



São Paulo, 12 de novembro de 2021

Aos Senhores

Thalita Antony de Souza Lima - Gerência Geral de Alimentos – GGALI

Lígia Lindner Schreiner - Gerência de Avaliação de Risco e Eficácia - Geare

Tiago Lanius Rauber - Gerência de Padrões e Regulação de Alimentos (Gepar)

Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa

Referente: Retomada das discussões sobre Prebióticos

Prezados Senhores,

A ABIAD – Associação Brasileira da Indústria de Alimentos para Fins Especiais e Congêneres, inscrita no CNPJ sob o nº 57.003.667/0001-65, com endereço na Avenida Queiroz Filho, 1560, salas 215 e 216, 2º andar, São Paulo, SP, vem respeitosamente, expor o que segue:

Em primeiro lugar, agradece a disponibilidade desta Agência em atender os seus representantes durante videoconferência realizada no dia 27/04/2021. Oportunidade em que foi apresentado formalmente o Grupo de Trabalho de Prebióticos da Associação, formado em 2020 por empresas associadas, com o objetivo de trabalhar os projetos que permeiam os “prebióticos” e alegações relacionadas aos ingredientes considerados prebióticos.

Conforme constou de ata, durante a reunião, foi explanado que, tendo em vista que a legislação nacional não contempla critérios de rotulagem como – definição e requisitos para classificação de um ingrediente como prebiótico, e o interesse da ABIAD em que o uso do termo seja permitido, foi solicitada a inclusão do tema na Agenda Regulatória da GGALI/ANVISA, período 2021-2023.



Ademais, foi informado que, após a aprovação da Agenda Regulatória pela Diretoria Colegiada da Anvisa (DICOL), planejamento das ações para cada um dos projetos regulatórios, seria efetuado pela GEPAR, momento de definição das estratégias para condução do tema.

Por fim, como encaminhamento da reunião, foi acordado de a GEARE levar o tema ao conhecimento da GEPAR, enfatizando as lacunas identificadas pelo setor, para discussão interna sobre o processo de regulamentação. Sendo ressaltado que a entidade poderia encaminhar o levantamento já realizado à GGALI.

Dessa forma, em continuidade ao diálogo iniciado em 27/04/21, e por acreditar que a convergência regulatória internacional sobre o termo “prebiótico” no mercado local, facilitará a inovação de novos produtos, apresentamos por meio do ANEXO abaixo, o histórico elaborado pela *International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP)* do surgimento dos prebióticos, *bem como o cenário regulatório dos ingredientes prebióticos no mundo.*

Ficamos à disposição para os esclarecimentos necessários.

Cordialmente,

Gislene Cardozo

Diretora Executiva



ANEXO

**REVISÃO DA ISAPP - *International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics*
(GIBSON et al., 2017)**

Há mais de 20 anos, um grupo de compostos foram denominados de prebióticos por serem capazes de modular o perfil da microbiota humana, trazendo benefícios aos hospedeiros. Assim, nota-se que desde o início já existem três requisitos para que um ingrediente possa ser considerado prebiótico:

- Capacidade de resistir à digestão (ex.: acidez gástrica, hidrólise por enzimas endógenas e absorção gastrointestinal);
- Suscetibilidade à fermentação por microrganismos intestinais e, ainda;
- Capacidade de estimular seletivamente o crescimento e/ou atividade de microrganismos intestinais associadas à saúde e bem-estar do hospedeiro.

Nessa época, existiam apenas os frutanos (frutooligossacarídeos (FOS) e inulina) e galactanos (galactooligossacarídeos (GOS)) que caracteristicamente aumentavam os números de lactobacilos e bifidobactérias na microbiota intestinal. Assim, em 1995, foi feita a primeira definição de ingredientes prebióticos, sendo exclusivamente **“ingredientes alimentares não digeríveis que afetam benéficamente o hospedeiro, estimulando seletivamente o crescimento e/ou a atividade de um ou de um número limitado de microrganismos já residentes do cólon”**.

Em 2004, a primeira definição de prebióticos foi alterada minimamente para **“ingredientes seletivamente fermentados que permitem alterações específicas, na composição e/ou atividade da microflora gastrointestinal, conferindo benefícios ao bem-estar e à saúde do hospedeiro”**.

À medida que os conceitos de prebióticos evoluíram, a FAO (*Food and Agricultural Organization*), da *United Nations*, quis ampliar a aplicação de tais ingredientes a partes além do trato gastrointestinal, sugerindo uma nova definição em 2008: **“componente alimentar**



não viável que confere um benefício à saúde do hospedeiro, associado à modulação da sua microbiota". Com a remoção do requisito de fermentação seletiva, essa definição foi criticada por não excluir os agentes antimicrobianos. Assim, em 2010, uma nova definição foi estabelecida para "prebióticos dietéticos": **"ingredientes seletivamente fermentados resultando em mudanças específicas na composição e/ou atividade da microbiota gastrointestinal, conferindo assim benefício (s) à saúde do hospedeiro"**.

Considerando que diferentes espécies microbianas podem se beneficiar dos ingredientes prebióticos, uma nova definição foi proposta em 2015: **"um composto não digerível que, por meio de sua metabolização por microrganismos no intestino, modula a composição e / ou atividade da microbiota intestinal, conferindo, assim, um efeito fisiológico benéfico ao hospedeiro"**.

Assim, ficou evidente a necessidade de uma definição única e consensual sobre os ingredientes prebióticos. Para tanto, a ISAPP (*International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics*) reuniu um painel de especialistas em microbiologia, nutrição e pesquisas clínicas em dezembro de 2016, para revisar a definição e o atual cenário dos ingredientes prebióticos. Baseados nos últimos avanços científicos e clínicos, a definição de ingredientes prebióticos foi padronizada e atualizada para: **"substratos utilizados seletivamente por microrganismos do hospedeiro conferindo um benefício à saúde"**.

Essa revisão da definição expande os tipos de ingredientes prebióticos, incluindo compostos não-carboidratos e não sendo ingredientes limitados à alimentação oral, além de prever o efeito também em outras partes do corpo além do trato gastrointestinal.

Contudo, continua ainda a exigência para que sejam ingredientes com efeitos seletivos entre os microrganismos da microbiota, além da necessidade de proporcionar benefícios à saúde, efeitos esses comprovados principalmente através de estudos clínicos.

A **Tabela 1** reúne alguns exemplos de desfechos clínicos adotados para comprovar os benefícios proporcionados por ingredientes prebióticos, em estudos clínicos feitos com indivíduos saudáveis ou não. Por sua vez, os estudos *in vitro* demonstram apenas os possíveis mecanismos de ação, mas sem comprovar benefícios reais à saúde do hospedeiro.



Tabela 1: Principais desfechos considerados para comprovar os benefícios proporcionados por ingredientes prebióticos em estudos clínicos.

• Funcionamento intestinal e estado geral da saúde intestinal de lactentes
• Diarreia do viajante
• Constipação
• Sintomas em pacientes com síndrome do intestino irritável
• Saciedade
• Estimulação de bactérias da microbiota intestinal caracteristicamente produtoras de fatores neuroquímicos
• Absorção de minerais e mineralização/saúde óssea
• Enterocolite necrosante em lactentes prematuros
• Doença inflamatória intestinal
• Saúde metabólica, tais como sobrepeso/obesidade; <i>diabetes mellitus</i> tipo 2; síndrome metabólica e dislipidemia; inflamação
• Saúde urogenital
• Saúde da pele, melhora na retenção de água e redução do eritema
• Função imunológica, alergia, infecções e padrão de resposta à vacina

O conceito de prebióticos foi expandido e atualizado por dois grandes motivos. Em primeiro lugar, com o avanço nas técnicas de pesquisa dos microbiomas, teve-se um maior conhecimento sobre a real composição da microbiota, além de identificar-se outras substâncias e fatores igualmente importantes para a colonização e manutenção do perfil da microbiota, ao longo da vida. Além disso, em segundo lugar, mesmo que ainda de forma limitada, foi observada uma gama muito mais ampla de espécies microbianas benéficas ao organismo, capazes de trazer benefícios aos hospedeiros e não apenas no trato gastrointestinal. Portanto, os alvos prebióticos, ainda que limitados, hoje vão além da estimulação de somente lactobacilos e bifidobactérias, sendo reconhecidos os benefícios à saúde proporcionados por algumas outras espécies, tais como, por exemplo: *Roseburia* spp., *Eubacterium* spp. ou *Faecalibacterium* spp.

Ainda com base na nova definição de prebióticos, os especialistas concluem:



- Prebióticos são definidos como “**substratos utilizados seletivamente por microrganismos do hospedeiro conferindo um benefício à saúde**”;
- Apesar da maioria dos ingredientes prebióticos ainda serem administrados por via oral, junto à alimentação, a nova definição também prevê o uso de prebióticos de forma tópica, em outros locais do corpo colonizados por microrganismos, tais como pele e trato vaginal;
- Os benefícios à saúde proporcionados pelos prebióticos estão evoluindo, mas atualmente são explorados mais os benefícios no (a):
 - Trato gastrointestinal (ex.: inibição de patógenos; estimulação imunológica, principalmente através do tecido linfático associado ao intestino ou GALT (*Gut-Associated Lymphoid Tissue*));
 - Cardiometabolismo (ex.: redução dos níveis de lipídios circulantes no sangue; efeitos sobre a resistência à insulina);
 - Saúde mental (ex.: metabólitos que influenciam a função cerebral; vigília e atenção ou, ainda; cognição) e;
 - Mineralização óssea (ex.: biodisponibilidade de minerais ingeridos com a dieta);
 - Entre outros;
- Diante das dificuldades para se encontrar provas definitivas da causalidade entre a ingestão de ingredientes prebióticos e benefícios à saúde do hospedeiro, estudos clínicos com humanos demonstrando uma mudança nos marcadores ou sintomas de saúde, após uma influência específica na população microbiana (ex.: estudo cego, controlado por placebo e com critérios de exclusão e/ou inclusão apropriados), seriam evidências razoáveis para se supor uma relação de causalidade;
- Apesar da maioria dos ingredientes prebióticos atualmente estabelecidos serem à base de carboidratos, a nova definição também prevê outras substâncias, tais como polifenóis e ácidos graxos poliinsaturados que, quando convertidos nos respectivos ácidos graxos conjugados, também podem ter evidências convincentes de benefícios à saúde do hospedeiro;



- O(s) efeito(s) benéfico(s) de um ingrediente prebiótico destinado à alimentação humana deve(m) ser confirmado(s) em estudos clínicos, em grupo populacional representativo do grupo-alvo do uso pretendido, além de necessariamente ser(em) mediado(s) por alteração(ões) do perfil microbiano e/ou por produtos metabólicos microbianos da microbiota existente. Assim, os ingredientes prebióticos devem ser utilizados de forma seletiva por microrganismos vivos, não podendo ser simplesmente enzimas ou produtos químicos bioativos que sustente, melhore ou restaure a saúde do hospedeiro.

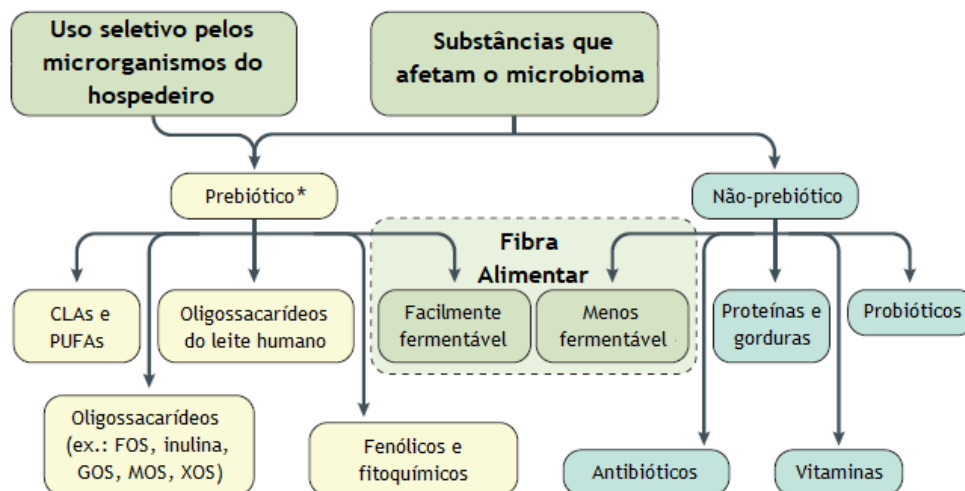
Quanto à segurança prebiótica, é válido reforçar a importância do uso em dose apropriada, ou seja, de uma dose suficiente para gerar um efeito prebiótico benéfico à saúde do hospedeiro, mas não muito alta a ponto de induzir efeitos indesejáveis ou adversos, como formação excessiva de gases ou utilização não seletiva. A maioria dos ingredientes prebióticos apresentam benefício a partir da dose de 3,0 g/dia. Outros níveis podem ser utilizados, desde que comprovados cientificamente como seguros e adequados para desencadear efeitos seletivos sobre a microbiota, conferindo um benefício concomitante à saúde do hospedeiro, preferencialmente, por meio de ensaios clínicos publicado em revistas científicas indexadas.

A dose considerada adequada irá variar dependendo do ecossistema microbiano e dos efeitos metabólicos associados. Enquanto lactobacilos e bifidobactérias não formam gases, o gênero *Clostridium* é reconhecidamente formador de gases. Assim, espera-se que a fermentação seletiva dos ingredientes prebióticos excluam, por exemplo, sua metabolização por microrganismos da espécie *Costridium* spp.

Portanto, o ideal é que a avaliação dos efeitos de ingredientes prebióticos seja baseada no impacto proporcionado sobre o perfil da microbiota, confirmando assim o uso seletivo por um número limitado de espécies, e não simplesmente no aumento do número de tipos específicos, como lactobacilos ou bifidobactérias intestinais, por exemplo.

Ademais, indica-se o uso de técnicas modernas para análise de microbiomas e determinação da funcionalidade concomitante da microbiota, incluindo sequenciamento de alto rendimento, metagenômica, avaliações metabolômicas como RMN ou espectrometria de massa.

Além disso, é importante lembrar que agentes antimicrobianos, proteínas, gorduras, vitaminas, minerais e bacteriófagos (**Figura 1**), apesar de alterarem o perfil microbiano e/ou os produtos metabólicos, não são considerados ingredientes prebióticos porque não são substratos de crescimento e não atuam de forma seletiva.



* Indicação dos ingredientes prebióticos já aceitos ou a serem reconhecidos como tais por conta das suas propriedades prebióticas, tais como: CLAs (ácidos linolêicos conjugados); PUFAs (ácidos graxos poliinsaturados); FOS (frutooligossacarídeos); GOS (galactooligossacarídeos); MOS (mananoligossacarídeos); XOS (xilooligossacarídeos).

Figura 1: Distinção dos ingredientes prebióticos e não-prebióticos. Os prebióticos devem ser utilizados de maneira seletiva e garantir benefícios à saúde do hospedeiro. Além disso, os ingredientes prebióticos devem resistir à atividade das enzimas humanas.

Diante da importância de se garantir um metabolismo seletivo dos prebióticos, os resultados metabólicos desse uso devem, por dedução, ser os principais impulsionadores de qualquer novo ingrediente prebiótico. Por conta do tempo de uso e estudo, infelizmente ainda são poucas as evidências científicas de outros tipos de ingredientes prebióticos. Os frutanos (FOS e inulina) e os galactanos (GOS), por serem os primeiros ingredientes prebióticos



descobertos, têm mais tempo de estudo e, portanto, maior volume de evidências científicas até o momento. Mais recentemente, novos ingredientes prebióticos vêm sendo estudados, já apresentando um corpo relevante de evidências científicas disponíveis.

Mas sobre o metabolismo seletivo, é válido citar que alguns ácidos orgânicos são os principais produtos finais da fermentação de carboidratos ou fibras não digeríveis por microrganismos da microbiota intestinal. Os principais ácidos graxos de cadeia curta ($\geq 95\%$) são gerados principalmente no cólon (humanos) e ceco (roedores), como resultado de várias vias metabólicas bacterianas, tais como acetato, propionato e butirato. Esses ácidos orgânicos são cruciais para a saúde intestinal e sua atividade pode subsequentemente influenciar locais distantes do intestino, apresentando funções variadas, tais como modular a atividade metabólica, influenciar a função dos colonócitos, homeostase intestinal, ganho de energia, sistema imunológico, níveis de lipídios circulantes no sangue, apetite e fisiologia renal.

Por sua vez, a lactulose, que tem benefícios potenciais no intestino e no trato vaginal, pode aumentar os níveis de ácido lático e diminuir a atividade da beta-glicuronidase, sendo considerado outro metabólito benéfico para o hospedeiro. As hidrolases de sais biliares, são uma família de enzimas produzidas exclusivamente por microrganismos entéricos como forma de defesa contra seu ambiente hostil e rico em bile. Assim, tem-se a teoria de que o perfil de ácido biliar fecal pode ser um biomarcador útil para avaliação do efeito de prebióticos em camundongos e, potencialmente, também em humanos.

CENÁRIO REGULATÓRIO INTERNACIONAL DOS INGREDIENTES PREBIÓTICOS

Internacionalmente, tanto a definição, como a regulamentação de ingredientes prebióticos também têm sido um desafio, inclusive na Europa, Estados Unidos, Canadá, Austrália ou Japão. Alguns países, por exemplo, já têm o termo “*prebiótico*” aprovado e definido, porém na forma de alegação, sendo autorizado para casos específicos e em atendimento a pedido de alguns fabricantes.

Na União Europeia, qualquer alegação de prebiótico veiculada na rotulagem de alimentos deve ser previamente avaliada pela EFSA, exigindo uma pré-aprovação pela Comissão Europeia, conforme disposições da Regulation(EC) nº 1924/2006.



Em 2010, a EFSA avaliou pedidos de aprovação de alegação sob artigo 13, referindo-se a “*contém prebiótico*”, concluindo que o aumento do número de qualquer grupo específico de microrganismos gastrointestinais seja, por si só, considerado um efeito fisiológico benéfico. Por sua vez, a alegação “*prebiótico*” qualifica-se no artigo 10(3), sendo uma alegação que precisa ser acompanhada por uma alegação de saúde específica, aprovada nos termos dos artigos 13 ou 14. Esta situação reflete-se nas orientações de vários Estados-Membros sobre o regulamento relativo à alegação de saúde da União Europeia.

Nos EUA, o termo “*prebiótico*” como tal, tampouco é definido nos regulamentos do FDA ou documentos de orientação, sendo considerado mais como uma alegação de estrutura/função, juntamente com termos relacionados como “*ajuda a manter (saudável) a flora intestinal*”, que tem, por essência, o mesmo significado. Isso inclusive está declarado pelo FDA há mais de 20 anos, em seu documento *Federal Register (Vol. 65 No.4)*, de 2000, quando foram discutidos os requisitos e os exemplos de alegações de estrutura/função, distinguindo-as das alegações de saúde. Para o FDA, alegações de estrutura/função descrevem o papel de um nutriente ou ingrediente destinado a afetar a estrutura ou função normal do organismo humano, distinguindo de outras alegações por não focarem em doenças. Além disso, podem caracterizar os meios pelos quais um nutriente atua para manter essa estrutura/função. Um trecho do documento *65 FR 1029* afirma inclusive que a menção sozinha e isolada de “*ajuda a manter a flora intestinal*” poderia ser considerada como uma alegação de estrutura/função sobre a manutenção geral da saúde. Diferentemente das alegações de saúde, as alegações de estrutura/função não precisam ser pré-aprovadas pelo FDA, devendo a indústria manter arquivadas suas comprovações de que a alegação é verdadeira e não enganosa. Ademais, uma vez que as alegações de estrutura/função não são pré-aprovadas pelo FDA, não existe qualquer padrão prescrito para o seu texto. Assim, para cada ingrediente que for associado a uma alegação de estrutura/função de “*prebiótico*”, o fabricante deve ter as evidências científicas que suportam esse seu enquadramento.

Aliás, é válido comentar que, apesar do termo “*prebiótico*” ainda não estar oficialmente definido pelo FDA, nos EUA, a autoridade norte-americana entende que, sob o ponto de vista científico, a definição proposta pela ISAPP (“*substratos utilizados seletivamente por*



microrganismos do hospedeiro conferindo um benefício à saúde) (GIBSON et al., 2017) é apropriada.

Portanto, nos EUA, cada ingrediente prebiótico é regulamentado com base na sua finalidade de uso ou tipo de aprovação, seja em fórmulas infantis ou suplementos alimentares. Em 2016, o FDA publicou orientações de como aprovar novos ingredientes. Além disso, em 2014 foram revisados os critérios para rotulagem de fibras alimentares, principalmente devido aos avanços nas metodologias de análise de fibras, afetando diretamente a forma de se indicar a presença de ingredientes prebióticos à base de carboidratos não digeríveis e fibras.

Por sua vez, no Canadá, já existe uma definição para os ingredientes prebióticos. Prébiotico é definido como *“componente alimentar não viável que confere benefício à saúde do hospedeiro associado à modulação da microbiota”*.

Assim, é possível inclusive declarar na rotulagem e publicidade dos alimentos somente o termo *“prebiótico”* ou até mesmo alegações mais genéricas, consideradas alegações de saúde implícitas, tais como, por exemplo, *“estimula o crescimento da microflora intestinal benéfica”* ou *“promove o crescimento de bactérias benéficas no intestino”*. As alegações de saúde implícitas são aceitáveis somente quando acompanhadas por uma declaração do benefício de saúde específico e mensurável conferido pelo ingrediente prebiótico, demonstrado em humanos, como por exemplo *“O prebiótico X aumenta a absorção de cálcio”*.

Essa configuração é um tanto semelhante à situação encontrada na União Europeia, conforme descrito acima, onde uma alegação *“prebiótica”* só pode ser feita se acompanhada por uma alegação de saúde específica. No Canadá, esse benefício de saúde específico e mensurável pode ser uma alegação de função, uma alegação de redução do risco de doença ou uma alegação terapêutica. Dependendo do tipo, a análise e pré-aprovação pela *Health Canada* podem ser necessárias. No entanto, não se faz necessária a pré-aprovação para uso do termo *“prebiótico”*, semelhante à situação na União Europeia, onde se tem a combinação da referência do artigo 10 (3) (sem pré-aprovação) com uma alegação de saúde específica pré-aprovada sob os artigos 13 ou 14. Deve-se notar ainda que as evidências científicas de suporte de alegações que não precisam de pré-aprovação (ex.: alegações de função de nutrientes) devem estar arquivadas e sempre disponíveis, quando solicitadas ao fabricante,



sendo esperado inclusive o mesmo nível de qualidade exigido para o embasamento científico de alegações que requerem análise e pré-aprovação pela autoridade canadense (ex.: alegações de redução do risco de doenças e alegações terapêuticas).

Na América Latina, diferentes países também já têm algumas alegações aprovadas para ingredientes prebióticos.

Na América Central (Guatemala, Costa Rica, Honduras, El Salvador e Nicaragua), por exemplo, existe a alegação “*Uma dieta adequada e o consumo regular de alimentos com prebióticos, promove o crescimento de bactérias intestinais benéficas e melhora o funcionamento intestinal e as defesas naturais*” aprovada, por exemplo. Na América Central (*Regulation RTCA 67.01.60:10, Annex G, Section 2.2*), os requisitos estabelecidos para que um ingrediente seja considerado prebiótico são:

- Ser preferido por uma ou mais espécies de bactérias benéficas no intestino ou cólon;
- Ser resistente aos ácidos gástricos;
- Ser fermentado pela microbiota intestinal;
- Ser resistente à hidrólise por enzimas endógenas;
- Estimular seletivamente o crescimento e/ou a atividade de bactérias associadas à saúde e bem-estar do hospedeiro.

Na Colômbia (*Regulation Resolución 810 de 2021, Chapter V, Article 24.2.2*) e no Equador (*Regulation NTE INEN 1334-3, Section 5.1.5.2*), os ingredientes prebióticos são definidos como “**oligossacarídeos ou polissacarídeos não digeríveis que favorecem o crescimento seletivo de bactérias intestinais benéficas, modificando favoravelmente o equilíbrio microbiano**”, devendo atender critérios muito semelhantes àqueles exigidos na América Central:

- A quantidade, para garantir efeito na saúde, deve ser razoável no contexto de ingestão diária;
- Ser preferido por uma ou mais espécies benéficas da microbiota intestinal;
- Ser resistente aos ácidos gástricos;
- Ser fermentado pela microbiota intestinal;
- Ser resistente à hidrólise por enzimas endógenas;



- Ter a capacidade de produzir alterações na luz do intestino grosso ou no organismo hospedeiro, garantindo efeitos benéficos à saúde do hospedeiro;
- Estimular seletivamente o crescimento e/ou atividade de bactérias associadas à saúde do hospedeiro.

Assim, na Colômbia e no Equador já foram aprovadas alegações como “*uma dieta balanceada e consumo regular de X g por dia do prebióticos Y promovem uma flora intestinal saudável/boa/balanceada*”, “*beneficia a flora intestinal*” e “*ajuda a melhorar a função intestinal/digestiva*”.

Na Argentina, ingredientes prebióticos são entendidos como “**ingredientes alimentares, ou parte deles (indigestível), que têm efeito benéfico para o organismo receptor, estimulando o crescimento seletivo e/ou a atividade de uma ou de um número limitado de bactérias no cólon, conferindo benefícios à saúde do hospedeiro**”. Para que um ingrediente seja aprovado como prebiótico, deve atender os seguintes critérios estabelecidos pelas *Resoluciones Conjuntas SPReI N° 229/2011* e *SAGyP N° 731/2011 (Artículo 1390)*, *Disposición 7730/2011*, sobre alegações de saúde na publicidade, e *Disposición 5893/2021*:

- Requisitos Mínimos:
 - Identificação do ingrediente:
 - Nomes químicos;
 - Caracterização físico-química;
 - Descrição;
 - Fonte / Origem;
 - Pureza;
 - Contaminantes.
 - Caracterização do prebiótico:
 - Resistência à acidez gástrica: teste realizado como indicador de que o prebiótico não é modificado pelos ácidos;
 - Resistência à hidrólise por enzimas de mamíferos: teste realizado como indicador de que o prebiótico não é afetado por enzimas presentes na saliva, assim como por enzimas pancreáticas e intestinais;



- Resistência à absorção gastrointestinal: teste realizado como indicador de que o prebiótico não é absorvido ao nível do epitélio intestinal;
- Fermentação pela microflora intestinal;
- Estimulação seletiva do crescimento e/ou atividade de bactérias intestinais benéficas que contribuem para a saúde e o bem-estar: teste realizado como indicador de que o prebiótico é utilizado seletivamente como nutriente pela microflora intestinal considerado benéfico;
- O crescimento de bactérias benéficas deve ser observado e o crescimento de outra microflora intestinal não deve ser observado;
- Testes “*in vivo*” e “*in vitro*” que demonstrem o(s) efeito(s) fisiológico(s) atribuído(s) ao prebiótico, devidamente documentados e suportados por estudos realizados por organizações nacionais e/ou internacionalmente reconhecidas;
- Segurança:
 - O ingrediente prebiótico não deve oferecer riscos à saúde. Deve ser comprovado por meio de testes de toxicidade aguda, subaguda e crônica, devidamente documentados e respaldados por estudos realizados por órgãos nacionais e/ou internacionalmente reconhecidos;
- Identificação Comercial do(s) Ingrediente(s):
 - O produto será apresentado comercialmente em embalagem adequada para o uso bromatológico, cujo rótulo indica a identificação precisa do(s) ingrediente(s) que o compõe;
 - Com o nome de Alimento com Prebióticos, entende-se aquele alimento adicionado a um prebiótico autorizado;
 - O produto será rotulado “... *com prebióticos*”, preenchendo o espaço em branco com o nome de venda do alimento correspondente;
 - Alimentos elaborados com prebióticos serão autorizados, após avaliação satisfatória dos testes “*in vivo*” no alimento, à medida que será consumido, que demonstrem a funcionalidade atribuída a ele ou ao(s) ingrediente(s) prebiótico(s) nele contido(s). A comissão de avaliação será constituída por



profissionais especializados da Autoridade Sanitária ou por ela designados para o efeito em cada caso particular;

- A comissão de avaliação determinará se é necessário repetir os testes “*in vivo*” para aqueles alimentos em que seja demonstrado que uma modificação na composição do alimento, no qual foram realizados os testes “*in vivo*”, não se altera os efeitos prebióticos que estão sendo demonstrados.

Na Ásia, existem ainda outros exemplos.

Na China, um consenso científico anunciada pela Sociedade Chinesa de Nutrição descreve definição e critérios para enquadramento de ingredientes como componentes “*prebióticos*”. Assim, os prebióticos são definidos como aqueles ingredientes alimentares que não podem ser digeridos ou absorvidos pelo organismo humano, mas podendo ser utilizados seletivamente por microrganismos do corpo humano, podendo inclusive melhorar a composição e/ou atividade da microbiota intestinal, beneficiando a saúde humana. De acordo com a Sociedade Chinesa de Nutrição, os critérios para classificação de um ingrediente como prebiótico são os seguintes:

- Características: Incluindo, mas não se limitando a:
 - Fonte;
 - Pureza;
 - Composição química e
 - Estrutura;
 - Consumo;
- Evidência de interação, por meio de pesquisas adequadas, comprovando sua interação com outros microrganismos;
- Comprovação de função de saúde por meio de estudos em humanos (ensaios clínicos randomizados e controlados). Os benefícios dos ingredientes prebióticos para a saúde incluem, mas não se limitam a:
 - Melhorar o equilíbrio da microbiota;
 - Regular a função intestinal;
 - Regulação imunológica;
 - Regulação do peso;



- Regulação dos níveis circulantes de glicose e lipídios;
- Comprovação da segurança de uso do ingrediente e dos produtos, sendo observado que a segurança do ingrediente não equivale à segurança dos produtos finais no mercado.

Em Cingapura, a inulina e a oligofrutose são reconhecidas como ingredientes prebióticos que apoiam o crescimento de bactérias benéficas no intestino, havendo inclusive uma alegação de função geral aprovada que diz “*O prebiótico promove o crescimento de bactérias Bifidus boas para ajudar a manter um sistema digestivo saudável*”.

No Japão, é possível pedir a aprovação de alegações de acordo com os critérios já exigidos para a aprovação FOSHU (“*Foods for Specified Health Uses*”) ou para alimentos com alegações de propriedades funcionais. Vários prebióticos, como FOS, GOS, entre outros, já foram aprovados como ingredientes FOSHU, estando inclusive padronizados com a função de aumento na contagem de bifidobactérias.

Na Coreia, somente os ingredientes com reconhecido efeito sobre o crescimento de bactérias benéficas (ex.: FOS, XOS, etc.) podem ser indicados como “*prebióticos*”. Para tanto, a funcionalidade desses ingredientes deve ser pré-aprovada pelo FDA coreano. Semelhantemente, na Tailândia faz-se necessária a pré-aprovação do benefício de ingredientes prebióticos pelo FDA tailandês.

Por fim, na Oceania, apesar da Austrália não ter uma definição oficial para “*prebióticos*”, também aprova o uso de uma série de alegações de saúde auto-substanciadas para alguns ingredientes prebióticos, como, por exemplo:

- Prebióticos (ex.: FOS):
 - Alegação de saúde relacionada à saúde digestiva, contribuindo para um equilíbrio saudável da microbiota intestinal;
- Bioativos inerentes, prebióticos e fibra insolúvel (ex.: Fibra virgem da cana-de-açúcar):
 - Alegação de saúde relacionada à função intestinal saudável, contribuindo para uma frequência normal de fezes e laxação regular em adultos saudáveis;



- Fibra prebiótica:
 - Alegação de saúde relacionada à promoção do crescimento de bifidobactérias e lactobacilos, favorecendo uma mudança positiva na microbiota intestinal.

CENÁRIO REGULATÓRIO NACIONAL DOS INGREDIENTES PREBIÓTICOS

No Brasil, apesar de não haver uma definição do termo “*prebiótico*” e tampouco uma regulamentação com os critérios para seu uso e aprovação, as legislações específicas de fórmulas infantis (Resoluções-RDC nº 43/2011 e nº 44/2011) preveem a adição de frutooligossacarídeos (FOS) e galactooligossacarídeos (GOS) em concentrações específicas, sendo possível inclusive fazer alegação de “*com FOS*”, “*com GOS*” e/ou “*com prebióticos*”, quando adicionados.

Ainda, é permitida a solicitação de uso de outros ingredientes em fórmulas infantis, mediante comprovação da sua segurança e adequação de uso para o crescimento e desenvolvimento dos lactentes e crianças de primeira infância, que, se identificados como prebióticos, podem também fazer o uso da alegação “*com prebióticos*”.

Com relação aos alimentos convencionais, já foram aprovados previamente avaliações de novos ingredientes para os frutooligossacarídeos, galactooligossacarídeos e inulina, ingredientes amplamente reconhecidos por suas propriedades prebióticas, por meio de petições específicas. Além disso, conforme publicado no antigo portal da Anvisa, sobre o uso de novos ingredientes, foi disponibilizado um quadro de novos ingredientes permitidos para uso em produtos dispensados da obrigatoriedade de registro, listando inclusive os ingredientes frutooligossacarídeos e inulina.

CONCLUSÃO

Diante de tudo que foi exposto, entendemos que os critérios considerados pela autoridade canadense, que consideram os ingredientes prebióticos como todo componente alimentar não viável, mas capaz de conferir benefício à saúde do hospedeiro, associado à modulação da



microbiota, estão mais bem alinhados com a definição (“*substratos utilizados seletivamente por microrganismos do hospedeiro conferindo um benefício à saúde*”) e as considerações feitas pela ISAPP (GIBSON et al., 2017). Inclusive os critérios científicos exigidos pela *Health Canada* para fundamentação das alegações de prebióticos parecem satisfatórios, podendo agregar positivamente para a proposta de regulamentação desses ingredientes também no Brasil.

Ademais, como o Canadá também já tem a previsão do uso de textos mais genéricos associados à indicação de alegação de propriedade funcional e/ou de saúde mais específico, seria um caso que poderia vir a contribuir para o pleito de aprovação do texto “*com prebiótico*” também pela Anvisa, junto à possibilidade de uma lista positiva com ingredientes já avaliados previamente pela Agência como novos ingredientes, e que são amplamente reconhecidos como prebióticos, visto o cenário atual no país. Para os demais ingredientes, ainda não avaliados, e/ou para realização de alegações de propriedade funcional e/ou de saúde específicas, espera-se uma avaliação prévia por parte da Anvisa para autorização do uso.

Por fim, a definição de prebióticos estabelecida pelo ISAPP abrange os ingredientes já previstos atualmente como prebióticos pelos regulamentos técnicos específicos de fórmulas infantis (Resoluções-RDC nº 43/2011 e 44/2011). Assim, é esperado que as demais definições, critérios e requisitos a serem estabelecidos vão ao encontro com o que já é previsto atualmente para uso na categoria, evitando assim a geração de quaisquer conflitos com o cenário regulatório vigente e produtos atualmente comercializados no mercado brasileiro.

São Paulo, 09 de novembro de 2021.

FONTES CONSULTADAS

- Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, Scott K, Stanton C, Swanson KS, Cani PD, Verbeke K, Reid G. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. **Nat Rev**



Gastroenterol Hepatol. 2017 Aug;14(8):491-502. doi: 10.1038/nrgastro.2017.75.
Epub 2017 Jun 14. PMID: 28611480.

- **China:** Chinese Nutrition Society “Expert Consensus on Prebiotic and Health”, published on 24th May 2021. Link: <https://www.cnsoc.org/ysjysynews/452120205.html>

- **Singapore**
 - Classification of inulin and oligofructose as “prebiotic” is based on the approval letter we received from the Authority.
 - Reference to the approved function claim for prebiotic: A Guide to Food Labelling and Advertisements (Sep 2021). Link: <https://www.sfa.gov.sg/docs/default-source/food-information/labelling-and-packaging-information/a-guide-to-food-labelling-and-advertisements.pdf>

- **Japan:** Annex 3 of Labelling standard of Food for Specified Health Uses (FOSHU), Standardized FOSHU system (Nov 2020). Link: https://www.caa.go.jp/policies/policy/food_labeling/foods_for_specified_health_uses/notice/assets/food_labeling_cms206_20201117_20.pdf