

COMPARATIVO – GUIA DE PROBIÓTICOS ANVISA – VERSÕES 1 E 2

Maio, 2021

❖ **OBJETIVO:** O presente trabalho teve como objetivo verificar as alterações nas versões 1 e 2 do Guia 21 - *Guia para Instrução Processual de Petição de Avaliação de Probióticos para uso em Alimentos*. A segunda versão encontra-se vigente desde 06/05/2021.

DADOS INTRODUTÓRIOS

Guia 21/2019 – versão 1	Guia 21/2021 – Versão 2	Comentários
<p><b>Base legal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RDC 241/18 – RT que dispõe sobre os requisitos para comprovação da segurança e dos benefícios à saúde dos probióticos para uso em alimentos.</li> <li>- Resolução RDC nº 243/18 – RT que dispõe sobre os requisitos sanitários dos suplementos alimentares.</li> <li>- Resolução nº 18/9 – RT que estabelece as diretrizes básicas para análise e comprovação de propriedades funcionais e ou de saúde alegadas em rotulagem de alimentos.</li> </ul>	<p><b>Base legal:</b></p> <p>Foi incluída referência a RDC nº 17/99 que aprova o regulamento técnico que estabelece as diretrizes básicas para avaliação de risco e segurança dos alimentos, além das legislações anteriormente listadas.</p>	

<p>Não apresenta restrições quanto a quantidade de alegações que podem ser solicitadas por petição.</p>	<p>No item <b>3.2 Apresentação do dossiê técnico-científico</b>, foi incluído seguinte texto referente ao número de alegações submetidas por processo:</p> <p><i>“As avaliações são feitas caso a caso (item 5, Resolução 18/99) e somente uma alegação será avaliada por processo. Para comprovação do benefício de uma linhagem probiótica, é necessário direcionar a busca estruturada de estudos conforme a alegação pleiteada (Público-alvo, micro-organismo, dose, desfechos adequados). Assim, alegações distintas, na maioria das vezes, implicam em buscas e avaliações diferentes, motivo pelo qual deve-se protocolizar uma alegação por petição. Variação textual de um mesmo benefício pode ser incluído no dossiê.”</i></p>	<p>Não há na legislação informação sobre a quantidade de alegações que podem ser solicitadas em cada relatório técnico de avaliação de probióticos. No entanto, esta nova versão do Guia deixa claro que alegações de propriedade funcional ou de saúde não vinculadas ao mesmo desfecho devem ser solicitadas em processos separados. Isso implica na submissão de relatórios a parte pelas empresas que tenham alegações distintas, com pagamento de taxas a cada nova alegação.</p> <p>A parte de identidade e segurança destes novos processos poder ser referenciada em relação ao processo-mãe, sem necessidade de re-submeter as mesmas informações em todos os processos.</p>
<p><b>IDENTIDADE</b></p>		
<p><b>Guia 21/2019 – versão 1</b></p>	<p><b>Guia 21/2021 – Versão 2</b></p>	<p><b>Comentários</b></p>
<p>Esta versão do Guia não trazia informações sobre a necessidade de apresentação do processo de produção da linhagem, nem</p>	<p><b>Inclusão do item 4.5 Processo de Fabricação:</b></p> <p><i>“Informar o fabricante da linhagem probiótica e descrever detalhadamente todas as etapas do processo de obtenção da linhagem,</i></p>	<p>A presença e descrição do uso de substâncias crioprotetoras para manutenção da linhagem está atualmente em discussão na Agência, via</p>

<p>tampouco sobre a necessidade de apresentação de sua especificação, ressaltando apenas que dados da identidade da linhagem eram importantes para se avaliar a estabilidade da mesma ao longo do processo de fabricação.</p> <p>Embora não claramente descritas no Guia, tais informações eram solicitadas rotineiramente em exigências técnicas.</p>	<p><i>desde sua manutenção no banco de cultura até a obtenção da cultura final que será utilizada nos produtos. Informações sobre matérias-primas, controles operacionais e parâmetros do processo de produção devem ser fornecidos. Informar também as medidas implementadas no controle de produção e garantia de qualidade (por exemplo, HACCP, GMP, ISO), incluindo testes de controle adotados pela empresa para verificar a identidade da linhagem. Fornecer fluxograma de produção que inclua as verificações de controle de qualidade. A adoção de medidas adequadas de controle durante o processo de fabricação da linhagem probiótica implicam diretamente na sua identidade e, conseqüentemente, em sua segurança e benefício, garantindo que o micro-organismo obtido seja realmente aquele pretendido e comprovando a ausência de contaminação do processo por outro micro-organismo. Adicionalmente, informar a especificação da linhagem”.</i></p>	<p>proposta de Consulta Pública 1038/2021.</p> <p>O uso de crioprotetores é alvo frequente de exigências técnicas por parte da Agência.</p>
SEGURANÇA		
Guia 21/2019 – versão 1	Guia 21/2021 – Versão 2	Comentários
<p>Item 5. Comprovação de segurança:</p> <p><i>“A linhagem probiótica deve ser segura para o uso pretendido, ou seja, para a população-alvo e nas condições de uso recomendadas. Para tanto, a segurança da linhagem deve ser demonstrada por meio de testes in vivo e in</i></p>	<p>Ajustes de texto no <b>item 5. Comprovação de segurança:</b></p> <p><i>“A linhagem probiótica deve ser segura para o uso pretendido, considerando a população-alvo e as condições de uso recomendadas. A segurança da linhagem deve ser demonstrada por meio de testes in vivo e in vitro capazes de <b>evidenciar a inocuidade da linhagem.</b></i></p> <p><i>O dossiê de segurança deverá ser composto, <b>minimamente</b>, por</i></p>	<p>Sem impactos ao anteriormente solicitado.</p>

<p><i>in vitro, objetivando obter aprovação científica para garantir a segurança da cepa.</i></p> <p><i>Para assegurar a segurança, o dossiê deverá ser composto por identificação do grupo ou classe de risco, histórico de uso, revisão de literatura, ensaios in vitro, ensaios em animais, ensaios clínicos, e, quando disponível, vigilância pós mercado”</i></p>	<p><i>identificação do grupo ou classe de risco do micro-organismo, histórico de uso, revisão de literatura, ensaios in vitro, ensaios em animais, ensaios clínicos, e, quando disponível, vigilância pós-mercado.”</i></p>	
<p><b>4.4. Ensaios in vitro</b></p> <p><i>“Os testes mínimos requeridos devem demonstrar que os microrganismos não possuem genes específicos de resistência a antibióticos capazes de serem transferíveis horizontalmente ou qualquer fator de virulência que possa causar danos à saúde do consumidor. De forma complementar, outros testes podem ser requeridos, tais como, produção de substâncias antimicrobianas, lactato, mucinase, desconjugação de sais biliares, entre outros”.</i></p>	<p>Ajustes de texto no item <b>5.4. Ensaios in vitro:</b></p> <p><i>“Os testes mínimos requeridos devem demonstrar que os micro-organismos não possuem genes específicos de resistência a antibióticos capazes de serem transferíveis horizontalmente ou qualquer fator de virulência que possa causar danos à saúde do consumidor (<b>incisos III, IV, V e VI, art. 8º da RDC nº 241/2108</b>). De forma complementar, outros testes podem ser requeridos, tais como, produção de substâncias antimicrobianas, lactato, mucinase, desconjugação de sais biliares, entre outros”.</i></p>	<p>Incorporação da base legal extraída da legislação RDC 241/18 – Sem impactos ao anteriormente solicitado.</p>
<p><b>4.4.1. Testes mínimos</b></p> <p><b>4.4.1.1. Perfil de resistência a antimicrobianos</b></p>	<p>Alteração textual do item <b>4.4.1. Testes mínimos</b>, em que os ensaios de resistência a antimicrobianos passam a ser “necessários” e não mais</p>	<p>Pela leitura da nova versão do Guia nota-se que a apresentação dos ensaios do perfil de</p>

<p><b>de importância clínica</b></p> <p><i>“Este ensaio é <u>obrigatório</u> para qualquer linhagem probiótica (...)”</i></p> <p><i>Portanto, todas as linhagens microbianas candidatas a probióticos devem ser avaliadas quanto à susceptibilidade a um número relevante de antimicrobianos de importância humana e veterinária. Essa avaliação é um componente relevante do dossiê técnico-científico.”</i></p>	<p>“obrigatórios”:</p> <p><b>4.4.1.1. Perfil de resistência a antimicrobianos de importância clínica</b></p> <p><i>“Este ensaio é <u>necessário</u> para qualquer linhagem probiótica (incisos V e VI, art. 8º da RDC nº 241/2108 (...))”</i></p> <p><i>Portanto, todas as linhagens microbianas candidatas a probióticos necessitam ser avaliadas quanto à susceptibilidade a um número relevante de antimicrobianos de importância humana e veterinária.”</i></p>	<p>resistência a antimicrobianos foi nomeada como “necessária” e não mais “obrigatória” como na versão anterior.</p> <p>De toda forma, dados apresentados nos incisos V e VI do art. 8º da RDC 241/18 trazem que a comprovação de segurança <u>deve ser</u> realizada por meio de documentos ou estudos científicos que demonstrem:</p> <p><i>“V - ausência de resistência potencialmente transferível a antibióticos relevantes para a saúde humana; e</i></p> <p><i>VI - susceptibilidade a, pelo menos, dois antibióticos”</i></p> <p>Considerando que o Guia possui caráter orientativo e não legislativo, e que esta nova versão também incluiu os referidos incisos da legislação RDC 241/18 como justificativa para realização dos ensaios de perfil de resistência a antimicrobianos, a aparente alteração textual não desobriga as empresas a apresentação de tais resultados.</p>
<p><b>4.4.1. Testes mínimos</b></p>	<p>Complementação do perfil de resistência a antimicrobianos com dados</p>	<p>Incluídos valores de corte (MIC) para fungos.</p>

<p><b>4.4.1.1. Perfil de resistência a antimicrobianos de importância clínica</b></p> <p><i>“Com o objetivo de distinguir as linhagens resistentes e suscetíveis, pode-se utilizar os valores de corte estabelecidos pelo painel de especialistas no documento Guidance on the characterisation of microorganisms used as feed additives or as production organisms, da comunidade europeia (EFSA, 2018).”</i></p>	<p>de valores de corte para fungos no item <b>5.4.1. Testes mínimos:</b></p> <p><b><i>“5.4.1.1. Perfil de resistência a antimicrobianos de importância clínica</i></b></p> <p><i>(...) Com o objetivo de distinguir as linhagens resistentes e suscetíveis, pode-se utilizar os valores de corte estabelecidos pelo painel de especialistas no documento Guidance on the characterisation of microorganisms used as feed additives or as production organisms, da comunidade europeia (EFSA, 2018) . Para fungos ou leveduras, os valores de corte podem ser consultados em padrões internacionalmente reconhecidos, como o Clinical &amp; Laboratory Standards Institute (CLSI) ou o European Committee on Antimicrobial Susceptibility Test (EUCAST).”</i></p>	
<p><b>4.4.1.2. Pesquisa de fatores de virulência</b></p> <p><i>“Caso a revisão de literatura não comprove a ausência de fatores de virulência, ou ainda, indique a presença de fatores de virulência no gênero/espécie do micro-organismo probiótico, ensaios in vitro que avaliem a presença destes determinantes na linhagem probiótica <u>devem ser obrigatoriamente realizados</u>.</i></p> <p><i>(...)</i></p> <p><i>Outras enzimas com capacidade deletéria, tais como a gelatinase, que possui capacidade de degradar a mucosa, devem ser testadas</i></p>	<p>Alteração textual do item <b>5.4.1.2. Pesquisa de fatores de virulência</b>, em que os ensaios de fatores de virulência passam a ser “necessários” e não mais “obrigatórios”:</p> <p><i>“Caso a revisão de literatura não comprove a ausência de fatores de virulência, ou ainda, indique a presença de fatores de virulência no gênero/espécie do micro- organismo probiótico, <u>é necessária</u> a realização de ensaios in vitro que avaliem a presença destes determinantes na linhagem probiótica (incisos III e IV, art. 8º da RDC nº 241/2108)</i></p> <p><i>(...)</i></p> <p><i>Outras enzimas com capacidade deletéria, tais como a gelatinase, que possui capacidade de degradar a mucosa, devem ser testadas quando</i></p>	<p>Apesar da alteração textual promovida, nota-se que a nova versão do Guia inclui incisos específicos do art. 8º da RDC 241/18 quanto a comprovação de segurança para subsidiar cada um dos itens mencionados.</p> <p>Considerando que a comprovação da ausência de fatores de virulência e patogenicidade é requisito obrigatório da legislação RDC 241/18, entendemos que a alteração textual não desobriga as empresas de apresentarem tais dados.</p>

<p><i>quando houver indicação para tanto.”</i></p>	<p><i>houver indicação para tanto (incisos III e IV, art. 8º da RDC nº 241/2108).”</i></p>	
<p><b>4.4.2. Testes complementares</b></p> <p><b>4.4.2.1. Produção de substâncias antimicrobianas</b></p> <p><i>“Um requisito de segurança primordial é que o probiótico não pode afetar negativamente os micro-organismos comensais da microbiota humana, ou seja, a microbiota indígena de modo a trazer malefícios à saúde do hospedeiro. Por esse motivo, é desejável incluir ao dossiê estudos in vitro ou descrição de estudos publicados relacionados à produção de substâncias antimicrobianas (bacteriocinas, antibióticos, ácidos orgânicos) e ao efeito antagonista do probiótico contra os principais grupos de bactérias comensais humanas. Havendo impacto nesses grupos, uma análise complementar de efeitos adversos indesejáveis, possivelmente advindos dessa alteração, deve ser apresentada”</i></p>	<p>Ajuste na disposição das informações na redação do item <b>5.4.2. Testes complementares</b></p> <p><b><i>“5.4.2.1. Produção de substâncias antimicrobianas</i></b></p> <p><i>É desejável incluir ao dossiê estudos in vitro ou descrição de estudos publicados relacionados à produção de substâncias antimicrobianas (bacteriocinas, antibióticos, ácidos orgânicos) e ao efeito antagonista do probiótico contra os principais grupos de bactérias comensais humanas. Havendo impacto nesses grupos, uma análise complementar de efeitos adversos indesejáveis, possivelmente advindos dessa alteração, deve ser apresentada. O probiótico não pode afetar negativamente os micro-organismos comensais da microbiota humana, ou seja, a microbiota indígena, de modo a trazer malefícios à saúde do hospedeiro.”</i></p>	<p>Sem impactos ao anteriormente solicitado.</p>
<p><b>4.6. Ensaio em humanos</b></p>	<p>Alteração textual do item <b>5.6. Ensaio em humanos</b>, dispensa da</p>	<p>Embora a ANVISA já aceitasse estudos</p>

<p>“O ensaio clínico <b>deve ser</b> registrado em referência internacionalmente aceita, como por exemplo, International Standard Randomized Controlled Trial (www.isrctn.com). Resultados de ensaios clínicos não publicados também podem ser incluídos no dossiê.”</p>	<p>obrigatoriedade de registro dos ensaios clínicos realizados em humanos, que passa a ser um requisito desejável:</p> <p>“<b>É recomendável</b> que o ensaio clínico esteja registrado em referência internacionalmente aceita, como por exemplo, International Standard Randomized Controlled Trial (www.isrctn.com). Resultados de ensaios clínicos não publicados também podem ser incluídos no dossiê.”</p>	<p>clínicos não publicados ou registrados em seus processos de avaliação de segurança e eficácia de cepas probióticas, a nova versão do Guia deixa isso mais claro. - Sem impactos ao anteriormente solicitado.</p>
EFICÁCIA		
Guia 21/2019 – versão 1	Guia 21/2021 – Versão 2	Comentários
<p><b>5. COMPROVAÇÃO DO BENEFÍCIO</b></p> <p><b>5.1. Alegações de propriedade funcional ou saúde</b></p> <p>“O efeito benéfico de um probiótico deve necessariamente ser traduzido por uma alegação de propriedade funcional ou de saúde, relacionada ao benefício comprovado para a linhagem.</p> <p>Em princípio, uma alegação de propriedade funcional pode ter caráter geral ou específico”.</p>	<p>Inclusão textual no item <b>6. COMPROVAÇÃO DO BENEFÍCIO</b></p> <p><b>“6.1. Alegações de propriedade funcional ou saúde</b></p> <p><i>O efeito benéfico de um probiótico deve necessariamente ser traduzido por uma alegação de propriedade funcional ou de saúde, relacionada ao benefício comprovado para a linhagem. A requerente deve propor a redação da alegação (em língua portuguesa), bem como as condições específicas de uso do probiótico (grupo alvo, quantidade a ser consumida em UFC/dia para obter o efeito desejado, restrições de uso e advertências).</i></p> <p><i>Uma alegação de propriedade funcional é aquela relativa ao papel metabólico ou fisiológico que o nutriente ou não nutriente tem no crescimento, desenvolvimento, manutenção e outras funções normais do organismo humano.</i></p>	<p>Na seção de comprovação do benefício de probióticos foram incluídos e alterados diversos textos, a fim de tornar mais claros os requisitos e a metodologia utilizada pela Agência para verificação das alegações que serão submetidas.</p> <p>As alterações trazem o racional que deve ser considerado para escolha dos textos destas alegações.</p> <p>Se por um lado os dados apresentados trazem maior clareza do que é esperado por parte da ANVISA, por outro delimitam os critérios usados para comprovação de</p>



	<p><i>Em princípio, uma alegação de propriedade funcional pode ter caráter geral ou específico”.</i></p>	<p>benefício, o que pode implicar em aumento do rigor em comparação ao adotado nas aprovações anteriores à atualização do Guia.</p>
<p><b>5. COMPROVAÇÃO DO BENEFÍCIO</b></p> <p><b>5.1. Alegações de propriedade funcional ou saúde</b></p> <p><i>“(…) Uma alegação de propriedade funcional de caráter geral é aquela cujo benefício está relacionado a uma função geral do probiótico em algum sistema do organismo (ex. contribui com a saúde do trato gastrointestinal).</i></p> <p><i>Caso a alegação de propriedade funcional esteja relacionada a um papel fisiológico ou metabólico específico no organismo (ex. contribui para aumentar o tempo de trânsito intestinal; contribui para a digestão da lactose), o benefício alegado é considerado como de caráter específico”.</i></p>	<p>Inclusão textual no item <b>6. COMPROVAÇÃO DO BENEFÍCIO</b></p> <p><b>“6.1. Alegações de propriedade funcional ou saúde</b></p> <p><i>(…) Uma alegação de propriedade funcional de caráter geral é aquela cujo benefício está relacionado a uma função geral do probiótico em algum sistema do organismo (ex. contribui com a saúde do trato gastrointestinal). Embora permitida para os probióticos, esse tipo de alegação não deve ser demasiadamente genérica, sob o risco de não ser possível obter evidências capazes de comprovar o efeito de forma mensurável ou comunicar inadequadamente o benefício alegado (FAO/WHO, 2002; BRASIL, 1969). Assim, ressaltamos que as alegações gerais de probióticos são atribuídas mais facilmente à saúde do trato gastrointestinal, local no qual essas linhagens agem diretamente. Alegações gerais para outros sistemas do organismo geralmente não comunicam adequadamente o benefício pretendido, sendo enganosas ao consumidor por permitir múltiplas interpretações (por exemplo: “benéficas à saúde” ou “favorecem a saúde imunológica”)</i></p> <p><i>Caso a alegação de propriedade funcional esteja relacionada a um papel fisiológico ou metabólico específico no organismo (ex. contribui para</i></p>	<p>Os novos textos eixam mais claros os critérios para alegações de propriedade funcional de caráter geral.</p>

	<p><i>aumentar o tempo de trânsito intestinal; contribui para a digestão da lactose), o benefício alegado é considerado como de caráter específico. Alegações específicas são preferíveis, uma vez que comunicam mais claramente ao consumidor o benefício alegado.”</i></p>	
<p><b>5. COMPROVAÇÃO DO BENEFÍCIO</b></p> <p><b>5.1. Alegações de propriedade funcional ou saúde</b></p> <p><i>“Por outro lado, uma alegação de saúde terá sempre caráter específico, pois está relacionada à redução de risco de doenças ou à condição relacionada à saúde (ex. redução do risco de infecções do trato urinário; redução do risco de diarreia do viajante).</i></p> <p><i>A legislação brasileira impede a atribuição de efeitos medicamentosos e terapêuticos a alimentos; portanto, as alegações não podem estar associadas à prevenção, ao tratamento ou à cura de doenças. Alegações específicas são desejáveis, uma vez que comunicam mais claramente ao consumidor o benefício alegado. Esse tipo de alegação também não deve ser demasiadamente genérico, sob o risco de não</i></p>	<p>Reescrita e melhores esclarecimentos quanto às informações referentes às alegações de saúde presentes no item <b>6. COMPROVAÇÃO DO BENEFÍCIO</b></p> <p><b>“6.1. Alegações de propriedade funcional ou saúde</b></p> <p><i>A legislação brasileira impede a atribuição de efeitos medicamentosos e terapêuticos a alimentos. Portanto, as alegações não podem estar associadas à prevenção, ao tratamento ou à cura de doenças. Uma alegação de propriedade de saúde é aquela que afirma, sugere ou implica a existência de relação entre o alimento ou ingrediente e doença ou condição relacionada à saúde, objetivando a redução do risco à doença. Reduzir o risco de uma doença significa a redução significativa de um fator (ou fatores) de risco importante para uma doença ou de condição relacionada à saúde. Então, a única possibilidade é que a alegação de saúde esteja associada a uma alegação de redução do risco, sendo sempre de caráter específico.”</i></p>	<p>Os novos textos detalham os critérios para comprovação de alegações de propriedade de saúde.</p>

<p><i>ser possível obter evidências capazes de comprovar o efeito e comunicar adequadamente sobre o benefício alegado (FAO/WHO, 2002; BRASIL, 1969).”</i></p>		
<p><b>5.2. Estudos para caracterização da linhagem probiótica</b></p> <p><i>“(...) Assim, os estudos de caracterização da linhagem devem mostrar que a linhagem resiste à passagem pelas principais barreiras químicas e biológicas do corpo e atinge o intestino na forma viva. Essa caracterização pode ser realizada por testes in vivo e in vitro. Os testes mínimos requeridos <b>devem demonstrar:</b> tolerância à temperatura corporal, quando não for isolado da microbiota de mamíferos; resistência à acidez gástrica; resistência aos ácidos biliares e resistência à lisozima.”</i></p>	<p>Ajuste textual referente ao item <b>6.2. Estudos para caracterização da linhagem probiótica:</b></p> <p><i>“(...) Assim, os estudos de caracterização da linhagem devem mostrar que a linhagem resiste à passagem pelas principais barreiras químicas e biológicas do corpo e atinge o intestino na forma viva (art. 14 da RDC n. 241/2018). Essa caracterização pode ser realizada por testes in vivo e in vitro.</i></p> <p><b>É <u>necessária</u> a realização de testes que demonstrem, ao menos:</b> tolerância à temperatura corporal, quando não for isolado da microbiota de mamíferos; resistência à acidez gástrica; resistência aos ácidos biliares; e resistência à lisozima”</p>	<p>Sem impactos ao anteriormente solicitado.</p>
<p><b>5.3.1. Tipos de estudos</b></p> <p><i>“Em relação aos estudos em humanos, os estudos clínicos randomizados são altamente</i></p>	<p>Reformulação do item <b>6.3.1. Tipos de estudos:</b></p> <p><i>“Em relação aos estudos em humanos, os estudos clínicos randomizados são altamente indicados na estruturação de dossiês para avaliação da</i></p>	<p>Melhor delineamento das propostas de alegação e tipos de estudos e desfechos a serem considerados para alegações de</p>

indicados na estruturação de dossiês para avaliação da eficácia de uma alegação, particularmente pela sua capacidade no estabelecimento de uma relação causal e pelo seu potencial na redução de viés ou fatores de confundimento. Entretanto, estudos observacionais de qualidade também podem ter um papel igualmente importante, sendo inclusive ideais para comprovar determinados tipos de benefícios. **Essa condição aplica-se tanto às alegações gerais como àquelas específicas.**

A aprovação de uma alegação geral ou específica não está condicionada à presença de um tipo específico de estudo, consideradas como determinantes a presença de estudos de qualidade e, ainda, a força da evidência apresentada. **Podem ser apresentados ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais do tipo coorte, revisões sistemáticas e metanálises. Para uma alegação específica de saúde, é necessária a apresentação de estudo**

*eficácia de uma alegação, particularmente pela sua capacidade de estabelecer relação causal e pelo seu potencial na redução de viés ou fatores de confundimento. Entretanto, estudos observacionais de qualidade também podem ter um papel igualmente importante, sendo inclusive ideais para comprovar determinados tipos de benefícios.*

***Assim, os estudos que são considerados para comprovação de uma alegação são os estudos de intervenção em humanos e os observacionais prospectivos. Estudos observacionais retrospectivos e estudos descritivos não permitem a comprovação da causalidade.***

***Para a alegação de saúde (redução de risco) temos duas situações distintas:***

***a) o fator de risco de determinada doença está bem estabelecido (Ex.: colesterol e doenças cardiovasculares). Neste caso, a evidência de que a intervenção dietética com o alimento/constituente específico induz uma redução (ou alteração benéfica) do fator de risco seria suficiente para a comprovação científica da alegação. Evidências para um efeito nos resultados clínicos relacionados a condição de saúde ou doença (por exemplo, incidência, gravidade e/ou duração dos sintomas) não são necessárias; ou***

***b) o fator de risco de determinada doença não está bem estabelecido (Ex.: IgA e infecções respiratórias). Neste caso, evidências de que a intervenção dietética com o alimento/constituente específico induz uma***

saúde. Exemplificação clara de tipos de alegações de saúde permitidas e evidências vinculadas.

*observacional do tipo coorte.”*

*redução (ou alteração benéfica) do provável fator de risco e também uma redução do risco de doença ou condição de saúde precisam ser fornecidas (por exemplo, incidência, gravidade e/ou duração dos sintomas) ou somente evidências de que a intervenção dietética com o alimento/constituente específico induz a redução do risco de doença (por exemplo, incidência, gravidade e/ou duração dos sintomas), caso o fator de risco seja biologicamente válido, ou seja, a base da sua aceitação seja fornecida e seja explicado o papel deste nas vias causais do resultado.*

*Na primeira situação, o texto da alegação deve informar o fator de risco implicado. A menção à doença é realizada por meio de um intermediário que não é uma doença, seguido por uma declaração de que o intermediário é um fator de risco para uma doença (Ex.: O consumo de cálcio ajuda a reduzir a perda de mineral ósseo em mulheres na pós-menopausa. A baixa densidade mineral óssea é um fator de risco para fraturas ósseas osteoporóticas em mulheres após 50 anos).*

*Na segunda situação, como o fator de risco não está bem estabelecido, mas sim a redução do risco de doença ou condição de saúde (por exemplo, incidência, gravidade e/ou duração dos sintomas), a alegação deve ser construída em torno de um elo entre o alimento/constituente e um efeito na saúde, podendo incluir uma doença (Ex.: “O *Lactobacillus rhamnosus* HN001 pode reduzir o risco de dermatite atópica na infância, quando administrado a gestantes e lactantes, desde a 35ª semana de*

*gestação até o 6º mês de amamentação, e aos seus filhos, lactentes de alto risco, desde o nascimento até os dois anos de idade”).*

*É importante ressaltar que as doenças têm vários fatores de risco e alterar um desses fatores de risco pode ou não ter um efeito benéfico. Portanto, a apresentação de declarações de redução de risco deve garantir, por exemplo, o uso de linguagem apropriada ou referência a outros fatores de risco, para que os consumidores não as interpretem como alegações de prevenção.*

*Os estudos observacionais prospectivos são padrão-ouro para avaliação de fatores prognósticos de doença ou fatores de risco de desenvolvimento de determinada condição. Em contrapartida, para a avaliação de medidas clínicas de saúde/doença, os estudos clínicos randomizados são o tipo de estudo mais adequado. Portanto, para as alegações de saúde (redução de risco), os dois tipos de estudo podem ser aportados, a depender da situação (fator de risco de doença bem estabelecido ou não).*

*É importante ressaltar que revisões sistemáticas e metanálises que integram resultados de estudos primários conduzidos com diferentes linhagens servem para avaliar tendências. Portanto, complementam, mas não substituem os resultados de estudos primários realizados com a linhagem.*

*A aprovação de uma alegação geral ou específica não está condicionada*

	<p>à presença de um tipo específico de estudo, mas são consideradas como determinantes a presença de estudos de qualidade e, ainda, a força da evidência apresentada, entre outros aspectos discutidos no item 7.”</p>	
<p><b>5.3.1.2. População alvo:</b></p> <p>“O dossiê deve ser construído para demonstrar a segurança e o efeito benéfico para a população alvo, sendo possível a extrapolação de dados <b>em situações específicas</b>.</p> <p>(...)</p> <p>Outro exemplo seriam grupos populacionais que estão mais suscetíveis a disbiose, como idosos, atletas, viajantes frequentes. Nesses casos, é necessário avaliar se a extrapolação é biologicamente plausível ou se não há variáveis intrínsecas do grupo que podem comprometer as conclusões”.</p>	<p>Complementações textuais no item <b>6.3.2.1. População alvo:</b></p> <p>“O dossiê deve ser construído para demonstrar a segurança e o efeito benéfico para a população alvo, sendo possível a extrapolação de dados <b>em situações muito específicas</b>.</p> <p>(...)</p> <p>Outro exemplo seriam grupos populacionais que estão mais suscetíveis a disbiose, como idosos, atletas, viajantes frequentes. Nesses casos, é necessário avaliar se a extrapolação é biologicamente plausível ou se não há variáveis intrínsecas do grupo que podem comprometer as conclusões, <b>apresentando a justificativa da extrapolação no dossiê.</b>”</p>	<p>A alteração ilustra o rigor que vem sendo aplicado para extrapolações. A extrapolação é uma exceção que deve estar muito bem fundamentada para ser aceita.</p>
<p><b>5.3.1.3. Desfechos dos estudos clínicos</b></p> <p>“É relevante que todo efeito alegado esteja demonstrado a partir de desfechos bem definidos ou marcadores válidos. Idealmente, os desfechos de interesse a serem considerados devem ser aqueles <b>importantes para os grupos</b></p>	<p>Ajuste textual, sem alteração de sentido.</p> <p><b>6.3.2.2. Desfechos dos estudos clínicos</b></p> <p>“É relevante que todo efeito alegado seja demonstrado a partir de desfechos bem definidos ou marcadores válidos. Idealmente, os desfechos de interesse a serem considerados devem ser aqueles <b>capazes de proporcionar a evidência clínica mais relevante e convincente em</b></p>	<p>Sem impactos ao anteriormente solicitado.</p>

<p><i>de estudo, ou seja, desfechos clínicos ou primários.”</i></p>	<p><i>relação ao objetivo primário do estudo (desfechos primários).”</i></p>	
<p><b>5.4. Busca da Totalidade de Evidências</b></p> <p><i>“Os estudos excluídos do dossiê devem ser listados, conforme quadro apresentado no Anexo IV. (...) Complementarmente, são aceitos pareceres conclusivos e bem fundamentados de autoridades de regulação e instituição especializada e independente. Para consideração da autoridade sanitária, é fundamental que estejam disponíveis os fundamentos para a avaliação, as principais referências consideradas e as conclusões, inclusive sobre a força da evidência. O Anexo VI traz um quadro para apresentação sintética dos pareceres incluídos ao dossiê”</i></p>	<p>Ajuste textual, sem alteração de sentido.</p> <p><b>6.4. Busca da Totalidade de Evidências</b></p> <p><i>“Após a seleção de estudos para a leitura completa, os estudos excluídos do dossiê devem ser listados, conforme quadro apresentado no Anexo IV. (...) Complementarmente, são aceitos pareceres conclusivos e bem fundamentados de autoridades de regulação e instituição especializada e independente. Para consideração da autoridade sanitária, é fundamental que estejam disponíveis os fundamentos para a avaliação, as principais referências consideradas e as conclusões em relação às alegações aprovadas. O Anexo VI traz um quadro para apresentação sintética dos pareceres incluídos ao dossiê.”</i></p>	<p>Sem impactos ao anteriormente solicitado.</p>
<p><b>5.6.1. Estudos primários</b></p> <p><i>“A metodologia proposta para avaliação da força da evidência foi adaptada dos modelos adotados pelo Ministério de Saúde do Canadá</i></p>	<p>Inclusão de texto no item <b>6.6.2. Estudos primários:</b></p> <p><i>“A metodologia proposta para avaliação da força da evidência foi adaptada dos modelos adotados pelo Ministério de Saúde do Canadá (HEALTH CANADA, 2009) e pela Agência Americana de Alimentos e</i></p>	<p>De acordo com a nova redação a ANVISA deixa claro que em estudos em que foram avaliados diferentes desfechos, cada desfecho deve ser considerado e fazer parte</p>



<p>(HEALTH CANADA, 2009) e pela Agência Americana de Alimentos e Medicamentos (FDA, 2003), conforme descrito no Quadro 2.</p> <p>(...)</p> <p>Para estudos observacionais de coorte, são utilizados quatro indicadores para avaliar a consistência do efeito em relação à redução, ausência ou aumento do risco, considerando também a qualidade do estudo. O primeiro é calculado a partir da totalidade dos estudos com redução de risco. O segundo é calculado a partir da totalidade dos estudos com aumento de risco. O terceiro é calculado a partir da totalidade dos estudos com ausência de risco. O quarto considera apenas os estudos com qualidade satisfatória e redução de risco.”</p>	<p>Medicamentos (FDA, 2003), conforme descrito no Quadro 2. <b><i>Essa avaliação deve ser apresentada, separadamente, <u>por desfecho</u>. Desfechos substitutos ou intermediários (marcadores fisiológicos ou bioquímicos), que não são considerados suficientes para comprovação do efeito, <u>não devem ser incluídos nessa qualificação</u>.</i></b></p> <p>(...)</p> <p>Para estudos observacionais de coorte, são utilizados quatro indicadores para avaliar a consistência do efeito em relação à redução, ausência ou aumento do risco, considerando também a qualidade do estudo. O primeiro é calculado a partir da totalidade dos estudos com redução de risco (CR1). O segundo é calculado a partir da totalidade dos estudos com aumento de risco (CR2). O terceiro é calculado a partir da totalidade dos estudos com ausência de risco (CR3). O quarto considera apenas os estudos com qualidade satisfatória e redução de risco (CR4).”</p>	<p>da Força da Evidência. Isto é, a Agência propõe a estratificação dos desfechos clínicos avaliados no estudo. Em relação aos desfechos substitutos que incluem marcadores os mesmos devem ser desconsiderados no cálculo.</p> <p>A adoção da estratificação dos desfechos, ou seja, a adoção de “desfecho” como equivalente a “estudo”, que já vem ocorrendo em avaliações da ANVISA, pode resultar em eventual diminuição da Força da evidência para comprovação do benefício, uma vez que muitas vezes apenas um único desfecho dentre os avaliados teve resultado favorável e significativo., Por exemplo, um estudo que avaliou diminuição de tempo de trânsito intestinal, dor abdominal, náusea e consistência de fezes: Se apenas 2 dos 4 desfechos tenham sido favoráveis e significativos a Associação passa a ser 50%.</p>
<p><b>5.6.2. Revisão Sistemática</b></p>	<p>Reescrita dos textos do item <b>6.6.3. Revisão Sistemática:</b></p>	<p>Melhor delineamento de quais tipos de</p>

<p>Somente serão aceitas revisões sistemáticas de qualidade satisfatória com resultados conclusivos favoráveis à intervenção. Resultados inconclusivos serão considerados evidência de recomendação fraca e não serão aceitos.</p>	<p><i>“Para que uma revisão sistemática seja elegível como base científica para uma alegação, a revisão não poderá ter resultados inconclusivos e deverá ter sido preparada de acordo com as diretrizes de uma organização reguladora internacional ou científica, além de abordar diretamente a relação entre a linhagem e o benefício alegado.</i></p> <p><i>Se a revisão for um tipo de revisão elegível é fortemente recomendado incluí-la no dossiê. Resultados inconclusivos serão considerados evidência de recomendação fraca e não serão aceitos como única evidência para comprovar o benefício pretendido”</i></p>	<p>revisão sistemática devem ser consideradas na instrução dos processos.</p>
<p>Ausente nesta edição do Guia tópico específico referente a “<i>mecanismo de ação</i>”, embora tal informação fosse trazida separadamente em outros pontos do Guia quanto a demonstração da plausibilidade biológica do efeito esperado.</p>	<p>Inclusão de tópico na nova versão do Guia:</p> <p><b>“6.7. Mecanismo de Ação</b></p> <p><i>Diversos mecanismos de ação têm sido elencados para explicar os benefícios dos probióticos, tais como, imunomodulação, inibição da colonização de patógenos, estabilização da função barreira do intestino e modulação de microbiota humana (microbioma). Os estudos sobre mecanismo de ação serão avaliados de forma a complementar a evidência de benefício, que deve ser sustentada essencialmente por estudos clínicos de qualidade conduzidos em humanos.”</i></p>	<p>Sem impactos em relação a versão anterior.</p>
<p><b>6. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b></p> <p><i>“Após preenchimento dos documentos que compõe o dossiê técnico-científico para fundamentar a alegação e comprovar a</i></p>	<p>Reescrita dos textos e demonstração da estratégia a ser adotada para a seção “Conclusão final” do dossiê referente ao item <b>7. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b></p> <p><i>“Para aprovação de uma alegação de propriedade funcional ou saúde, os</i></p>	<p>A nova redação traz maior delineamento dos parâmetros e domínios que devem ser considerados para a conclusão relacionada ao consumo do probiótico e o benefício</p>

identidade, segurança e eficácia da linhagem probiótica, deve ser apresentada uma conclusão ratificando a apresentação e análise da totalidade da evidência para sustentar a informação documentada.

A conclusão final da força da evidência requer uma ponderação sobre o resultado da avaliação de cada um dos domínios, não havendo uma fórmula simplificada para direcionar essa decisão. A importância de cada um desses domínios para a comprovação do benefício deve ser levada em conta, assim como deve-se contrapor os resultados obtidos.

Para a sustentação de um efeito benéfico de caráter geral é imprescindível que a evidência seja consistente, e a força da associação recebe menor criticidade. Para a sustentação de um efeito benéfico de caráter específico ambos domínios são críticos para a conclusão.

No que tange à comprovação de alegação de saúde, se a consistência relacionada à redução do risco (CR 1 e CR 4) for baixa ou se a

**seguintes critérios de causalidade devem ser observados:**

**A. Consistência:** Os resultados dos estudos devem convergir de forma favorável ao uso do probiótico nas condições pleiteadas. Resultados de estudos que são replicados em diferentes populações e por diferentes investigadores têm mais peso do que aqueles que não o são. Se os resultados dos estudos forem inconsistentes, **essa inconsistência deve ser explicada. Ressaltamos que estudos únicos raramente são definitivos.**

**B. Associação:** Deve haver demonstração de uma relação estatística entre o consumo da linhagem e os desfechos avaliados (probabilidade). Os estudos devem apresentar resultados estatisticamente significativos. A força da associação é melhor medida pela extensão em que o risco relativo ou odds ratio se afasta da unidade (1). Dentro do escopo de alegações de saúde (redução de risco), o risco relativo ou odds ratio abaixo de um e um intervalo de confiança que não se sobreponha a um (ou um alto nível de significância estatística) seria indicativo de uma força significativa de associação. Relações fracas de associação são suscetíveis a confusão e podem refletir uma medição inadequada de exposição ou resultado.

**C. Magnitude do efeito:** A magnitude de um efeito é refletida na mudança no efeito (benefício) em relação ao controle (tamanho do efeito). Trata-se da diferença numérica e percentual entre o grupo placebo/controle e o grupo intervenção e à existência de diferença

esperado. Nota-se que a “Conclusão” final, embora englobe racional dos domínios (associação e consistência) já apresentados na versão anterior do Guia, inclui outros parâmetros a serem computados, tornando a análise mais detalhada e específica. O que pode não ser favorável dependendo do nível de evidência que se tem disponível.

Embora a ANVISA ressalte que estudos únicos raramente são definitivos, alguns processos aprovados contaram com apenas um estudo. Entendemos ainda que a estratificação de desfechos, que passa a ser adota, pode favorecer estudo único que tenha esse tipo de desenho com resultados positivos.

*consistência relacionada ao aumento de risco ou ausência de efeito for alta ou moderada (CR 2 e CR 3), não há comprovação do benefício”.*

*estatisticamente significativa entre intervenção e controle.*

***D. Relação temporal:*** *Um ingrediente só pode ser considerado como tendo um efeito causal em função ou estrutura do corpo, ou ainda, na redução de risco de doença, caso esse ingrediente seja administrado antes da observação do efeito em função/estrutura do corpo, ou antes do tempo que a doença teria se desenvolvido.*

***E. Ausência de evidências opostas igualmente fortes.***

*Existem critérios adicionais de causalidade. Não é obrigatório que eles sejam atendidos, no entanto, quanto mais critérios adicionais de causalidade forem apresentados, mais forte a evidência. São eles:*

***F. Relações dose-resposta:*** *Se um agente é benéfico ou se um fator é de fato a causa de uma doença, geralmente (mas não invariavelmente) quanto maior a dose do agente ou a exposição, maior o efeito benéfico ou risco da doença. Essa relação dose-resposta nem sempre pode ser evidenciada porque muitas relações biológicas importantes são dicotômicas e possuem um nível de limiar para os efeitos observados.*

***G. Reversão ou cessação dos efeitos:*** *Se um agente tem um efeito benéfico, então o agente deve reverter um fator de risco ou condição adversa (se prevenir a ocorrência do fator de risco ou condição adversa não pode ser mostrada em humanos por razões éticas). Da mesma forma, se um agente tem um efeito benéfico, então espera-se que o benefício cesse quando for removido de uma população (a menos que*

haja um efeito de transição).

**H. Plausibilidade biológica:** Um mecanismo biologicamente plausível deve ser capaz de explicar por que tal efeito seria esperado que ocorresse.

**I. Explicações alternativas (confundimento):** Até que ponto as explicações alternativas (devido a confusão não controlada ou outros requisitos metodológicos) foram explorados é um critério importante para julgar causalidade.

**J. Especificidade do efeito:** até que ponto a precisão da associação entre a exposição e o agente podem ser demonstrados – A ingestão do probiótico leva apenas ao benefício X?

**K. Especificidade da causa:** Somente a ingestão do probiótico leva ao benefício X?

**L. Coerência:** O efeito é visto em uma variedade de desfechos relacionados como seria de esperar?

Para a sustentação de um efeito benéfico de caráter geral é necessário observar que a evidência seja consistente, e a força da associação receba menor criticidade, não podendo ser baixa. No que tange à comprovação de alegação de saúde, se a consistência relacionada à redução do risco (CR 1 e CR 4) for baixa ou se a consistência relacionada ao aumento de risco ou ausência de efeito for alta ou moderada (CR 2 e CR 3), não há comprovação do benefício.

	<p><i>Finalmente, a peticionante deve apresentar uma conclusão para o dossiê e a proposta de alegação. Para tanto, deve ser apresentado o racional, com base nas evidências apresentadas (e os fatores que diminuem ou aumentam a confiança nesses resultados), e a ponderação sobre os domínios, de modo a comprovar a alegação pretendida. A peticionante deve considerar primeiramente se os critérios essenciais de causalidade foram atendidos. A alegação de propriedade funcional e/ou saúde deve ser proposta considerando os resultados dos estudos incluídos e os fatores que diminuem ou aumentam a confiança nesses resultados. São eles: consistência, associação, vieses dos estudos, desfechos avaliados, população dos estudos (viabilidade de generalizar os resultados encontrados nos estudos favoráveis, para a população alvo, observando se a população alvo está representada nos estudos), tamanho final da amostra, doses testadas, resultados (incidência dos desfechos de interesse e razões de risco aplicáveis - taxa de risco, risco relativo, IC 95%, p valor) e magnitude do efeito (diferença numérica e percentual entre o grupo placebo/controle e o grupo intervenção)”</i></p>	
<b>ANEXOS</b>		
Guia 21/2019 – versão 1	Guia 21/2021 – Versão 2	Comentários
No Anexo I - Ficha de Apresentação do Dossiê Técnico-Científico para Instrução Processual de Petição de Avaliação de Probióticos para uso	No <b>ANEXO 1 – Ficha de apresentação</b> há maior detalhamento dos tipos de alimentos em que se pretende adicionar a linhagem:  <i>“Tipos de alimentos indicados:</i>	A informação de qual alimento se pretende adicionar a linhagem passa a ser obrigatória para qualquer tipo de alimento e não mais

<p><b>em Alimentos</b>, presença do item:</p> <p><i>“Tipos de alimentos indicados, quando se tratar de alimentos para fins especiais”.</i></p>	<p><i>- alimentos convencionais (fornecer exemplos de alimentos nos quais a linhagem será adicionada; <b>informar obrigatoriamente quando a linhagem probiótica for utilizada em alimentos fermentados</b>);</i></p> <p><i>- alimentos para fins especiais (informar <b>obrigatoriamente</b> se a linhagem será adicionada em <b>fórmulas infantis ou dietas enterais</b> e para quais grupos populacionais se destinam – lactentes, crianças de primeira infância, lactentes com APLV, etc);</i></p> <p><i>- suplementos alimentares (informar para quais grupos populacionais o suplemento se destina).”</i></p>	<p>restrita aos alimentos para fins espec</p>
<p>No <b>Anexo V – Lista de estudos clínicos incluídos no dossiê</b>, desta versão do Guia destaca-se itens que foram complementados na versão 2:</p> <p><b>GRUPO DE ESTUDO</b> – Características, Nº amostra inicial, Nº amostra final</p> <p><b>DESFECHOS AVALIADOS</b> – em branco</p> <p><b>RESULTADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA</b> – em branco</p>	<p>Itens do <b>ANEXO V - Lista de estudos clínicos incluídos no dossiê</b>, que foram complementados nesta nova versão do Guia:</p> <p><i><b>“GRUPO DE ESTUDO – Características dos participantes: País; Status de saúde; Idade;</b></i></p> <p><i>Número de pessoas recrutadas; Número de pessoas randomizadas por grupo; Número de pessoas analisadas por grupo;</i></p> <p><i><b>DESFECHOS AVALIADOS</b> – Listar <u>todos</u> os desfechos avaliados e <b>informar quais são os desfechos primários</b></i></p> <p><i><b>RESULTADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA</b> – Descrever os resultados encontrados <u>para todos</u> os desfechos listados, relatando os valores de <b>p entre os grupos</b>. Se os valores de p entre grupos não forem relatados no estudo, relatar os valores dentro do grupo e indicar que os valores se aplicam às análises dentro do grupo. Informar se foi realizada análise por</i></p>	<p>Melhor descrição das informações que a ANVISA espera encontrar no tabulamento dos estudos clínicos incluídos no dossiê.</p>

	<i>protocolo ou intenção de tratar.”</i>	
<p><b>Anexo VII - Ferramenta para Avaliação Individual da Qualidade de Estudos Observacionais</b>, alguns itens foram reescritos e tiveram as cores para as pontuações (verde e vermelha) ajustadas.</p>	<p>Na nova versão do Guia algumas perguntas e respostas do <b>Anexo VII - Ferramenta para Avaliação Individual da Qualidade de Estudos Observacionais</b> foram reelaboradas, melhorando a compreensão do texto e alterando também algumas pontuações consideradas (células verdes/vermelhas), bem como o texto da legenda.</p> <p>As alterações ocorreram nos itens 1, 3, 4, 5, 6, e textos das legendas 4 a 9.</p>	<p>Em ambas as versões manteve-se a pontuação de 17 para ferramenta de avaliação dos estudos observacionais, porém as alterações foram feitas para corrigir falhas da versão anterior e melhorar a compreensão em relação a ferramenta original. Algumas das falhas haviam sido apontadas pela Meta em março de 2020 quando de nossa manifestação sobre o Guia.</p>

## ❖ CONCLUSÃO

Como se nota pela análise comparativa feita acima, a nova versão do Guia trouxe como principais alterações: Inclusão de informações quanto ao processo de fabricação das cepas e apresentação de sua especificação; orientação sobre peticionamento de apenas uma alegação de propriedade funcional e ou de saúde por relatório (para alegações não vinculantes); melhor delineamento dos estudos clínicos a serem utilizados para cada tipo de alegação, bem como dados da estratégia a ser adotada na análise da força da evidência, conclusão e tipo de texto de alegação a ser proposto. O novo Guia traz um aprofundamento dos critérios adotados pela área para aprovação de probióticos e clareza sobre como instruir o processo de comprovação de alegações de saúde em probióticos. É válido pontuar que o Guia de probióticos tem sido adotado como referência pela GGALI para comprovação de alegações de propriedade funcional e ou de saúde não apenas de probióticos mas também de qualquer tipo de ingrediente alimentar em que se deseje veicular um benefício.