



**Agência Nacional de Vigilância Sanitária**  
**Gerência-Geral de Alimentos**

# **Probióticos: Construção da Lista de Linhagens Probióticas**

**Abril 2017**

# ELABORAÇÃO

## **Gerência-Geral de Alimentos (GGALI)**

Thalita Antony de Souza Lima

Antônia Maria de Aquino

Rodrigo Martins de Vargas

Tiago Lanius Rauber

## **Gerência de Pós-Registro de Alimentos (GEPRA)**

Ângela Karinne Fagundes de Castro

Camila Miranda Moura

Diego Botelho Gaino

Liliane Alves Fernandes

Stefani Faro de Novaes

## **Coordenação de Instrução e Análise de Recursos de Alimentos (COREA)**

Ana Paula Rezende Peretti

## **Gerência de Registro de Alimentos (GEREG)**

Nélio Cezar de Aquino

Claudia Magalhaes Vieira

Rebeca Almeida Silva

Renata de Araújo Ferreira

Simone Coulaud Cunha

Taina Mendes Nunes

Vanessa Maestro

## **Gerência de Avaliação de Riscos e Eficácia (GEARE)**

Ligia Lindner Schreiner

Ana Claudia Marquim Firmo de Araújo

Carolina Araújo Vieira

Elisabete Gonçalves Dutra

Fátima Machado Braga

Larissa Bertollo Gomes Porto

Lívia Emi Inumaru

Marina Ferreira Gonçalves

Simone de Oliveira Reis Rodero

O presente documento traz um breve histórico sobre a construção da nova regulação de probióticos e sintetiza o trabalho da Anvisa no intuito de construir a lista de linhagens de probióticos a serem autorizadas para o uso em suplementos alimentares. Em complemento, informa sobre os procedimentos futuros para inclusão de linhagens na lista de probióticos.

## Sumário

A proposição de um novo marco normativo para probióticos .....	5
Construção da lista de probióticos autorizados para uso em suplementos alimentares.....	7
Próximos passos para a construção da lista de probióticos para uso em suplementos .....	14

## A proposição de um novo marco normativo para probióticos

Regular probióticos não é um desafio somente para o Brasil, é uma questão que encontra eco em vários países e que tem envolvido pesquisadores, fabricantes de produtos, fornecedores dos micro-organismos, autoridades de regulação e consumidores. O cerne da questão está na comprovação do efeito benéfico, pois muitas das premissas assumidas para um nutriente e até mesmo uma substância bioativa não são diretamente aplicáveis para um organismo vivo, que interage com populações de outros organismos, dentro de um indivíduo.

O desenvolvimento da ciência tem mostrado que a complexidade desse microbioma é maior do que se imagina, assim como são as interações lá ocorridas.

Os probióticos foram introduzidos no mercado por meio de alimentos convencionais, entretanto, seu consumo se expandiu na forma de suplementos.

Por isso, o processo de regulamentação dos suplementos alimentares foi considerado uma oportunidade de se construir um novo marco normativo para probióticos, com regras mais contemporâneas e proporcionais. O maior esforço foi empreendido na definição dos critérios para comprovação de um efeito benéfico. Para tanto, foram assumidos dois tipos de alegação. Uma alegação geral, onde se exige pelo menos um estudo com nível de evidência adequado para a linhagem que comprove benefício, desde que haja mecanismos de ação bem estabelecidos e um alto nível de evidência

relacionado à espécie. Por outro lado, quando se pretende atribuir à linhagem uma alegação específica, aplica-se um maior grau de exigência em relação à comprovação da eficácia do benefício, pois são exigidos pelo menos dois estudos com nível de evidência adequados.



O esforço não se restringiu a traduzir esse entendimento em regras. Foi desenvolvido 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.

Havia a pretensão de que a divulgação do Guia<sup>1</sup> ajudasse na compreensão dos efeitos práticos da proposta normativa e, assim, contribuísse com essa discussão regulatória.

<sup>1</sup> Link para acesso ao Guia:

[http://portal.anvisa.gov.br/documents/3845226/0/Guia+Probioticos\\_Portal.pdf/e1b bf33e-719e-4f3e-84a0-7846bbe17972](http://portal.anvisa.gov.br/documents/3845226/0/Guia+Probioticos_Portal.pdf/e1b bf33e-719e-4f3e-84a0-7846bbe17972)

## Construção da lista de probióticos autorizados para uso em suplementos alimentares

A meta inicial da GGALI foi a construção de um novo marco normativo para avaliação dos probióticos, apoiado pelo Guia. Essa estratégia tornou incompatível submeter à Consulta Pública, simultaneamente, uma lista de probióticos aprovados.

O passo seguinte, iniciado logo após a submissão da nova proposta à Consulta Pública (CP 459/2017), foi o desenvolvimento desta lista. Para tanto, foram levantados os dossiês técnico-científicos já instruídos na GGALI, relacionados a petições deferidas ou em análise. Foi dada prioridade aos processos instruídos ou que entraram em reanálise a partir de 2015, quando foram incorporados avanços nos requisitos de avaliação. Essa triagem inicial culminou com uma

relação de 21 linhagens. Em sequência, foram selecionados os dossiês que apresentavam maior consonância com os requisitos estabelecidos na Consulta Pública n. 459/2017, além das diretrizes contidas na minuta de Guia para Instrução Processual de Petição de Avaliação de Probióticos para uso em Alimentos. Os dossiês mais alinhados com a nova proposta foram aqueles que haviam sido submetidos a exigências recentes.

Na **Lista 1**, estão relacionadas as oito linhagens que atenderam aos critérios e foram avaliadas com propósito de inclusão na lista de probióticos autorizados para o uso em suplementos. Na **Lista 2**, estão listadas as linhagens que não seguiram com a análise em função da limitação dos dossiês.

**Lista 1** – Linhagens de micro-organismos avaliadas para fins de inclusão na lista de probióticos autorizados

<i>Bacillus coagulans</i> GBI-30
<i>Bifidobacterium lactis</i> HN019
<i>Bifidobacterium lactis</i> BL-04
<i>Lactobacillus acidophilus</i> LA-14
<i>Lactobacillus acidophilus</i> NCFM
<i>Lactobacillus casei</i> LC-11
<i>Lactobacillus paracasei</i> LPC-37
<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938

**Lista 2** – Linhagens de micro-organismos não selecionadas para avaliação em função da limitação do dossiê técnico-científico

<i>Bacillus clausii</i>
<i>Bacillus coagulans</i> MTCC 5856
<i>Bifidobacterium bifidum</i> BB-06
<i>Bifidobacterium lactis</i> BB-12
<i>Bifidobacterium lactis</i> BI-07
<i>Lactobacillus salivarius</i> CECT 5713
<i>Lactobacillus acidophilus</i> LA-05
<i>Lactobacillus acidophilus</i> LA-02

<i>Lactobacillus helveticus</i> R0052
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> HN001
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> LR-32
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> NCC 4007
<i>Lactococcus lactis</i> LL-23

Como a discussão sobre o marco normativo de suplementos avançou substancialmente no último semestre de 2017, era esperado que, mesmo nos dossiês mais completos, pudesse haver algum descompasso. O resultado do trabalho apontou nesta direção e, após a avaliação da documentação, três linhagens foram consideradas aptas a serem incluídas na Instrução Normativa, a saber: *Bacillus coagulans*

GBI-30, *Bifidobacterium lactis* HN019 e *Lactobacillus reuteri* DSM 17938. No **Quadro 1**, estão apresentadas essas linhagens com as respectivas alegações aprovadas e demais condições de uso.

De modo geral, os motivos para não inclusão podem ser agrupados da seguinte forma:

**Identificação:** não são usados métodos genotípicos que permitam identificar a nível de linhagem, conforme diretrizes do Guia, ou não se usa a metodologia definida na especificação reconhecida, quando presente;

**Segurança:** não são apresentadas informações ou justificativas suficientes para demonstrar que o probiótico não compromete a homeostase intestinal e quando os estudos *in silico* indicam produção de fatores de virulência, os dados apresentados

suplementarmente são insuficientes para comprovar a segurança do micro-organismo; e

**Eficácia:** os efeitos benéficos avaliados nos estudos da linhagem isolada não estavam relacionados a sintomas gastrintestinais a fim de se usar uma alegação geral, os estudos eram insuficientes para avaliação de uma alegação específica ou todos os estudos contidos no dossiê estavam relacionados a misturas.

No **Quadro 2**, esses motivos estão apresentados de forma discriminada, por cada linhagem avaliada. Há expectativa de que essa informação possa contribuir com a elaboração de novos dossiês para avaliação de probióticos.

### Quadro 1 – Linhagens autorizadas com respectivas alegações e condições de uso

<i>Bacillus coagulans</i> GBI-30	<b>Alegação:</b> O <i>Bacillus coagulans</i> GBI-30 pode contribuir com a saúde gastrointestinal.
	<b>Condição de Uso</b> 1 x 10 <sup>8</sup> UFC/dia <b>Público:</b> crianças maiores de 3 anos, adolescentes e adultos.
<i>Bifidobacterium lactis</i> HN019	<b>Alegação</b> O <i>Bifidobacterium lactis</i> HN019 pode contribuir com a saúde gastrointestinal.
	<b>Condição de Uso</b> 1 x 10 <sup>9</sup> UFC/dia <b>Público:</b> crianças maiores de 3 anos, adolescentes e adultos.
<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	<b>Alegação</b> O <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 pode contribuir com a saúde gastrointestinal
	<b>Condição de Uso</b> 1 x 10 <sup>8</sup> UFC/dia <b>Público:</b> adultos.
	<b>Alegação</b> O <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 pode contribuir para a melhora do desconforto intestinal de bebês
	<b>Condição de Uso</b> 1 x 10 <sup>8</sup> UFC/dia <b>Público:</b> Lactentes menores de 6 meses.

## Quadro 2 - Motivos para não inclusão na lista de probiótico discriminados por linhagem avaliada

LINHAGEM BACTERIANA	IDENTIDADE	SEGURANÇA	EFICÁCIA
<i>Lactobacillus acidophilus</i> NCFM	A identificação da linhagem não foi realizada por metodologia estabelecida pelo FCC nem por métodos de tipagem estabelecidos no Guia.	---	O efeito benéfico da linhagem isolada não foi comprovado para sintomas gastrintestinais. Os motivos de os estudos clínicos encaminhados não serem considerados foram: a) o <i>Lactobacillus acidophilus</i> NCFM estava associado à outra linhagem(s) ou substância (Ex: polidextrose); b) o desfecho do estudo não estava relacionado com a alegação geral (Ex: desfecho respiratório ou efeitos fisiológicos, tais como, expressão e atividade de receptores mu-opioide); c) o estudo não identifica a linhagem de <i>Lactobacillus acidophilus</i> utilizada.
<i>Bifidobacterium lactis</i> BL-04	A identificação da linhagem não foi realizada por metodologia estabelecida pelo FCC nem por métodos de tipagem estabelecidos no Guia.	Os eventos adversos gastrointestinais reportados apenas no grupo que recebeu probióticos no estudo de Turner et al. (2017) levantam preocupação quanto à segurança de uso da linhagem e não podem ser descartados  Turner, R.B. et al. Effect of probiotic on innate inflammatory response and viral shedding in experimental rhinovirus infection – a randomized controlled trial. <i>Benef Microbes.</i> , 26; 8(2): 207–215, 2017.	O efeito benéfico da linhagem isolada não foi comprovado para sintomas gastrintestinais.  Os motivos dos ensaios clínicos encaminhados não terem sido considerados foram: a) o <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>Lactis</i> BL-04 estava associado a outras linhagens de microrganismos ou ingrediente (ex.: inulina); e b) os desfechos avaliados não estavam associados a sintomas gastrintestinais (ex.: sintomas e doenças respiratórias, resposta imunológica).

LINHAGEM BACTERIANA	IDENTIDADE	SEGURANÇA	EFICÁCIA
<i>Lactobacillus acidophilus</i> LA-14	---	---	<p>Não foram apresentados estudos clínicos conduzidos isoladamente com a linhagem LA 14 para comprovação de efeitos em relação a sintomas gastrintestinais. Também não foram apresentados estudos sobre mecanismos de ação a fim de demonstrar que o potencial efeito está relacionado a mecanismo bem estabelecido.</p>
<i>Lactobacillus casei</i> Lc-11	<p>Necessidade de comprovação do depósito da linhagem sob o código SD-5213 ou esclarecer a relação entre ela e aquela depositada sob o código ATCC 393.</p>	<p>Apesar da indicação de produção de bacteriocinas por esta linhagem, não foram apresentadas informações ou justificativas que comprovassem a manutenção da homeostase intestinal.</p>	<p>Não foram apresentados estudos conduzidos isoladamente com a cepa Lc-11. Ademais, não foram apresentados estudos sobre os mecanismos de ação da linhagem a fim de demonstrar que o potencial efeito está relacionado a mecanismo bem estabelecido.</p>

## LINHAGEM BACTERIANA

## IDENTIDADE

## SEGURANÇA

## EFICÁCIA

*Lactobacillus paracasei* LPC 37

Os dados disponíveis não permitem afirmar que a identificação da linhagem não foi realizada por metodologia estabelecida pelo FCC nem por métodos de tipagem estabelecidos no Guia.

Tendo em vista as evidências de possibilidade de produção de bacteriocinas por esta linhagem, não foram apresentadas informações ou justificativas que comprovassem a manutenção da homeostase intestinal.

A maior probabilidade de diarreia reportados apenas no grupo que recebeu LPC-37 no estudo de Hemalatha, R. et al. (2014) levantam preocupação quanto à segurança de uso da linhagem e não podem ser descartados.

HEMALATHA, R. et al. A community-based randomized double blind controlled trial of *Lactobacillus paracasei* and *Bifidobacterium lactis* on reducing risk for diarrhea and fever in preschool children in an urban slum in India. *European Journal of Food Research & Review*, v. 4, n. 4, p. 325, 2014.

O efeito benéfico da linhagem isolada não foi comprovado para sintomas gastrintestinais. Os motivos de os estudos clínicos avaliados não serem considerados foram: a) o grupo de crianças suplementadas com *L. paracasei* LPC-37 teve maior incidência de diarreia no período estudado quando comparado ao controle; b) os outros desfechos avaliados não estavam associados a sintomas gastrintestinais (ex.: resposta imunológica).

## **Próximos passos para a construção da lista de probióticos permitidos em suplementos**

As análises dos dossiês protocolados na Anvisa continuarão paralelamente ao processo regulatório. Recomenda-se que dossiês incompletos sejam aditados com base na proposta regulatória e no Guia.

Orientamos que novos dossiês de avaliação de probióticos sejam instruídos e protocolados por meio de petições de avaliação de segurança e eficácia. Será criada uma fila específica, a qual terá tratamento prioritário. Sugere-se instruir as petições com base na

minuta de Guia para Instrução Processual de Petição de Avaliação de Probióticos para Uso em Alimentos

A GGALI não aguardará a conclusão do processo regulatório para dar início à análise das petições. Para racionalização do trabalho, é desejável que a avaliação seja peticionada para cada linhagem isolada e pelo seu fornecedor. Exceção para o caso em que o efeito benéfico somente pode ser demonstrado para a mistura.