



São Paulo, 17 de junho de 2016.

À

Dra. Thalita Antony de Souza Lima

Gerência Geral de Alimentos – GGALI

Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

SAI, Trecho 05, Área Especial 57

71205-050 – Brasília – DF

Ref.: Contribuição à solicitação de envio de informações sobre segurança e eficácia de probióticos através do Ofício 127/16

Prezada Dra. Thalita,

ABIAD - Associação Brasileira da Indústria de Alimentos Para Fins Especiais e Congêneres, com sede na Av. Irai, 79, conjunto 114B, Moema, São Paulo/SP, inscrita no CNPJ sob o nº 57.003.667/0001-65, vem, em parceria com **ABIA**, Associação Brasileira das Indústrias da Alimentação, **ABIAM**, Associação Brasileira da Indústria e Comércio de Ingredientes e aditivos para alimentos, **ABIFISA**, Associação Brasileira das Empresas do Setor de Fitoterápicos, Suplemento Alimentar e de Promoção da Saúde, **ABENUTRI**, Associação Brasileira das Empresas de Produtos Nutricionais, **ALANUR**, Aliança Latino-Americana de Nutrição Responsável, **SINDUSFARMA**, Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos no Estado de São Paulo, **VIVA LÁCTEOS**, Associação Brasileira de Laticínios, respeitosa e tempestivamente, à presença de V. Sa., apresentar a consolidação das principais sugestões para avaliação de segurança e eficácia de probióticos utilizados em suplementos alimentares e alimentos.

As sugestões a seguir trazem o que foi consensado entre as Associações, porém, alguns temas específicos podem vir a ser tratados e encaminhados individualmente por cada uma das entidades de forma a complementar o que ora se apresenta.

De antemão, agradecemos pela rica oportunidade de contribuição, colocando-nos à disposição para esclarecimentos de quaisquer pontos que se façam necessários e reforçamos nosso interesse em participar das



demais discussões, a fim de contribuir para este importantíssimo marco regulatório nacional.

Atenciosamente,

ABIAD - Associação Brasileira da Indústria de Alimentos Para Fins Especiais e Congêneres.

ABIA - Associação Brasileira das Indústrias da Alimentação.

ABIAM - Associação Brasileira da Indústria e Comércio de Ingredientes e aditivos para alimentos.

ABIFISA - Associação Brasileira das Empresas do Setor de Fitoterápicos, Suplemento Alimentar e de Promoção da Saúde.

ABENUTRI - Associação Brasileira das Empresas de Produtos Nutricionais.

ALANUR - Aliança Latino-Americana de Nutrição Responsável.

SINDUSFARMA - Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos no Estado de São Paulo.

VIVA LÁCTEOS - Associação Brasileira de Laticínios.

Não são muitas as autoridades ao redor do mundo que estabeleceram guias de avaliação específicos para probióticos. Dentre as autoridades renomadas pesquisadas, apresentamos conceitos de avaliação de segurança e eficácia estabelecidos pela EFSA e o modelo do Health Canada como recomendação para avaliação e consideração no estabelecimento de critérios relacionados a probióticos utilizados em suplementos alimentares no Brasil.

Abaixo expomos os tópicos que acreditamos que devam fazer parte da avaliação dos processos de registro de produtos contendo probióticos e por isso devem ser detalhados em um GUIA DE ORIENTAÇÃO ao setor regulado.

1. Definição de Probióticos segundo OMS:

Microorganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro (FAO/WHO, 2001).

2. Da Avaliação de Segurança:

A autoridade Health Canada publicou a Monografia de Probióticos na qual estabelece, dentre outros fatores, critérios para avaliação de segurança. De acordo com este documento (ANEXO 1), os microorganismos devem ser identificados (genotipagem e fenotipagem) e as cepas caracterizadas através de metodologia de sequenciamento genômico. Adicionalmente, destaca-se o estabelecimento da ausência de fatores de virulência, demonstrado através da análise do perfil de resistência a antimicrobianos definidos por painel reconhecido internacionalmente.

De acordo com a Monografia, os seguintes itens devem ser considerados para comprovação de segurança de cepas probióticas:

- A nomenclatura binominal em latim deve estar atualizada e validada;
- A capacidade de sobrevivência dos microorganismos no intestino humano deve ser demonstrada. Testes in vitro de resistência aos ácidos gástrico e biliar são considerados aceitáveis.
- Os microorganismos devem ser identificados por fenótipo e genótipo:
 - Fenótipo deve ser avaliado com base nas características rotineiramente utilizadas para distinguir as espécies.
 - A genotipagem deve ser avaliada da seguinte forma:

- A identificação das espécies por comparação de homologia sequencial do genoma em porcentagem, ambos devem ser obtidos a partir de coleção de cultura reconhecida internacionalmente;
- A caracterização da cepa através de um método de sequenciamento atualizado.
- Ausência de virulência de cada microorganismo vivo deve ser estabelecido através do seguinte:
 - A comparação do perfil de resistência a antibióticos / antifúngicos com a resistência às espécies típicas – de acordo com publicação reconhecida internacionalmente;
 - Explicação da base genética de cada resistência antifúngica/antibiótica atípica à espécie ou demonstração da ausência de todos os mecanismos genéticos conhecidos de resistência;
 - Demonstração de falta de transferência de resistência antibiótica/antifúngico horizontal;
 - Demonstração de susceptibilidade para concentrações terapêuticas de pelo menos dois agentes antifúngicos/antimicrobianos disponíveis comercialmente;
 - Demonstração da ausência de elementos genéticos responsáveis pela produção de fatores de virulência que são característicos ao gênero;
 - Demonstração da ausência de atividade toxigênica (isto é, a produção de toxinas) conhecido do gênero.

De acordo com o *Guidance on the assessment of bacterial antimicrobial susceptibility* publicado pela EFSA, existem 2 tipos de resistência a antimicrobianos que devem ser consideradas: as intrínsecas e as adquiridas. Quando a resistência é intrínseca, normalmente ela é inerente à espécie do microorganismo. Por outro lado, quando uma cepa pertencente a uma espécie é resistente a um determinado antibiótico e isso não é comum à espécie, essa resistência é considerada adquirida. A natureza da resistência deve ser determinada através da definição de sua base genética, diferenciando a resistência intrínseca da adquirida e, no caso de resistência adquirida, deve-se determinar se ela é proveniente de gene exógeno ou de mutação cromossômica.

Portanto, do ponto de vista de segurança, é importante considerar:

- Cepas que carregam resistência intrínseca a antimicrobianos apresentam potencial mínimo de transferência horizontal e, portanto, podem ser usadas em alimentos;
- Cepas que carregam resistência adquirida a antimicrobianos para a qual seja demonstrada a origem advinda de mutação cromossômica também apresentam baixo potencial de transferência horizontal;
- Cepas que carregam resistência adquirida a antimicrobianos para a qual seja demonstrada a origem advinda de aquisição de DNA exógeno apresentam alto potencial de transferência horizontal e, portanto, não devem ser utilizadas em alimentos.

2.1 Considerações sobre a apresentação de informações referentes a produção de toxinas, bacteriocinas, determinação de atividade hemolítica e base genética da resistência antimicrobiana:

Informações detalhadas sobre estes aspectos de segurança requerem pesquisa extensa em bancos de dados, testes laboratoriais e avaliações que envolvem detalhamento genético das cepas. Por esse motivo, alguns fabricantes de probióticos consideram tais informações confidenciais. Atualmente é sabido que informações sigilosas podem ser aditadas pelo fabricante diretamente ao processo de registro de seus clientes, esclarecendo que as informações são confidenciais. Porém, isso implica no aditamento das mesmas informações a distintos processos de registros onde a mesma cepa seja utilizada e, conseqüentemente, a avaliação da mesma informação por diversas vezes.

Considerando que estes requisitos de segurança são específicos de cada cepa e que eles não sofrem qualquer alteração por conta das formulações onde as cepas são utilizadas, solicitamos que seja prevista a possibilidade de submissão de dados referentes a produção de toxinas, bacteriocinas, determinação de atividade hemolítica e base genética da resistência antimicrobiana diretamente a ANVISA pelo fabricante do probiótico uma única vez. Havendo aprovação por parte da Agência, o fabricante compartilha essa aprovação com seus clientes, evitando, dessa forma, que documentos que já foram avaliados e considerados seguros não precisem ser reavaliados sem que haja uma necessidade específica.

3. Da Comprovação de Eficácia

Em 2001, um painel formado por cientistas especialistas internacionais da Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) e OMS debateu o campo emergente de probióticos. Com base na literatura atualmente disponível, que inclui ensaios clínicos bem desenhados, revisões sistemáticas e meta-análises, o painel, em consenso, concordou que certos efeitos podem ser atribuídos aos probióticos como uma classe geral. Neste contexto, referiam-se a cepas de uma série de espécies microbianas bem estudadas consumidas em dose funcional para utilização como alimentos ou suplementos pela população geral, e não a cepas utilizadas como medicamentos.¹

Embora atribuições específicas possam ser debatidas, o ponto chave é que alguns mecanismos são difundidos entre uma diversidade de cepas, enquanto outros são menos. Mecanismos generalizados podem estar associados **com efeitos que são observados em todos os grupos taxonômicos**, tais como a inibição de potenciais agentes patogênicos ou a produção de metabólitos úteis ou enzimas. Entre os efeitos que seriam comuns ao gênero, ou seja, a todas as espécies e cepas pertencentes aos gêneros de microrganismos que são reconhecidamente probióticos, destacam-se **a normalização de microbiota intestinal, competição excludente de patógenos e regulação de trânsito intestinal**. Outros efeitos a nível intestinal ou extra-intestinal, incluindo efeitos imunológicos, são mais propensos a serem específicos a cada cepa e alegações de tais benefícios só podem ser feitas se o mecanismo de ação for demonstrado.²

Esse benefício geral e comum a todas as cepas pertencentes à determinada espécie é também reconhecida pela Autoridade Canadense Health Canada, para a qual, há 2 maneiras de registrar probióticos usados como suplementos:

3.1 Através de demonstração de atendimento a monografia: A monografia lista **espécies** de microrganismos reconhecidos como

^{1 2} Hill C, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. advance online publication 10 June 2014.

seguros e para as quais são previstos claims funcionais genéricos que não são cepa específicos. São eles:

- *Source of probiotics*
- *Helps support intestinal/gastrointestinal health*
- *Could promote a favorable gut flora*

A lista de espécies reconhecidamente seguras e para as quais estes claims estão permitidos está na tabela abaixo, incluindo associações de uma ou mais espécies desta lista. A quantidade mínima recomendada de microorganismos viáveis é de 10^7 , salvo algumas exceções previstas.

Nomenclaturas	References
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	Masco et al. 2004; Skerman et al. 1980
<i>Bifidobacterium animalis</i> (including <i>B. animalis</i> subsp. <i>animalis</i> and <i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i>)	Masco et al. 2004; Skerman et al. 1980
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	Skerman et al. 1980
<i>Bifidobacterium breve</i>	Skerman et al. 1980
<i>Bifidobacterium longum</i> (including <i>Bifidobacterium longum</i> subsp. <i>infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> subsp. <i>longum</i> and <i>Bifidobacterium longum</i> subsp. <i>suis</i>)	Mattarelli et al. 2008
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	Johnson et al. 1980; Skerman et al. 1980
<i>Lactobacillus amylolyticus</i>	Validation List No. 68 1998
<i>Lactobacillus amylovorus</i>	Nakamura 1981
<i>Lactobacillus brevis</i>	Skerman et al. 1980
<i>Lactobacillus buchneri</i>	Skerman et al. 1980
<i>Lactobacillus casei</i>	JCICSB 2008; Skerman et al. 1980
<i>Lactobacillus coryniformis</i>	Skerman et al. 1980
<i>Lactobacillus crispatus</i> ¹	Skerman et al. 1980
<i>Lactobacillus curvatus</i>	Skerman et al. 1980
<i>Lactobacillus delbrueckii</i> (including <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> & <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>delbrueckii</i>)	Beijerinck 1901; Howey et al. 1990
<i>Lactobacillus farciminis</i>	Validation List no. 11, 1983
<i>Lactobacillus fermentum</i>	Skerman et al. 1980
<i>Lactobacillus gallinarum</i> ¹	Fujisawa et al. 1992
<i>Lactobacillus gasseri</i>	Validation List No. 4 1980

<i>Lactobacillus helveticus</i>	Skerman et al. 1980
<i>Lactobacillus hilgardii</i>	Skerman et al. 1980
<i>Lactobacillus johnsonii</i>	Fujisawa et al. 1992
<i>Lactobacillus kefiranofaciens</i>	Fujisawa et al. 1988
<i>Lactobacillus kefir</i>	Validation List no. 11, 1983
<i>Lactobacillus mucosae</i>	Roos et al. 2000
<i>Lactobacillus panis</i>	Wiese et al. 1996
<i>Lactobacillus paracasei</i>	JCICSB 2008; Collins et al. 1989
<i>Lactobacillus paraplantarum</i>	Curk et al. 1996
<i>Lactobacillus plantarum</i>	Skerman et al. 1980
<i>Lactobacillus pontis</i>	Vogel et al. 1994
<i>Lactobacillus reuteri</i>	Validation List No. 8, 1982
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	Collins et al. 1989
<i>Lactobacillus salivarius</i>	Skerman et al. 1980
<i>Lactobacillus sanfranciscensis</i>	Validation List no. 16, 1984b
<i>Lactococcus lactis</i>	Validation List no. 20, 1985
<i>Leuconostoc citreum</i>	Farrow et al. 1989
<i>Leuconostoc pseudomesenteroides</i>	Farrow et al. 1989
<i>Leuconostoc lactis</i>	Skerman et al. 1980
<i>Leuconostoc mesenteroides</i>	Skerman et al. 1980
<i>Oenococcus oeni</i>	Dicks et al. 1995
<i>Pediococcus acidilactici</i>	Skerman et al. 1980
<i>Pediococcus pentosaceus</i>	Skerman et al. 1980
<i>Propionibacterium freudenreichii</i> (including <i>Propionibacterium freudenreichii</i> subsp. <i>shermanii</i>)	Skerman et al. 1980
<i>Propionibacterium acidipropionici</i>	Skerman et al. 1980

¹Apenas para o claim "source of probiotics"

Nomenclaturas	Cepas	References
<i>Lactobacillus johnsonii</i> ¹	La1	Euzéby 2012; Pridmore et al. 2004; Sanders 1999
<i>Lactobacillus johnsonii</i> ¹	Lj1	Euzéby 2012; Reid 1999; Sanders 1999
<i>Lactobacillus johnsonii</i> ¹	NCC 533	Euzéby 2012; Pridmore et al. 2004
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> ²	GG	Euzéby 2012; Hawrelak et al. 2005; Gilliland 2001; Reid 1999, Skerman et al. 1989

<i>Saccharomyces boulardii</i> ³	McFarland 2010; NCBI 2009; Malgoire et al. 2005; McCullough et al. 1998; Meyen ex E.C. Hansen 1883
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	McFarland 2010; NCBI 2009; Malgoire et al. 2005; McCullough et al. 1998; Meyen ex E.C. Hansen 1883;

1 *Lactobacillus johnsonii* Fujisawa et al. 1992 (*Lactobacillaceae*) (NCBI 2009; Bisby et al. 2006; Skerman et al. 1989);

2 *Lactobacillus rhamnosus* (Hansen 1968) Collins et al. 1989 (*Lactobacillaceae*) (NCBI 2009; Bisby et al. 2006; Skerman et al. 1989);

3 *Saccharomyces boulardii* Seguela, Bastide & Massot 1984 (*Saccharomycetaceae*) is not a valid proper name for a genetically distinct subtype within the species of *Saccharomyces cerevisiae* (Posteraro et al. 2005). This name is still used in the scientific literature however and pending a more thorough review, will continue to be accepted as a proper name in probiotic products to prevent confusion with non-probiotic subtypes of *S. cerevisiae* (McFarland 2010; NCBI 2009; Bisby et al. 2006; Malgoire et al. 2005; de Llanos et al. 2004; van der Aa Kühle et al. 2003; McCullogh et al. 1998; Skerman et al. 1989).

Proper and Common names	References
<i>Debaryomyces hansenii</i>	Lodder 1952
<i>Kluyveromyces lactis</i>	van der Walt 1971
<i>Kluyveromyces marxianus</i>	van der Walt 1971
<i>Saccharomyces bayanus</i>	Saccardo 1895
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (including <i>Saccharomyces boulardii</i>)	Meyen ex E.C. Hansen 1883
<i>Saccharomyces pastorianus</i>	Reess 1870
<i>Schizosaccharomyces pombe</i>	Lindner 1893
<i>Xanthophyllomyces dendrorhous</i>	Golubev 1995

Dessa forma, as cepas probióticas pertencentes a essas espécies devem ser comprovadamente seguras através da apresentação de documentos referentes à caracterização, identificação, apresentação do perfil de resistência a antimicrobianos, produção de bacteriocinas e toxinas e demais critérios listados anteriormente para comprovação de segurança. Uma vez comprovado que a cepa é segura e pertencente a uma dessas espécies, fica autorizado o uso dos claims “gerais” nos processos de registro sem a necessidade de comprovação de eficácia para a cepa, uma vez que já há consenso quanto ao reconhecimento destes benefícios para as espécies.

3.2 **Através do envio de estudos clínicos que suportem claims específicos**

Neste caso, conforme já recomendado pela ANVISA, o fabricante do produto contendo probióticos deverá propor o claim, o qual deverá estar subsidiado por desfechos resultantes de estudo clínico, duplo cego, placebo controlado, conduzido com as cepas específicas. Sugerimos que um GUIA DE ORIENTAÇÃO traga esclarecimentos sobre tipos de claims que serão aceitos, uma vez que isto impacta no tipo de população a ser estudada nos estudos clínicos, bem como nos desfechos que suportarão os claims.

4. Considerações sobre produtos que já estão no mercado

Em uma busca recente realizada no banco de dados da ANVISA, foram identificados 19 produtos a base de probióticos cujos registros venceram ou vencerão em um intervalo de + ou - 6 meses a partir da data aproximada de atualização do conteúdo do site quanto aos requisitos para registro de produtos com probióticos (março 2016).

Esses registros estão ou estarão, em breve, em processo de revalidação, e certamente sofrerão exigências para cumprimento, em 120 dias, aos novos requisitos publicados. Este prazo, em muitos casos, poderá não ser suficiente para que as exigências sejam atendidas, uma vez que as informações atualmente solicitadas trazem maior complexidade do que aquelas exigidas em 2010/2011, quando foram inicialmente protocolados tais processos.

Tal situação poderá acarretar na perda do registro de um produto usado de forma contínua por consumidores que atualmente atestam os benefícios proporcionados pelos probióticos, além de impactos no faturamento de empresas e outras consequências de difícil reversão.

Assim, solicitamos que a ANVISA adote um procedimento especial para esses produtos, a exemplo do que foi adotado pela Agência quando da publicação de requisitos de bioequivalência para adequação de medicamentos já registrados - Resolução-RDC no. 134, de 29 maio de 2003, vejamos:



Art. 1o Por ocasião da primeira renovação de registro após a publicação desta resolução, todos os detentores de registro de medicamentos devem enviar relatórios de produção, controle de qualidade tais quais descritos nos regulamentos específicos.

§ Único: Será aceito o cumprimento parcial e um cronograma detalhado de cumprimento destas exigências. O cumprimento do cronograma não deve ultrapassar a data de 1 de dezembro de 2004. A empresa deve protocolar na ANVISA, na forma de aditamento ao processo, o conjunto de informações devidas. As informações se referem a um único lote industrial.

Dessa forma, requisitos de segurança e eficácia seguem mantidos, porém, minimizando impactos negativos ao setor regulado e aos consumidores.