



Agência Nacional de Vigilância Sanitária
Anvisa

PERGUNTAS & RESPOSTAS

SUBSTANCIAS BIOATIVAS

GERÊNCIA-GERAL DE ALIMENTOS

Gerência de Avaliação de Risco e Eficácia de
Alimentos

1º Edição

Brasília, outubro de 2020

ELABORAÇÃO

Gerência-Geral de Alimentos (GGALI)

Thalita Antony de Souza Lima

Angela Karinne Fagundes de Castro

Gerência de Regularização de Alimentos (GEREG)

Patrícia Ferrari Andreotti

Andressa Gomes de Oliveira

Adriana Moufarrege

Nice Gabriela Alves Bauchspiess

Simone Coulaud Cunha

Stefani Faro de Novaes

Rejane Rocha França

Gerência de Padrões e Regulação de Alimentos (GEPAR)

Tiago Lanius Rauber

Ana Paula Rezende Peretti

Camila Miranda Moura

Lorena Beatriz Tozetto

Rodrigo Martins de Vargas

Gerência de Avaliação de Riscos e Eficácia (GEARE)

Ligia Lindner Schreiner

Ana Cláudia Marquim Firmo de Araújo

Carolina Araújo Vieira

Cleidiana Rios Cary

Denise Reis Martins Homerod

Diego Botelho Gaino

Fátima Machado Braga

Larissa Bertollo Gomes Pôrto

Luana de Castro Oliveira

Luciana Cristina Averbeck Pelles

Maria Eugênia Vieira Martins

Marina Ferreira Gonçalves

Mário Angonese

Patrícia Mandali de Figueiredo

Rebeca Almeida Silva

Viviane Mega de Andrade Zalfa

SUMÁRIO

<i>I – INTRODUÇÃO</i>	4
<i>II – PERGUNTAS E RESPOSTAS</i>	5
1. <i>O que é uma substância bioativa?</i>	5
2. <i>A substância bioativa precisa estar presente em uma fonte alimentar?</i>	5
3. <i>Que tipos de substâncias podem ser considerados bioativos?Erro! Indicador não definido.</i>	
4. <i>Qual pode ser a origem de uma substância bioativa?</i>	5
5. <i>Quais tipos de substâncias estão excluídos da categoria de substâncias bioativas? . Erro! Indicador não definido.</i>	
6. <i>Um fármaco pode ser considerado substância bioativa para fins de suplementação alimentar?</i>	5
7. <i>O que é necessário apresentar para solicitar a inclusão de uma substância bioativa no rol de substâncias aprovadas constantes da Instrução Normativa IN 28/18?</i>	6
7. <i>Como devem ser propostos os limites mínimos e máximos de consumo diário da substância bioativa para inclusão na IN 28/18?</i>	6
8. <i>Qual o nível de evidência que precisa ser apresentado para uma substância ser considerada bioativa no organismo humano?</i>	7
i) <i>Petições sem alegação de propriedade funcional ou de saúde:</i>	7
ii) <i>Petições com alegação de propriedade funcional ou de saúde:</i>	7

I – INTRODUÇÃO

O presente documento é um instrumento informativo, não-regulatório, de caráter não-vinculante, destinado unicamente a esclarecer dúvidas de modo a auxiliar na elaboração do relatório técnico científico dos pedidos de novos ingredientes/ alimentos que envolvam substâncias bioativas. O presente documento está de acordo com as normas abaixo:

Resolução nº 16, de 30 de abril de 1999 (, que aprova o regulamento técnico de procedimentos para registro de alimentos ou novos ingredientes.

Resolução nº 17, de 30 de abril de 1999 (), que aprova o regulamento técnico que estabelece as diretrizes básicas para avaliação de risco e segurança dos alimentos.

Resolução nº 18, de 30 de abril de 1999 (), que aprova o regulamento técnico que estabelece as diretrizes básicas para análise e comprovação de propriedades funcionais e ou de saúde alegadas em rotulagem de alimentos.

Resolução RDC nº 243, de 26 de julho de 2018 (RDC 243/18), que dispõe sobre os requisitos sanitários dos suplementos alimentares.

Instrução Normativa IN 28, de 26 de julho de 2018 (IN 28/18), que estabelece as listas de constituintes, de limites de uso, de alegações e de rotulagem complementar dos suplementos alimentares.

Espera-se que as orientações possam auxiliar as empresas fabricantes de alimentos e os órgãos do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) na correta aplicação dos regulamentos técnicos vigentes.

II – PERGUNTAS E RESPOSTAS

1. O que é uma substância bioativa?

A Resolução RDC n. 243/18, define substância bioativa como um nutriente ou não nutriente consumido normalmente como componente de um alimento, que possui ação metabólica ou fisiológica específica no organismo humano.

2. Que tipos de substâncias podem ser considerados bioativos?

As substâncias bioativas incluem, mas não se limitam a carotenóides, fitoesteróis, flavonóides, fosfolipídeos, organosulfurados e polifenóis.

3. A substância bioativa precisa estar presente em uma fonte alimentar?

Sim, a substância bioativa *per se* precisa ser componente natural de alimentos que possuem histórico de uso, ou seja, precisa estar presente em alimentos consumidos tradicionalmente na dieta alimentar e ter uma composição conhecida. Essas fontes de origem alimentar necessitam estar identificadas e consideradas na avaliação de exposição da população brasileira à substância bioativa.

4. Qual pode ser a origem de uma substância bioativa?

Um bioativo pode ser obtido de alimentos com histórico de uso ou de novos alimentos e novos ingredientes. Ou seja, também pode ser obtido a partir de alimentos ou substâncias sem histórico de consumo no país, desde que a segurança de uso seja comprovada nos termos das Resoluções Anvisa nº 16 e nº 17/1999.

A substância bioativa pode ser obtida de plantas, animais, minerais, microrganismos, fungos, algas ou de forma sintética.

5. Um fármaco pode ser considerado substância bioativa para fins de suplementação alimentar?

Não serão enquadradas como substâncias bioativas para fins de suplementação alimentar as substâncias com finalidade terapêutica, ou seja, aquelas destinadas à prevenção, ao tratamento ou à cura de doenças ou de agravos à saúde. Incluem-se nessa situação os produtos utilizados tradicionalmente na medicina popular,

como as plantas medicinais¹, as drogas vegetais², e demais substâncias químicas que, em determinada faixa de concentração são utilizadas na medicina para prevenir, tratar e curar doenças. Ressalta-se que o suplemento alimentar é um produto destinado a suplementar a alimentação de indivíduos saudáveis, sendo seguro para ser consumido de forma habitual e considerada improvável de resultar em efeitos adversos à saúde, na quantidade máxima proposta.

6. O que é necessário apresentar para solicitar a inclusão de uma substância bioativa no rol de substâncias aprovadas constantes da Instrução Normativa IN 28/18?

Para solicitar a inclusão de uma substância bioativa na IN 28/18 e seu ingrediente fonte é necessário que sejam atendidas as exigências determinadas nas Resoluções: n.16/99, n.17/99, RDC 243/18. Complementarmente, a petição deve ser apresentada de acordo com o “Guia para comprovação da segurança de alimentos e ingredientes” e com o “Guia de Especificações de Ingredientes Alimentares”, disponíveis no sítio eletrônico da Anvisa.³ Assim, devem ser atendidos os requisitos de identidade, especificações, segurança toxicológica, limites mínimos e máximos diários para população alvo e demais itens constantes das normas supracitadas.

7. Como devem ser propostos os limites mínimos e máximos de consumo diário da substância bioativa para inclusão na IN 28/18?

O limite mínimo deverá ser estabelecido, sempre que possível, de forma a garantir uma ingestão significativa com base nas evidências científicas sobre o efeito metabólico ou fisiológico da substância bioativa. Caso seja pleiteada uma alegação de propriedade funcional ou de saúde, o limite mínimo deverá ser obrigatoriamente estabelecido, considerando o menor nível da substância necessário para exercer o efeito benéfico pleiteado com base nas evidências científicas apresentadas.

O limite máximo deverá estar embasado no valor máximo seguro ao consumo humano e, portanto, deverá ser calculado com base nas avaliações toxicológicas, estimativa de exposição e caracterização do risco.

Esses limites deverão estar adequadamente delimitados por grupo populacional.

¹ Espécie vegetal, cultivada ou não, utilizada com propósitos terapêuticos.

² Planta medicinal ou suas partes, que contenham as substâncias, ou classes de substâncias, responsáveis pela ação terapêutica, após processos de colheita, estabilização, secagem, podendo ser íntegra, rasurada ou triturada.

³<http://antigo.anvisa.gov.br/guias#/>

8. Qual o nível de evidência que precisa ser apresentado para uma substância ser considerada bioativa no organismo humano?

Para que uma substância bioativa seja considerada como tal, ela deve comprovadamente produzir um efeito fisiológico ou participar em processo metabólico visando a manutenção ou a melhoria das funções normais do corpo. Esse efeito pode ser, por exemplo: modulação de enzimas, diminuição da agregação plaquetária, alteração no metabolismo do colesterol, controle das concentrações de hormônios, redução da pressão sanguínea, diminuição da absorção da glicose, absorção de nutrientes, efeitos imunomoduladores, entre outros.

A alegação de propriedade funcional ou de saúde é permitida em caráter opcional.

i) Petições sem alegação de propriedade funcional ou de saúde:

Ainda que não tenha sido pleiteada a aprovação de uma alegação, o reconhecimento de um ingrediente como fonte de substância bioativa deve ter sua segurança comprovada (Resolução 17/99) e ação metabólica ou fisiológica específica da substância bioativa no organismo humano demonstrada, de modo a comprovar o atendimento à definição (art. 3º VI da RDC 243/18).

Embora não seja necessária a comprovação de benefício com a totalidade da evidência (como nos casos nos quais se pretende veicular uma alegação), o papel fisiológico/metabólico indicado pelo peticionante deve estar embasado em estudos científicos (item 4.2, Resolução 17/99) tais como: ensaios fisiológicos *in vivo* incluindo estudos de ADME (absorção, distribuição, metabolismo e excreção), pesquisas que elucidem o mecanismo de ação provável através do qual a substância exerce seu efeito no organismo, documentos que demonstrem a plausibilidade biológica, estudos que demonstrem a existência de uma relação dose x resposta e/ ou estudos clínicos persuasivos que tenham sido realizados com o ingrediente.

ii) Petições com alegação de propriedade funcional ou de saúde:

Caso o requerente requeira aprovação para veicular alegação de propriedade funcional ou de saúde (redução de risco de doença), a comprovação da eficácia, em atendimento à Resolução Anvisa nº 18/1999, deverá estar embasada em estudos em humanos (principalmente estudos de intervenção) e a conclusão se dará em função da totalidade da evidência científica.

O benefício deve estar adequadamente refletido no texto da alegação de propriedade funcional ou de saúde e a redação da alegação deve ser clara sem transmitir mensagens que possam confundir o consumidor.

A alegação deverá ter a redação proposta pelo requerente (na língua portuguesa) bem como as condições específicas de uso (grupo alvo, quantidade de substância bioativa para obter o efeito desejado, restrições de uso e advertências).

Para alegações de propriedade funcional, deverá ser identificado e comprovado um efeito benéfico relativo à manutenção ou melhoria da função específica no corpo que é o alvo da alegação. Para alegações de propriedade de saúde (redução de risco de uma doença), tanto o fator de risco quanto a doença deverão ser identificadas e a redução (ou alteração benéfica) desse fator deverá ser demonstrada.

Ressalta-se que as alegações envolvendo substâncias bioativas não podem se referir a propriedades curativas e terapêuticas, que são finalidades de um medicamento. As alegações de saúde para substâncias bioativas estão relacionadas à redução do fator de risco para o surgimento de uma doença em humanos, no sentido da promoção da saúde.

As alegações devem estar apoiadas em benefício ou efeito específico e mensurável. Alegações amplas e inespecíficas como “benéfico à saúde” estão sujeitas à múltiplas interpretações e são potencialmente enganosas.

A avaliação da totalidade da evidência científica deverá ser apresentada pelo requerente, realizada através das etapas de:

- a) busca estruturada (levantamento dos estudos científicos disponíveis incluindo aqueles com resultados contra e a favor, publicados e não publicados, determinação dos critérios de inclusão e exclusão dos estudos a serem considerados, lista dos estudos incluídos e excluídos justificando a exclusão dos mesmos);
- b) cálculos e análise dos estudos incluídos que permitam verificar a relação de causalidade entre o consumo do bioativo e o efeito fisiológico/metabólico apontado (cálculo de força de associação, consistência, relação dose x efeito);
- c) conclusão ratificando a apresentação e a análise da totalidade da evidência para sustentar a alegação pleiteada.

Observações gerais:

Recomenda-se que a busca estruturada informe a estratégia detalhada de busca da totalidade da evidência, incluindo informação sobre as bases de dados consultadas, palavras-chaves e descritores booleanos utilizados e período da busca para que a pesquisa seja reprodutível.

Para seleção dos estudos clínicos, devem ser considerados:

- a) os desfechos avaliados, que devem estar relacionados à propriedade fisiológica ou metabólica associada ao bioativo
- b) as especificações e a dose do ingrediente/bioativo testado;

- c) a matriz utilizada;
- d) a população-alvo.

Os desfechos e biomarcadores utilizados para embasar a alegação e a busca da evidência nas bases de dados devem ser claramente descritos, bem como intervenção, matriz e público-alvo.

Os estudos de intervenção, controlados e randomizados, duplo-cego são considerados padrão ouro para evidenciar mais fortemente se existe ou não uma relação entre a substância e a função/redução de risco.

Estudos em animais ou *in vitro* não são suficientes para comprovação da alegação, podem apenas ser avaliados de forma complementar. Da mesma forma artigos de revisão, monografias, entre outros estudos de menor relevância, só serão considerados como complementos. Estudos observacionais retrospectivos e outros estudos descritivos geralmente não são adequados por serem limitados na comprovação da causalidade.

Recomenda-se que o requerente apresente o status regulatório da alegação de propriedade funcional ou de saúde para a substância bioativa em questão em outros países, encaminhando documentação comprobatória das referidas informações.

Informamos que está em elaboração um Guia para solicitação de alegações de propriedade funcional ou de saúde visando fornecer detalhadamente orientações ao requerente que deseja pleitear a aprovação de alegações.