, os que comprometem a qualidade (causam alterações físicas, químicas e sensoriais) e os que comprometem a segurança do alimento (podem causar doença de origem alimentar). O primeiro grupo é desejável e importante para as características sensoriais do produto, além de auxiliarem na preservação do alimento, portanto, sua multiplicação é desejável. Já os demais grupos necessitam de controles específicos para que não sejam introduzidos no processo/alimento e que, se presente, não consigam atingir populações que coloquem em risco o produto (deteriorantes) ou o consumidor (patógenos).
- **Estrutura/Forma de apresentação do produto.** A forma que o alimento se apresenta, por exemplo no estado líquido, semissólido ou sólido; *in natura* ou congelado; moído, picado ou inteiro é outro fator que influencia no prazo de validade, inclusive por determinar características físico-químicas que são relevantes para a sua estabilidade. Até o formato do alimento pode ser relevante, já que define sua superfície. Por isso, modificações na forma de apresentação e formato do alimento implicam a necessidade de avaliação dos seus efeitos sobre o prazo de validade.
- **Presença de compostos antimicrobianos.** Diversos alimentos contêm, naturalmente em sua composição, substâncias que podem interferir na multiplicação de microrganismos. Esses compostos podem também ser adicionados aos alimentos como recurso tecnológico, para melhorar sua qualidade, inocuidade ou vida útil.

4.2 Fatores Extrínsecos

A estabilidade de um alimento não é determinada apenas por suas características próprias, o ambiente que o produto estará exposto ao longo da cadeia produtiva e os tipos de processamentos aplicados são igualmente relevantes. Estes fatores são conhecidos como extrínsecos e estão exemplificados abaixo:

- **Processamento:** O tipo de processamento aplicado ao produto influencia significativamente na validade do alimento. Deve-se ponderar que o processamento pode ampliar o prazo de validade de um alimento, mas também pode aumentar a exposição do alimento a fatores que favorecem a alterações físico-químicas, na carga microbiana e na composição nutricional, impactando de forma negativa no prazo de validade.
- **Temperatura de processamento/ armazenamento:** O binômio tempo x temperatura de processamento térmico está diretamente relacionado com a vida útil do alimento e sua segurança. A temperatura do ambiente de armazenamento também exerce influência sobre a multiplicação microbiana e a taxa de deterioração causada por mecanismos físicos ou químicos nos alimentos. De modo geral, temperaturas mais elevadas possibilitam o aumento da taxa das reações químicas, enquanto a redução da temperatura leva tanto a redução das reações químicas quanto da velocidade de multiplicação de grande parte dos microrganismos. Todavia, atenção deve ser dada aos alimentos que empregam a refrigeração como forma de controle e extensão do prazo de validade, já que alguns grupos de microrganismos podem multiplicar mesmo a baixas temperaturas (<5°C).
- **Umidade relativa:** A umidade relativa está diretamente relacionada à atividade de água de um alimento, ou seja, afeta diretamente a multiplicação microbiana e a velocidade das reações físico-químicas. Um alimento mantido em ambiente com umidade relativa inferior à sua irá perder água e o valor de aW diminuirá; quando armazenado em ambiente com UR maior que a sua, ele tenderá a absorver água do ambiente e sua aW irá aumentar
- **Exposição à luz:** A luz é um fator crítico na estabilidade de um alimento, particularmente o componente ultravioleta. A luz pode desempenhar vários papéis na deterioração de um produto e afetar suas propriedades sensoriais e nutricionais (por exemplo, acelerando as reações dos radicais livres que levam à degradação da gordura). A exposição à luz, também pode reduzir a atividade de uma série de vitaminas, como a riboflavina e as vitaminas A (como retinol ou palmitato de retinol), D e K. Uma série de corantes como as clorofilas, o açafrão (cúrcuma) e a betanina também apresentam fraca estabilidade à luz.
- **Tipo de embalagem e atmosfera:** A composição gasosa ao redor do alimento define os tipos de microrganismos capazes de sobreviver e multiplicar naquele produto. Em presença de oxigênio, os microrganismos aeróbios irão prevalecer, e em ausência os anaeróbios terão prioridade. A embalagem tem um papel primordial de proteger um alimento após o processamento, contribuindo com a prolongação do prazo de validade. Quanto maior a barreira, menor será a interação do alimento com os fatores extrínsecos, como umidade, luz e oxigênio, e melhores serão os seus resultados na prolongação da estabilidade do produto. Uma intervenção comum é a alteração da atmosfera envolvendo o alimento (embalagem a vácuo ou com atmosfera modificada), com vistas ao controle da multiplicação dos microrganismos. O oxigênio pode afetar também as reações de oxidação-redução que causam rancidez e resultam na alteração de sabor de alimento deteriorado. Gorduras e óleos são suscetíveis à oxidação, o que pode causar ranço por meio da geração de hidroperóxidos, levando a aldeídos e cetonas menores e voláteis e sabores e odores desagradáveis associados (*off-flavours*).

A influência dos fatores extrínsecos não está restrita à produção dos alimentos e deve ser considerada ao longo de toda a cadeia produtiva, incluindo o momento do consumo. Por isso, a legislação sanitária obriga aos fabricantes incluírem no rótulo orientações sobre as condições especiais que o alimento deve ser mantido, inclusive após a abertura da embalagem.

Descrevemos no Anexo I alguns exemplos de como diferentes fatores podem afetar a estabilidade de vitaminas.

5. ALTERAÇÕES QUE PODEM OCORRER NOS ALIMENTOS

A maioria dos alimentos é perecível por natureza e passa por mudanças durante a manipulação das matérias-primas, o processamento, o transporte e o armazenamento pelo fabricante, distribuidor e consumidor.

Durante o desenvolvimento de um produto e antes de realizar qualquer tipo de teste para estabelecer a validade de um alimento, é essencial compreender as reações químicas e bioquímicas

ocorridas ao longo da produção e os fatores – intrínsecos e extrínsecos - que determinam a sua ocorrência. Neste caminho, é recomendável que sejam realizadas análises de pureza e pesquisas sobre os ingredientes (matérias-primas) que comporão o alimento, de forma a garantir que todas as interações esperadas sejam consideradas durante o desenvolvimento do produto. Estas informações são especialmente úteis na inclusão de possíveis medidas de controle que podem evitar ou minimizar os efeitos deletérios decorrentes destas reações.

5.1 Mudanças físico-químicas e nutricionais dos alimentos

Há uma diversidade de reações que podem alterar a qualidade e segurança de um alimento, durante o processo e estocagem, tais como escurecimento não enzimático, escurecimento enzimático, oxidação, rancificação, interações com metais, isomerização de lipídeos, desnaturação de proteínas, ligações cruzadas entre aminoácidos, dentre outras. Algumas dessas alterações podem impactar apenas na qualidade dos alimentos, entretanto, há outras, que podem atuar na degradação de nutrientes (vitaminas instáveis) ou formação de compostos tóxicos, que podem representar um risco à saúde.

Interações químicas entre ingredientes também podem afetar significativamente a estabilidade de um alimento. Alguns exemplos bem estabelecidos de interações entre vitaminas com outras vitaminas, minerais e conservantes que podem afetar a estabilidade dos alimentos estão descritos no Anexo II – Interações químicas das vitaminas que podem afetar a estabilidade.

5.2 Mudanças sensoriais dos alimentos

Com o decorrer do tempo podem ocorrer mudanças nos aspectos sensoriais dos alimentos, como alterações na aparência, textura, sabor e odor, devido a alterações físicas, microbiológicas, químicas e bioquímicas, que irão impactar na sua vida útil. Por exemplo, a exposição a luz pode levar à oxidação e hidrólise de lipídeos e vitaminas, resultando em *off-flavors* e rancidez.

Outras reações de oxidação podem resultar no escurecimento de produtos cárneos e sucos vegetais; a sedimentação e o escurecimento enzimático ou não enzimático podem resultar respectivamente, em separação de fases e em alteração de cor, além de alterações em outros aspectos. Mesmo que essas alterações não sejam nocivas à saúde, podem gerar percepção de perda de qualidade do produto, impactando na sua aceitação.

Dessa forma esses parâmetros são considerados fatores chave de decisão para a definição do prazo de validade.

5.3 Mudanças microbiológicas dos alimentos

As mudanças microbiológicas dos alimentos resultam em efeitos desejáveis ou indesejáveis e, neste último caso, podem afetar a qualidade ou a segurança do produto. Entre os micro-organismos que interferem na vida útil dos alimentos, destacam-se as bactérias e os fungos.

São três as mudanças que podem ocorrer com os microrganismos nos alimentos: sobrevivência, multiplicação e morte, sendo a multiplicação o fator de maior importância na redução da vida útil da maioria dos alimentos. A multiplicação de microrganismos deteriorantes pode levar a alteração da aparência, sabor/odor, cor e textura dos alimentos; já os patógenos poderão atingir populações suficientes para comprometer a segurança do alimento. Todavia, a morte dos microrganismos pode limitar a vida útil de determinadas categorias de alimentos, tais como aqueles adicionados de probióticos.

Face ao dinamismo da contaminação microbiana nos alimentos é fundamental quantificar o impacto individual e combinado dos fatores intrínsecos e extrínsecos para a otimização de formulações e/ou para determinação precisa da vida útil dos alimentos.

5.4 Efeitos do processamento nos micro-organismos

O processamento de um alimento pode evitar a multiplicação, reduzir o número de micro-organismos presentes no alimento ou até eliminá-los completamente, contribuindo com a ampliação do prazo de validade do produto.

Muitos são os processos que podem ser empregados com o intuito de produzir alimentos estáveis e seguros, tais como a refrigeração, o congelamento, a desidratação, a salga, a adição de açúcar, a acidificação, a fermentação, a defumação, o tratamento térmico, entre outros. Entretanto, se estas técnicas de preservação de alimentos não forem adequadamente realizadas ou controladas, também terão o potencial de aumentar o número de micro-organismos presentes, podendo reduzir a validade do alimento.

A escolha do processo para controlar a multiplicação microbiana e promover o prolongamento da vida útil do alimento deve considerar eventuais efeitos adversos na qualidade do alimento, como impactos na estrutura e composição nutricional, o que poderá favorecer a perda de nutrientes, por exemplo. Assim, o fabricante precisa avaliar qual o processamento mais adequado e para qual etapa sua aplicação será necessária.

O processamento usando um tratamento térmico apropriado e validado ou outras tecnologias de conservação, como irradiação e alta pressão, diminuirá o número de bactérias presentes nas matérias-primas e demais ingredientes. Mas, se houver falhas na execução, ou as condições ambientais de armazenamento permitirem a multiplicação dos micro-organismos sobreviventes ou nova contaminação, os resultados do tratamento aplicado serão comprometidos.

No Anexo III estão alguns exemplos do impacto que os processos aplicados podem ter sobre a segurança microbiológica e a deterioração dos alimentos.

5.5 Efeitos do armazenamento nos alimentos

5.5.1 Armazenamento sob condições especiais de conservação

A vida útil de muitos alimentos pode ser estendida de várias formas, incluindo o armazenamento em condições especiais de temperatura, umidade e iluminação após a fabricação. Por exemplo, baixas temperaturas de armazenamento retardam as reações químicas e reduzem a multiplicação de muitos micro-organismos.

Mudanças nas condições de armazenamento podem restringir a multiplicação de alguns micro-organismos e favorecer outros. Por isso, os efeitos destas mudanças devem ser avaliados, inclusive em relação a outros aspectos relevantes do alimento, inclusive a qualidade nutricional.

A RDC nº 727/2022 prevê que no caso de alimentos que exijam condições especiais para sua conservação ou que possam sofrer alterações após a abertura da embalagem, a declaração do prazo de validade deve ser acompanhada: I - de informações sobre as precauções necessárias para manutenção das características do alimento; II - da indicação das temperaturas máxima e mínima para a conservação do alimento; e III - do tempo que o fabricante, produtor ou fracionador garante sua durabilidade nessas condições. No caso dos alimentos congelados: I - deve ser indicado que o prazo de validade varia segundo a temperatura de conservação; e II - pode ser indicado o prazo de validade para cada temperatura, por meio das expressões "validade a - 18° C (freezer): ...", "validade a - 4° C (congelador): ...", e "validade a 4° C (refrigerador): ...", seguida da declaração da data de validade.

Quando os alimentos congelados são descongelados, é importante manter uma boa higiene e evitar a contaminação cruzada com outros alimentos ou superfícies. Se os alimentos descongelados forem deixados em temperatura ambiente por um período prolongado, isso pode permitir que os micro-organismos se multipliquem. Além disso, alimentos descongelados e re-congelados repetidamente podem se tornar um ambiente propício para a multiplicação bacteriana.

Além de controlar as condições de conservação, nesta fase, deve-se manter o alimento protegido do risco de nova contaminação, especialmente quando ele não for mais submetido a processamento que reduza ou elimine os micro-organismos deteriorantes ou nocivos à saúde antes do consumo.

Importante observar que a embalagem é um elemento relevante na conservação dos alimentos, que pode garantir maior efetividade nos controles aplicados na fase de armazenamento ou mesmo evitar que efeitos deletérios possam ocorrer, como a formação de cristais de gelo.

Os cristais de gelo podem alterar a textura dos alimentos e podem causar a liberação de umidade dos alimentos durante o processo de descongelamento, resultando em perda de sabor ou na diluição dos sabores originais. O acúmulo de cristais também interfere na qualidade nutricional, afetando a estrutura celular dos alimentos, resultando na perda de nutrientes, como vitaminas e minerais.

Para minimizar a formação de cristais de gelo, é essencial adotar boas práticas de congelamento, como embalar corretamente os alimentos para evitar a exposição ao ar, utilizar recipientes herméticos ou sacos próprios para congelamento, e manter a temperatura de congelamento adequada, conforme publicação em normas pertinentes.

5.5.2 Perdas de nutrientes ou outros componentes durante o armazenamento

Os teores de nutrientes e outros constituintes relevantes podem diminuir em um alimento ao longo do tempo durante o armazenamento. A taxa de degradação dependerá da estabilidade do nutriente ou constituinte em particular, além dos fatores intrínsecos e extrínsecos do alimento.

A indicação de prazo de validade nesses casos é especialmente importante para os alimentos em que o perfil nutricional e a manutenção dos níveis de nutrientes ou outros constituintes são críticos para a saúde do consumidor, como no caso de alimentos para fins especiais, suplementos alimentares, alimento enriquecidos ou fortificados, alimentos com alegação nutricional e alimentos com alegações de propriedades funcionais ou de saúde.

6. MÉTODOS PARA DETERMINAR O PRAZO DE VALIDADE DE UM ALIMENTO

É possível utilizar métodos diretos e indiretos para se estabelecer prazos de validade de alimentos.

Os métodos diretos podem demorar mais tempo, mas são mais precisos, pois nesses estudos são utilizadas condições de armazenamento realistas e definidas.

Os métodos indiretos são mais rápidos, porém menos precisos, o que significa que pode haver necessidade de um ajuste na determinação da validade do alimento quando ele já estiver sendo comercializado.

Em ambos os métodos, direto e indireto, deve-se atentar as condições para a execução do estudo, garantindo que, seu laboratório interno ou prestador de serviços siga as boas práticas laboratoriais, principalmente no âmbito de controle de Temperatura e Umidade definidas.

Ainda, deve-se levar em conta a possível variabilidade entre lotes de produtos e as condições de armazenamento e distribuição. Neste último caso, pode-se citar algumas emulsões que podem ser afetadas negativamente por serem submetidas à agitação durante a distribuição e transporte.

De modo geral, a determinação do prazo de validade de um alimento deve considerar o produto fabricado em condições equivalentes às comerciais e, recomenda-se que estudos sejam realizados durante as etapas de desenvolvimento do produto. Assim, será possível realizar mudanças na formulação, do processamento ou da embalagem se a vida útil for menor que a esperada ou se houver variações inaceitáveis entre os lotes.

Não obstante, antes de empreender qualquer investigação para determinar o prazo de validade em um alimento, é importante garantir que o processamento produz consistentemente um alimento seguro com as mesmas características, como por exemplo, acidez e umidade. Isso pode ser conseguido por meio de um programa de Análise de Perigo e Pontos Críticos de Controle (APPCC) e de estudos de validação do processo produtivo.

6.1 Métodos diretos

Os métodos diretos envolvem o acompanhamento e análise da qualidade do produto em estudo, sob condições controladas de armazenamento, e exigem que os alimentos sejam armazenados por um intervalo de tempo equivalente ou maior que o prazo de validade pretendido, para observar, testar e registrar mudanças que venham a ocorrer nas características dos produtos. A partir destas informações, o prazo de validade pode ser estimado.

Esses métodos são considerados os mais precisos para estabelecer o prazo de validade de um alimento. Alguns exemplos de métodos diretos incluem estudos de estabilidade de longa duração, estudos de desafio, estudo de acompanhamento, estudos de uso e estudos de transporte.

6.1.1 Estudo de estabilidade de longa duração

Os estudos em tempo real são conhecidos como estudos de longa duração. Neste tipo de estudo, os ingredientes ou alimentos são submetidos às mesmas condições ambientais, como temperatura e umidade, que os lotes comerciais. Portanto, tais estudos fornecem informações mais confiáveis.

As condições ambientais dos estudos de longa duração para determinação do prazo de validade devem ser representativas das condições regionais em que o produto será comercializado, desde que o produto seja armazenado à temperatura ambiente. Por exemplo, o produto destinado a uma região tropical será submetido a condições de temperatura e umidade diferentes daqueles comercializados em climas mais temperados.

Grimm⁵ ⁶ examinou dados climáticos mundiais e demonstrou a importância de se levar as diferenças em conta, propondo condições de estabilidade para as diferentes zonas climáticas. A Zona I foi definida como Temperada, a Zona II como Subtropical ou Mediterrânea, a Zona III como quente e seca e a Zona IV como quente e úmida. Este trabalho forneceu a base para que, em 1993, a *International Conference on Harmonisation (ICH)* propusesse uma abordagem unificada entre os Estados Unidos, União Europeia e Japão, todos na Zona Climática II, para que os estudos de estabilidade de longo prazo fossem realizados a $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ e $60\% \pm 5\%$ UR.

No Brasil, as condições de temperatura correspondem à Zona IVB (quente e muito úmida), o que significa que os estudos para determinação de prazos de validade de produtos comercializados no país normalmente são realizados a $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ e $75\% \pm 5\%$ UR.

As condições do estudo de estabilidade (como temperatura, tempo e umidade) devem ser determinadas pelo fabricante frente às condições a que o produto será exposto após sua fabricação, como o armazenamento e transporte. No entanto, estudos realizados em condições de temperaturas e umidade de armazenamento mais drásticas que as condições na qual o produto será comercializado podem ser aceitáveis para validação da vida útil em zonas climáticas mais frias. Por exemplo, estudos de estabilidade de longa duração conduzidos em um produto na Zona II ou III podem ser suficientes para justificar sua vida útil na Zona I.

No caso de produtos distribuídos e armazenados sob condições especiais de conservação, como os refrigerados, congelados ou aqueles conservados sob temperatura controlada, as condições do estudo de estabilidade de longa duração devem simular as condições reais de armazenamento durante a vida útil do produto.

⁵ Grimm W. 1986. Storage conditions for stability testing (Part 2). *Drugs Made in Germany*, 29:39-47

⁶ Grimm W. 1998. Extension of the International Conference on Harmonisation Tripartite Guidelines for stability testing of new drug substances and products to countries of Climatic Zones III and IV. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 24:313-325

Os refrigeradores ajustados a diferentes temperaturas (por exemplo, menos de 4°C ou mais de 10°C) podem fornecer informações adicionais sobre o impacto da temperatura na conservação do produto. Neste contexto, idealmente, recomenda-se utilizar uma gama de seis temperaturas (e não menos de três) que reflitam o alcance e os extremos aos quais o produto pode estar exposto.

Para produtos contidos em embalagem comprovadamente impermeável, ou seja, aquela que provê barreira completa à passagem de vapores, gases ou solventes, os estudos de estabilidade podem ser conduzidos sob qualquer condição de umidade relativa, dispensando o seu controle e registro. Em contrapartida, para embalagens semipermeáveis, o controle da umidade relativa deve ser considerado no estudo de estabilidade para garantir resultados confiáveis e representativos. Não obstante, as condições do estudo de estabilidade precisam ser mantidas e controladas durante todo o estudo, o que pode requerer o uso de câmaras ou salas climatizadas.

Os testes de estabilidade de longa duração são especialmente utilizados em alimentos relativamente estáveis e realizados por períodos que compreendem meses ou anos. Esses testes são importantes para alimentos com prazo de validade estendido, como alimentos enlatados, alimentos desidratados ou alimentos submetidos a processamento térmico intenso. Durante esse período, são monitoradas as mudanças físicas, químicas, microbiológicas e sensoriais do alimento para determinar sua vida útil.

Os tempos T0 (tempo inicial), T3 (três meses), T6 (seis meses), T9 (nove meses), T12 (doze meses), T18 (dezoito meses) e T24 (vinte quatro meses) são comumente utilizados. Cada um desses tempos representa um ponto específico no período de armazenamento do alimento, permitindo a compreensão das mudanças ao longo do tempo. No entanto, é importante lembrar que a seleção dos pontos de tempo de análises pode variar dependendo do tipo de alimento, das características específicas do produto e dos objetivos do estudo.

Esses períodos são apenas diretrizes gerais e podem variar de acordo com as características do produto e os objetivos do estudo.

6.1.2 Estudo de desafio

Um teste de desafio é um método direto e pode ser definido como uma avaliação microbiológica da capacidade de um alimento em suportar o crescimento de micro-organismos durante um intervalo de tempo relativamente longo, sob condições controladas de armazenamento.

Existem métodos microbiológicos padrão projetados para avaliar a eficácia dos conservantes em alimentos, uma técnica geralmente conhecida como teste de desafio microbiológico.

Se houver a possibilidade de que os micro-organismos patogênicos presentes em níveis baixos no produto aumentem durante o prazo de validade, é importante investigar o quão rápido é o crescimento e sua magnitude.

As melhores informações sobre o crescimento são obtidas por meio de estudos de desafio em que o alimento é inoculado com cepas de micro-organismos patogênicos e depois testado em intervalos regulares para avaliar possível aumento numérico desses micro-organismos. Isso estabelecerá uma curva de crescimento (veja as Figuras 1, 2 e 3).

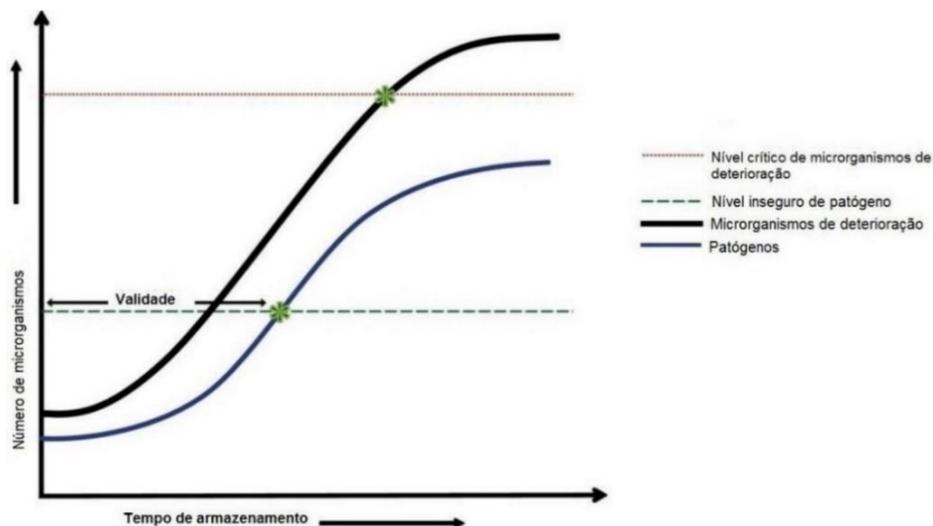


Figura 1. Cenário A: O alimento é um substrato que permite o crescimento de bactérias patogênicas e deteriorantes durante o armazenamento, sendo que as bactérias patogênicas atingem níveis inseguros antes que o alimento esteja visivelmente deteriorado. Neste caso, o prazo de validade deve ser estabelecido de forma a garantir que o alimento não seja consumido quando os níveis de patógenos podem ser inseguros.

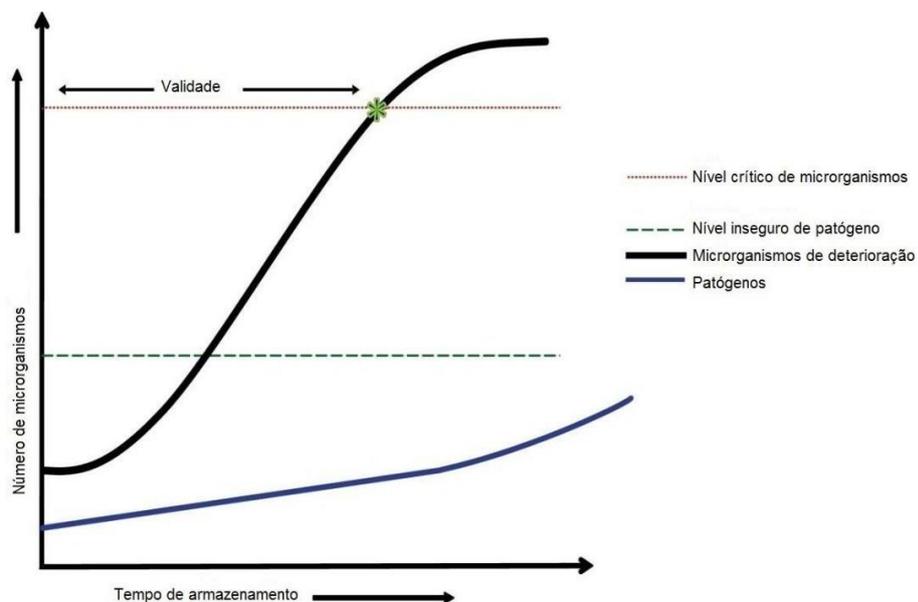


Figura 2. Cenário B: O alimento é um substrato que permite o crescimento de bactérias patogênicas e deterioradas durante o armazenamento, mas o alimento se torna visivelmente deteriorado antes que as bactérias patogênicas tenham atingido níveis inseguros. Neste caso, o prazo de validade será estabelecido com base na deterioração do alimento.

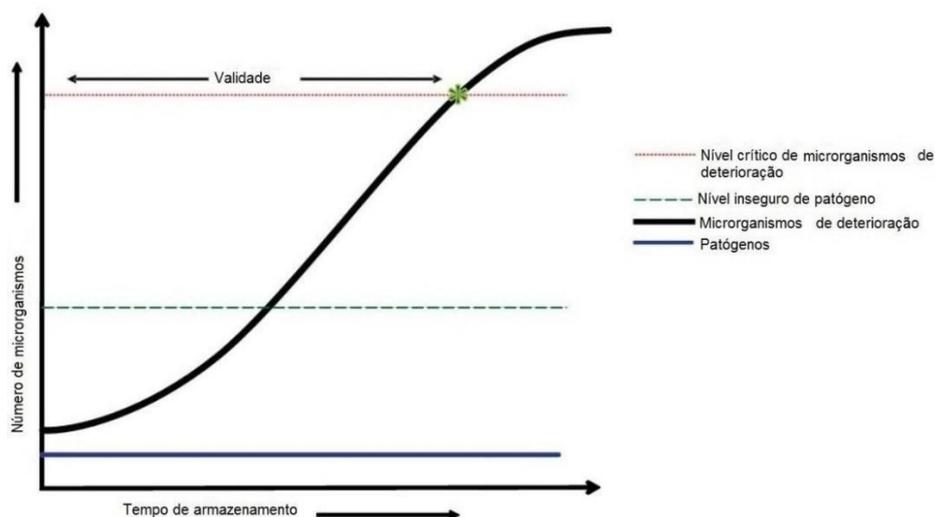


Figura 3. Cenário C: As bactérias patogênicas às vezes podem estar presentes em níveis muito baixos (seguros) e não crescerem nos alimentos. Por outro lado, as bactérias deteriorantes podem crescer e o alimento ser visivelmente deteriorado. Neste caso, o prazo de validade será estabelecido com base na deterioração do alimento.

Nas figuras 1, 2 e 3 existem três cenários para demonstrar a definição de prazos de validade, de acordo com o crescimento de micro-organismos deteriorantes e bactérias patogênicas.

Se os níveis de patógenos puderem atingir níveis inseguros antes que o alimento mostre uma deterioração significativa que impeça o seu consumo, é essencial que o prazo de validade garanta que o alimento não seja consumido após atingir níveis inseguros.

O teste de desafio microbiológico deve ser realizado durante as fases de desenvolvimento de produtos suscetíveis a contaminação microbiológica e envolve quatro etapas:

(1) um protocolo experimental apropriado para o produto e a validade requerida: Nesta etapa, são selecionados os microrganismos de interesse que podem representar riscos microbiológicos relevantes para o produto em desenvolvimento. Isso inclui patógenos conhecidos ou organismos indicadores de contaminação, dependendo da finalidade e do tipo de alimento em análise;

(2) um procedimento de inoculação com os micro-organismos de teste: Após a seleção dos microrganismos relevantes, é realizada a etapa de inoculação, na qual os microrganismos são adicionados intencionalmente ao produto em concentrações adequadas. Isso simula uma possível contaminação microbiológica que o produto pode enfrentar durante a fabricação, manipulação, armazenamento ou consumo;

(3) o procedimento de teste: Nesta etapa, o produto inoculado com os microrganismos é submetido a condições específicas de armazenamento. Isso pode incluir temperaturas adequadas para o crescimento dos microrganismos em questão, bem como outros fatores ambientais relevantes, como umidade e pH; e

(4) interpretação dos resultados: Após um determinado período de armazenamento, as amostras do produto inoculado são coletadas e submetidas a análises microbiológicas. Isso inclui a contagem de microrganismos, a identificação de colônias, a detecção de patógenos específicos, entre outras técnicas de análise microbiológica. Com base nos resultados, é possível avaliar a sobrevivência, o crescimento e a persistência dos microrganismos de interesse no produto.

As diretrizes para a realização de testes de desafio microbiológico estão disponíveis em vários guias e na literatura científica.

6.1.3 Estudo de acompanhamento

Os estudos de estabilidade de acompanhamento são realizados após o início da comercialização do produto e tem por objetivo monitorar, avaliar a qualidade, segurança e características de um alimento para confirmar o prazo de validade previamente estabelecido.

Através deste estudo é possível verificar se houve alguma mudança voluntária ou involuntária introduzida na formulação ou no processo de produção que possa interferir adversamente na estabilidade do produto.

Podem ser consideradas pequenas mudanças intencionais na formulação do produto aquelas em que as diferenças se relacionam com componentes menos relevantes, como corantes e aromatizantes ou pequenas variações quantitativas de ingredientes. Quando forem implementadas mudanças significativas (uso de diferentes ingredientes e aditivos ou proporções dos componentes muito diferentes) devem ser realizados testes prévios a comercialização do produto.

Os estudos de estabilidade de acompanhamento podem ser diferentes dos estudos iniciais de longa duração, incluindo a possibilidade da redução da frequência de testes, caso tenha sido demonstrado nos estudos prévios que um determinado parâmetro não é crítico.

Caso os resultados dos estudos de acompanhamento não estejam de acordo com as especificações do produto ou não confirmem o prazo de validade estabelecido, é importante investigar os motivos e, se necessário, devem ser implementadas ações corretivas.

Além disso, o estudo de acompanhamento também pode ser utilizado para avaliar a eficácia de técnicas de processamento, embalagens e métodos de armazenamento na preservação da qualidade e da vida útil do alimento. Isso pode ajudar a identificar áreas de melhoria e otimizar os processos produtivos.

6.1.4 Estudo de uso

O prazo de validade aplicado por um fabricante de alimentos leva em consideração a embalagem utilizada e as condições de armazenamento previstas para o produto. No entanto, se o alimento for aberto ou removido de sua embalagem original, é muito baixa a probabilidade que seja mantido o prazo de validade fornecido originalmente pelo fabricante. É provável que o prazo de validade seja mais curto (e muito pouco provável que seja estendido) uma vez que a embalagem protetora original foi removida.

Exemplos de aplicabilidade do método pode ser realizado em produtos que são divididos em frações menores, tal como acontece em alimentos fatiados e alimentos reembalados.

Os estudos de uso são úteis para avaliar, por exemplo, a estabilidade de um alimento em embalagem de dose múltipla após a sua abertura. A abertura e o fechamento repetidos da embalagem aumentam a exposição do alimento ao oxigênio, à umidade e aos micro-organismos que podem causar alterações importantes durante o intervalo de tempo em que o produto está sendo usado.

Outra aplicação deste estudo é simular as condições reais de uso do alimento, incluindo a necessidade de diluição, reconstituição e administração de um produto durante o uso.

Cabe ressaltar a relevância dos estudos de uso para alimentos administrados via sonda gástrica (nasogástrica), duodenal e jejunal (nasoentérica), nomeadamente na categoria de alimentos enterais, como fórmulas e módulos para nutrição enteral. Para esses produtos, é necessário que o fabricante realize testes para garantir que recomendações precisas para administração das fórmulas sejam adequadamente fornecidas aos interessados. Dentre outros, podem ser realizados testes sobre a forma de preparação, o tempo máximo de uso permitido e a forma de acondicionamento da fórmula após preparação, além dos cuidados a serem adotados no momento de administração da dieta, tal como agitação do frasco, retirada do volume a ser administrado e estabilidade física, química e

microbiológica. Ademais, para o planejamento do estudo deve ser considerada a taxa de infusão da fórmula, que depende da tolerância do paciente.

Os testes realizados em sonda com escoamento gravitacional e com baixa taxa de infusão representam o pior caso. A utilização de bombas de alimentação pode não ser representativa da realidade, visto que na prática estes equipamentos podem não estar disponíveis no local onde serão administrados estes produtos.

Os estudos de uso de fórmulas enterais podem englobar dois ensaios em temperatura ambiente: um com a válvula da sonda totalmente aberta, com a finalidade de observar possíveis entupimentos, paradas, formação de grumos ou incrustações que dificultem ou impossibilitem a administração via tubo; e outro com a válvula parcialmente aberta (gotejamento), a fim de simular as condições de administração, com base na taxa de infusão. A repetição do teste, pelo menos, nos tempos inicial e final da validade do produto podem garantir que o produto é adequado para escoamento em tubo durante toda a vida de prateleira.

Alternativamente, para a realização de testes de uso, podem ser utilizados protocolos da prática clínica publicados em referências nacionais ou internacionais. No entanto, a simples mensuração de parâmetros reológicos do fluido (por exemplo, viscosidade), como indicativo de que o produto está apto para escoamento em tubo não é uma prática aceitável. Isto porque existem diversas variáveis que afetam o escoamento de um fluido, como o comportamento viscoelástico, a temperatura, a diferença de pressão entre as extremidades, o material do tubo etc. Além disso, esta abordagem não possibilita a observação da formação de grumos e entupimentos, fatores que podem inviabilizar a administração via tubo e ocasionar complicações clínicas no estado de saúde do paciente.

6.1.5 Estudo de transporte

O estudo de transporte ou teste de excursão investiga os possíveis efeitos das condições ambientais introduzidas durante a distribuição e transporte no produto. Este estudo é particularmente importante nas situações em que o alimento será transportado de um continente ao outro.

Um estudo de transporte visa simular as condições extremas, como temperatura e umidade, que o produto deve encontrar no momento da distribuição. As temperaturas ambientes e as umidades dos países e regiões para os quais, e através dos quais, o produto é transportado devem ser levadas em consideração.

O estudo de transporte usa os procedimentos normais de teste de estabilidade, mas com o ciclo das condições ambientais para simular as condições de distribuição o mais próximo possível.

6.2 Métodos indiretos

A realização de estudos para determinação de prazos de validade pelos métodos diretos pode demorar muito para alguns tipos de produtos e pode também ser dispendiosa. Uma alternativa é usar métodos indiretos, como os estudos de estabilidade acelerados ou modelos preditivos para estimar o prazo de validade. No entanto, uma vez que os dados são obtidos por meio de previsões, é importante que sejam confirmados através de estudos de longa duração ou estudos de acompanhamento, uma vez que os pressupostos envolvidos podem não ser sempre confiáveis.

6.2.1 Estudo de estabilidade acelerado

O objetivo de um estudo de estabilidade acelerado é sujeitar o produto a condições de armazenamento mais críticas, de modo a induzir potenciais reações e interações em um menor intervalo de tempo.

Para tanto, o armazenamento do produto é realizado em temperaturas mais elevadas do que o armazenamento esperado no mercado. A título de exemplo, se a temperatura média ambiente for de 30°C, o armazenamento das amostras em estudos acelerados deve estar a temperatura de 40°C ou mais.

Contudo, temperaturas excessivamente altas podem levar a alterações que não refletem as condições típicas, dependendo do tipo de alimento. O fabricante deve avaliar a composição do seu produto de forma a estabelecer as temperaturas específicas utilizadas nestes estudos, mantendo documentada a justificativa apropriada.

Os estudos de estabilidade acelerados são realizados para determinar a taxa de degradação obtida com o aumento da temperatura. Em geral, a taxa de uma reação química dobra com o aumento de aproximadamente 10°C de temperatura. No entanto, em alguns casos, a degradação pode triplicar ou mesmo ser menor que o dobro.

Como regra geral, quanto maior a temperatura ao qual o produto está exposto, menor o prazo de validade em potencial. No entanto, não se pode presumir que existe uma relação linear entre a temperatura e a validade de um produto. No caso de produtos multivitamínicos, por exemplo, algumas vitaminas apresentam diferentes padrões de degradação.

Os dados gerados a partir dos estudos de estabilidade devem ser efetivamente avaliados. Ao longo dos anos, uma série de modelos estatísticos e cinéticos foram desenvolvidos, e o mais utilizado é baseado na equação de Arrhenius, possibilitando que as previsões da validade sejam feitas para os constituintes individualmente e que se estime a sobredosagem necessária para os ingredientes menos estáveis.

A equação de Arrhenius permite calcular a variação da constante de velocidade de uma reação química conforme a temperatura. Essa equação aplicada a alimentos ajuda a entender como a deterioração ou degradação dos componentes do alimento varia com a temperatura. Em geral, à medida que a temperatura aumenta, a taxa de deterioração dos alimentos também aumenta devido ao acréscimo da energia cinética das moléculas envolvidas nas reações de degradação.

Em termos de físico-química, a degradação da maioria das vitaminas e uma série de outros constituintes comumente encontrados em alimentos seguem a cinética de "primeira ordem" ou "ordem zero". Isso significa que a taxa de degradação de vitaminas é diretamente proporcional à concentração da vitamina presente. Quanto maior a concentração de uma vitamina, maior será a taxa de degradação. À medida que a concentração da vitamina diminui com o tempo, a taxa de degradação também diminui. Em consequência, o modelo clássico de Arrhenius pode ser utilizado, o que permite que as previsões sejam feitas para a validade e sobredosagem de um produto. Estas previsões devem basear-se nos seguintes pressupostos:

- Que o modelo é válido para todas as reações estudadas;
- O mesmo mecanismo de reação ocorre na faixa de temperatura do estudo;
- A energia de ativação está em um intervalo definido; e
- Que os efeitos da umidade à temperatura ambiente sejam equivalentes a manter umidade relativa nas temperaturas mais elevadas.

O coeficiente Q10 também é uma ferramenta que auxilia a análise de dados de estudos acelerados ao estimar como a taxa de degradação de alimentos, enzimas ou outros produtos biológicos muda com o acréscimo de 10°C de temperatura.

Q10 é dado pelo quociente entre as velocidades de reação a uma determinada temperatura e a uma temperatura 10°C mais baixa.

A fórmula geral para o coeficiente Q10 é a seguinte:

- $Q10 = \frac{R_{\text{taxa degradação}(T1)}}{R_{\text{taxa degradação}(T2)}}$
- onde:
- $R_{\text{taxa degradação}(T2)}$ é a taxa de degradação medida a uma temperatura T2 (T1-10°C).
- $R_{\text{taxa degradação}(T1)}$ é a taxa de degradação medida a uma temperatura T1.

Em outras palavras, o coeficiente Q10 compara a taxa de degradação de um produto em duas temperaturas diferentes e fornece uma estimativa de quanto a taxa de degradação aumenta para cada aumento de 10°C na temperatura. Assim, o objetivo principal dos testes acelerados é determinar o valor de Q10 e poder, desta forma, estimar a validade de um produto em condições de temperatura inferior.

Por exemplo, se o coeficiente Q10 for 2, significa que a taxa de degradação dobra com o aumento de 10°C de temperatura. Neste caso, se o tempo de armazenamento de um estudo de estabilidade acelerado para um produto é de 6 meses, a confiança para a determinação do prazo de validade em uma temperatura 10°C mais baixa pode ser de 12 meses, o dobro.

Recomenda-se que, quando possível, os estudos acelerados sejam realizados em dois ou mais pontos de temperatura elevados, particularmente, quando é necessária uma vida útil prolongada. Contudo, não deve ser utilizado quando as condições de temperaturas elevadas causam mudanças físicas no alimento, tais como derretimento, suavização, fissuração ou separação de fases ou quando o produto contiver ingredientes sensíveis à temperatura, como, por exemplo, a maioria dos probióticos.

A compreensão da cinética é particularmente importante ao interpretar os dados, onde a validade será baseada em uma extrapolação de tendências identificadas em períodos relativamente curtos, a depender do alimento. A falta de utilização de modelos estatísticos adequados pode levar a extrapolações inválidas.

Há uma série de softwares disponíveis que se baseiam na equação de Arrhenius e que ajudam a simplificar os procedimentos para a previsão de validade e estimativa de sobredosagem. Pode ser necessária uma discussão com a empresa fabricante do software para garantir que o programa selecionado seja adequado para os requisitos de estabilidade específicos da análise preditiva.

Os estudos acelerados também podem ser usados para avaliar o efeito de breves excursões fora das condições de armazenamento desejadas, como, durante o transporte, quando o produto pode estar sujeito a temperaturas extremas.

6.2.2 Modelos preditivos

Modelos e cálculos preditivos são métodos indiretos para determinação do prazo de validade que podem ser usados para prever a estabilidade de alguns tipos de produtos, comumente utilizados para picles e molhos. No entanto, são necessários conhecimentos técnicos para que tais modelos sejam aplicados corretamente e, por conseguinte, especialistas devem ser consultados.

Os modelos preditivos podem ser usados como alternativa aos estudos de desafio, e, desta forma, estimar a sobrevivência, a multiplicação e a inativação de micro-organismos. Nesses estudos é necessário aplicar as características dos alimentos em modelo preditivo que fornecerá a probabilidade de crescimento ou uma curva de crescimento. Embora vários desses modelos tenham sido aperfeiçoados nos últimos anos, sempre será recomendado que um estudo de desafio também seja realizado para confirmar se o modelo reflete o produto com precisão.

A principal limitação é que as condições do alimento devem ser iguais às do modelo, caso contrário não serão aplicáveis. Os modelos exigem um conhecimento detalhado de fatores de composição, como pH e atividade da água, que afetam o crescimento de micro-organismos.

6.2.3 Estudo de estresse

O teste de estresse é usado para determinar a suscetibilidade de um material à degradação causada por condições elevadas de temperatura, umidade, luz, condições ácidas ou básicas e/ou substâncias oxidantes ou redutoras.

Um procedimento comum é armazenar o material em recipientes abertos sob uma variedade de regimes de temperatura e umidade, por exemplo, com aumento de temperatura em incrementos de 10°C acima de 40°C e aumento da umidade acima de 75% de umidade relativa. Este tipo de teste é chamado de estudo de "prato aberto" e serve como o pior caso porque o recipiente aberto fornece pouca ou nenhuma proteção do meio ambiente.

Outro procedimento comum é armazenar porções do material em solução ou suspensão em uma ampla gama de valores de pH, ou combinados com uma variedade de substâncias oxidantes ou redutoras conhecidas para avaliar os efeitos de ácidos, bases, oxidantes e redutores no material.

O teste de estresse normalmente é realizado em curtos períodos variando de dias a algumas semanas. É normalmente realizado em ingredientes, ao invés do produto acabado, e é útil para decidir a melhor forma de formular, embalar e rotular produtos contendo o ingrediente testado.

O teste de estresse normalmente não produz resultados que podem ser extrapolados para estabelecer uma validade adequada para o produto acabado, exceto nos casos em que as instruções de formulação, embalagem e armazenamento do produto sejam escolhidas para garantir que todas as fontes de degradação identificadas durante o teste de estresse serão estritamente evitadas.

6.3 Modelos de estudos reduzidos

6.3.1 Agrupamento

Agrupamento é um procedimento pelo qual o estudo é projetado de tal forma que somente os extremos dos parâmetros selecionados são testados em todos os pontos de tempo.

É um procedimento adequado para a avaliação da estabilidade de diferentes potências de um ingrediente em uma matriz de alimento, ou onde o mesmo produto será comercializado em diferentes tamanhos de embalagens ou mesmo diferentes quantidades em embalagem do mesmo tamanho.

O agrupamento não é apropriado se as amostras a serem testadas não representam os extremos.

A tabela 1 mostra um exemplo de agrupamento para um estudo sobre um comprimido de vitamina C com as seguintes informações:

- Será comercializado em três potências: 100mg, 250mg e 500mg;
- As três potências possuem uma matriz de mesmos ingredientes e aditivos; e
- As três potências serão destinadas a serem comercializadas em três tamanhos de embalagem de 30, 60 e 120 comprimidos.

Neste exemplo, apenas os extremos de cada parâmetro podem ser testados, reduzindo assim os requisitos de teste de um potencial de nove amostras para apenas quatro amostras.

Tabela 1. Exemplo de agrupamento para um estudo com comprimidos de vitamina C.

Quantidade de comprimidos	Conteúdo de vitamina C		
	100mg	250mg	500mg
30	T		T
60			
120	T		T

Uso de agrupamento para avaliar sistemas de embalagem e selagem

O agrupamento é uma ferramenta útil para avaliar a estabilidade de um produto em diferentes embalagens e sistemas de selagem, particularmente onde o tamanho e preenchimento da embalagem podem variar.

Por exemplo, se o produto for comercializado em diferentes tamanhos de embalagens, não é necessário a repetição do estudo de estabilidade para cada apresentação da mesma formulação. Neste caso, o estudo pode ser realizado na configuração da embalagem em que mudanças mais significativas são mais prováveis. Porém, para tipos de materiais de embalagens diferentes, como lata metálica e garrafa plástica, é requerida a realização de estudos de estabilidade individualmente, uma vez que diferentes especificações de material de acondicionamento fornecem propriedades de barreira que variam (diferentes capacidades de prevenção de luz externa, luz ultravioleta, oxigênio e umidade).

A fim de avaliar o efeito sobre a estabilidade de diferentes embalagens ou sistemas de selagem, devem ser selecionados os extremos das seguintes características:

- Relação entre a área da superfície e o volume do frasco;
- Relação entre o espaço livre e o volume do frasco;
- Existência de atmosfera modificada para preenchimento do espaço livre;
- Espaço livre por forma (por exemplo, mL/comprimido ou mL/cápsula gelatinosa mole);
- Composição da embalagem e sua espessura;
- Taxa de permeação do vapor de água;
- Taxa de permeação do oxigênio; e
- Geometria de fechamento e integridade.

6.3.2 Matrização

A matrização é definida como o projeto de um estudo de estabilidade, de tal forma que um subconjunto selecionado do número total de amostras possíveis seria testado para parâmetros relevantes em um ponto de tempo específico. No ponto de tempo subsequente, outro subconjunto de amostras de todas as combinações de fatores seria testado.

A matrização pressupõe que a estabilidade de cada subconjunto de amostras testadas adequadamente representa a estabilidade de todas as amostras em um determinado ponto de tempo.

Aplicação e desenho da matrização

Para o uso efetivo da matrização, as diferentes potências do produto devem:

- Ter formulações idênticas ou intimamente relacionadas;
- Ser de lotes fabricados com o mesmo processo e equipamentos; e
- Ser embalado com o mesmo tamanho de embalagem e com o mesmo sistema de envase e fechamento.

O desenho de uma matrização deve ser tal que cada combinação de parâmetros seja testada na mesma extensão ao longo da duração do estudo. Os valores de ponto inicial e final devem ser obtidos para todas as amostras para todos os parâmetros que estão sendo testados.

Outros fatores a considerar

Ao aplicar uma redução na amostragem através da matrização, uma série de fatores devem ser considerados, incluindo:

- A estabilidade esperada do produto;
- Conhecimento prévio da variabilidade dos dados;
- Possíveis diferenças de estabilidade no produto; e
- A disponibilidade de dados de suporte.

Estudos acelerados

Além da consideração dos fatores acima, para permitir uma análise válida dos dados de estabilidade, pelo menos três pontos de tempo são necessários para estudos acelerados. O desenho da matrização deve permitir a detecção de diferenças de estabilidade dentro dos parâmetros e entre os parâmetros.

Quando considerar o uso da matrização

A matrização pode potencialmente ser considerada se os dados de suporte, conforme descrito acima, indicam uma provável estabilidade do produto e pouca variabilidade.

A matrização não deve ser considerada se os dados de suporte indicarem a possibilidade de grandes variabilidades.

Além disso, quando a matrização é aplicada, a redução na quantidade de testes quando comparada com um estudo completo, depende do número de parâmetros e combinações de parâmetros que estão sendo avaliados.

A matrização é mais aplicável aos estudos de estabilidade de longa duração e pode resultar em uma redução de um terço até a metade da quantidade de testes.

A tabela 2 mostra um exemplo de um plano de matrização em que apenas três ou quatro dos seis pontos de tempo do segundo ao penúltimo ponto são testados. Em todos os casos, todas as amostras devem ser testadas nos primeiros e últimos pontos de tempo.

Tabela 2. Exemplo de matrização com os tempos para um produto de vitamina C com duas potências.

Tempos (meses)		0	3	6	9	12	18	24	36	
Potências dos produtos	100mg	Lote	T	T		T	T		T	T
		Lote	T	T		T	T	T		T
		Lote	T		T		T	T		T
	250mg	Lote	T		T		T		T	T
		Lote	T	T		T	T	T		T
		Lote	T		T		T		T	T

Cuidados

Embora o agrupamento e a matrização permitam a economia de custos pela redução do número de testes analíticos realizados, eles também possuem limitações.

Por exemplo, um resultado insatisfatório ou uma indicação de baixa estabilidade em uma ou mais condições ou pontos de tempo podem colocar em dúvida a validade do estudo reduzido. Nesses casos, todo o estudo pode ter que ser reexecutado, levando a atrasos e custos significativos.

Como precaução contra tal eventualidade, é possível trabalhar com um protocolo em que se armazena amostras para um estudo completo, mas somente os testes identificados no plano de amostragem do agrupamento/matrização são realizados inicialmente. As amostras intermediárias que não são testadas devem ser removidas do armazenamento controlado de temperatura/umidade no ponto de tempo relevante e armazenadas a cerca de 0°C até a conclusão do estudo.

O agrupamento e seu procedimento complementar, matrização, são procedimentos reconhecidos internacionalmente para reduzir o plano de amostragem nos estudos de estabilidade.

Diferentemente de um protocolo completo de estudo de estabilidade, em que as amostras para cada combinação de todos os fatores são testadas em todos os pontos de tempo, um protocolo reduzido permite a redução desses testes, podendo ser uma alternativa válida quando corretamente desenhado, possuindo a capacidade de fornecer dados para prever adequadamente a validade do produto.

7. RACIONAL TÉCNICO-CIENTÍFICO PARA DETERMINAÇÃO DO PRAZO DE VALIDADE DE ALIMENTOS

É de responsabilidade dos fabricantes de alimentos garantir que o prazo de validade atribuído a um alimento seja baseado em um racional técnico-científico, considerando os seguintes fatores:

- **Razões Nutricionais.** No caso de alimentos que são destinados a consumidores com necessidades metabólicas e nutricionais específicas, como os alimentos para fins especiais, suplementos alimentares, alimentos enriquecidos e fortificados e alimentos que veiculam alegações nutricionais ou de propriedades funcionais ou de saúde, é necessário garantir que as características nutricionais e de composição do produto mantenham-se até o final do prazo de validade. Para tanto, devem ser identificados os nutrientes e outros componentes relevantes que não são estáveis e determinar por quanto tempo eles estarão presentes nos níveis declarados nos rótulos dos alimentos, considerando os limites e valores de tolerância estabelecidos na legislação, quando aplicável.
- **Razões de Segurança.** Nos casos em que haja presença ou a possibilidade de crescimento de micro-organismos patogênicos ou de produção de quaisquer substâncias tóxicas, é necessário identificar os micro-organismos que devem ser controlados e prever por quanto tempo os alimentos podem ser considerados seguros para consumo.
- **Deterioração.** Quando não há preocupações de segurança ou nutricionais envolvidas, a definição do prazo de validade pode ser justificada em função do tempo necessário para que o alimento comece a se deteriorar, ou seja, quando começam a ocorrer alterações indesejáveis nas propriedades sensoriais.

É importante que os fabricantes possuam justificativa documentada sobre o racional técnico-científico utilizado para o estabelecimento do prazo de validade dos produtos e registros que subsidiem essa definição, tais como avaliações técnicas, estudos de estabilidade e laudos de ensaios laboratoriais.

7.1 Configuração dos estudos

Para configuração de um estudo para determinação do prazo de validade de um produto, primeiramente, é necessário identificar os tipos de alterações, degradações ou perda de qualidade mais comumente associados ao alimento que se deseja avaliar. É necessário mapear qual destas alterações são relevantes e quais mudanças ocorrerão primeiro.

Posteriormente, o protocolo do estudo é elaborado, definindo os métodos diretos ou indiretos que serão utilizados, indicando claramente quais avaliações e testes serão realizados, acompanhados de especificações e limites ou critérios de aceitação descritivos ou numéricos.

O protocolo do estudo deve incluir a frequência de testes e observações. Se o alimento tiver uma longa durabilidade, pode ser sensato começar com observações menos frequentes e aumentar conforme o fim do prazo de validade esperado se aproxima.

Gráficos, imagens e descrições de como serão realizadas as observações e respectivos resultados são essenciais para garantir que o estudo foi adequadamente desenvolvido.

Nesta etapa, é importante usar a literatura científica disponível, observar produtos similares no mercado e considerar a experiência prévia para estimar a duração do estudo, que poderá levar dias, semanas ou meses, a depender do tipo do produto e condições de conservação.

É necessário que sejam determinadas e controladas as condições de armazenamento para o estudo, as quais devem refletir as condições normais esperadas de distribuição e armazenamento e devem ser equivalentes em todos os testes realizados.

Além disso, recomenda-se considerar a inclusão de condições adicionais de armazenamento se estas puderem ter um impacto na validade do produto comercializado em um mercado pretendido ou devido às ações do consumidor. As condições podem ser definidas como:

- otimizada, isto é, armazenamento conforme descrito no rótulo;
- realista, empregando repetidos períodos curtos de temperaturas elevadas ou diferentes níveis de umidade; e
- pior caso (pior cenário), de forma a imitar o deslocamento do produto de um mercado temperado para um mercado tropical ou quando há um controle de temperatura pobre em uma geladeira doméstica, o efeito de luz em um produto sensível, o efeito de movimento e da vibração, entre outros.

Também deve ser calculado o número total de amostras que serão necessárias para os testes. As amostras devem ser suficientes para o número de observações ou testes realizados durante todo o período do estudo. Se os testes envolvem apenas observações, serão necessárias menos amostras do que se os testes forem destrutivos.

Para seleção das amostras a serem estudadas, alguns cuidados são recomendados, como selecionar aleatoriamente as amostras do lote do produto estudado; garantir que as amostras estejam no formato de embalagem disponível para o consumidor; e rotular ou numerar as amostras para permitir uma correta e fácil identificação antes de colocá-las sob as condições de armazenamento.

As amostras selecionadas devem ser provenientes de produção industrial e devidamente processadas e embaladas. Lotes pilotos podem ser utilizados, desde que sejam representativos dos lotes industriais.

A validade do lote deve ser contada a partir de sua fabricação e deve-se assegurar que o ingresso das amostras às câmaras climáticas ocorra o mais breve possível.

É recomendável que o estudo seja repetido em diferentes lotes de forma a identificar e minimizar a variabilidade dentro e entre os lotes. Se houver uma grande variabilidade, é necessário investigar e descobrir como reduzi-la, a qual pode ser devido ao processo de fabricação do produto; à composição do alimento; ao tipo de embalagem; à higiene do ambiente de processamento; e à qualidade dos ingredientes.

Os estudos deverão ser repetidos sempre que houver mudanças importantes na composição, ingredientes, processamento ou embalagem do produto para garantir que o prazo de validade não tenha sido comprometido pelas mudanças.

Nos casos de troca de fornecedor de matéria-prima cujos compostos sejam comprovadamente estáveis frente às condições de processo e armazenamento do produto terminado, é possível que não haja necessidade de revalidação de toda a avaliação de sua estabilidade, desde que as matérias-primas estejam em conformidade com as especificações de identidade, pureza e composição anteriores. Dessa forma, recomenda-se que seja realizada uma avaliação minuciosa das propriedades do ingrediente fornecido pelos novos fornecedores.

Para determinação do prazo de validade de um produto que é constituído por dois ou mais componentes individuais de alimentos separados, como torta com uma camada de calda de fruta ou uma refeição pronta, a validade de cada alimento deve ser levada em consideração ao atribuir um prazo de validade ao alimento composto. O prazo de validade do alimento composto não deve exceder o valor mais curto dentre as validades dos componentes.

De forma semelhante, quando alimentos distintos são misturados, a validade dos alimentos compostos será afetada pelas características dos componentes individuais. Se os componentes

tiverem características semelhantes, como vários tipos de misturas de cereais, a validade dos alimentos compostos geralmente reflete o componente com a validade mais curta. No entanto, se os componentes são muito diferentes, como uma salada com molho, a validade dos componentes individuais não é mais relevante e é necessário estabelecer um prazo de validade para este novo alimento.

Resumo:

A configuração do estudo para determinação do prazo de validade deve definir:

- Tipos de alterações, degradações ou perda de qualidade que se pretende avaliar;
- Método de estudo e condições de armazenamento das amostras;
- Análises e testes que serão realizados;
- Número total de amostras a serem utilizadas;
- Frequência de testes; e
- Duração do estudo.

7.2 Estabilidade por desenho

Os princípios de "Estabilidade por Desenho" podem ser aplicados para os alimentos. Durante o desenvolvimento de um produto, a formulação proposta deve ser revisada criticamente para avaliar o impacto sobre a sua estabilidade considerando:

- a combinação dos componentes propostos em termos de níveis de umidade;
- as interações conhecidas entre certos ingredientes;
- os possíveis efeitos sobre a estabilidade se os ingredientes forem usados onde os parâmetros críticos (por exemplo, a umidade) estão nos extremos de sua faixa de especificação;
- possíveis interações químicas entre componentes na mesma matriz de produto;
- o manuseio do produto em todas as operações de fabricação e embalagem, incluindo os períodos em que o produto pode ser exposto a condições climáticas ambientais, como por exemplo o período entre as etapas de fabricação e embalagem;
- as propriedades de barreira da embalagem proposta em termos de porosidade do material para o ar (oxigênio) e umidade, integridade da selagem, espaço livre dentro da embalagem, propriedades de barreira em termos de transmissão de luz ultravioleta e potencial de migração de substâncias (por exemplo, solventes de cola de rótulos);
- as condições de armazenamento durante a distribuição, incluindo o transporte e comércio no varejo. Se o produto for exportado do país de origem, as condições ambientais nos países receptores devem ser levadas em consideração; e
- a quantidade de ingrediente adicional (sobredose) necessária para garantir que a quantidade rotulada ainda esteja presente no final da vida útil.

Não considerar todos os itens acima em uma fase precoce do desenvolvimento pode potencialmente levar a falha nos estudos práticos posteriores que devem ser realizados para determinação do prazo de validade ou mesmo a necessidade da retirada do alimento do mercado ou a redução significativa na sua vida de prateleira.

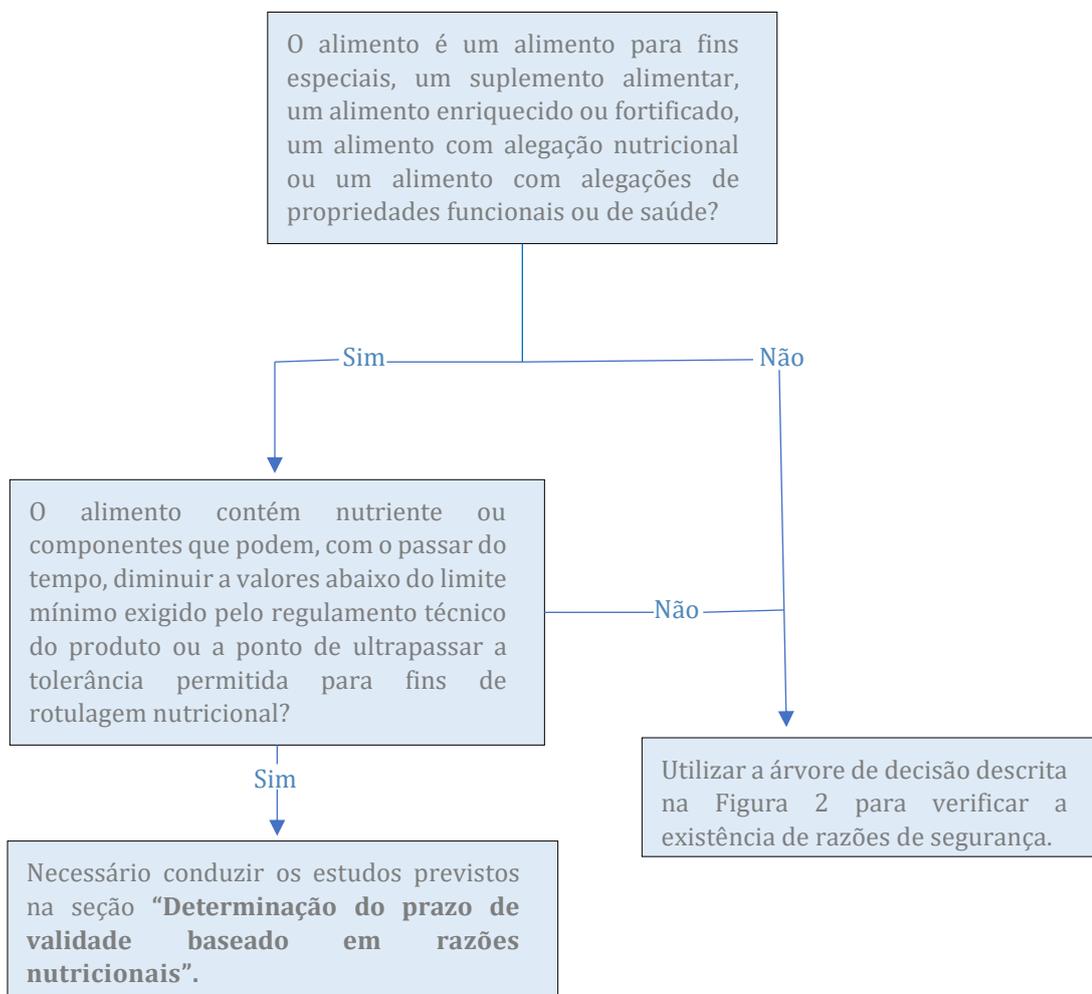
7.3 Árvores de decisão para determinação do prazo de validade

Os fatores a serem considerados na determinação do prazo de validade variam conforme as características e a finalidade de uso do alimento. Deve-se definir se a aplicação do prazo de validade se dará por questões nutricionais, por razões de segurança, por deterioração, ou pela combinação destes fatores.

As circunstâncias de cada alimento precisam ser consideradas individualmente e as árvores de decisão apresentadas a seguir devem ser avaliadas como uma recomendação de uso de forma geral.

Para estabelecer se existem questões nutricionais a serem consideradas na determinação do prazo de validade de alimentos, recomenda-se aplicar a árvore de decisão descrita na Figura 1.

Figura 1. Árvore de decisão para aplicação do prazo de validade por razões nutricionais do consumidor.

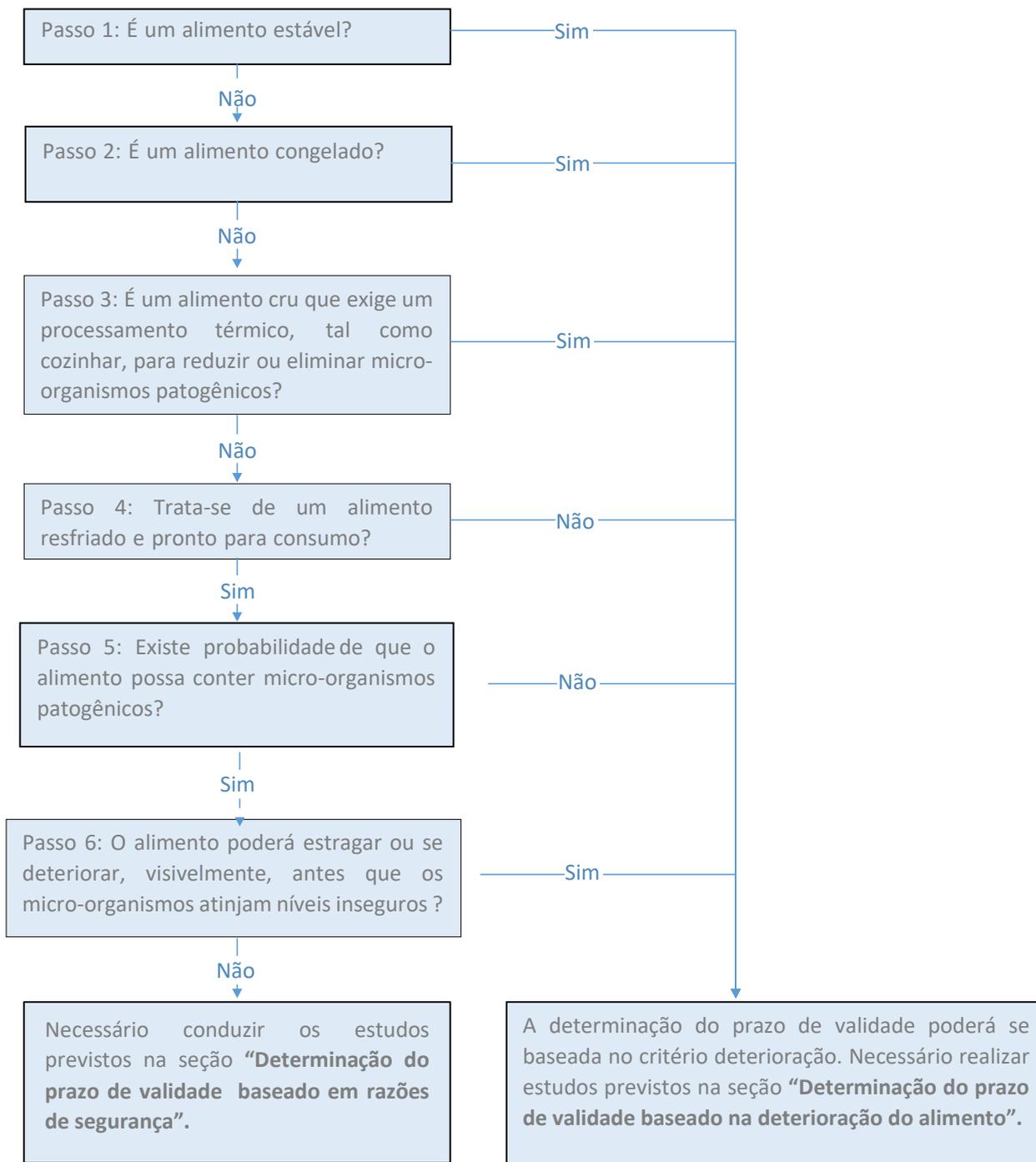


Fonte: Tradução adaptada do documento *Date Marking – User Guide*. FSANZ, 2013.

Caso a árvore decisória com base nas razões nutricionais não seja aplicada, é recomendado usar a árvore de decisão apresentada a seguir. Em certos casos, os alimentos podem conter níveis inseguros de organismos intoxicantes sem sinais de que o produto possa estar estragado.

Para estabelecer se existem questões de segurança a serem consideradas na determinação do prazo de validade de alimentos, recomenda-se aplicar a árvore de decisão descrita na Figura 2. Cada uma das perguntas da árvore foi numerada e um texto explicativo fornecido na sequência.

Figura 2. Árvore de decisão para aplicação do prazo de validade por razões de segurança.



Fonte: Tradução adaptada do documento *Date Marking – User Guide*. FSANZ, 2013.

Texto explicativo da árvore de decisão descrita na Figura 2

Passo 1. Alimentos estáveis são aqueles que não necessitam de condições especiais de conservação, pois não fornecem condições adequadas para o crescimento de micro-organismos por serem secos ou por possuírem alto teor de ácido, açúcar ou sal. Os alimentos preservados dessa forma acabarão por mostrar deterioração no sabor e na aparência, mas isso pode demorar muito. Os alimentos que foram submetidos a um processo capaz de eliminar tanto as bactérias vegetativas quanto os esporos também resultarão em alimentos estáveis desde que não haja possibilidade de recontaminação após o processamento. (Ex.

alimentos enlatados, cereais, biscoitos, refrigerantes, molhos, produtos esterilizados na embalagem final, confeitaria, farinha e açúcares).

Passo 2. Não há micro-organismos patogênicos e há muito poucos micro-organismos que causam deterioração de alimentos que se multipliquem à temperatura de congelamento, com exceção de alguns fungos que podem crescer em alimentos congelados. Ex. sorvetes, vegetais congelados, refeições congeladas, peixe ou carnes congeladas. Tais alimentos não suportam o crescimento de bactérias intoxicantes, e considerando que irão sofrer processamento térmico como cozimento onde eliminará bactérias intoxicantes presentes. No entanto, se for pretendido que o alimento seja descongelado antes do consumo, avance para o passo 3, uma vez que se houver um período prolongado entre o descongelamento do alimento e o consumo sem mais cozimento, eventuais micro-organismos presentes poderão atingir níveis não seguros.

Passo 3. Os alimentos crus, como por exemplo, carne, frango e peixe são consumidos cozidos – onde o processo posterior tende a reduzir em níveis seguros ou eliminar os micro-organismos presentes.

Passo 4. Um alimento refrigerado pronto para consumo é um alimento refrigerado que geralmente é consumido no mesmo estado em que é comercializado. Esses alimentos incluem aqueles que só podem ser submetidos a um tratamento térmico suave, como reaquecimento, antes de serem consumidos. Esses alimentos podem representar risco à segurança alimentar porque não serão cozidos antes de serem consumidos. Sem processamento adicional, como cozinhar, para destruir as bactérias que causam intoxicação alimentar, algumas bactérias podem atingir níveis perigosos, mesmo que os alimentos sejam mantidos refrigerados, antes que se estraguem visivelmente.

Passo 5. Existem algumas bactérias resistentes ao frio que podem causar intoxicação alimentar, tais como esporos de *Clostridium botulinum*, *Bacillus cereus*, *Listeria monocytogenes* e *Yersinia enterocolitica*. Essas bactérias são potenciais contaminantes de alimentos que são minimamente processados ou não submetidos a processos que possam reduzir o risco microbiológico. Há ainda a possibilidade de contaminação do alimento por contaminantes presentes no ambiente de produção após o seu processamento. A validade do alimento deve ser baseada na capacidade desses agentes patogênicos, se presentes, de sobreviver e se multiplicar sob as condições de armazenamento pretendidas.

Passo 6. Se houver a possibilidade de bactérias patogênicas resistentes ao frio estarem presentes nos alimentos e se multiplicarem durante o armazenamento, o prazo de validade deve ser determinado considerando as razões de segurança. No entanto, este seria o caso apenas se o nível dessas bactérias patogênicas pudesse tornar o alimento inseguro antes do crescimento de micro-organismos que deteriorem o alimento, tornando-o inaceitável.

Fonte: Tradução adaptada do documento *Date Marking – User Guide*. FSANZ, 2013.

8. PROTOCOLOS PARA DETERMINAÇÃO DO PRAZO DE VALIDADE

O requisito primário de um estudo de estabilidade é confirmar que o produto pode sustentar uma validade comercialmente realista. Em outras palavras, deve confirmar que a composição do rótulo pode ser atendida no final da validade e que não haja mudanças físicas e/ou sensoriais inaceitáveis durante o prazo de validade do produto.

8.1 Determinação do prazo de validade baseado na deterioração

Considerando as orientações sobre configuração dos estudos, inicialmente, é recomendado identificar os tipos de deterioração ou perda de qualidade com maior frequência e ocorrência mais

precoce, a fim de definir o protocolo de estudo. Estes tipos de deterioração compreendem crescimento de fungos, deterioração bacteriana, alterações na textura, cheiro, sabor ou aparência.

Um tipo de deterioração pode ser predominante ou então vários tipos de alterações podem ser igualmente importantes.

Para a elaboração do protocolo do estudo, também é importante definir os testes que serão realizados e os métodos a serem utilizados, tais como:

- Testes sensoriais como, por exemplo, mudanças de cor e textura, cheiro e sabor; e
- Análises físico-químicas e microbiológicas, como, por exemplo, a contagem de bactérias e leveduras, a presença de fungos e a presença de um indicador de deterioração química, tais como D-alanina em suco de frutas, ranço, histamina em frutos do mar etc.

Deve-se garantir que sejam utilizadas apenas pessoas treinadas em testes altamente subjetivos, como análises sensoriais de sabor e cheiro.

O protocolo do estudo deve incluir as informações completas sobre a frequência de testes e observações, o número de amostras a serem utilizadas e a duração total do estudo.

Para produtos com expectativa de prazo de validade longo, podem ser realizados estudos de estabilidade acelerados, em que o produto é exposto a temperaturas elevadas para acelerar o desenvolvimento de deterioração e reduzir o tempo de duração do estudo. No entanto, tal estudo somente será útil se os padrões de deterioração do alimento permanecerem semelhantes aos esperados nas condições de armazenamento normais.

8.2 Determinação do prazo de validade baseado em razões de segurança

Para determinação do prazo de validade baseado em razões de segurança, normalmente é utilizado o estudo de desafio, cujos pontos importantes que devem ser incluídos ao projetar o estudo são:

- os alimentos testados devem ser iguais aos fornecidos ao consumo;
- o nível de inoculação deve refletir o objetivo do estudo, ou seja, quando um alimento pronto para o consumo estiver contaminado com um pequeno número de agentes patogênicos, eles podem crescer para níveis inseguros durante o prazo de validade esperado dos alimentos e a aplicação das informações obtidas neste estudo devem ser consideradas para definição de um prazo de validade apropriado;
- o método de inoculação do alimento do micro-organismo deve refletir a maneira como a contaminação seria provável de acontecer (ex. contaminação cruzada de alimentos);
- os alimentos inoculados devem então ser embalados como destinados à venda ou o próprio produto embalado pode ser inoculado, desde que seja garantido o não comprometimento da integridade da embalagem;
- as temperaturas de incubação devem refletir a amplitude prevista das condições de temperatura e a possível temperatura à qual o alimento será exposto pelo consumidor;
- Em se tratando de alimentos em que é possível a presença de micro-organismos deteriorantes ou outras bactérias, pode ser de grande utilidade monitorar seus níveis, uma vez que elas impactam no crescimento de micro-organismos patogênicos; e
- devem ser documentados todos os aspectos e detalhes do estudo desafio.

8.3 Determinação do prazo de validade baseado em razões nutricionais

No caso de alimentos destinados a consumidores com necessidades nutricionais específicas, como os alimentos para fins especiais, os suplementos alimentares, os alimentos enriquecidos ou fortificados e os alimentos com alegações nutricionais ou de propriedades funcionais ou de saúde, o estudo de estabilidade deve incluir a característica nutricional de preocupação. Deve-se estimar o

tempo necessário para que o teor de um nutriente ou componente atinja um nível abaixo do indicado no rótulo, considerando as tolerâncias estabelecidas em legislação.

A legislação vigente deve ser consultada a fim de avaliar a variação do teor de nutrientes permitida ao final do prazo de validade e para embasar justificativa dos casos em que se adota sobredosagem como método de garantia da qualidade nutricional do produto acabado.

Idealmente devem ser testados todos os nutrientes declarados na rotulagem em todos os tempos do estudo, a menos que existam evidências documentadas de que seja improvável que ocorram alterações significativas de certos ingredientes nas condições de armazenamento. Por exemplo, a maioria das fontes de minerais e oligoelementos são relativamente estáveis, enquanto, em muitas circunstâncias as vitaminas podem ser consideradas inerentemente instáveis. Neste caso, pode-se selecionar indicadores de estabilidade, ou seja, substâncias conhecidamente menos estáveis (ex. vitaminas A, C, E, ácido pantotênico e tiamina), para serem quantificadas nos tempos intermediários do estudo.

Em se tratando de alimentos compostos somente por nutrientes relativamente estáveis sob as condições de processo, embalagem e armazenamento, como por exemplo um suplemento alimentar de minerais, pode ser dispensado o estudo completo de estabilidade com tempos intermediários, se existirem evidências documentadas de que seja improvável que ocorram degradações significativas nas quantidades destes minerais. Para validação, é importante a realização de análises destes nutrientes no tempo final do estudo de estabilidade, as quais irão confirmar o comportamento e a estabilidade destes nutrientes.

No entanto, é importante ressaltar que, a depender da qualidade das matérias-primas utilizadas, das condições de processo, do envase elegido, das características da matriz (pH, umidade etc.) e do armazenamento, os indicadores podem variar. Assim, os indicadores utilizados para um produto podem não ser representativos para outros.

A análise de todos os nutrientes no tempo final do estudo de estabilidade de longo prazo vai confirmar se os indicadores selecionados para os tempos intermediários foram adequados e estes resultados serão utilizados para o planejamento dos estudos de estabilidade de acompanhamento.

O estudo deve ser a confirmação final de que o produto, em uma embalagem específica, permanecerá estável durante todo o período de validade proposto. Isso exige que todas as possíveis fontes de instabilidade em termos da formulação, processamento e embalagem tenham sido previamente avaliadas e as ações necessárias sejam tomadas antes que quaisquer testes de estabilidade sejam iniciados. Isso pode requerer que estudos menores e seletivos sejam realizados antes que a formulação seja finalmente aprovada, para verificar possíveis fontes de instabilidade, como interações entre ingredientes.

Da mesma forma, testes em escala menor podem ser necessários para garantir que a embalagem selecionada seja adequada para a formulação em termos de barreiras de oxigênio, umidade e luz.

A fim de compensar as perdas durante o processamento e armazenamento e permitir que a validade seja prolongada, os fabricantes podem optar por formular os produtos aumentando a quantidade do nutriente ou componente adicionado (sobredosagem), desde que justificados tecnologicamente e que as doses diárias toleráveis ou os níveis máximos permitidos na legislação não sejam excedidos.

8.4 Preocupações

Algumas preocupações são inerentes a qualquer modelo de estudo e devem ser consideradas nos protocolos para determinação do prazo de validade de alimentos, como as citadas a seguir.

As análises em alimentos devem ser realizadas de acordo com os protocolos reconhecidos para alimentos ou a partir de metodologias validadas.

As empresas podem definir critérios próprios, mais restritivos do que aqueles definidos na legislação, ou baseado em indicadores, de forma a garantir que os produtos nunca atinjam níveis que possam comprometer sua segurança e qualidade.

A presença de micro-organismos patogênicos e potencialmente patogênicos deve ser investigada no início e no final do estudo, mas normalmente não é necessária em cada ponto intermediário. Se os patógenos não forem detectados no primeiro teste, é improvável que sejam detectados em exames subsequentes, a menos que o produto não seja homogêneo ou tenha sido posteriormente contaminado. Caso haja a possibilidade de crescimento de micro-organismos patogênicos, é necessário realizar o estudo de desafio.

Um aspecto da estabilidade que também precisa ser considerado durante o início do desenvolvimento de um produto são as suas características físicas. Cápsulas e comprimidos são alguns exemplos de formas físicas que, apesar de não convencionais para alimentos, são muito usadas em suplementos alimentares.

A dureza e a friabilidade de um comprimido podem mudar significativamente durante o armazenamento e, em muitos casos, essas mudanças estão relacionadas à composição da formulação, particularmente o uso de veículos e aditivos que são inadequados para a combinação particular de ingredientes. A escolha de veículo/aditivo pode afetar as características físicas a longo prazo de um comprimido. Por exemplo, algumas combinações de sais inorgânicos (como fosfatos) contribui para aumentar a dureza com o tempo. Em casos extremos, isso pode chegar a um ponto em que o comprimido não se desintegra.

Em outros casos, os altos níveis de umidade nos ingredientes e no espaço livre da embalagem podem levar a um amolecimento e aumento da friabilidade do comprimido. A interação de ingredientes com revestimentos também pode causar a extensão dos tempos de desintegração e/ou a descoloração.

Para comprimidos de liberação modificada, o perfil de dissolução pode mudar ao longo do tempo e é importante incluir um teste apropriado em um estudo de estabilidade para este tipo de produto.

No caso de cápsulas, um problema físico-químico que muitas vezes é subestimado é a reticulação da gelatina em cápsulas de gelatina duras e moles. A gelatina reticulada pode aumentar consideravelmente o tempo de dissolução de uma cápsula e, em casos mais extremos, impede que a cápsula se dissolva no intestino humano.

A reticulação surge da polimerização da gelatina. Esta reação pode ser facilitada por alta temperatura, alta umidade, radiação ultravioleta e uma variedade de substâncias que podem estar presentes na cápsula ou, mais comumente, no preenchimento da cápsula.

A reticulação de gelatina pode ser catalisada por uma série de substâncias químicas encontradas nos ingredientes da cápsula ou presentes como impurezas dos componentes. Os grupos químicos comuns são os aldeídos e as cetonas, que podem ser encontrados em vários vegetais e óleos marinhos concentrados usados em suplementos.

Muitos compostos frequentemente utilizados em cápsulas tais como polietilenoglicóis, polissorbitos e ésteres de ácidos graxos insaturados podem sofrer auto-oxidação para formar aldeídos de maior peso molecular. Estes podem reagir com a gelatina da cápsula, particularmente em cápsulas gelatinosas moles e resultar em um produto com fraca dissolução/desintegração.

Uma série de corantes alimentares de uso comum também interagem com a gelatina por meio de ligação hidrofóbica e de hidrogênio.

Além disso, cápsulas com vazamento em função de condições de fabricação precárias (por exemplo, secagem excessiva ou formulação inadequada) podem ser um problema para a estabilidade física de cápsulas gelatinosas moles.

Neste sentido, é importante que todas as novas formulações usando cápsulas de gelatina sejam cuidadosamente avaliadas quanto ao potencial dos componentes para induzir a reticulação da cápsula ou outros defeitos físicos. Adicionalmente, a especificação e a pureza dos ingredientes devem ser avaliadas quanto a possíveis componentes ou contaminantes que possam causar reações.

Também é importante que os testes de dissolução/desintegração sejam realizados em cápsulas durante estudos de estabilidade.

A seleção dos parâmetros dependerá do tipo de estudo que esteja sendo realizado, sendo que nem todos os parâmetros podem ser necessários para um alimento em particular. Além disso, nem todos os parâmetros precisam ser testados em todos os momentos em um estudo. Por exemplo, para muitas formulações, o risco de crescimento microbiológico é muito baixo (ex. produtos que possuem atividade da água menor que 0,5) e os testes podem ser realizados somente no início e no final do estudo ou mesmo não serem necessários. Em contrapartida, certos alimentos líquidos podem exigir testes microbiológicos em todos os tempos.

As listas a seguir, apesar de não exaustivas, são uma indicação de parâmetros que podem ser considerados para cada forma física dos produtos.

a) Comprimidos:

- Aspecto da embalagem;
- Parâmetros sensoriais (inspeção física: Aparência, cor, odor, sabor e/ou textura);
- Teor (todos os nutrientes declarados na rotulagem ou substâncias consideradas marcadores);
- Produtos de degradação dos ingredientes, se houver a possibilidade de formação de substâncias potencialmente tóxicas;
- Dureza e friabilidade;
- Desintegração e dissolução;
- Teor de umidade ou perda por dessecação;
- Oxidação da gordura, se aplicável; e
- Análise microbiológica.

b) Cápsulas gelatinosas (duras e moles):

- Aspecto da embalagem;
- Parâmetros sensoriais (inspeção física: Aparência, cor, odor, sabor e/ou textura);
- Teor (todos os nutrientes declarados na rotulagem ou substâncias consideradas marcadores);
- Produtos de degradação dos ingredientes, se houver a possibilidade de formação de substâncias potencialmente tóxicas;
- Dissolução;
- Integridade da cápsula, como fragilidade ou vazamento;
- Teor de umidade ou perda por dessecação;
- Oxidação da gordura, se aplicável; e
- Análise microbiológica.

c) Líquidos e semissólidos:

- Aspecto da embalagem;
- Parâmetros sensoriais (inspeção física: Aparência, cor, odor, sabor e/ou textura);
- Teor (todos os nutrientes declarados na rotulagem ou substâncias consideradas marcadores);
- Produtos de degradação dos ingredientes, se houver a possibilidade de formação de substâncias potencialmente tóxicas;
- pH;
- Viscosidade;
- Teor de umidade e/ou atividade da água;
- Análise microbiológica;

- Teor de conservantes;
- Oxidação da gordura, se aplicável;
- Estabilidade da emulsão, se aplicável;
- Precipitação; e
- Separação de fases.

d) Pós

- Aspecto da embalagem;
- Aparência, cor, odor e sabor;
- Teor (ingredientes declarados na rotulagem);
- Produtos de degradação dos ingredientes, se houver a possibilidade de formação de substâncias potencialmente tóxicas;
- Teor de umidade e/ou atividade da água;
- Oxidação da gordura, se aplicável;
- Higroscopicidade;
- Análise microbiológica;
- Distribuição de tamanho de partícula; e
- Fluxo do pó/propriedades de adesão.

As formulações na forma de comprimidos podem introduzir problemas na análise, dependendo da sua composição, uma vez que algumas fórmulas podem conter uma maior proporção de ingredientes que não são solúveis em água. Nesses casos, os comprimidos precisam ser triturados sob condições estéreis em um pó fino, e devem ser mantidos suspensos no diluente durante a pipetagem.

As formulações na forma de cápsulas, tanto gelatinosas moles quanto duras, podem ser tratadas como uma única unidade ou como dois componentes distintos, a cápsula e o preenchimento. Se alguma contaminação microbiológica for detectada na cápsula, muitas vezes é útil testar os componentes separadamente para descobrir a fonte. Quando isso for necessário, as cápsulas devem ser cortadas assepticamente com um bisturi estéril e os conteúdos esvaziados. Tanto a cápsula como o seu conteúdo devem ser testados separadamente. Uma vantagem desta abordagem é que ela pode identificar mais facilmente a contaminação da superfície da cápsula proveniente do manuseio pós-produção.

8.5. Recomendações gerais

- Os estudos de estabilidade devem ser bem projetados antes do seu início e devem ser personalizados para atender às necessidades específicas da matriz e do conteúdo do produto.
- Os estudos devem ser realizados na embalagem final proposta. Sempre que possível, o processamento e a embalagem das amostras de teste devem simular as condições reais da produção comercial do produto em termos de volume interno, barreira, propriedades de migração e integridade da selagem.
- Quando os produtos possuírem mais de um tamanho de embalagem, a menor e a maior embalagem devem ser testadas, ou deve ser adotada outra abordagem cientificamente justificada. Isso é necessário, pois as embalagens maiores podem ter um maior espaço vazio relativo ou área de superfície de embalagem, fatores que podem afetar a estabilidade.
- Antes de prosseguir com a seleção de amostras para um estudo de estabilidade, o produto deve primeiro ser verificado para confirmar que os lotes atendem às especificações esperadas.
- As amostras de produtos selecionadas para um estudo de estabilidade devem ser retiradas do(s) lote(s) que são considerados equivalentes daqueles vendidos

comercialmente. Os lotes não devem ser seletivamente escolhidos com base em parâmetros específicos. As amostras também devem ser verificadas para garantir a distribuição homogênea dos ingredientes na formulação.

- Idealmente, as análises devem ser feitas em amostras de três lotes. A repetição das análises em lotes distintos minimiza o impacto que a variabilidade entre lotes e a variabilidade analítica dos métodos aplicados ensejam sobre os resultados, as quais são importantes variáveis a serem consideradas principalmente em alimentos constituídos de matrizes complexas. A realização do estudo de estabilidade em apenas um lote pode gerar incertezas e não refletir o real comportamento dos nutrientes, podendo ser estatisticamente insuficiente, sugerindo uma conclusão não adequada para o estabelecimento do prazo de validade do produto.
- O prazo de validade de um produto pode variar a depender da qualidade das matérias-primas utilizadas, das condições de processo, do envase elegido, das características da matriz e do armazenamento. Assim, a extrapolação deste prazo pode não ser representativa para outros, ainda que similares.
- As propriedades e os parâmetros selecionados para testes durante um estudo de estabilidade devem incluir as características que podem estar sujeitas a alterações durante o armazenamento e que podem afetar o teor declarado na rotulagem, a qualidade do produto, a segurança e/ou a eficácia.
- Se o produto contiver probióticos em sua composição, o estudo de estabilidade deverá avaliar a quantidade do microrganismo no produto e a viabilidade do probiótico durante o prazo de validade nas condições de uso determinadas.
- Nos casos de produtos que contenham enzimas, os estudos de estabilidades deverão avaliar a quantidade e a atividade da enzima no produto.
- Para determinados tipos de alimentos, considerando suas características de embalagem e armazenamento, bem como o processamento no qual foram submetidos, é possível inferir que alguns parâmetros não sofrerão alterações significativas durante o prazo de validade, como teores de contaminantes, presença de patógenos, carga microbiana ou esterilidade comercial. Estes parâmetros são usualmente fatores de monitoramento, considerados nas Boas Práticas de Fabricação. Por exemplo, para produtos com baixa atividade de água que sejam embalados hermeticamente e que a embalagem permaneça lacrada, impermeável e intacta ao longo do tempo de armazenamento, é possível que a realização dos testes microbiológicos e de contaminantes sejam realizados apenas após a fabricação do produto, sendo dispensável seu monitoramento ao longo do estudo de estabilidade. Em contrapartida, certos alimentos líquidos podem exigir testes em tempos intermediários.
- A análise de nutrientes relativamente estáveis e não marcadores ao longo do prazo de validade, incluindo os oligoelementos e os minerais, também pode ser dispensada, caso existam evidências documentadas de que seja improvável que ocorram alterações significativas na matriz alimentícia objeto do estudo, uma vez que interações entre substâncias em matrizes complexas podem acarretar a degradação de nutrientes. Para validação, é importante a realização da análise destes nutrientes no tempo final do estudo de longo prazo, a qual vai confirmar a estabilidade destes nutrientes.
- A análise de todos os nutrientes no tempo final do estudo de estabilidade de longo prazo vai confirmar se os indicadores selecionados para os tempos intermediários foram adequados e estes parâmetros serão utilizados para o planejamento dos

estudos de acompanhamento de estabilidade, que visam a verificar se o produto se mantém estável ao longo do tempo, indicando a necessidade de investigação e ações corretivas, a depender dos resultados.

- Após a seleção dos parâmetros de teste, é essencial garantir que os métodos analíticos sejam apropriados para a matriz do produto em particular. Os métodos devem ser verificados nas condições do laboratório.
- É importante que todos os procedimentos analíticos sejam revisados criticamente no contexto da composição do produto, para garantir que nenhum dos ingredientes tenha potencial para interferir nos resultados, que a variabilidade do método seja aceitável e que o método seja adequadamente implementado no laboratório responsável pela análise.
- Nem todos os métodos de análise para os componentes em alimentos aplicam-se sem modificação em todas as matrizes de produtos. O uso de um método analítico inapropriado pode invalidar os resultados de um estudo. Por exemplo, a modificação dos procedimentos de extração de vitaminas pode ser necessária para algumas matrizes de comprimidos.
- Em estudos de estabilidade de produtos contendo diversos ingredientes, é aconselhável um maior número de frequência de ensaios em virtude da complexidade da matriz alimentar.
- A previsão de quantidades adicionais de amostras do produto (amostras de reserva) possibilita o reteste futuro no caso de eventuais desvios nos resultados obtidos. Estas amostras devem ser armazenadas em condições que mantenham suas características inalteradas.
- As condições de temperatura e umidade às quais as amostras testadas são submetidas corresponde à zona climática para a qual o produto é destinado. No caso do Brasil, sugere-se de forma padronizada internacionalmente, a zona climática IVb ($30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ e $75\%\text{UR} \pm 5\%\text{UR}$), conforme descrito no item 6.1.1 Estudo de estabilidade de longa duração.
- Devem ser desenvolvidos procedimentos para lidar com episódios inesperados, como falhas nos equipamentos ou falhas de energia, devendo-se estabelecer um tempo máximo permitido para uma falha. Todos esses episódios devem ser descritos no relatório do estudo e deve ser avaliado seu efeito potencial sobre o resultado do estudo.
- Recomenda-se a análise de amostras em tempos regulares, tais como 0, 3, 6, 9, 12, 18 e 24 meses, no caso de estudos de longa duração.

9. ANÁLISE DOS DADOS E CONCLUSÃO DO ESTUDO

Um dos elementos mais importantes de um estudo de estabilidade é a avaliação científica dos dados gerados, utilizando técnicas estatísticas. Os dados gerados a partir dos estudos de estabilidade devem ser efetivamente avaliados.

O protocolo do estudo de estabilidade deve ser desenhado de forma a fornecer dados no formato e quantidade que permitam um estudo estatístico. Isso exige que se adote uma abordagem

sistemática na apresentação e avaliação da informação derivada do estudo. A totalidade da informação deve ser considerada e deve incluir, quando apropriado, resultados de testes físicos, químicos e microbiológicos, incluindo testes relacionados a atributos particulares da forma do alimento.

Os dados gerados a partir dos estudos devem ser avaliados para determinar os atributos críticos que podem influenciar a qualidade do produto durante a validade prevista. Cada atributo deve ser avaliado separadamente e, em seguida, uma avaliação geral de todos os dados deve ser realizada antes da definição do prazo de validade.

A validade proposta não deve exceder a prevista para qualquer atributo.

No que se refere à análise de dados de estudos de estabilidade acelerado, uma série de modelos estatísticos e cinéticos foram desenvolvidos, e o mais utilizado é baseado na equação de Arrhenius.

Em termos de físico-química, a degradação da maioria das vitaminas e uma série de outros ingredientes orgânicos comumente encontrados em alimentos seguem a cinética de "primeira ordem" ou "ordem zero". Como consequência, o modelo clássico de Arrhenius pode ser utilizado, o que permite que as previsões sejam feitas para a validade e sobredosagem de um produto. Estas previsões devem basear-se nos seguintes pressupostos:

- Que o modelo é válido para todas as reações estudadas;
- O mesmo mecanismo de reação ocorre na faixa de temperatura do estudo;
- energia de ativação está em um intervalo definido; e
- Que os efeitos da umidade à temperatura ambiente sejam equivalentes a manter umidade relativa nas temperaturas mais elevadas.

Há uma série de softwares disponíveis que se baseiam na equação de Arrhenius e que ajudam a simplificar os procedimentos para a previsão de validade e estimativa de sobredosagem. Pode ser necessária uma discussão com a empresa fabricante do software para garantir que o programa selecionado seja adequado para os requisitos de estabilidade específicos da análise preditiva.

Quando os dados do estudo de estabilidade em tempo final não estiverem disponíveis, é possível que sejam utilizados para definir um prazo de validade provisório, dados intermediários de estudos de longa duração, resultados de estudos acelerados, extrapolações de estudos de estabilidade de produtos similares, dados bibliográficos e modelos matemáticos preditivos relevantes, os quais poderão subsidiar a aposição de uma validade provisória.

No entanto, nos casos que um produto seja disponibilizado no comércio nacional com um prazo de validade provisório determinado a partir da análise de dados preliminares ou extrapolados é importante que um estudo de longa duração esteja em andamento. Se os resultados finais deste estudo não confirmarem o prazo de validade provisório, é necessário que a empresa tome as medidas cabíveis para alteração da validade do produto.

10. EXTRAPOLAÇÃO DOS DADOS

A extrapolação permite que dados conhecidos sejam analisados para inferir dados futuros, particularmente em termos de tendências.

A análise de tendência faz parte da análise estatística que compõe os estudos, e permite descobrir padrões e tendência de alteração do produto em função do tempo.

O princípio da extrapolação constitui a base do estudo acelerado, considerando que os dados obtidos no estudo a são usados para prever o comportamento do produto ao longo dos meses.

Uma extrapolação pressupõe que todos os padrões de mudança identificados nos estudos acelerados continuarão a ser aplicados até o final da validade prevista, desde que as condições externas (temperatura, umidade, oxigênio, luz etc.) permaneçam dentro de um intervalo aceitável.

A extrapolação de dados de estabilidade pode ser apropriada para o produto dependendo da extensão da informação disponível sobre o padrão de mudança no mesmo, do modelo matemático e a existência de dados de suporte relevantes (por exemplo, a partir de estudos sobre produtos similares ou da literatura científica).

10.1. Similaridade

O estudo baseado na similaridade é possível de ser realizado para determinação do prazo de validade a partir da comparação da formulação proposta com dados disponíveis de produtos de mesma família, cujas formulações sejam bastante semelhantes, o que significa que as diferenças existentes entre os dois produtos sejam mínimas e cujas modificações não afetem as características e a segurança da nova fórmula, tais como aquelas em que as diferenças se relacionam apenas com componentes menos relevantes, como corantes e aromatizantes.

Sua aplicabilidade ocorre quando a matriz do produto proposto possa ser considerada qualitativa e quantitativamente representativa a do produto já existente (para o qual se dispõe de dados de estabilidade prévios).

A realização de estudos baseado no princípio de semelhança de produtos é um exercício complexo e, portanto, poderá ser inviabilizado se as diferenças de formulação forem significativas, por exemplo, diferentes ingredientes ou aditivos ou proporções dos componentes muito distintas, os quais podem determinar distorções nos dados relativos à estabilidade do produto.

Não obstante, é possível que os fabricantes realizem estudos a fim de avaliar qual a extensão de mudança na composição dos produtos seria aceitável para adoção de um estudo por similaridade, e esta avaliação deverá ser feita caso a caso.

As alterações feitas no novo produto devem ser documentadas, demonstrando o raciocínio que permitiu concluir a semelhança entre as formulações.

Um prazo de validade estabelecido com base na extrapolação de dados entre formulações similares deve sempre ser confirmado por resultados adicionais de estabilidade de longo prazo ou acompanhamento.

11. ANEXOS

ANEXO I - Comparação da estabilidade de vitaminas

Abaixo estão alguns exemplos de como fatores diferentes podem afetar a estabilidade das 13 vitaminas reconhecidas e do betacaroteno. Em alguns casos, um fator pode influenciar o efeito de outro. O grau de influência dos diferentes fatores dependerá da matriz do produto.

	Temperatura	Luz (UV)	Oxigênio atmosférico	Umidade	pH < 7	pH > 7	Agentes oxidantes	Agentes redutores	Íons metálicos	Radiação Ionizante	Informação adicional
Vitamina A	♦♦	♦♦♦	♦♦	♦	♦♦	♦	♦♦♦	♦	♦	♦	Suscetível à isomerização
Betacaroteno		♦	♦		♦						
Vitamina D	♦♦	♦♦♦	♦	♦	♦♦	♦♦	♦♦♦	♦			Suscetível à isomerização
Vitamina E	♦♦	♦♦		♦	♦	♦♦	♦♦	♦		♦	Ésteres da vitamina bem estáveis
Vitamina K	♦	♦♦	♦	♦	♦	♦♦♦	♦♦	♦		♦	Suscetível à isomerização
Vitamina C	♦♦	♦♦	♦	♦♦	♦♦♦	♦♦♦	♦♦♦	♦	Cu e Fe		Instável em soluções com oxigênio
Tiamina (Vitamina B1)	♦♦♦	♦♦		♦♦	♦	♦♦♦	♦	♦		♦	Quebrado por sulfitos
Riboflavina (Vitamina B2)	♦	♦♦♦		♦	♦	♦♦♦	♦	♦♦			
Niacina	♦	♦		♦	♦	♦	♦	♦♦			Normalmente bastante estável
Vitamina B6	♦	♦♦		♦	♦♦	♦♦	♦	♦			
Ácido fólico	♦	♦♦		♦	♦♦	♦♦	♦♦♦	♦♦♦			
Vitamina B12	♦	♦♦		♦♦	♦♦♦	♦♦♦	♦	♦♦♦			
Biotina	♦	♦		♦	♦♦	♦♦	♦	♦	♦♦	♦	Inativado por avidina
Ácido pantotênico	♦♦	♦		♦♦	♦♦♦	♦♦♦	♦	♦			Ácido pantotênico livre é bastante instável

Legenda: ♦ levemente sensível; ♦♦ sensível; ♦♦♦ altamente sensível

ANEXO II - Interações químicas das vitaminas que podem afetar a estabilidade

Abaixo estão descritos alguns exemplos bem estabelecidos de interações de vitaminas com outras vitaminas, minerais ou conservantes que podem afetar a estabilidade dos alimentos. A lista não é exaustiva e outras interações podem surgir com maior conhecimento ao longo do tempo.

Algumas interações que foram observadas em estudos experimentais, mas que não foram verificadas em produtos finais também foram incluídas.

i) Vitamina – Interações entre vitaminas

- **Ácido ascórbico e folato:** a clivagem de moléculas de ácido fólico pode ocorrer em alimentos líquidos, onde o ácido ascórbico também está presente. Isso é devido ao efeito redutor do ácido ascórbico. Esse efeito é mais rápido na faixa de pH 3,0 - 3,3 e mais lento a pH 6,5 - 6,7.
- **Ácido ascórbico e vitamina B12:** a vitamina B12 (como cianocobalamina) mostrou-se instável na presença de ácido ascórbico em solução aquosa. A instabilidade mostrou-se dependente do pH.
- **Tiamina e ácido fólico:** a estabilidade do ácido fólico pode ser significativamente afetada na presença de tiamina, particularmente em soluções na faixa de pH de 5,9 a 7,0. Verificou-se também que a decomposição de tiamina em soluções pode afetar a taxa de degradação do ácido fólico, que é acelerada na presença dos produtos de degradação da tiamina, particularmente o sulfeto de hidrogênio.
- **Tiamina e vitamina B12:** a decomposição de tiamina pode aumentar a taxa de degradação da cianocobalamina devido a substâncias formadas durante a clivagem da tiamina.
- **Riboflavina e Tiamina:** a riboflavina pode exercer uma ação oxidativa sobre a tiamina, levando à formação e precipitação do tiocromo. Essa reação parece ser específica para soluções contendo as vitaminas B e não é vista em soluções que contenham riboflavina, tiamina e ácido ascórbico.
- **Riboflavina e ácido fólico:** a estabilidade do ácido fólico pode ser afetada pelas ações combinadas da riboflavina e da luz, que podem produzir uma reação oxidativa que resulta na clivagem do ácido fólico. Esse efeito ocorre mais rapidamente a pH 6,5 e pode ser reduzido, mas não eliminado, por desaeração.
- **Riboflavina e ácido ascórbico:** a oxidação do ácido ascórbico exposto à luz pode ser catalisada pela presença de riboflavina, que atua como um receptor de energia luminosa.
- **Riboflavina e Niacinamida:** Embora não seja tão aplicável à estabilidade, observou-se que a presença de niacinamida em concentrações superiores a 1% em solução aquosa pode aumentar a solubilidade da riboflavina. Isto é possivelmente devido à formação de um complexo entre as duas vitaminas.
- **Niacinamida e ácido ascórbico:** um complexo de niacinamida-ácido ascórbico, contendo uma molécula de cada, forma-se prontamente em solução pelo que parece ser uma reação de transferência de carga. A pré-formação deste complexo pode evitar dificuldades com o espessamento e endurecimento das misturas empregadas em cápsulas gelatinosas moles.

- Niacinamida e Ácido Fólico: Embora não seja tão aplicável à estabilidade, observou-se que a niacinamida atua como solubilizante do ácido fólico. Uma solução a 10% de niacinamida pode manter uma concentração de 5 mg/ml de ácido fólico a um pH 5,6, enquanto a solubilidade normal do ácido fólico a pH 6,0 é de 2 mg/ml.

ii) Interações Vitamina – Sal Mineral

- Ácido ascórbico e íons metálicos: traços de uma série de íons metálicos podem catalisar a degradação do ácido ascórbico. Estudos demonstraram que a ordem de eficácia dos íons metálicos principais é $Cu^{+2} > Fe^{+2} > Zn^{+2}$ e que a presença de íons de cobre a 0,85ppm (mg/kg) foi suficiente para catalisar a oxidação do ácido ascórbico.
- Ácido ascórbico e sais de ferro: a presença de ácido ascórbico e sais de ferro em formulações de comprimidos e cápsulas pode resultar em manchas pretas aparecendo no produto. Isso pode ser evitado com o revestimento da fonte de ferro.
- Retinol e traços de minerais: A oxidação do retinol e seus ésteres é catalisada pela presença de traços de minerais nas formulações.
- Tiamina e íons de cobre: a estabilidade da tiamina pode ser prejudicada pela presença de íons de cobre. Isso parece ocorrer principalmente quando o cobre é capaz de formar ânions complexos com outros constituintes da matriz.

iii) Interações vitamina – conservantes

- Tiamina e sulfitos: a tiamina é muito sensível aos sulfitos e bisulfitos, que clivam a tiamina. A presença de sulfitos em xarope de glicose, glicose em pó e sucos de frutas ou concentrados utilizados como aromatizantes pode ser suficiente para que essa reação ocorra.
- Ácido ascórbico e benzoatos: a presença de ácido ascórbico e benzoatos em produtos líquidos pode resultar na produção de benzeno, substância de alta toxicidade.

iv) Outras interações vitamínicas observadas em estudos experimentais

- Niacinamida, Riboflavina-5'-fosfato sódico e ácido ascórbico: Niacinamida adicionada a uma solução de riboflavina-5'-fosfato sódico e ácido ascórbico aumentou significativamente a perda de riboflavina-5'-fosfato durante a fotólise, enquanto o triptofano adicionado estabilizou as duas vitaminas.
- Piridoxal-5-fosfato e tiamina, difosfato de tiamina, riboflavina-5-fosfato, cobamamida, piridoxal ou piridoxina: a estabilidade do piridoxal-5-fosfato é pobre a pH 6 em solução aquosa. Um aumento da taxa de degradação pode ser causado por tiamina, difosfato de tiamina, riboflavina-5-fosfato, cobamamida, piridoxal ou piridoxina.
- Ergocalciferol e ácido ascórbico, ácido fólico, cloridrato de tiamina ou Cloridrato de piridoxina: o Ergocalciferol em preparações em pó pode ser facilmente isomerizado por ácido ascórbico, ácido fólico, cloridrato de tiamina ou cloridrato de piridoxina.

ANEXO III – Impacto do processamento na segurança alimentar e no prazo de validade do alimento.

Processos aplicados aos alimentos	Efeito sobre micro-organismos		Impacto na segurança dos alimentos	Impacto na validade do alimento devido à deterioração
	Bactérias vegetativas (deteriorantes ou patogênicas) e esporos de fungos	Esporos bacterianos (causam deterioração ou intoxicação alimentar, dependendo do tipo)		
Higienização das matérias- primas	Os números presentes são reduzidos.	Os números presentes são reduzidos.	Melhora a segurança ou a qualidade dos alimentos por remoção física. Entretanto, este efeito pode ser comprometido se: a água for de má qualidade ou não for trocada com a frequência adequada e o saneante ou coadjuvante de tecnologia for dosado erroneamente ou um volume muito grande de produtos for higienizado ao mesmo tempo.	Variável. O processo pode danificar superfícies, o que favorecerá o crescimento microbiano.
Cozimento	Os números presentes são reduzidos a níveis muito baixos.	Não há diminuição nos números e o processo pode ativar a germinação dos esporos.	Formas vegetativas são inativadas usando processos com controles devidamente validados. Esporos podem sobreviver e germinar, caso não sejam adotados controles subsequentes, como o resfriamento imediato. Toxinas produzidas podem não ser eliminadas, não garantindo as condições de segurança necessárias.	Estendida, desde que corretamente executado e usados controles subsequentes.
Pasteurização	Os números presentes são reduzidos a níveis muito baixos.	Não há diminuição no número de esporos e pode ocorrer sua germinação.	Melhoria significativa, desde que o tempo e a temperatura aplicados sejam adequados e o resfriamento seja gerenciado corretamente.	Estendida, desde que corretamente executado e usados controles subsequentes.

UHT / processamento asséptico	Inativa as formas vegetativas dos micro- organismos.	Inativa a maioria dos esporos e os que resistem podem ser controlados pelo ambiente anaeróbio da embalagem.	Os alimentos se tornam de baixo risco.	A validade é significativamente estendida.
Esterilização comercial	Inativa a maioria das bactérias vegetativas e fungos.	Inativa a maioria dos esporos, exceto alguns tipos de deteriorantes resistentes ao calor (no entanto, geralmente não podem crescer no ambiente anaeróbio à temperatura ambiente).	Os alimentos se tornam de baixo risco.	Validade é significativamente estendida.
Acifiação. desidratação/ secagem, salga ou outros processos de redução da atividade de água	Reduz a multiplicação ao alterar as condições intrínsecas do alimento, sendo este efeito variável a depender do tipo de micro-organismos presentes.	Não há diminuição nos números, mas os esporos podem ser impedidos de germinar.	As combinações de obstáculos variam na capacidade de inibir ou evitar a multiplicação microbiana.	Validade estendida.
Adição de conservantes	Reduz a multiplicação de micro-organismos.	Não há diminuição nos números, mas os esporos podem ser impedidos de germinar	Melhora a segurança dos alimentos, mas devem ser usados conforme condições aprovadas pela legislação.	Validade estendida.

Embalagem e atmosfera modificada, incluindo exclusão de ar com óleo* ou outras soluções.	Inibirá o crescimento de micro-organismos.	Variável, a depender da tecnologia aplicada.	Melhora a segurança. Atenção deve ser dada à possibilidade de favorecer a multiplicação de outros micro-organismos, incluindo aqueles anaeróbicos.	Validade estendida..
Aplicação de frio (resfriamento e congelamento)	Refrigerado: diminui a multiplicação, exceto as formas tolerantes ao frio. Congelamento: interrompe a multiplicação da maioria dos micro-organismos.	O congelamento interrompe a germinação e multiplicação da maioria dos esporos bacterianos e pode diminuir o número de outros esporos.	Melhora a segurança dos alimentos. Entretanto, deve-se ter atenção aos micro-organismos tolerantes ao frio	Refrigeração: estendida Congelamento: bastante estendida

Fonte: Tradução adaptada. EFSA Journal 2020;18(12):6306. *European Food Safety Authority. EFSA. Guidance on date marking and related food information: part 1 (date marking).*

* O ambiente gasoso criado pode favorecer o crescimento de algumas bactérias patogênicas e micro-organismos deteriorantes de alimentos que não crescem na presença de oxigênio ou são favorecidos por ambientes com baixo oxigênio. Especial preocupação são os esporos de *Clostridium botulinum* que podem estar presentes em alguns frutos do mar e material vegetal colhido em locais onde essa bactéria é encontrada.

12. GLOSSÁRIO

Alimento - toda substância ou mistura de substâncias, no estado sólido, líquido, pastoso ou qualquer outra forma adequada, destinadas a fornecer ao organismo humano os elementos normais à sua formação, manutenção e desenvolvimento.

Alimento estável - alimento que, devido à sua composição (baixo teor de umidade, alto teor de sal ou açúcar), não precisa ser armazenado sob refrigeração ou alimento que normalmente seria armazenado refrigerado, mas que foi processado para que possa ser armazenado de forma segura em recipiente selado à temperatura ambiente, possuindo prazo de validade longo.

Atividade da água - é a relação entre a pressão de vapor de água de um alimento e a pressão de vapor da água pura à mesma temperatura. No contexto de alimentos, a atividade da água é uma medida da propensão ao crescimento microbiológico e às reações químicas. Quanto maior a atividade da água, mais instável o produto.

Auto-oxidação (de um ingrediente) - oxidação espontânea de um ingrediente à temperatura ambiente na presença de oxigênio.

Desintegração - o tempo necessário para um comprimido se quebrar em partículas de um tamanho especificado (ou menor) em uma solução sob condições específicas cuidadosamente controladas.

Dissolução - um processo pelo qual uma substância sólida como uma cápsula ou comprimido se dissolve no solvente para produzir uma solução. O tempo de dissolução é o tempo necessário para conseguir a dissolução sob determinadas condições controladas.

Embalagem - todas as operações, incluindo envase, selagem e rotulagem, que um produto a granel deve sofrer para se tornar um produto acabado.

Embalagem impermeável: embalagem que provê barreira completa à passagem de vapores, gases ou solventes.

Estabilidade - capacidade de uma substância permanecer inalterada ao longo do tempo sob as condições declaradas ou razoavelmente esperadas de armazenamento e uso.

Equação de Arrhenius – equação que relaciona a constante de velocidade de uma reação química com a temperatura.

Dada pela expressão: $k = Ae^{\frac{-E_a}{RT}}$

Onde k = constante de velocidade; A = constante pré-exponencial; E_a = energia de ativação; R = constante dos gases; T = temperatura.

Fabricação - o ciclo completo de produção e controle de qualidade de um alimento, incluindo a aquisição de todos os ingredientes e todas as etapas subsequentes de processamento, embalagem e armazenamento para a distribuição ou liberação do produto acabado.

Fabricante - pessoa ou empresa envolvida na fabricação de um produto acabado.

Homogeneidade - uniformidade em toda a sua estrutura ou composição. Quando aplicado a etapa de mistura, todas as partes de uma mistura contendo vários componentes devem ter a mesma composição.

Lote - uma quantidade de um alimento produzido durante um determinado ciclo de fabricação e de uma ordem de produção específica, com caracterização e qualidade uniformes (a essência de um lote de fabricação é a sua homogeneidade).

Micro-organismos – compreende agentes biológicos, vivos ou não, de várias espécies, grupos e até reinos, geralmente de tamanho microscópico, incluindo fungos, leveduras, bactérias, alguns parasitas, vírus e até prions.

Prazo de validade - é o intervalo de tempo durante o qual o alimento permanece seguro e adequado ao consumo, desde que armazenado em embalagens intactas e de acordo com as condições estabelecidas pelo fabricante.

Produto acabado - um alimento que passou por todas as fases de fabricação.

Sobredose - quantidade de uma substância acima da declarada no rótulo que é adicionada ao alimento durante a fabricação para cobrir perdas que podem ocorrer por degradação durante o processamento e armazenamento do produto.

Suplemento alimentar - produto para ingestão oral, apresentado em formas farmacêuticas, destinado a suplementar a alimentação de indivíduos saudáveis com nutrientes, substâncias bioativas, enzimas ou probióticos, isolados ou combinados.

13. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANVISA, RDC 727/2022. Rotulagem dos alimentos embalados., **Diário Oficial da União**, 2002.

ANVISA. Orientação de Serviço nº 30, de 04 de maio de 2017. Determina os trâmites para elaboração e aprovação de Guias. **Boletim de Serviço Anvisa nº 19**, p. 3, 2017a.

ANVISA. Orientação de Serviço nº 61, de 01 de abril de 2019.

ANVISA. Resolução nº 714/ANVISA, de 2022. Dispõe sobre os requisitos sanitários para enriquecimento e restauração de alimentos. **Diário Oficial da União**, 2022.

ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada - Resolução nº 724/ANVISA, de 2022. RDC no 12, de 02 de janeiro de 2001. Dispõe sobre os padrões microbiológicos dos alimentos e sua aplicação. **Diário Oficial da União**, 2022.

ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada - Resolução nº 429/ANVISA, de 2020. Dispõe sobre a rotulagem nutricional dos alimentos embalados. **Diário Oficial da União**, 2020.

ANVISA. Resolução RDC nº 243, de 26 de julho de 2018 - Dispõe sobre os requisitos sanitários dos suplementos alimentares. **Diário Oficial da União**, 2018.

ANVISA. Resolução nº 512/ANVISA, de 2021 - Dispõe sobre as Boas Práticas para Laboratórios de Controle de Qualidade. **Diário Oficial da União**, 2021.

ANVISA. **Temas de alimentos da Agenda Regulatório da Anvisa**. Disponível em: < <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/regulamentacao/agenda-regulatoria> >. Acesso em: maio de 2023.

AUSTRALIA NEW ZEALAND FOOD AUTHORITY. **Date Marking User Guide to Standard 1.2.5 – Date Marking of Food**. Canberra: ANZFA, 2013.

BOYLSTON, T. D. Understanding and Measuring the Shelf Life of Food. **Journal of Food Quality**, v. 28, nº 4, p. 403–404, 2005.

BRASIL. Lei no 8.078, de 11 de setembro de 1990. Dispõe sobre a proteção do consumidor e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, 1990.

CCMAS/CODEX. CXG 28-1995: Food Control Laboratory Management: Recommendations. Rev.1-1997. **CODEX**, p. 1, 1997.

CCMAS/CODEX. CXG 54-2004: Guidelines on measurement uncertainty. **CODEX**, p. 1–7. Adopted in 2004. Amended in 2021.

CCMAS/CODEX. CXG 65-1997: Harmonized guidelines for internal quality control in analytical chemistry laboratories. **CODEX**, p. 1, 1997.

Chemical deterioration and physical instability of food and beverages. **Eds. Skibsted L, Risbo J and Andersen M**. Woodhead Publishing, UK. 2010.

CODEX ALIMENTARIUS. Guidelines for the validation of food safety control measures CXG 69-2008. **Codex**. p. 1–10, Adopted in 2008. Amended in 2013.

COMISSÃO INTERMINISTERIAL DE SAÚDE E AGRICULTURA - CISA.
Resolução

CISA/MA/MS nº 10, de 31 de julho de 1984. Dispõe sobre instruções para conservação nas fases de transporte, comercialização e consumo dos alimentos perecíveis, industrializados ou beneficiados, acondicionados em embalagens. **Diário Oficial da União**, 1984.

CURIALE, M. S.; VESTERGAARD, E. M. Do You Need Microbial Challenge Testing. **Food Safety Magazine**, v. April/May, May 2001, p. 30–53, 2001.

Food and beverage stability and shelf life. **Ed. Kilcast D.** Woodhead Publishing, UK. 2011.

Food Shelf Life Stability: Chemical, Biochemical, and Microbiological Changes. Eds. EskinM, **Robinson DS.** CRC Press, EUA. 2000.

Grimm W. 1986. Storage conditions for stability testing (Part 2). **Drugs Made in Germany**, 29:39–47.

Grimm W. 1998. Extension of the International Conference on Harmonisation Tripartite Guidelines for stability testing of new drug substances and products to countries of Climatic Zones III and IV. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, 24:313-325.

IADSA - **The International Alliance of Dietary / Food Supplement Associations. Global Guide to Good Manufacturing Practice for Supplements.** 2011, Disponível em

<[http://www.iadsa.org/images/userfiles/IADSA Global GMP Guide.pdf](http://www.iadsa.org/images/userfiles/IADSA%20Global%20GMP%20Guide.pdf)>. Acesso em: 17 junho 2018.

IADSA. Stability Testing for the Shelf Life Determination of Supplements. **The International Alliance of Dietary / Food Supplement Associations**, p. 1–84, 2016.

IFT/FDA. Evaluation and Definition of Potentially Hazardous A Report of the Institute of Food Technologists. **Comprehensive Reviews In Food Science And Food Safety**, nº 223,2001.

ILSI EUROPE. **Report Series: Validation and verification of HACCP.** Bruxelas: [s.n.].

International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) **Harmonised Tripartite Guideline: Evaluation for Stability Data (Q1E).** 2003.

International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) **Harmonised Tripartite Guideline: Bracketing And Matrixing Designs For Stability Testing Of New Drug Substances And Products (Q1D).** 2002.

International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) **Harmonised Tripartite Guideline: stabilitytesting of new drug substances and products Q1A (R2),** 2003.

ISO. ISO 22000: Food safety management systems — Requirements for any organization in the food chain. **International Standard**, p. 1–48, 2018.

ISO. ISO/IEC 17025: General requirements for the competence of testing and calibration laboratories. **International Standard**, v. 2017, p. 1–36, 2017.

KEARSLEY, M. W. The shelf life of foods and beverages: Proceedings of the Fourth International Flavour Conference, Rhodes, Greece, 23–26 July 1985. **Developments in Food Science** 12. Edited by George Charalambous. Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1986. xviii + 828 p. **Food Chemistry**, v. 26, nº 4, p. 316–317, 1 Janeiro 1987.

- LABUZA, T. P. Application of chemical kinetics to deterioration of foods. **Journal of Chemical Education**, v. 61, nº 4, p. 348, abr. 1984.
- LABUZA, T.; RIBOH, D. Theory and Application of Arrhenius Kinetics to The Prediction of Nutrient Losses in Food. **Journal of food Technology**, p. 66–74, 1982.
- MICHIELS, Y.; PUYVELDE, P.; SELS, B. Barriers and Chemistry in a Bottle: Mechanisms in Today's Oxygen Barriers for Tomorrow's Materials. **Applied Sciences**, v. 7, nº 7, p. 665, 28 junho 2017.
- MPI. How to determine the shelf life of food - Guidance document. **Ministry for Primary Industries: a New Zealand Government Department**, p. 1–43, junho 2016.
- NSF STABILITY TESTING WORKING GROUP. **Stability Testing Guideline for Dietary Supplements**. Disponível em: <http://www.nsf.org/newsroom_pdf/Stability_Testing_Dietary_Supplements.pdf>. Acesso em: 17 junho de 2018.
- OLIVEIRA, G. S.; COSTA, J. M. C. DA; AFONSO, M. R. A. Caracterização e comportamento higroscópico do pó da polpa de cajá liofilizada. **Revista Brasileira de Engenharia Agrícola Ambiental**, v. 18, nº 10, p. 1059–1064, 2014.
- CORREIA, L. F. M.; FARAONI, A. S.; PINHEIRO-SANT'ANA, H. M. Efeito do Processamento Industrial de Alimentos sobre a Estabilidade de Vitaminas. **Alim. Nutri.**, Araraquara, v. 19, nº1, p. 83-95, jan/mar 2008.
- DAMODARAN, SRINIVASAN; PARKIN, KIRK; FENNEMA, OWEN R. Food chemistry. Fennema, O.R. Fennema's Food Chemistry. 4ª. Edição, 2007.
- OMS. Annex 2 - Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products. **WHO Technical Report Series**, No. 953, p. 44, 2009.
- OMS. Guidelines on good manufacturing practices: validation. Appendix 7: non-sterile process validation. **WHO Technical Report Series**, nº 992, n. Annex 3, p. 75–86, 2015.
- OTTAWAY, P. B. Food fortification and supplementation: **Technological, safety and regulatory aspects**. [s.l.] CRC, 2008.
- Oxidation in foods and beverages and antioxidant applications Volume 1: **Understanding mechanisms of oxidation and antioxidant activity**. Eds. Decker EA, EliasRJ, McClements DJ. Woodhead Publishing, UK. 2010. ISBN: 978 1 84569 648 1.
- PHIMOLSIRIPOL, Y.; SUPPAKUL, P. Techniques in Shelf Life Evaluation of Food Products. In: **Reference Module in Food Science**. [s.l.] Elsevier, 2016.
- PORTER, W. R. Stability by Design. **Journal of Validation Technology**, v. 17, p. 82–96, 2011.
- Sensory Evaluation of Food: Principles and Practices**, 2nd Edition. Lawless HT, Heymann H. Springer-Verlag, EUA. 2010.
- Sensory Evaluation Techniques**, Fourth Edition. Meilgaard MC, Carr BT, Civille GV. CRC Press, EUA. 2006.
- Shelf Life Dating of Botanical Supplement Ingredients and Products. Ed. Eisner S. **The American Herbal Products Association**, EUA. 2011.

SHERAZ, M. A. et al. Photo, thermal and chemical degradation of riboflavin. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, v. 10, p. 1999–2012, 2014.

Stability System. Arrhenius Equation: Effect of Temperature on Reaction. 2006, **ScienTek Documents on Stability Theory**, ScienTek Software, www.StabilitySystem.com

The Stability and Shelf-life of Food. Eds. Kilcast D and Subramaniam P. Woodhead Publishing Series in **Food Science, Technology and Nutrition**, n° 48. Woodhead Publishing.

The stability of vitamins in fortified foods and supplements. Berry Ottaway P. In **Food Fortification and Supplementation** Ed. Peter Berry Ottaway. CRC Press Ltd., USA. 2008. ISBN 978 1 42007 201 3.

THOMPSON, M.; ELLISON, S. L. R.; WOOD, R. International union of pure and applied chemistry analytical, applied and clinical chemistry divisions interdivisional working party for harmonization of quality assurance schemes for analytical laboratories. **Pure and Applied Chemistry**, v. 67, n° 2, p. 331–343, 2004.

THOMPSON, M.; ELLISON, S. L. R.; WOOD, R. The International Harmonized Protocol for the proficiency testing of analytical chemistry laboratories (IUPAC Technical Report). **Pure and Applied Chemistry**, v. 78, n° 1, p. 145–196, 1 janeiro 2006.

THOMPSON, M.; WOOD, R. Harmonized guidelines for internal quality control in analytical chemistry laboratories (Technical Report). **Pure and Applied Chemistry**, v. 67, n° 4, p. 649–666, 1 janeiro 1995.

UNITED STATES AGENCY FOR INTERNATIONAL DEVELOPMENT. Accelerated Shelf Life Studies: Methods and Results Relating to New and Upgraded Food Aid Products. **Food Aid Quality Review Phase II Closeout Report**. 2016.

USP. <1225> Validation of compendial procedures. **The United States Pharmacopeia** (USP), n. c, p. 778–782, 2011.

USP. <1226> Verification of Compendial Procedures. **The United States Pharmacopeia** (USP), n. c, p. 2014–2015, 2015.

USP. <1671> The Application of Moisture Vapor Transmission Rates for Solid Oral Dosage Forms in Plastic Packaging Systems. In: **The United States Pharmacopeia** (USP).[s.l: s.n.].

USP. <2040> Disintegration and Dissolution of Dietary Supplements. In: The United States Pharmacopeia (USP). 41° ed. Rockville (EUA): **The United States Pharmacopeia**, 2018a. p. 8178–8185.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa

SIA Trecho 5, Área Especial 57, Lote 200

CEP: 71205-050

Brasília – DF

www.anvisa.gov.br

www.twitter.com/anvisa_oficial

Anvisa Atende: 0800-642-9782

ouvidoria@anvisa.gov.br