



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

**Relatório de Análise das Contribuições da CP nº
459/2017 e do Guia para Instrução Processual de
Petição de Avaliação de Probióticos para Uso em
Alimentos**

Gerência-Geral de Alimentos

Sumário

1. Introdução	3
2. Conceitos e âmbito de aplicação	5
3. Identificação da linhagem de probiótico	7
4. Segurança da linhagem de probiótico	10
5. Benefício da linhagem de probiótico	14
6. Outros requisitos normativos	23
7. Disposições transitórias	23
8. Conclusão.....	25

1. Introdução

Dentro da construção de um marco normativo para suplementos alimentares foi incorporado o desafio de se estabelecer novas bases legais para avaliação da segurança e eficácia de probióticos. A incorporação dessa discussão tem relação com o fato de que muitos probióticos são comercializados no mundo como suplementos alimentares, mas considerou também a necessidade de se rever os critérios ora aplicados para avaliação a fim de tornar o ambiente regulatório mais proporcional e as regras mais claras.

Nesse ponto, é necessário enfatizar que as abordagens regulatórias adotadas entre as autoridades sanitárias estrangeiras apresentam bastante distinção, o que torna mais complexa a construção de uma proposta convergente.

Para alcançar o objetivo de maior proporcionalidade, uma das abordagens adotadas foi o estabelecimento de regras distintas para comprovação da eficácia de alegações gerais e específicas, sendo que, para o primeiro caso, exigir-se-ia menor nível de evidência. Outra iniciativa da área foi desenvolver, em paralelo à proposta normativa, uma minuta de Guia com orientações mais detalhadas sobre como deve ser instruído um dossiê técnico-científico com a finalidade de comprovar a segurança e eficácia de um micro-organismo probiótico. A intenção foi ajudar a compreender os efeitos práticos da proposta normativa e, assim, contribuir com essa discussão regulatória.

Tanto a proposta normativa quanto o Guia para Instrução Processual de Petição de Avaliação de Probióticos para Uso em Alimentos foram submetidos ao processo de consulta pública, sendo que a proposição normativa foi publicada por meio da Consulta Pública n. 459/2017 e as contribuições ao Guia foram submetidas por meio de *formulário eletrônico*, disponível em: http://formsus.datasus.gov.br/site/formulario.php?id_aplicacao=36260. Ambos documentos permaneceram abertos para o recebimento de contribuições no período de 8 de janeiro a 9 de abril de 2018.

Após o encerramento do processo, foram contabilizadas 296 contribuições de alteração no texto normativo e 166 propostas para melhoria do Guia. No caso da CP 459/2017, a maior parte das contribuições estavam relacionadas a empresas ou entidades representativas do setor (72%), enquanto para o Guia as contribuições vieram integralmente (100%) desse segmento.

Para os dois documentos, foram recebidas contribuições da Associação Internacional de Probióticos (IPA na sigla em inglês), organização sem fins lucrativos que congrega indústria, academia, pesquisadores, cientistas e outros profissionais que atuam com o esse objeto, e da Associação Internacional Científica para Probióticos e Prebióticos (ISAPP na sigla em inglês), voltada a promover a ciência nesse campo de conhecimento.

A seguir, são apresentadas as principais contribuições recebidas e os encaminhamentos sugeridos a partir delas. Considerando a forte correlação entre a proposta normativa e o Guia, os tópicos abarcam esses dois documentos, fazendo-se as ressalvas necessárias. Outrossim, deve-se esclarecer que a análise não teve enfoque quantitativo, avaliando-se cada um dos comentários submetidos. Por óbvio, alguns comentários tinham maior repercussão, merecendo assim, maior destaque; assim como, comentários mais pontuais, que foram prontamente acatados, não são objeto de análise neste Relatório. Nesses explicativos, vale também informar que, via de regra, não foram nomeados os autores dos comentários. No entanto, a planilha com as contribuições e a identificação dos participantes segue anexada ao processo, além de poder ser encontrada no portal da Anvisa (<http://portal.anvisa.gov.br/consultas-publicas#/visualizar/364658>).

Na percepção daqueles que apresentaram comentários, a CP 459/2017 e o Guia simbolizam um importante esforço da Anvisa no sentido de aprimorar o contexto regulatório, entretanto, as propostas submetidas à consulta pública ainda não trazem as mudanças necessárias e, ao contrário, desencorajam o setor e carecem de convergência com as autoridades regulatórias estrangeiras. Ademais, o Guia foi considerado excessivamente prescritivo e uma barreira à regularização de probióticos. Nas contribuições, duas críticas foram identificadas como mais relevantes: a ausência de uma abordagem distinta para avaliação da segurança daquelas linhagens que apresentam amplo histórico de uso e o não-reconhecimento de uma abordagem mais flexível para demonstração do benefício quando adotada uma alegação geral.

Esses pontos serão tratados nos tópicos subsequentes, sendo relevante, nesse momento introdutório, ressaltar que se tornaram pano de fundo para a estruturação dos encaminhamentos. Também é imperioso registrar que, se as contribuições foram suficientes para indicar que as propostas submetidas à consulta pública não traziam a flexibilização requerida pelo mercado e sinalizada pela Anvisa durante as reuniões que antecederam a consulta pública, por outro lado, não conseguiram propor caminhos alternativos para a maioria dos impasses evidenciados.

2. Conceitos e âmbito de aplicação

Na parte mais conceitual, o uso da definição de probióticos recomendada pela Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura (FAO) e Organização Mundial da Saúde (OMS)¹ e adotada pela ISAPP² foi uma decisão bem aceita. Entretanto, alguns participantes do processo sugeriram que essa definição fosse também incluída na proposta normativa tratada na CP 459/2017, considerando que seu escopo é mais abrangente do que a proposta normativa geral de suplementos alimentares (CP 456/2017), onde atualmente consta a definição de probióticos. Essa proposta foi **acatada**.

Na versão em inglês da proposta normativa e do Guia, providenciada por entidades representativas do setor, com vista a permitir a participação de interessados estrangeiros, o termo linhagem foi traduzido como “lineage”, sendo que o termo mais adequado seria “strain”. Para evitar essa interpretação equivocada, foi introduzida uma definição para linhagem³.

A definição de probióticos adotada limita-se aos micro-organismos viáveis, sendo expresso no Guia que, para aqueles organismos não viáveis, dever-se-ia aplicar diferente abordagem para avaliação de segurança e eficácia. Essa alternativa regulatória não foi objeto de ressalvas e, na perspectiva da ISAPP, essa decisão converge com o entendimento acadêmico, pois os micro-organismos não viáveis não devem ser considerados probióticos. De toda forma, foi sugerido por participantes da consulta pública que se previssem requisitos para avaliação dos micro-organismos não viáveis. Entretanto, com o intuito de garantir a consistência técnica, essa sugestão **não foi acatada**, mantendo-se o foco da proposta normativa e Guia nos probióticos, dentro da concepção conceitual melhor aceita. Assim, para a avaliação de segurança e eficácia dos micro-organismos não viáveis, permanecem vigentes as disposições das Resoluções-RDC 17 e 18, ambas de 30 de abril de 1999, até elaboração de atos normativos mais específicos.

¹ Food and Agricultural Organization of the United Nations and World Health Organization. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. World Health Organization [online], http://www.who.int/foodsafety/publications/fs_management/en/probiotics.pdf (2001).

² Hill, C. et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 11, 506–514 (2014); published online 10 June 2014; doi:10.1038/nrgastro.2014.66

³ É uma coleção de células derivadas de uma única célula, ou seja, uma sub-população de células de uma mesma espécie que apresentam as mesmas características e são identificadas por números, letras ou nomes que seguem o epíteto específico (Tortora et AL. *Microbiologia*. 6. Ed, Porto Alegre: Artmed. 2000).

Semelhantemente, foi sugerida a inclusão dos micro-organismos geneticamente modificados no escopo do ato normativo e do Guia. A justificativa para a proposta é que esse tipo de micro-organismo é intensivamente estudado e testado em diversos países. Eles se mostram como novos expoentes, pois possuem a capacidade de expressar proteínas recombinantes diretamente no trato gastrointestinal. A proposição **foi acatada com ressalvas**.

Cabe ressaltar que, no Brasil, outras autoridades governamentais atuam na regulação dos organismos geneticamente modificados. Segundo art. 10 da Lei n. 11.105, de 24 de março de 2005, a CTNBio, integrante do Ministério da Ciência e Tecnologia, é instância colegiada multidisciplinar de caráter consultivo e deliberativo, para prestar apoio técnico e de assessoramento ao Governo Federal na formulação, atualização e implementação da PNB de OGM e seus derivados, bem como no estabelecimento de normas técnicas de segurança e de pareceres técnicos referentes à autorização para atividades que envolvam pesquisa e uso comercial de OGM e seus derivados, com base na avaliação de seu risco zoofitossanitário, à saúde humana e ao meio ambiente. Sendo assim, a Anvisa entende que para aprovação de um OGM como probiótico, cabe primeiramente à CTNBio a avaliação para uso comercial. Segundo art. 16 da referida Lei, cabe à Anvisa, observando a decisão técnica da CTNBio e seus regulamentos, registrar e fiscalizar a liberação comercial de OGM e seus derivados.

Assim, caso haja parecer favorável da CTNBio à comercialização de um OGM como probiótico, dar-se-á início ao processo de autorização de uso por parte da Anvisa, tendo como base a proposta normativa em questão. Ressaltamos essa proposta não contempla todos os requisitos específicos para avaliação de segurança e eficácia de um OGM, por isso, foi inserido um artigo nas Disposições Finais, que permite a requisição de informações ou estudos adicionais.

A última sugestão apresentada para o âmbito de aplicação da CP 459/2017 foi a inclusão dos probióticos a serem usados em fórmulas infantis, no intuito de simplificação do arcabouço normativo. A sugestão **foi acatada**, sendo incorporadas às Disposições Finais e Transitórias alterações nos regulamentos técnicos desses produtos a fim de tornar expressa a necessidade de seguir os requisitos contidos nesta nova normativa. Tais alterações foram replicadas, por coerência, para os regulamentos técnicos de alimentos à base de cereais para alimentação infantil e de fórmulas para nutrição enteral.

3. Identificação da linhagem de probiótico

O primeiro princípio assumido nesta abordagem regulatória é que a comprovação da segurança e eficácia será linhagem-específica. Mesmo que as evidências da segurança e do benefício da espécie do probiótico possam servir como suplemento para a avaliação, esses dados, *per se*, não serão suficientes para a constituição do dossiê técnico-científico. Essa decisão não foi contestada durante o processo de consulta pública, ao contrário, foram incorporados argumentos adicionais que ajudam a sua sustentação, conforme segue:

O consenso geral de especificidade de linhagem é baseado em pesquisas científicas que mostram que várias linhagens dentro de uma mesma espécie apresentam efeitos diferentes. Um exemplo são duas linhagens da mesma espécie, L. rhamnosus, que possuem benefícios comprovados para duas indicações completamente diferentes: uma linhagem é indicada para saúde vaginal enquanto a outra é indicada para o balanço intestinal e saúde imunológica...Entendemos que o maior peso deve ser dado à documentação referente à linhagem específica, visto que há diversas publicações que corroboram esta linha de pensamento.

Assumido esse princípio, as contribuições submetidas vieram no sentido de melhorar a forma documental de se comprovar a identidade inequívoca da linhagem. O primeiro conjunto de contribuições contesta a relevância de ser apresentada a identificação fenotípica do micro-organismo, considerando sua inefetividade e até inadequação na caracterização de uma linhagem, particularmente quando se compara com os métodos genotípicos. Apesar de os fundamentos serem contundentes, faz-se necessário lembrar que, durante as etapas de controle do processo produtivo, nem sempre será realizada a identificação genotípica, portanto, informações sobre as características fenotípicas serão também requeridas. Não se quer exigir que seja realizada uma análise exaustiva por testes fenotípicos, mas sim que deve ser adotada uma abordagem de identificação polifásica ou conjunta, ou seja, pela combinação de testes fenotípicos (morfológicos e bioquímicos) e genotípicos (ex. sequenciamento genético).

Isso posto, as propostas **não foram acatadas**. Entretanto, durante a revisão do Guia, será esclarecido que o requisito pode ser cumprido mediante a apresentação dos testes fenotípicos

utilizados e seus resultados e que não será obrigatória a apresentação dos resultados destes testes na forma de relatórios de análise.

No que tange à identificação genotípica, houve uma convergência no sentido de propor que o sequenciamento completo do genoma fosse reconhecido como padrão ouro, ou seja, a metodologia inequívoca para identificação de uma linhagem. Essa contribuição esteve bastante presente no Guia, pois a redação não dava o destaque necessário ao sequenciamento que, para muitos, parecia uma alternativa apenas para leveduras. A área técnica concorda com a superioridade desse método, apesar de reconhecer que seu uso ainda não é factível para todas empresas ou contextos. Assim sendo, a proposta foi **parcialmente acatada**. O texto do Guia será revisto no sentido de deixar clara a abrangência de aplicação do método e enfatizar a sua relevância para a identificação de uma linhagem. Entretanto, o texto normativo não será alterado, uma vez que há o entendimento de que o sequenciamento completo é um tipo de método para identificação genotípica. Além disso, esse método de identificação não será um requisito obrigatório para comprovação da identidade da linhagem, pois as linhagens podem ser identificadas pela adoção de outros métodos genotípicos (RFLP, RAPD), tal como citado no Guia.

Houve preocupação em relação aos métodos genotípicos citados no Guia, primeiro por não ser uma lista exaustiva e, segundo, pelo temor de que o documento se torne desatualizado com o avanço da ciência. Nesse ponto, é necessário lembrar as características que determinam um Guia:

- é um documento recomendatório que 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 pela legislação;
- não tem a intenção de ser exaustivo, reconhecendo a existência de meios alternativos, equivalentes em resultados, os quais podem ser usados para o cumprimento dos requisitos legais; e
- deve ser revisto com maior periodicidade do que as normas, exatamente por conter orientações mais específicas e com efeitos mais práticos.

Colocadas essas características, entende-se que não há prejuízos em se apresentar os exemplos de metodologias genotípicas que têm o reconhecimento desta autoridade, até com o intuito de que o documento exerça sua função orientativa. Entretanto, a proposta foi **parcialmente**

acatada, sendo reforçado no Guia a possibilidade de aplicação de meios ou métodos alternativos, desde que seja demonstrada a sua efetividade.

Um dos requisitos introduzidos na proposta normativa foi a obrigatoriedade de que a linhagem de probiótico a ser submetida à avaliação tenha depósito em uma coleção de cultura reconhecida internacionalmente. Nesse ponto, houve sugestão por parte de um profissional de saúde que a Anvisa reconheça bancos nacionais, certamente visando a redução do impacto da medida. A alternativa apresentada por consequência traz um alto ônus para a Administração Pública, pela necessidade de aquisição de conhecimento técnico e definição de processo administrativo específico. Ademais, não considera os benefícios advindos do reconhecimento internacional de coleções de culturas nacionais, tampouco as necessidades impostas por mercados cada vez mais globalizados. Por isso, a proposta **não foi acatada**.

Uma preocupação trazida pelo setor em relação ao uso da nomenclatura binomial mais atual, requisito proposto no normativo, está relacionada ao fato de que uma linhagem pode sofrer alterações nominais devido ao avanço das metodologias analíticas, com impactos comerciais quando o micro-organismo tem um nome já reconhecido. Entretanto, o propósito do item tem mais relação com a avaliação de segurança e de eficácia, sendo **reconhecida a pertinência** da proposta de que, para fins de identificação do produto, seja usado um nome comercial da linhagem, desde que a nomenclatura científica mais atual também conste da rotulagem. Como os requisitos de rotulagem do produto não são tratadas na proposta em questão, não houve alteração deste normativo, ficando registrada o comentário. No entanto, foi incluído inciso à Seção que trata dos requisitos de rotulagem, da proposta de Resolução-RDC que dispõe sobre os requisitos sanitários para suplementos alimentares, determinando que a denominação dos suplementos alimentares contendo probióticos pode ser acrescida da identificação da linhagem ou nome comercial do micro-organismo.

Em relação ao item normativo que determina a especificação da origem da linhagem, foi apresentada sugestão de sua exclusão, tendo em vista que a segurança de um micro-organismo para uso humano não é determinada pela origem do isolamento. Além disso, em caso de linhagens amplamente utilizadas, pode-se perder o histórico original. Embora os argumentos sejam válidos, a experiência mostra que essa é uma informação apresentada nos dossiês-técnicos científicos avaliados pela área técnica e consta, inclusive, como requisito para depósito em algumas coleções

de cultura. Por isso, a sugestão **não foi acatada**, devendo deixar claro que a falta dessa informação por si só não acarreta em presunção de ausência de segurança.

4. Segurança da linhagem de probiótico

Em termos gerais, os participantes do processo de consulta pública manifestaram sua preocupação em relação aos requisitos propostos para a comprovação da segurança, sendo alguns identificados como desnecessários, que impõem barreiras e custos não aceitáveis. Ademais, conforme já mencionado, foi externada a preocupação sobre a ausência de uma abordagem menos rigorosa para avaliação da segurança daquelas linhagens que apresentam amplo histórico de uso.

De fato, a ausência na proposta normativa de um requisito que deixasse claro que a comprovação de segurança deve considerar, como fundamento inicial, o histórico de uso do micro-organismo deixava uma importante lacuna. Dessa forma, a proposta **foi acatada**. Vislumbra-se que na revisão do Guia deve-se definir de forma mais explícita como deve ser demonstrado esse histórico de uso e, a depender do prévio reconhecimento da segurança do micro-organismo, as informações suplementares que podem ser requeridas.

Também **foi acatado** o pedido de exclusão dos requisitos que definiam a obrigatoriedade de se comprovar a ausência de colonização permanente do trato digestório humano e a ausência de risco associado à translocação e infecção em indivíduos saudáveis, compreendendo que os relatos de efeitos adversos podem ser suficientes para a tomada de decisão. No entanto, é sempre bom lembrar que, a depender do conjunto de informações apresentadas e, particularmente no caso de incertezas, será ressalvada a possibilidade de serem requeridas informações adicionais.

Sobre a exclusão do item que estabelece ausência de patogenicidade, a sugestão **não foi acatada**. Este comando deixa claro que micro-organismos reconhecidamente patogênicos não podem ser usados como probióticos.

A solicitação de que testes de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento fossem solicitadas somente quando o público-alvo for gestantes e crianças menores de 3 anos **foi acatada**. O teste de toxicidade reprodutiva/desenvolvimento é uma parte rotineira da avaliação da maioria dos produtos desenvolvidos para uso como alimento ou drogas, mas raramente discutido para probióticos. Avanços recentes na compreensão do papel da microbiota no desenvolvimento do trato digestivo sugerem que a manipulação da população microbiana poderia ter efeitos sobre o

desenvolvimento quando administrado a mulheres grávidas ou à criança, especialmente antes do desmame, portanto, mantivemos a exigência apenas para este grupo.

É preciso ressaltar que o Guia elaborado teve a intenção de aprofundar sobre os elementos documentais ou científicos necessários à comprovação de segurança de uma linhagem de probiótico, quer seja aquela com amplo histórico de uso como outras consideradas novas. Todavia, reconhece-se novamente que poderiam ser melhor esclarecidas as circunstâncias de aplicação de algumas das evidências requeridas. Foram encaminhadas também importantes propostas de aperfeiçoamento, de forma a tornar a orientação mais condizente com regras atualmente aplicadas em outros países. Essas informações **serão consideradas na revisão do Guia**, de forma que ele tenha o caráter explícito necessário a um documento orientativo, entretanto sem impor barreiras consideradas desnecessárias.

Entretanto, serão sinalizadas abaixo, pontos de discussão do Guia. Por fim, entende-se que, para aquelas linhagens com histórico de segurança melhor documentado, a documentação apresentada pode incluir revisão da literatura científica, portanto, a sugestão de tornar esse caminho mais claro no Guia **foi acatada**. Assim como o histórico de uso, o compilado da literatura científica referente à espécie/linhagem é uma fonte importante para a presunção de segurança. Através da revisão de literatura é possível identificar ou descartar possíveis fatores de virulência e patogenicidade da linhagem. Entendemos também que, com a inclusão do item “revisão de literatura” na parte de segurança, este irá abarcar a descrição de diversos estudos/ensaios de segurança já realizados com a linhagem, não havendo necessidade de realizá-los novamente, desde que a linhagem esteja inequivocamente identificada.

A seguir, é apresentado o **Quadro 1** que sintetiza as principais propostas recebidas para o Guia e o encaminhamento técnico proposto.

Quadro 1: Propostas recebidas e encaminhamentos propostos ao Guia

PROPOSTA	ENCAMINHAMENTO
<p>Solicitação de inclusão de itens para histórico de uso e revisão de literatura</p>	<p>O histórico de uso é uma informação importante na decisão de segurança de uma linhagem. Algumas linhagens de probióticos têm sido utilizadas com segurança em alimentos e produtos lácteos e esta informação não pode ser excluída da avaliação de risco. Através da revisão de literatura são identificados fatores de virulência e possível patogenicidade da linhagem.</p>
<p>Considerar a necessidade de estudos <i>in vitro</i> ou <i>in vivo</i> somente na indisponibilidade de evidências clínicas robustas, por exemplo, um probiótico novo e com poucos estudos clínicos precisaria de uma avaliação.</p>	<p>O Guia foi escrito levando em consideração que linhagens sem histórico de uso ou reconhecimento de segurança por outros países também estão abarcadas em seu escopo. Portanto, os testes <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> foram descritos detalhadamente para abarcar os casos de novas linhagens. Alguns testes serão solicitados para qualquer linhagem, tais como, perfil de resistência à antimicrobianos e a pesquisa de fatores de virulência, caso a linhagem pertença a gênero reconhecidamente capaz de abrangê-los. Os demais testes serão exigidos dependendo da espécie probiótica e público-alvo a que se destina.</p> <p>Entendemos também que, com a inclusão do item “revisão de literatura” na parte de segurança, este irá abarcar a descrição de diversos estudos/ensaios de segurança já realizados com a linhagem, sem a necessidade de repeti-los.</p>
<p>O Sequenciamento total de genoma (WGS) para verificação de fatores de virulência: a abordagem sugerida não seria adequada, pois é muito suscetível a erros e não existe disponível teste <i>in vivo</i> para confirmação de todos fatores de virulência.</p>	<p>Com o sequenciamento total do genoma a triagem de fatores de virulência em bancos de dados pode ser realizada como complementação aos ensaios de segurança. O Guia já propunha que, em caso de identificação de homologia, a confirmação da virulência deve ser realizada por meio de análises <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>. Mais ênfase será dada a essa ponderação, ou seja, a análise computacional não substituirá a realização de testes <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>, será complementar.</p>

PROPOSTA	ENCAMINHAMENTO
<p>A solicitação de estudos em animais não deve ser mandatória</p>	<p>Devemos esclarecer que, para todas as linhagens, caso estejam disponíveis, estudos sobre avaliação da patogenicidade da linhagem em modelos animais, devem ser relatados (ex. modelos animais convencionais imunocomprometidos e isentos de germes).</p> <p>Caso não estejam disponíveis, este estudo poderá ser solicitado se a linhagem em avaliação pertence a um gênero que é conhecido por produzir toxinas de relevância para os mamíferos e haja a necessidade da confirmação da capacidade de produção de toxina <i>in vivo</i>.</p>
<p>Incluir estudos de fase II ou III em voluntários saudáveis ou em populações não doentes contendo relatos de efeitos adversos para utilização na avaliação de segurança.</p>	<p>A proposta é condizente e razoável. A Gerência já utiliza este procedimento, pois os estudos de fase 2 e 3 são mais numerosos e contemplam um número maior de pessoas. Entretanto, deve ser discutido se estes estudos podem substituir os estudos de fase I.</p>
<p>Solicitação de esclarecimento sobre os “efeitos remotos”</p>	<p>A intenção do item do Guia é esclarecer sobre testes adicionais que podem ser requeridos para avaliação de outros efeitos remotos, tais como: genotoxicidade/mutagenicidade, toxicidade aguda e subcrônica, toxicidade à longo prazo, toxicidade reprodutiva/desenvolvimento, alergenicidade e teste de agregação plaquetária. Notar que estes testes somente serão passíveis de solicitação para aquelas linhagens nas quais a segurança de uso ainda não foi estabelecida para o gênero/espécie, correspondendo ao item “Requisitos adicionais para novas linhagens”.</p>

5. Benefício da linhagem de probiótico

Conforme mencionado anteriormente, a premissa da proposta normativa e do Guia foi estabelecer dois tipos de alegação, uma geral e uma específica, as quais seriam sustentadas por diferentes níveis ou forças de evidência. A avaliação seria linhagem específica, afastando de princípio a possibilidade de se estabelecer alegações gerais para espécies, conforme adotado em países como Canadá, China e Itália. O texto normativo, submetido à consulta pública, está apresentado abaixo no intuito de delimitar as diferenças propostas:

Art. 10. Para a comprovação de uma alegação de propriedade funcional geral para probióticos, devem ser apresentados estudos científicos que demonstrem:

I - a sobrevivência da linhagem do micro-organismo às condições do trato digestório humano;

II - as propriedades e os mecanismos de ação da espécie do micro-organismo;

III - evidências fortes dos benefícios da espécie do micro-organismo nos desfechos relacionados à saúde gastrointestinal;

IV - o benefício potencial da linhagem do micro-organismos na saúde gastrointestinal.

Parágrafo único. Os estudos mencionados nos incisos III e IV devem ser estudos clínicos randomizados, duplo-cegos e placebo-controlados, realizados com a população de interesse ou com uma população cujos desfechos possam ser extrapolados para aquela de interesse.

Art. 11. Para a comprovação de uma alegação de propriedade funcional específica para probióticos, devem ser apresentados estudos científicos que demonstrem:

I - a sobrevivência da linhagem do micro-organismo às condições do trato digestório humano;

II - as propriedades e os mecanismos de ação da linhagem do micro-organismo;

III - evidências fortes dos benefícios alegados por meio de ensaios clínicos de qualidade, randomizados, duplo-cegos e placebo-controlados, realizados com a população de interesse e com a linhagem do micro-organismo.

Parágrafo único. Para as misturas de probióticos, os estudos tratados no inciso III devem ser realizados com a mesma combinação de linhagens de micro-organismos.

Somando-se os requisitos legais às explicações contidas no Guia, a abordagem inicialmente proposta está sintetizada na **Figura 1**. Para uma alegação geral, seria necessário, pelo menos, uma evidência em humano, obtida a partir de estudos clínicos randomizados, duplo-cego, placebo controlado. Essa evidência deveria ser suplementada por estudos sobre mecanismos de ação e evidências fortes (consistentes) do efeito benéfico da espécie do micro-organismos. O(s) estudo(s) usado(s) para sustentar a alegação de qualidade deveria(m) ser avaliado(s) quanto à qualidade, sendo apresentadas explicações quando o estudo apresentar limitações. Também não seria requerida a análise da totalidade das evidências e seriam considerados os pareceres de autoridades estrangeiras e instituições especializadas e independentes como forma de suplementação da evidência.

Para conclusão, o interessado deveria apresentar o racional técnico que permitia afirmar que o conjunto da evidência era suficiente para sustentar a alegação pretendida.

Já para alegação específica, seria requerido o conjunto total das evidências, sendo exigido, pelo menos, dois estudos clínicos com mesmo desenho indicado para a alegação geral (randomizado, duplo-cego e placebo controlado). Os estudos apresentados deveriam ser avaliados em relação à qualidade, apresentando-se também explicações quando foram detectadas limitações. Para conclusão, o conjunto das evidências deveriam apresentar resultados consistentes, com forte associação, relação de dose e efeito e relevantes para a população indicada. Conforme indicado para alegação geral, fundamentos sobre a plausibilidade biológica do efeito também seria requerida, nesse caso, não para suplementação da evidência, mas como domínio para avaliação da força da evidência.

Figura 1: Abordagem proposta para avaliação do benefício de uma linhagem probiótica



A primeira e mais contundente crítica que essa proposta recebeu foi o não reconhecimento de sinais claros de flexibilização de critérios para o uso de uma alegação geral. Ademais, a abordagem foi identificada como pouco clara e desencorajadora.

No entendimento de alguns, a única diferença perceptível entre as duas abordagens é a quantidade de estudos. Salientando-se que, um estudo clínico com o desenho e qualidade propostos seria suficiente para aprovação de uma alegação específica junto às principais autoridades regulatórias do mundo. Ademais, a IPA entende que não há fundamento científico que justifique essa separação quantitativa.

Nesse ponto, é importante registrar a percepção dos participantes de que a proposta não converge com as principais autoridades regulatórias, muito embora o Guia referencie os seus consensos técnicos e suas diretrizes como base para sua construção. A IPA e ISAPP compartilham de todas as opiniões acima indicadas.

Embora o foco deste trabalho de consolidação seja a apresentação dos encaminhamentos decorrentes do processo de consulta pública, é necessário apresentar algumas justificativas para a decisão normativa proposta, com o propósito de documentar o processo decisório e ajudar a compreender as mudanças ora propostas.

Voltando à análise dos comentários recebidos em decorrência do processo de consulta pública, é relevante apontar que eles demonstraram uma alta concordância dos participantes em relação aos problemas, inclusive com a apresentação de contribuições de igual teor. Essa articulação

foi muito importante para o processo de análise, pois além de facilitar, permitiu separar questões pontuais daquelas de repercussão mais geral. Porém, faz-se relevante ressaltar que os comentários também careciam de proposições alternativas, particularmente quando considerado o Guia. Prevaleram as críticas em detrimento às propostas de alteração.

Essa questão impactou substancialmente o processo de análise, pois restou claro que havia uma necessidade e possibilidade de melhorar os requisitos para sustentação de uma alegação geral, entretanto, o caminho não foi claramente apontado.

Nesse sentido, o encaminhamento proposto foi a alteração do texto normativo buscando definir os elementos essenciais para a sustentação de um benefício, mas possibilitando a aplicação de diferentes níveis de evidências e, ainda, prevendo a possibilidade de uso de uma alegação geral e específica.

Preserva-se a ideia inicial de se permitir alegações gerais, sustentadas por um menor nível de evidência. O texto normativo terá requisitos mais diretivos, o que, na percepção da área, **converge com a proposta dos participantes.**

Quadro 1: Fundamentos para a definição dos requisitos necessários à comprovação do efeito benéfico de um probiótico

REQUISITO REGULATÓRIO	APLICAÇÃO	JUSTIFICATIVA E CONTRA-ARGUMENTAÇÃO
Totalidade da evidência	Alegação específica	<p>As autoridades regulatórias, via de regra, definem como princípio inicial para apresentação de um dossiê técnico-científico para sustentação de uma alegação que se considere a totalidade da evidência disponível. Para efeito da elaboração da proposta, esse princípio foi aplicado para a alegação específica, entretanto, não foi aplicado para a alegação geral. O principal fundamento para essa decisão é que, na construção do racional técnico-científico de uma alegação geral parte-se de um conjunto substancial de evidência, sendo razoável que se apresente uma análise mais direcionada.</p> <p>Entretanto, a ISAPP⁴ recomendou como princípio prioritário que a totalidade da evidência dê garantias de que alguns consumidores terão benefício. Nessa colocação não foi realizada distinção entre a alegação geral e específica. Entretanto, fazendo leitura mais abrangente do texto, conclui-se que esse tratamento diferenciado não seria objeto de reserva por parte dos participantes.</p>

⁴ *The overriding principle should be that the evidence in totality provides reasonable assurance that some consumers will experience a benefit. Of course, differences in individual consumers with regard to their diet, resident/transient microbiota, and host genetics may affect whether or not a specific probiotic will confer a benefit for any one individual.*

REQUISITO REGULATÓRIO	APLICAÇÃO	JUSTIFICATIVA E CONTRA-ARGUMENTAÇÃO
<p>Estudos clínicos randomizados, duplo cego e placebo controlado</p>	<p>Alegação geral Alegação específica</p>	<p>A demonstração de um benefício associado ao consumo de probióticos requer essencialmente a existência de evidência em humanos. Para a abordagem proposta, essa evidência é linhagem específica, fundamento esse que não recebeu ressalvas por parte dos participantes do processo de consulta pública. Evidências em humanos não se restringem a estudos clínicos, entretanto, essa é a forma mais relevante para demonstração do efeito alegado, conforme recomenda FAO/OMS (2001) e a Autoridade Europeia de Segurança Alimentar (EFSA)⁵.</p> <p>Inclusive, os critérios de avaliação de autoridades regulatórias estrangeiras, como a Agência Reguladora de Alimentos da Austrália e Nova Zelândia (FSANZ)⁶ e EFSA (2016), consideram como requisitos de qualidade essenciais o adequado controle de fatores de confundimento e a minimização de viés, determinado como desenho mais apropriado os estudos clínicos randomizados, duplo-cego, placebo controlado. Poder-se-ia adotar um critério mais abrangente, entretanto a experiência acumulada pela Gerência-Geral de Alimentos é que esse quesito dá a robustez necessária a um dossiê técnico-científico. Ademais, as evidências clínicas também têm papel relevante na comprovação da segurança de linhagens, particularmente aquelas com menor histórico de uso.</p>

⁵ European Food Safety Agency (EFSA). General scientific guidance for stakeholders on health claim applications [online], 2016. <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2016.4367>

⁶ Food Standards Australia New Zealand (FSANZ). Getting your claims Right [online], 2014. <http://www.foodstandards.gov.au/publications/Pages/gettingyourclaimsrigh.aspx>

REQUISITO REGULATÓRIO	APLICAÇÃO	JUSTIFICATIVA E CONTRA-ARGUMENTAÇÃO
Quantidade mínima de estudos	Alegação geral Alegação específica	<p>Aliado à prescrição do tipo de estudo e seu desenho para a evidência em humano, o estabelecimento de um requisito quantitativo foi objeto de várias críticas, inclusive questionamentos sobre a utilidade ou aplicabilidade de dois estudos clínicos com mesmo desenho. De fato, neste ponto, os consensos das autoridades regulatórias e agências internacionais não estão tão claros. Painel de especialistas conduzido pela FAO/OMS (2001) recomenda para avaliação dos benefícios dois estudos clínicos randomizados, duplo-cego e placebo controlado, de fase 2, sendo que o segundo estudo tem por finalidade confirmar os resultados do primeiro (demonstrar consistência, um requisito normalmente considerado na avaliação das evidências de um dossiê de comprovação de eficácia). A EFSA, em seminário realizado em 2012⁷, também indica que 2 estudos clínicos bem desenhados, envolvendo 30 a 50 indivíduos poderiam ser suficientes.</p> <p>Nas contribuições recebidas, foi sugerido consultar guia orientativo produzido pela autoridade de saúde canadense⁸ para submissão de solicitação de uso de alegações em produtos naturais, aos quais estão compreendidos os probióticos. Para as alegações de baixo risco, que compreendem a maioria daquelas utilizadas nesses micro-organismos, é exigido um estudo clínico de fase 2, entretanto, para alegações de médio ou alto risco, são solicitados dois estudos, particularmente quando não houver um estudo multicêntrico. Dessa forma, entende-se que a proposição quantitativa não afasta a proposta normativa das referências estrangeiras. Muito embora, seja razoável a reanálise desse ponto neste segundo estágio.</p>

⁷ BioGaia. Seminário sobre Probióticos. European Legislation applied for Probiotics [online], 2016

http://sindusfarma.org.br/arquivos/05_palestra_bjorn_lindman_european_legislation.pdf

⁸ Health Canada. Pathway for Licensing Natural Health Products Making Modern Health Claims [online], 2012

https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodnatur/legislation/docs/modern-eng.pdf

REQUISITO REGULATÓRIO	APLICAÇÃO	JUSTIFICATIVA E CONTRA-ARGUMENTAÇÃO
Requisitos de qualidade dos estudos	Alegação geral Alegação específica	<p>Todas as autoridades estrangeiras que foram consultadas apresentam critérios para avaliação da qualidade das evidências em humano como parte do processo de avaliação. As diretrizes produzidas pelas autoridades estrangeiras foram base para a construção da ficha sugerida no Anexo 4 do Guia, devendo-se acrescentar o instrumento usado pela EFSA⁹.</p> <p>A despeito da convergência sobre a importância de se considerar a qualidade da evidência apresentada como parte da avaliação da eficácia de uma alegação, é fato que esses requisitos podem ser aplicados com diferente rigor e, neste campo, há possibilidade de reanálise da abordagem aplicada de forma a melhor equalizar as exigências entre alegações de caráter geral e específica.</p>
Mecanismos de ação	Alegação geral Alegação específica	<p>A suplementação de evidências em humanos com outros tipos de evidência que demonstrem a plausibilidade do efeito é convergente com a prática adotada por outras autoridades estrangeiras, incluindo EFSA (2016) e Canadá (2012). A diretriz da EFSA coloca, entretanto, a seguinte ressalva: estudos de eficácia em animais e outros estudos em humanos (não avaliam eficácia), além de outros tipos de estudos em animais ou <i>in vitro</i> (por exemplo, provas de um mecanismo pelo qual um alimento pode exercer o efeito alegado) podem ser parte da totalidade da evidência apenas se estiverem disponíveis estudos pertinentes em humanos demonstrando um efeito do alimento ou do constituinte.</p> <p>Nas contribuições, foi ponderado que, nem sempre, é possível demonstrar mecanismos de ação ou a plausibilidade biológica do efeito. Para esses casos, a alegação somente poderá ser aprovada caso haja evidências em humanos. Mas, na presença de evidências em humanos, a ausência de demonstração do mecanismo de ação e plausibilidade biológica não será um impeditivo para aprovação da eficácia. O texto será trabalhado para deixar mais claro esse entendimento.</p>

⁹ European Food Safety Agency (EFSA). Tools for critically appraising different study designs, systematic review and literature searches [online], 2015
<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.2903/sp.efsa.2015.EN-836>

REQUISITO REGULATÓRIO	APLICAÇÃO	JUSTIFICATIVA E CONTRA-ARGUMENTAÇÃO
Evidências sobre espécie	Alegação geral	O consenso de especialista do ISAPP já indica que, para alegações mais genéricas, poderiam ser suportadas por efeitos benéficos observados na categoria taxonômica de interesse ¹⁰ . Para a abordagem proposta pela CP 459/2017 e Guia, a evidência das espécies teriam semelhante papel, ou seja, suplementação da(s) evidência(s) clínica(s) apresentada(s) para a linhagem. Em nenhuma hipótese, a evidência da espécie substitui a evidência da linhagem.
Sobrevivência às condições do trato gastrointestinal	Alegação geral Alegação específica	Alguns participantes do processo de consulta pública apresentaram reservas em relação à relevância dessa informação na comprovação de efeito benéfico de um probiótico, ou mesmo, sugeriram a sua exclusão da avaliação, considerando que dados mais atuais revelam que micro-organismos com demonstrado efeito benéfico podem eventualmente não serem recuperados das fezes de seus hospedeiros. Apesar da pertinência, é necessário considerar que todo o racional construído parte do conceito de viabilidade dos micro-organismos. Nesse sentido, entende-se que não há fundamentos para sua exclusão, embora seja razoável a limitação dessa avaliação a teste para caracterização in vivo e in vitro. Ademais, essa informação deve se somar às demais evidências, considerando a superioridade daquelas evidências obtidas por meio de estudos em humanos apropriados para avaliação de efeitos benéficos.

¹⁰ Hill, C. et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 11, 506–514 (2014); published online 10 June 2014; doi:10.1038/nrgastro.2014.66

6. Outros requisitos normativos

No escopo da proposta, também foi sugerido critério de estabilidade para probióticos, considerando um elemento chave para a eficácia desses micro-organismos, uma vez que a entrega de micro-organismos viáveis deve ser garantida. Disposições mais específicas serão trabalhadas no Guia para definição de prazo de validade em alimentos, em desenvolvimento pela Gerência-Geral de Alimentos, entretanto, para dar a devida fundamentação legal, foi inserido um item reforçando essa responsabilidade daqueles que utilizam probióticos em seus produtos.

7. Disposições transitórias

Todo o processo normativo de suplementos alimentares esteve lastreado nas Boas Práticas Regulatórias, observando inclusive as orientações sobre a Análise do Impacto Regulatório¹¹, no intuito de evitar regras arbitrárias e desproporcionais, além de minimizar impactos. Nessa ótica, a primeira fase da discussão, que antecedeu a consulta pública, foi marcada pela busca de medidas regulatórias que trouxessem os avanços desejados ou necessários com o menor impacto.

Mesmo dentro dessa prática, era esperado que as propostas normativas trouxessem um forte impacto para o setor, principalmente pelo conjunto substancial de mudanças que serão introduzidas no mercado. Entretanto, esses impactos se equilibram com as possibilidades que se abrem, com a nova dinâmica que permite maior velocidade e simplicidade na incorporação de inovações, além da criação de um ambiente comercial mais favorável à competição e dotado de regras claras e proporcionais.

Essas vantagens não afastam a preocupação sobre como o mercado acomodar-se-á nesse novo contexto normativo. Assim, regras transitórias e o prazo de adequação ganham ênfase.

A questão do prazo de adequação está relacionada à discussão geral de suplementos alimentares, sendo explorada no relatório que trata a CP 456/2018. Em consonância aos fundamentos utilizados para definição do prazo de adequação dos produtos que passam a ser enquadrados como suplementos alimentares, também foi estabelecido o período de 60 (sessenta) meses para que os alimentos contendo probióticos, já regularizados junto à autoridade competente

¹¹ BRASIL. Casa Civil. Guia orientativo para elaboração de Análise de Impacto Regulatório (AIR) [online], 2018. <http://www.casacivil.gov.br/regulacao/consulta-publica/consulta-publica-001-2017/encerramento/guia-air.pdf>

na data da publicação no novo marco, promovam sua adequação. Em outras palavras, esse processo de adequação pode envolver a reanálise dos probióticos utilizados com base nesses novos critérios ou a reformulação de produtos para uso de linhagens avaliadas nos termos do regulamento.

Avançou-se ainda na definição de regras transitórias para as petições de registro de alimentos adicionados de probióticos e petições de avaliação de segurança e eficácia desses micro-organismos que tenham sido protocoladas antes da publicação do novo normativo, sem conclusão definitiva. Para esse caso, as empresas deverão manifestar-se, conforme prazo e orientações a serem divulgadas pela Anvisa, quanto:

- ao interesse de encerrar a petição em andamento;
 - dar prosseguimento à análise da petição, sem aditamento de documentação, apesar das mudanças nos requisitos legais que fundamentam essa análise;
 - aditar a petição protocolada a fim de adequar a documentação às novas disposições legais;
- ou
- segregar a petição, mantendo apenas a análise da documentação atinente ao registro, com aditamento ou não.

Para esse último caso, será necessário o protocolo de uma petição para a avaliação da segurança e eficácia da linhagem e a decisão sobre a petição de registro será vinculada à decisão prévia e favorável da petição de segurança e eficácia. Quando se tratar de uma mistura de linhagens, a avaliação da eficácia pode ser realizada individualmente ou na associação.

A análise das petições de registro seguirá ordem cronológica, com exceção das petições onde houver manifesto interesse de aditamento, quando serão consideradas tanto a ordem de peticionamento como a data de aditamento. Por fim, será estabelecido que o aditamento deverá ocorrer em ato único e no prazo de até 12 (doze) meses após a manifestação da empresa peticionante.

O prazo de 12 meses é o reconhecimento do caráter inovador do novo marco normativo para autorização de uso de probióticos e da consequente necessidade de minimização de impacto ao setor, que deve adotar uma nova prática regulatória, que começa com o levantamento da totalidade da evidência disponível até uma avaliação da sua qualidade para a sustentação do efeito alegado.

Por fim, foi inserido um item que exclui os suplementos contendo probióticos da necessidade de atender o prazo de adequação e as disposições transitórias incluídas no regulamento sobre uso de probióticos em alimentos, tendo em vista que, para esses produtos, há prazo e regras transitórias definidos no marco geral de suplementos.

8. Conclusão

O foco da análise das contribuições esteve voltado à conclusão da proposta normativa, a partir das contribuições recebidas e considerações tratadas neste Relatório. Quanto ao Guia, sua revisão será retomada após a aprovação da proposta normativa, de forma a garantir maior coerência entre esses dois documentos. É necessário entender que o Guia cumpriu seu papel para este momento inicial na medida em que permitiu captar de forma mais clara os pontos de reserva ou preocupação dos interessados neste processo normativo.

Para continuidade do trabalho de revisão do Guia, manter-se-á um processo dialogado, a fim de considerar as necessidades, expectativas e experiências daqueles diretamente envolvidos com o objeto. Um dos pontos mais relevantes dessa revisão será a definição de quais níveis de evidência seriam aceitos para aprovação de uma alegação geral e específica.

Para tanto, serão consideradas as abordagens já utilizadas pelas autoridades de regulação e os métodos e instrumentos aplicados no meio acadêmico e técnico para Avaliação de Tecnologias de Saúde (ATS). A área técnica da GGALI contará com o apoio de especialistas com notório conhecimento da área, com o objetivo de auxiliarem a identificar os métodos disponíveis, suas vantagens e fragilidades a fim de selecionar aquele mais apropriado para esse contexto regulatório.

Outro ponto relevante é que a lista de linhagens constará de instrumento regulatório específico. A construção dessa lista será iniciada após a aprovação do Guia. Esse motivo ajuda a explicar as disposições tratadas no item anterior, ou seja, nesse momento de transição, as empresas devem avaliar criteriosamente se desejam manter a análise ou aguardar orientações mais específicas sobre o nível de evidência requerido para cada tipo de alegação. Essa ponderação não se faz relevante para linhagens de probióticos cujo nível de evidência é alto, ou seja, apresenta evidências clínicas, a partir de estudos bem desenhados e controlados, com resultados significativos e consistentes. No ínterim até a construção da lista, as linhagens de probióticos serão aprovadas mediante Resoluções-RE.

Conforme escrito, a revisão do Guia será retomada com maior empreendimento assim que finalizado o processo normativo. A intenção da GGALI é concluir o trabalho até o final de 2018.