

VOTO Nº 386/2022/SEI/DIRETOR-PRESIDENTE/ANVISA

ROP 018/2022, ITEM DE PAUTA 3.1.4.1

Processo Datavisa nº: 25351.816484/2018-90
Expediente nº: 7770139/21-0
Empresa: Herbarium Laboratorio Botânico Ltda.
CNPJ: 78.950.011/0001-20
Assunto da Petição: Recurso Administrativo.

Indeferimento de petição de assunto “Avaliação de Segurança e Eficácia de Propriedades Funcional ou de Saúde de Novos Alimentos e Novos Ingredientes, exceto probióticos e enzimas”, para o produto “EXTRATO AQUOSO E ÓLEO ESSENCIAL DE RAÍZES DE CURCUMA LONGA”. Exaradas quatro exigências. Não cumprimento de todas as exigências.

VOTO por CONHECER e NEGAR PROVIMENTO ao recurso.

Relator: Antonio Barra Torres.

1. RELATÓRIO

1. Trata-se de recurso administrativo interposto sob o expediente nº 7770139/21-0, pela empresa em epígrafe em desfavor da decisão proferida em pela Gerência-Geral de Recursos (GGREC) na 39ª Sessão de Julgamento Ordinária (SJO), realizada em 17 de novembro de 2021, na qual foi decidido, por unanimidade, CONHECER DO RECURSO E NEGAR-LHE PROVIMENTO, acompanhando a posição do relator descrita no Voto nº 544/2021 - CRES3/GGREC/GADIP/ANVISA.
2. Em 05/12/2018, a recorrente protocolou petição de assunto “Avaliação de Segurança e Eficácia de Propriedades Funcional ou de Saúde de Novos Alimentos e Novos Ingredientes, exceto probióticos e enzimas”, expediente nº 1149828/18-5, para o produto “EXTRATO AQUOSO E ÓLEO ESSENCIAL DE RAÍZES DE CURCUMA LONGA”.
3. Para este processo foram emitidas quatro exigências técnicas:
 - Notificação de exigência nº 3301649/19-6;
 - Notificação de exigência nº 1263642/20-8;
 - Notificação de exigência nº 39788820/20-2;
 - Notificação de exigência nº 1499769/21-0.
4. Em 23/8/2021, ocorreu a publicação do indeferimento da referida petição no Diário Oficial da União (DOU) nº 159, por meio da Resolução Específica-RE nº 3.188, de 19/08/2021.

5. Na mesma data, a Gerência de Avaliação de Riscos e Eficácia (Geare) enviou o Ofício eletrônico nº 3315149211, informando sobre os motivos de indeferimento, o qual foi visualizado pela empresa em 24/08/2021.
6. Em 22/09/2021, a empresa interpôs o recurso administrativo, sob expediente nº 3752471/21-2 e protocolou aditamento nº 3752548/21-5.
7. Em 30/09/2021, foi emitido pela área técnica o Despacho de não retratação nº 102/2021/SEI/GEARE/GGALI/DIRE2/ANVISA.
8. Em 17/11/2021, mediante 39ª Sessão de Julgamento Ordinária, foi conhecido o recurso administrativo, mas não o seu provimento.
9. Em 18/11/2021 a Coordenação Processante (CPROC) enviou à recorrente o Ofício Eletrônico nº 4573882213, informando da decisão proferida em 2ª instância, o qual foi lido pela empresa em 19/11/2021.
10. Em 17/12/2021 a recorrente protocolou o presente recurso administrativo de 2ª instância, sob expediente nº 7770139/21-0.

2. DA ADMISSIBILIDADE DO RECURSO

11. Nos termos do art. 6º da Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 266/2019, são pressupostos objetivos de admissibilidade dos recursos a previsão legal, a observância das formalidades legais e a tempestividade, e pressupostos subjetivos de admissibilidade a legitimidade e o interesse jurídico.
12. Quanto à tempestividade, dispõe o art. 8º que o recurso poderá ser interposto no prazo de 30 (trinta) dias, contados da intimação do interessado. Portanto, considerando que a Recorrente tomou conhecimento da decisão em 19/11/2021, por meio do Ofício nº 4573882213, e que protocolou o presente recurso administrativo em 17/12/2021, conclui-se que o recurso administrativo em tela é tempestivo.
13. Além disso, verificam-se as demais condições para prosseguimento do feito, visto que o recurso tem previsão legal, foi interposto perante o órgão competente, a Anvisa, por pessoa legitimada, não tendo havido o exaurimento da esfera administrativa e estando presente, por fim, o interesse jurídico.
14. Portanto, constata-se que foram preenchidos todos os pressupostos para o prosseguimento do pleito, conforme disposto no art. 6º da RDC nº 266/2019, o presente recurso administrativo deve ser CONHECIDO, procedendo-se à análise do mérito.

3. DO INDEFERIMENTO

15. Conforme conclusão do Parecer nº 3180576/21-0, a solicitação da recorrente foi indeferida conforme motivação transcrita a seguir:

“O processo trata da avaliação de segurança e eficácia de extrato aquoso e óleo essencial de Curcuma longa, marca Turmacin®, contendo cerca de 12 % de polissacarídeos, como fonte de polissacarídeos de Curcuma longa (turmerossacarídeos) para uso em suplementos alimentares. O ingrediente não possui especificações publicadas nas referências reconhecidas pelo artigo 8º da RDC nº 243/2018.

A documentação apresentada é insuficiente para caracterizar adequadamente o ingrediente e justificar a inclusão apenas dos turmerossacarídeos como parâmetro-chave. A requerente informa que o óleo essencial dos rizomas de C. longa é incorporado ao extrato aquoso, com o objetivo de “retornar ao extrato final o maior número possível de compostos originais da C. longa”. Esses “compostos originais” presentes no óleo essencial da C. longa não foram caracterizados nem constam nas especificações do óleo essencial ou do extrato. Especificações para substâncias de preocupação, curcuminoides e 1,8-cineol, não foram incluídas como parâmetros-chave para o extrato aquoso ou o óleo essencial de rizomas de C. longa. A ausência de curcuminoides no ingrediente não foi comprovada experimentalmente, ou seja, por meio de ensaios realizados com o

ingrediente Turmacin® ou com o óleo essencial recuperado no processo de extração. Assim, o item 2 da notificação de exigência nº 1499769/21-0 não foi cumprido integralmente, em atendimento aos itens 4.1 e 4.2 da Resolução Anvisa nº 17/1999.

Foram apresentados testes de mutação reversa com bactéria, aberração cromossômica com linfócitos humanos e teste micronúcleos in vitro com células de ovário de hamster chinês com o ingrediente objeto da presente petição. Apesar do teste de mutação reversa com bactéria não seguir o protocolo da OCDE, o conjunto das evidências não sugere preocupação em relação ao potencial genotóxico do ingrediente.

Considerando os efeitos significativos em hormônios da tireoide e com relação dose-resposta para níveis de TSH em machos, o valor de segurança para o ingrediente deve ser baseado na menor dose testada no estudo (LOEL – Low Observed Effect Level) de 250 mg/kg p.c./dia, que resulta em uma dose diária máxima de 175 mg para um adulto de 70 kg. Portanto, a documentação apresentada não respalda a segurança da dose diária pleiteada para o novo ingrediente de 700 mg.

Dessa forma, não foi cumprido o item 3 da notificação de exigência nº 1499769/21-0, em atendimento aos itens 4.1 e 4.2 da Resolução Anvisa nº 17/1999 e ao artigo 20 da RDC nº 243/2018.

Foi apresentado estudo clínico duplo cego, randomizado, controlado por placebo, que avaliou o efeito da suplementação de 0,5 ou 1 g de Turmacin® no desconforto articular de indivíduos saudáveis sob esforço. O estudo incluiu 90 voluntários e teve duração de 84 dias (Raj et al., 2020). Com base nesse estudo, o limite mínimo para obtenção do benefício foi estabelecido pela requerente em 500 mg/dia para população adulta (> 19 anos, exceto para gestantes e lactantes).

No entanto, esse limite ultrapassa o valor de segurança de 175 mg/dia, derivado do LOEL do estudo toxicológico de 90 dias.

Assim, a alegação pleiteada que relaciona o consumo do ingrediente Turmacin® com benefícios à saúde das articulações não pode ser aceita, pois o efeito favorável com significância estatística na redução no escore da dor e no risco de apresentar um tempo menor para início da dor, verificado no estudo de Raj et al. (2020), foi observado nas doses diárias de 500 mg e 1,0 g de Turmacin®. Além disso, a documentação apresentada não permite concluir de forma inequívoca que a fração de polissacarídeos do ingrediente Turmacin® é o único composto responsável pelos resultados observados no estudo de Raj et al. (2020).

Assim, não foi cumprido integralmente o item 4 da notificação de exigência nº 1499769/21-0, em atendimento aos itens 4.1, 4.2 e 4.3 da Resolução Anvisa nº 18/1999.

Dessa forma, considerando a documentação técnica apresentada, conclui-se que o processo especificado não atende aos dispositivos legais: Resoluções Anvisa nº 17 e nº 18/1999, RDC nº 243/2018 e RDC nº 204/2005.

Sugerimos, portanto, o indeferimento do pedido de avaliação de segurança e eficácia de uso de extrato aquoso e óleo essencial de rizomas de *Curcuma longa*, marca Turmacin®, como constituinte de suplementos alimentares, nos seguintes termos:

8.1. Condições de reprovação

Nome do ingrediente: extrato aquoso e óleo essencial de rizomas de *Curcuma longa*.

Fabricante: Natural Remedies, Plot No.513, Veerasandra Indl. Area, 19th K. M. Stone, Hosur road, Electronic City Post, Bangalore- 560100. Karnataka, India.

Alegação Funcional ou de saúde reprovada: “Os polissacarídeos de *Curcuma longa* contribuem para a saúde das articulações”.

População alvo: adultos (> 19 anos, exceto gestantes e lactantes).

Recomendação de dosagem: 500 a 700 mg ao dia.

Forma de uso recomendada: não aplicável.

Reprovado para as seguintes categorias de alimentos: suplementos alimentares.

Recomendações, advertências ou restrições: não se aplica.

Alerta de rotulagem obrigatório: não se aplica.

Condições de uso e armazenamento: não se aplica.

Atualização de regulamentação: não se aplica.”

16. A GGREC decidiu por Conhecer e Negar Provimento ao Recurso de 1ª instância,

mantendo-se o indeferimento proferido pela área técnica.

17. A recorrente expôs suas alegações em sua peça recursal.

4. ANÁLISE

18. Trata-se de recurso administrativo em face Aresto nº 1.471/2021, da GGREC, de 17/11/2021, no qual a Recorrente reitera os argumentos lançados no apelo à Segunda Instância Recursal - GGREC.
19. Ocorre que, o inconformismo da Recorrente não merece ser acolhido, em virtude de não ter trazido nenhum elemento apto a invalidar as conclusões externadas no Aresto e fundamentadas no Voto nº 544/2021/CRES3/GGREC/GADIP/ANVISA e no Despacho nº 102/2021/SEI/GEARE/GGALI/DIRE2/ANVISA.
20. Sem perder de vista o ônus dessa instância julgadora, de proferir nova decisão de forma motivada, em estrita observância ao que dispõe a Lei do Processo Administrativo Federal, o Código de Processo Civil e, principalmente, a Constituição Federal, DECLARO que MANTENHO a decisão recorrida pelos seus próprios fundamentos, os quais passam a integrar o presente voto.
21. Isso porque o §1º do Art. 50 da Lei nº 9.784/1999 autoriza a declaração de concordância com fundamentos de anteriores decisões, situação que se amolda ao caso em tela, motivo pelo qual passam as razões de NEGAR PROVIMENTO do Aresto nº 1.471/2021 da GGREC a integrar, absolutamente, este ato.

CAPÍTULO XII - DA MOTIVAÇÃO

Art. 50. Os atos administrativos deverão ser motivados, com indicação dos fatos e dos fundamentos jurídicos, quando:

I - neguem, limitem ou afetem direitos ou interesses;

II - imponham ou agravem deveres, encargos ou sanções;

III - decidam processos administrativos de concurso ou seleção pública;

IV - dispensem ou declarem a inexigibilidade de processo licitatório;

V - decidam recursos administrativos;

VI - decorram de reexame de ofício;

VII - deixem de aplicar jurisprudência firmada sobre a questão ou discrepem de pareceres, laudos, propostas e relatórios oficiais;

VIII - importem anulação, revogação, suspensão ou convalidação de ato administrativo.

§ 1º A motivação deve ser explícita, clara e congruente, podendo consistir em declaração de concordância com fundamentos de anteriores pareceres, informações, decisões ou propostas, que, neste caso, serão parte integrante do ato.

(...)

22. Pelo exposto, mantenho o Aresto recorrido pelos seus próprios fundamentos, apresentados no Voto nº 544/2021/CRES3/GGREC/GADIP/ANVISA e no Despacho nº 102/2021/SEI/GEARE/GGALI/DIRE2/ANVISA, adotando-os integralmente ao presente voto, os quais transcrevo a seguir:

Despacho nº 102/2021/SEI/GEARE/GGALI/DIRE2/ANVISA

A abordagem e o racional utilizados para determinação do valor de segurança do novo ingrediente é ponto crucial da avaliação e objeto de divergência entre a recorrente e a área técnica da Agência (GEARE/GGALI). Dessa forma, inicia-se a análise dos argumentos trazidos pela recorrente relacionados ao valor de segurança do novo ingrediente.

Sobre a alegação da recorrente de que, na terceira exigência (nº 3978882/20-2), a Agência

menciona que a partir do NOAEL estabelecido no estudo de 90 dias e de um fator de incerteza de 100 seria possível derivar um valor de 10 mg/kg p.c./dia, é necessário considerar o teor completo da exigência e o contexto da análise. O texto da exigência segue copiado abaixo:

“Considerando o NOAEL estabelecido no estudo de 90 dias e considerando um fator de segurança de 100, o valor de segurança para o ingrediente foi derivado como sendo 10 mg/kg PC dia. Para uma pessoa de 70 kg, este valor corresponde a um máximo de 700 mg por dia. Desta forma, não é possível

indicar a suplementação para doses superiores ao valor de segurança estabelecido. Ressalto que o embasamento da empresa de que a segurança estaria comprovada para níveis de até 1.000 mg com base no estudo clínico de eficácia não é aceito, visto que não foram incluídos nas análises parâmetros

completos de segurança. Além disso, os estudos clínicos possuem a prerrogativa de cálculo de tamanho da amostra com base nas estimativas de impacto da eficácia do tratamento sobre os desfechos. Como os efeitos adversos, geralmente, ocorrem com frequência menor, tais estudos têm limitada força para

detectá-los. Além disso, determinada intervenção pode resultar em um efeito adverso não previsto e que, conseqüentemente, não é avaliado. Por fim, não foi apresentado embasamento porque o fator de segurança de 100 não deveria ser considerado.”

Nessa exigência, foi destacado que a dose pleiteada inicialmente pela empresa de até 1.000 mg/dia seria superior ao valor derivado do estudo toxicológico de 90 dias, mesmo se fosse considerado o NOAEL (maior dose testada) e o fator de incerteza de 100. Foi destacado que não seria aceito o embasamento da empresa de que a segurança estaria comprovada para níveis de até 1.000 mg com base em um estudo clínico de eficácia.

Destaca-se que a análise do processo não havia sido concluída. Portanto, o valor de segurança e o racional para sua derivação ainda estavam em análise pela área técnica, bem como as demais questões objeto das exigências.

Após análise do cumprimento (nº 2811800/20-4) da terceira exigência (nº 3978882/20-2), a conclusão da área técnica sobre os achados do estudo toxicológico de 90 dias e a abordagem para determinação do valor de segurança com base no LOEL (menor dose testada no estudo) foram mencionadas e justificadas no item 3 da quarta exigência (nº 1499769/21-0), conforme copiado abaixo:

“No estudo toxicológico subcrônico de 90 dias em ratos, foram observados efeitos estatisticamente significativos em hormônios da tireoide, cuja alteração foi dose-dependente. Outros efeitos estatisticamente significativos foram observados: redução do tempo de protrombina e níveis aumentados de ALT. Apesar do efeito nos níveis de hormônios da tireoide não terem sido acompanhados de alteração microscópica ou macroscópica na tireoide/paratireoide e hipófise, trata-se de um estudo subcrônico de 90 dias e a alteração foi dose-dependente em um desfecho biologicamente relevante, hormônios da tireoide (TSH).

Portanto, considerando os efeitos significativos e com relação dose-resposta em hormônios da tireoide, o valor de segurança para o ingrediente deve ser baseado na menor dose testada no estudo (LOEL - Low Observed Effect Level) de 250 mg/kg p.c./dia, que resulta em um dose diária máxima de 175 mg para um adulto de 70 kg, fornecendo 17,5 a 26 mg de turmerossacarídeos.”

Os esclarecimentos sobre esse e os demais itens da exigência foram prestados à recorrente na Audiência do Parlatório nº 43272, de 4 de maio de 2021. Segue abaixo trecho da memória da Audiência sobre o item 3 da quarta exigência técnica:

“A representante da empresa solicitou esclarecimentos sobre a conclusão da Agência de que o valor de segurança do ingrediente deveria ser baseado no LOEL (menor dose testada) do estudo toxicológico subcrônico de 90 dias, e não na maior dose testada, conforme conclusão do parecer da Planitox de que os efeitos nos hormônios da tireoide não seriam adversos.

As representantes da Anvisa esclareceram que, após reavaliação dos achados do estudo toxicológico de 90 dias em ratos, a equipe técnica concluiu que os efeitos estatisticamente significativos em hormônios da tireoide, observados em todas as doses testadas, são toxicologicamente relevantes. Ainda, que é preciso considerar que se trata de um estudo subcrônico de 90 dias, o que gera incertezas sobre possíveis efeitos desses desfechos em estudos de maior duração. Ressaltaram que quando não são observados efeitos significativos e de relevância toxicológica em um estudo subcrônico

de 90 dias, é possível considerar o NOAEL do estudo para determinar um valor de segurança. No entanto, esta situação não se aplica ao caso em questão. Dessa forma, conforme explicitado no item 3 da exigência, o valor de segurança deve ser baseado na menor dose testada no estudo.

A representante da Anvisa informou que a empresa deve responder a exigência considerando os pontos levantados e o limite de segurança de 175 mg/dia.

Foi informado que caso a empresa tenha dados que afastem as preocupações levantadas e possibilitem a reavaliação do nível máximo, conforme apontado na exigência, deve apresentá-los juntamente com o racional técnico-científico para análise da área técnica.”

Resta comprovado, portanto, que a empresa teve acesso ao racional utilizado pela área técnica para embasar a conclusão e a exigência sobre a dose diária máxima derivada de 175 mg para o novo ingrediente e garantido o direito à ampla defesa e ao contraditório, tanto na resposta à exigência quanto no recurso.

O parecer da consultoria Planitox foi analisado e os principais pontos descritos no item 4.1.6 do Parecer nº 3180576/21-0. Porém, os argumentos e dados técnicocientíficos apresentados não são suficientes para comprovar que a alteração dose-dependente nos níveis de TSH nos ratos não é um desfecho biologicamente relevante para humanos. A consultoria Planitox entende que os resultados estatisticamente significativos poderiam ser relacionados à alta variabilidade esperada para hormônios da tireoide. Reconhece que essa variabilidade poderia ser evidenciada se dados do controle histórico do laboratório estivessem disponíveis.

Porém, o laboratório que conduziu o estudo possuía dados de controle histórico apenas para parâmetros hematológicos e bioquímicos e não para os parâmetros hormonais, como T3, T4 e TSH, não sendo possível comparar os dados do estudo com o controle histórico.

Segundo a consultoria Planitox, como os ratos são sensíveis aos efeitos na tireoide, não há preocupação com relação à toxicidade para a tireoide dos polissacarídeos de *Curcuma longa* frente à ausência de achados histopatológicos nesse órgão.

No entanto, alterações em níveis de hormônios da tireoide são desfechos biologicamente relevantes e não devem ser desconsiderados, ainda que não seja possível caracterizar inequivocamente a adversidade do efeito. Assim, apesar do NOAEL ter sido determinado na maior dose testada no estudo toxicológico de 90 dias, os resultados significativos e dose-dependentes nos níveis de TSH observados em ratos justificam a adoção de uma abordagem mais conservadora para derivação do valor de segurança, ou seja, baseada no LOEL, conforme conclusão da área técnica expressa na quarta exigência técnica e no Parecer nº 3180576/21-0. Vale salientar que o novo ingrediente é destinado à suplementação alimentar, portanto, a um consumo crônico. Como destacado na Audiência do Parlatório, é preciso considerar que se trata de um estudo subcrônico de 90 dias, o que gera incertezas sobre possíveis efeitos nesses desfechos em estudos de maior duração.

Por fim, o indeferimento não foi fundamentado nas diretrizes do Guia da EFSA (2018) como afirma a recorrente. O item 3 da quarta exigência técnica e o indeferimento encontram respaldo nos itens 4.1 e 4.2 da Resolução Anvisa nº 17/1999 e na Resolução RDC nº 204/2005.

Segundo a Resolução Anvisa nº 17/1999, a comprovação de segurança será conduzida com base em informações de finalidade e condições de uso do alimento ou ingrediente e em avaliação de risco fundamentada, conforme o caso, em uma ou mais evidências científicas, incluindo:

- Composição química com caracterização molecular, quando for o caso, e ou formulação do produto;
- Ensaio bioquímicos;
- Ensaio nutricionais e ou fisiológicos e ou toxicológicos em animais de experimentação;
- Estudos epidemiológicos;
- Ensaio clínicos;
- Evidências abrangentes da literatura científica, organismos internacionais de saúde e legislação internacionalmente reconhecida sobre as características do alimento ou ingrediente;

• *Comprovação de uso tradicional observado na população, sem associação de danos à saúde humana.*

O Guia da EFSA (2018) é uma referência de um organismo internacional reconhecido que traz informações aplicáveis e relevantes ao caso em questão, pois trata da identificação de disruptores endócrinos e aborda desfechos relacionados a hormônios da tireoide. Esse Guia menciona a atualização da Diretriz da OECD 408 que, em 2008, incluiu desfechos endócrinos sensíveis com o objetivo de aperfeiçoar a detecção de atividade endócrina potencial de substâncias químicas. A Diretriz da OECD 408 trata dos estudos toxicológicos de 90 dias e, portanto, é aplicável ao objeto deste recurso.

O artigo de River (2019), encaminhado pela recorrente no cumprimento da exigência, também foi citado no Parecer nº 3180576/21-0, pois trata de desfechos relacionados a substâncias com potencial para disruptor endócrino. Segundo esse artigo, existe um consenso de que as alterações em hormônios da tireoide são pontos de partida apropriados para avaliação de risco para proteger contra potenciais efeitos sobre o neurodesenvolvimento. O autor pontua que uma diferença estatisticamente significativa muitas vezes é observada devido à alta variabilidade dos níveis hormonais. Recomenda, assim, discutir a padronização e validação de testes in vitro para avaliação de alterações nesses desfechos, pois esses testes teriam o potencial de fornecer informações mais relevantes e específicas sobre o potencial de desreguladores endócrinos em humanos.

Segundo a diretriz da EFSA (2018), a avaliação da relevância de um efeito possivelmente relacionado a um disruptor endócrino em humanos não se refere à adversidade como tal, mas sim em conhecer se um efeito provocado por uma substância em um animal também poderia ser provocado em um humano. Uma quantidade substancial de informação é requerida para concluir que dado modo de ação endócrino não é relevante para humanos.

Portanto, as referências da EFSA (2018) e de River (2019) foram citadas por corroborarem o entendimento da área técnica de que uma alteração significativa e dose-dependente em hormônios da tireoide (TSH) é um desfecho biologicamente relevante, que não deve ser desconsiderado na avaliação de risco para determinação do valor de segurança de um novo ingrediente.

Assim, a GEARE/GGALI reitera a conclusão de que o valor de segurança para o novo ingrediente deve ser baseado na menor dose testada no estudo toxicológicos de 90 dias (LOEL) e não no NOAEL, como proposto pela recorrente. Apesar do efeito nos níveis de hormônios da tireoide não terem sido acompanhados de alteração microscópica ou macroscópica na tireoide/paratireoide, os resultados demonstraram uma alteração significativa com relação dose-resposta para os níveis de TSH em machos.

Dessa forma, não foi cumprido o item 3 da notificação de exigência nº 1499769/21-0, em atendimento aos itens 4.1 e 4.2 da Resolução Anvisa nº 17/1999 e ao artigo 20 da RDC nº 243/2018.

Os argumentos apresentados para a insuficiência da caracterização e da especificação apresentadas para o novo ingrediente foram analisados e descritos no item 3 do Parecer nº 3180576/21-0, especialmente no que se refere à ausência de parâmetros para outros compostos analisados no extrato, dados sobre a composição do óleo essencial incorporado ao ingrediente, níveis e quantificação de curcuminoides e 1,8-cineol. Segue copiado abaixo, trechos do Parecer que abordam os pontos levantados pela recorrente:

“A requerente afirma que o ingrediente Turmacin® é livre ou contém quantidades negligenciáveis de curcuminoides, visto serem compostos praticamente insolúveis em água e com baixa biodisponibilidade (MODASIYA & PATEL, 2012). A ausência de curcuminoides no ingrediente é justificada pelo fato de se utilizar água como solvente de extração.

Entretanto, como o óleo essencial obtido do material de partida é incorporado ao ingrediente, a presença de curcuminoides, mesmo em níveis baixos, não pode ser descartada. Nas especificações do Food Chemical Codex (FCC) para oleoresina de cúrcuma, por exemplo, há limites para curcumina (1% - 45%).”

“Considerando que a quantidade de óleo essencial do ingrediente Turmacin® é de 1%, a requerente conclui que possivelmente uma análise do extrato resultaria em quantidades insignificantes de 1,8-Cineole (< 0,0001). Entende, assim, não se tratar de uma substância de preocupação para o óleo essencial dos rizomas de C. longa.

A requerente cita também o estudo de Caldas et al. (2016) que avaliou a toxicidade pré-clínica utilizando doses repetidas do 1,8-cineol e a toxicidade reprodutiva em roedores,

tendo em vista, que o seu uso pode proporcionar um potencial significativo de exposição humana ao composto. Afirma que a administração de doses repetidas (50 dias) do 1,8-cineol (100, 500 ou 1000 mg/kg/dia), em quantidade muito superior àquela que pode ser prevista para o Turmacin®, não resultou em sinais de toxicidade ou mortes dos animais em ratos de ambos os sexos. Porém, os níveis de 1,8-cineol não foram quantificados no ingrediente da requerente. Ademais, Caldas et al. (2016) informam que apesar dos resultados do estudo indicarem alterações ocasionais nos animais, há evidência de que o 1,8-cineol apresenta toxicidade materna e fetal, o que demanda uma investigação mais detalhada para caracterizar melhor os efeitos tóxicos desse composto.

A requerente menciona o ensaio publicado por Liju et al. (2013) descrito no parecer da EFSA (2020). Esse estudo avaliou a toxicidade de um óleo essencial de rizomas de *C. longa*, em ratos Wistar, durante 90 dias, conforme OECD 408. Nenhum dos animais morreu durante o tratamento e os resultados não mostram provas de efeitos adversos relacionados com o tratamento. O NOAEL foi determinado na dose de 500 mg/kg/dia que corresponde a um NOAEL de 310 mg/kg/dia para o principal componente desse óleo, ar-Turmerone. A partir do NOAEL desse estudo, a requerente deriva uma dose máxima de óleo essencial de 350 mg/dia para um adulto de 70 kg, aplicando o fator de incerteza de 100. Considerando que o extrato aquoso de *C. longa*, Turmacin®, possui 1% de óleo essencial e a dose máxima pleiteada pela empresa seria de 700 mg, conclui que a dose diária ingerida de óleo (7 mg) ficaria abaixo do valor de segurança.

No entanto, não é possível extrapolar os resultados do estudo de Liju et al. (2013) para o óleo essencial contido no novo ingrediente Turmacin®, pois não se trata do mesmo óleo/ingrediente. Reitera-se que não foi apresentada a caracterização das substâncias presentes no óleo essencial do ingrediente Turmacin®, o que impede uma comparação sobre sua composição com os dados dos 5 lotes testados pela EFSA (2020) e declarados por Liju et al. (2013).

A requerente informa que tanto a extração do óleo essencial quanto sua reincorporação no extrato são etapas inerentes ao processo de obtenção do ingrediente. Portanto, o óleo essencial faz parte do novo ingrediente e tanto a especificação quanto a segurança contemplam o extrato em sua totalidade.

Conforme consta no Guia nº 37/2020, é imprescindível que as especificações dos ingredientes relacionadas à segurança e/ou eficácia (parâmetros-chave) constem na monografia, caso identificados em estudos toxicológicos e/ou estudos relacionados à eficácia. As técnicas de ensaio devem ser específicas para o ingrediente e baseadas em aspectos exclusivos destes.

De acordo com a composição apresentada (Quadro 1), as concentrações de polifenóis (10 – 15%) e saponinas (5 – 10%) do novo ingrediente Turmacin® são similares a dos turmerossacarídeos (10 – 15%). Não foi apresentado um racional técnico-científico para ausência dessas substâncias na especificação. Apesar da requerente afirmar que apenas os turmerossacarídeos são os compostos relacionados aos desfechos para saúde, a evidência apresentada não permite concluir de forma inequívoca que a fração de polissacarídeos do novo ingrediente Turmacin® é o único grupo de compostos no ingrediente associado aos desfechos avaliados no estudo de Raj et al. (2020) e possivelmente responsáveis pelo efeito alegado, conforme discutido no item 6 deste parecer.

Especificações para substâncias de preocupação, curcuminoides e 1,8-cineol, não foram incluídas como parâmetros-chave para o extrato aquoso ou o óleo essencial de rizomas de *C. longa*. Com base nos dados obtidos do parecer da EFSA (2020), a requerente afirma que não foi demonstrada a presença de curcuminoides no óleo essencial de cúrcuma. Argumenta que ainda que houvesse resíduos, a quantidade de curcumina não seria superior ao aprovado pela Anvisa para o extrato de rizomas de *C. longa*, conforme especificações da Farmacopeia Americana (USP 2021) e JECFA (2009) (130 mg/dia). Porém, essa afirmação não foi comprovada experimentalmente, ou seja, por meio de ensaios realizados com o ingrediente Turmacin® ou com o óleo essencial recuperado no processo de extração. Curcuminoides e 1,8-cineol no ingrediente não foram analisados no ingrediente.

A requerente informa que o óleo essencial dos rizomas de *C. longa* é incorporado ao extrato aquoso, com o objetivo de “retornar ao extrato final o maior número possível de compostos originais da *C. longa*”. Esses “compostos originais” presentes no óleo essencial da *C. longa* não foram caracterizados nem constam nas especificações do óleo essencial ou do extrato.

Diante do exposto, conclui-se que a documentação apresentada é insuficiente para justificar a indicação apenas dos turmerossacarídeos como parâmetro chave do ingrediente e para caracterizá-lo adequadamente, conforme exige o item 4.1 da Resolução Anvisa nº 17/1999.”

Não foram apresentados novos dados ou argumentos que modifiquem as conclusões expressas no Parecer nº 3180576/21-0. A afirmação da empresa de que o novo ingrediente é livre ou contém quantidades negligenciáveis de curcuminoides ou de 1,8-cineol somente poderia ser comprovada com dados analíticos. Não foram apresentados laudos de análise com resultados para curcuminoides ou 1,8-cineol no extrato, conforme exigido na quarta exigência técnica (nº 1499769/21-0).

*Tampouco foram apresentados dados a fim de esclarecer que compostos originais do óleo essencial de *C. longa* são incorporados ao extrato aquoso e com que finalidade.*

*Não procede o argumento sobre a ausência de preocupação dos curcuminoides tendo por base a aprovação do novo ingrediente “extrato dos rizomas de *Curcuma longa*”, pela Anvisa, tendo os curcuminoides classificados como substância bioativa, ou seja, substâncias de interesse à saúde sem qualquer advertência sobre possíveis riscos atrelados ao seu consumo. Destaca-se que foi estabelecido um limite máximo para curcumina, baseado na Ingestão Diária Aceitável (IDA) de 0 a 3*

mg/kg estabelecida pelo JECFA (2003)[2]. O JECFA estabeleceu a especificação e a IDA de 3 mg/kg de peso corporal para curcumina baseado em um NOEL de 250–320 mg/kg de peso corporal a partir de um estudo multigeracional em ratos e aplicação de um fator de segurança de 100.

Resta claro, portanto, que mesmo para uma substância classificada como bioativa ou de interesse à saúde, limites máximos são requeridos e estabelecidos, uma vez que um consumo superior aos níveis de segurança pode resultar em efeitos adversos à saúde.

Dessa forma, a GEARE/GGALI reitera as conclusões expressas no Parecer nº 3180576/21-0 e o entendimento de que o item 2 da notificação de exigência nº 1499769/21-0 não foi cumprido integralmente, em atendimento aos itens 4.1 e 4.2 da Resolução Anvisa nº 17/1999.

Sobre a alegação de propriedade funcional pleiteada para o novo ingrediente com base nos resultados observados no estudo de Raj et al. (2020), reitera-se que o limite mínimo para obtenção do benefício foi estabelecido pela requerente em 500 mg/dia para população adulta (> 19 anos, exceto para gestantes e lactantes).

Esse limite ultrapassa o valor de segurança de 175 mg/dia, derivado do LOEL do estudo toxicológico de 90 dias, com base na abordagem adotada pela GEARE/GGALI.

Ademais, a documentação apresentada não permite concluir de forma inequívoca que a fração de polissacarídeos do ingrediente Turmacin® é o único composto responsável pelos resultados observados no estudo de Raj et al. (2020), como defende a recorrente. O item 6 do Parecer nº 3180576/21-0 traz a análise dos estudos apresentados e a conclusão da área técnica sobre essa questão:

“Chandrasekaran et al. (2013) indicam a necessidade de estudos adicionais para entender o mecanismo molecular de ação da NR-INF-02 e da fração polissacarídica em relação à inibição da secreção de IL-12 e PGE2 induzido por LPS. Nos estudos de Bethapudi et al. (2017) e de Murugan et al. (2017), o efeito da fração rica em polissacarídeos do ingrediente foi avaliado em modelo animal com dor osteoartrítica induzida, o que pode levar a resultados distintos daqueles observados em indivíduos saudáveis. Raj et al. (2020) notam que se as medidas objetivas de seu estudo fossem avaliadas em participantes com doenças nas articulações dos joelhos, uma maior diferença entre os grupos poderia ser observada. A Diretriz da EFSA (2012) destaca que as células e os tecidos normais são geneticamente e funcionalmente diferentes das células e tecidos osteoartríticos. Dessa forma, podem responder de forma diferente às intervenções com substâncias exógenas.”

Assim, reitera-se que o item 4 da notificação de exigência nº 1499769/21-0 não foi cumprido integralmente, em atendimento aos itens 4.1, 4.2 e 4.3 da Resolução Anvisa nº 18/1999.

Voto nº 544/2021/CRES3/GGREC/GADIP/ANVISA

Observa-se que a área técnica abordou os argumentos trazidos pela recorrente relacionados ao valor de segurança do novo ingrediente, ponto de divergência entre

ambos.

Sobre a alegação da recorrente acerca da terceira exigência de nº 3978882/20-2, há de se considerar todo o seu teor. Se verificou que não foi apresentado embasamento de que a segurança estaria comprovada para níveis de até 1.000 mg com base no estudo clínico, visto que não foram incluídos nas análises parâmetros completos de segurança, além do que os estudos clínicos possuem a prerrogativa de cálculo de tamanho da amostra com base nas estimativas de impacto da eficácia do tratamento sobre os desfechos, cabendo aqui mencionar que geralmente como os efeitos adversos ocorrem com frequência menor, tais estudos teriam limitada força para detectá-los, sem falar que determinada intervenção pode resultar em um efeito adverso não previsto e que, conseqüentemente, não é avaliado.

Nessa exigência acima mencionada, foi destacado que a dose pleiteada inicialmente pela recorrente de até 1.000 mg/dia seria superior ao valor derivado do estudo toxicológico de 90 dias, mesmo se fosse considerado o NOAEL (maior dose testada) e o fator de incerteza de 100.

Vale registrar que a análise do processo não havia sido concluída, o que equivale dizer que o valor de segurança e o racional para sua derivação ainda estavam em análise pela área técnica, bem como as demais questões objeto das exigências.

Também é válido salientar que após análise do cumprimento (nº 2811800/20-4) da terceira exigência (nº 3978882/20-2), a conclusão da área técnica sobre os achados do estudo toxicológico de 90 dias e a abordagem para determinação do valor de segurança com base no LOEL (menor dose testada no estudo) foram mencionadas e justificadas no item 3 da quarta exigência (nº 1499769/21-0), conforme consta nos autos e que foi copiado abaixo:

“No estudo toxicológico subcrônico de 90 dias em ratos, foram observados efeitos estatisticamente significativos em hormônios da tireoide, cuja alteração foi dose-dependente. Outros efeitos estatisticamente significativos foram observados: redução do tempo de protrombina e níveis aumentados de ALT. Apesar do efeito nos níveis de hormônios da tireoide não terem sido acompanhados de alteração microscópica ou macroscópica na tireoide/paratireoide e hipófise, trata-se de um estudo subcrônico de 90 dias e a alteração foi dose-dependente em um desfecho biologicamente relevante, hormônios da tireoide (TSH).

Portanto, considerando os efeitos significativos e com relação dose-resposta em hormônios da tireoide, o valor de segurança para o ingrediente deve ser baseado na menor dose testada no estudo (LOEL - Low Observed Effect Level) de 250 mg/kg p.c./dia, que resulta em uma dose diária máxima de 175 mg para um adulto de 70 kg, fornecendo 17,5 a 26 mg de turmerossacarídeos.”

É salutar salientar que sobre esse e os demais itens da exigência foram prestados esclarecimentos à recorrente na Audiência do Parlatório nº 43272, de 04/05/2021 também constante nos autos que ora trecho abaixo é copiado:

“A representante da empresa solicitou esclarecimentos sobre a conclusão da Agência de que o valor de segurança do ingrediente deveria ser baseado no LOEL (menor dose testada) do estudo toxicológico subcrônico de 90 dias, e não na maior dose testada, conforme conclusão do parecer da Planitox de que os efeitos nos hormônios da tireoide não seriam adversos.

As representantes da Anvisa esclareceram que, após reavaliação dos achados do estudo toxicológico de 90 dias em ratos, a equipe técnica concluiu que os efeitos estatisticamente significativos em hormônios da tireoide, observados em todas as doses testadas, são toxicologicamente relevantes. Ainda, que é preciso considerar que se trata de um estudo subcrônico de 90 dias, o que gera incertezas sobre possíveis efeitos desses desfechos em estudos de maior duração. Ressaltaram que quando não são observados efeitos significativos e de relevância toxicológica em um estudo subcrônico de 90 dias, é possível considerar o NOAEL do estudo para determinar um valor de segurança. No entanto, esta situação não se aplica ao caso em questão. Dessa forma, conforme explicitado no item 3 da exigência, o valor de segurança deve ser baseado na menor dose testada no estudo.

A representante da Anvisa informou que a empresa deve responder a exigência considerando os pontos levantados e o limite de segurança de 175 mg/dia.

Foi informado que caso a empresa tenha dados que afastem as preocupações levantadas e possibilitem a reavaliação do nível máximo, conforme apontado na exigência, deve

apresentá-los juntamente com o racional técnico-científico para análise da área técnica.”

Sendo assim, se comprova que a empresa recorrente teve acesso ao racional utilizado pela área técnica para embasar a conclusão e a exigência sobre a dose diária máxima derivada de 175 mg para o novo ingrediente e garantido o direito à ampla defesa e ao contraditório, tanto na resposta à exigência quanto no recurso.

Cabe registrar que o parecer da consultoria Planitox foi analisado, porém, os argumentos e dados técnico científicos apresentados não foram suficientes para comprovar que a alteração dose-dependente nos níveis de TSH nos ratos não seria um desfecho biologicamente relevante para humanos. Fato é que a consultoria Planitox entende que os resultados estatisticamente significativos poderiam ser relacionados à alta variabilidade esperada para hormônios da tireoide e que reconhece que essa variabilidade poderia ser evidenciada se dados do controle histórico do laboratório estivessem disponíveis.

Todavia, é forçoso admitir que o laboratório que conduziu o estudo possuía dados de controle histórico apenas para parâmetros hematológicos e bioquímicos e não para os parâmetros hormonais, como T3, T4 e TSH, não sendo possível comparar os dados do estudo com o controle histórico.

A consultoria Planitox entendeu que como os ratos são sensíveis aos efeitos na tireoide, não haveria preocupação com relação à toxicidade para a tireoide dos polissacarídeos de *Curcuma longa* frente à ausência de achados histopatológicos nesse órgão.

Contudo, já no entender da área técnica, alterações em níveis de hormônios da tireoide são desfechos biologicamente relevantes e não devem ser desconsiderados, ainda que não seja possível caracterizar inequivocamente a adversidade do efeito. Assim, apesar do NOAEL ter sido determinado na maior dose testada no estudo toxicológico de 90 dias, os resultados significativos e dose-dependentes nos níveis de TSH observados em ratos justificam a adoção de uma abordagem mais conservadora para derivação do valor de segurança, ou seja, baseada no LOEL, conforme conclusão técnica expressa na quarta exigência e no Parecer nº 3180576/21-0.

Vale salientar que o novo ingrediente é destinado à suplementação alimentar, portanto, a um consumo crônico. Como destacado na Audiência do Parlatório, é preciso considerar que se trata de um estudo subcrônico de 90 dias, o que gera incertezas sobre possíveis efeitos nesses desfechos em estudos de maior duração.

Por fim, importante esclarecer que o indeferimento não foi fundamentado nas diretrizes do Guia da EFSA (2018) como afirmou a recorrente. O item 3 da quarta exigência técnica e o indeferimento encontram respaldo nos itens 4.1 e 4.2 da Resolução Anvisa nº 17/1999 e na Resolução RDC nº 204/2005. A RDC nº 17/1999 diz que a comprovação de segurança será conduzida com base em informações de finalidade e condições de uso do alimento ou ingrediente e em avaliação de risco fundamentada, conforme o caso, em uma ou mais evidências científicas, incluindo:

- Composição química com caracterização molecular, quando for o caso, e ou formulação do produto;
- Ensaio bioquímicos;
- Ensaio nutricionais e ou fisiológicos e ou toxicológicos em animais de experimentação;
- Estudos epidemiológicos;
- Ensaio clínicos;
- Evidências abrangentes da literatura científica, organismos internacionais de saúde e legislação internacionalmente reconhecida sobre as características do alimento ou ingrediente; e
- Comprovação de uso tradicional observado na população, sem associação de danos à saúde humana.

Assim, o Guia da EFSA (2018) é uma referência de um organismo internacional reconhecido que aborda desfechos relacionados a hormônios tireoidianos, aplicáveis e relevantes ao caso em questão.

Ademais esse Guia menciona a atualização da Diretriz da OECD 408 - tratou de estudos toxicológicos de 90 dias - e em 2008, incluiu desfechos endócrinos sensíveis com o objetivo de aperfeiçoar a detecção de atividade endócrina potencial de substâncias químicas, portanto, aplicável ao presente caso.

O artigo de River (2019), encaminhado pela recorrente, no cumprimento da exigência, também foi citado no Parecer nº 3180576/21-0, restando elucidar que tanto as referências

da EFSA (2018) e de River (2019) foram citadas por corroborarem o entendimento da área técnica de que uma alteração significativa e dose-dependente em hormônios da tireoide (TSH) é um defeito biologicamente relevante, que não deve ser desconsiderado na avaliação de risco para determinação do valor de segurança de um novo ingrediente.

Assim, a área técnica reitera a conclusão de que o valor de segurança para o novo ingrediente deve ser baseado na menor dose testada no estudo toxicológicos de 90 dias (LOEL) e não no NOAEL, como proposto pela recorrente.

Ressalta-se que apesar do efeito nos níveis de hormônios da tireoide não terem sido acompanhados de alteração microscópica ou macroscópica na tireoide/paratireoide, os resultados demonstraram uma alteração significativa com relação dose-resposta para os níveis de TSH em machos.

Dessa forma, resta comprovado que o item 3 da Notificação de Exigência de nº 1499769/21-0, não foi cumprido por não atendimento aos itens 4.1 e 4.2 da RDC nº 17/1999 e ao art. 20 da RDC nº 243/2018.

Destarte, os argumentos apresentados para a insuficiência da caracterização e da especificação apresentadas para o novo ingrediente foram analisados e descritos no item 3 do Parecer nº 3180576/21-0, conforme consta nos autos, especialmente no que se refere à ausência de parâmetros para outros compostos analisados no extrato, dados sobre a composição do óleo essencial incorporado ao ingrediente, níveis e quantificação de curcuminoides e 1,8-cineol.

A recorrente cita também o estudo de Caldas et al. (2016) que avaliou a toxicidade pré-clínica utilizando doses repetidas do 1,8-cineol e a toxicidade reprodutiva em roedores, afirmando que a administração de doses repetidas (50 dias) do 1,8-cineol (100, 500 ou 1000 mg/kg/dia), em quantidade muito superior àquela que pode ser prevista para o Turmacin®, não resultou em sinais de toxicidade ou mortes dos animais em ratos de ambos os sexos. Contudo, os níveis de 1,8-cineol não foram quantificados no ingrediente da recorrente.

Ademais, Caldas et al. (2016) informam que apesar dos resultados do estudo indicarem alterações ocasionais nos animais, há evidência de que o 1,8-cineol apresenta toxicidade materna e fetal, o que demanda uma investigação mais detalhada para caracterizar melhor os efeitos tóxicos desse composto, segundo o entendimento da área técnica.

A empresa recorrente ainda menciona o ensaio publicado por Liju et al. (2013) descrito no parecer da EFSA (2020) que avaliou a toxicidade de um óleo essencial de rizomas de *C. longa*, em ratos Wistar, durante 90 dias, conforme OECD 408 e nenhum dos animais havia morrido durante o tratamento e que os resultados não mostraram provas de efeitos adversos relacionados com o tratamento. A partir do NOAEL desse estudo, a recorrente deriva uma dose máxima de óleo essencial de 350 mg/dia para um adulto de 70 kg, aplicando o fator de incerteza de 100. Agora, considerando que o extrato aquoso de *C. longa*, Turmacin®, possui 1% de óleo essencial e a dose máxima pleiteada pela empresa recorrente seria de 700 mg, conclui-se que a dose diária ingerida de óleo (7 mg) ficaria abaixo do valor de segurança.

É de bom alvitre mencionar não ser possível extrapolar os resultados do estudo de Liju et al. (2013) para o óleo essencial contido no novo ingrediente Turmacin®, considerando não se tratar do mesmo óleo/ingrediente.

Reitera-se que não foi apresentada a caracterização das substâncias presentes no óleo essencial do ingrediente Turmacin®, o que impede uma comparação sobre sua composição com os dados dos 5 lotes testados pela EFSA (2020) e declarados por Liju et al. (2013).

A recorrente informa que tanto a extração do óleo essencial quanto sua reincorporação no extrato são etapas inerentes ao processo de obtenção do ingrediente. Portanto, o óleo essencial faz parte do novo ingrediente e tanto a especificação quanto a segurança contemplam o extrato em sua totalidade.

Agora, conforme consta no Guia nº 37/2020, é imprescindível que as especificações dos ingredientes relacionadas à segurança e/ou eficácia (parâmetros-chave) constem na monografia, caso identificados em estudos toxicológicos e/ou estudos relacionados à eficácia. As técnicas de ensaio devem ser específicas para o ingrediente e baseadas em seus aspectos exclusivos.

De acordo com a composição apresentada pela recorrente em seu Quadro 1 e analisada pela área técnica, as concentrações de polifenóis (10 – 15%) e saponinas (5 – 10%) do novo ingrediente Turmacin® são similares a dos turmerossacarídeos (10 – 15%), mas

que não foi apresentado um racional técnico-científico para ausência dessas substâncias na especificação, embora tenha sido afirmado que apenas os turmerossacarídeos são os compostos relacionados aos desfechos para saúde. Contudo, a evidência apresentada não permite concluir de forma inequívoca que a fração de polissacarídeos do novo ingrediente Turmacin® é o único grupo de compostos no ingrediente associado aos desfechos avaliados no estudo de Raj et al. (2020) e possivelmente responsáveis pelo efeito alegado, conforme discutido no item 6 do parecer.

Já as especificações para substâncias de preocupação, curcuminoides e 1,8-cineol, não foram incluídas como parâmetros-chave para o extrato aquoso ou o óleo essencial de rizomas de *C. longa*.

Com base nos dados obtidos do parecer da EFSA (2020), a recorrente afirma que não foi demonstrada a presença de curcuminoides no óleo essencial de cúrcuma e que ainda que houvesse resíduos, a quantidade de curcumina não seria superior ao aprovado pela Anvisa para o extrato de rizomas de *C. longa*, conforme especificações da Farmacopeia Americana (USP 2021) e JECFA (2009) (130 mg/dia).

O fato é que essa afirmação não foi comprovada experimentalmente, ou seja, por meio de ensaios realizados com o ingrediente Turmacin® ou com o óleo essencial recuperado no processo de extração. Curcuminoides e 1,8-cineol no ingrediente não foram analisados no ingrediente.

Outro ponto é que a recorrente informa que o óleo essencial dos rizomas de *C. longa* é incorporado ao extrato aquoso, com o objetivo de “retornar ao extrato final o maior número possível de compostos originais da *C. longa*”. Ocorre que esses “compostos originais” presentes no óleo essencial da *C. longa* não foram caracterizados nem constam nas especificações do óleo essencial ou do extrato.

Por todo o exposto, conclui-se que a documentação apresentada é insuficiente para justificar a indicação apenas dos turmerossacarídeos como parâmetro chave do ingrediente e para caracterizá-lo adequadamente, conforme exige o item 4.1 da Resolução Anvisa nº 17/1999 e que não foram apresentados novos dados ou argumentos que modifiquem as conclusões expressas no Parecer nº 3180576/21-0, considerando que a afirmação da empresa de que o novo ingrediente é livre ou contém quantidades negligenciáveis de curcuminoides ou de 1,8-cineol somente poderia ser comprovada com dados analíticos.

E ainda. Não foram apresentados laudos de análise com resultados para curcuminoides ou 1,8-cineol no extrato, conforme exigido na quarta exigência técnica (nº 1499769/21-0), tampouco foram apresentados dados a fim de esclarecer que compostos originais do óleo essencial de *C. longa* são incorporados ao extrato aquoso e com que finalidade.

Ademais, não procede o argumento sobre a ausência de preocupação dos curcuminoides tendo por base a aprovação do novo ingrediente “extrato dos rizomas de *Curcuma longa*”, pela Anvisa, tendo os curcuminoides classificados como substância bioativa, ou seja, substâncias de interesse à saúde sem qualquer advertência sobre possíveis riscos atrelados ao seu consumo.

Vale destacar que foi estabelecido um limite máximo para curcumina, baseado na Ingestão Diária Aceitável (IDA) de 0 a 3 mg/kg estabelecida pelo JECFA (2003)[2], o qual estabeleceu a especificação e a IDA de 3 mg/kg de peso corporal para curcumina baseado em um NOEL de 250–320 mg/kg de peso corporal a partir de um estudo multigeração em ratos e aplicação de um fator de segurança de 100.

Assim, resta claro que mesmo para uma substância classificada como bioativa ou de interesse à saúde, limite máximos são requeridos e estabelecidos, uma vez

que um consumo superior aos níveis de segurança pode resultar em efeitos adversos à saúde.

Sobre a alegação de propriedade funcional pleiteada para o novo ingrediente com base nos resultados observados no estudo de Raj et al. (2020), reitera-se que o limite mínimo para obtenção do benefício foi estabelecido pela requerente em 500 mg/dia para população adulta (> 19 anos, exceto para gestantes e lactantes) e esse limite ultrapassa o valor de segurança de 175 mg/dia, derivado do LOEL do estudo toxicológico de 90 dias, com base na abordagem adotada pela área técnica.

Além disso, a documentação apresentada não permite concluir de forma inequívoca que a fração de polissacarídeos do ingrediente Turmacin® é o único composto

responsável pelos resultados observados no estudo de Raj et al. (2020), como defende a

recorrente.

O item 6 do Parecer nº 3180576/21-0 traz a análise dos estudos apresentados e a conclusão da área técnica sobre essa questão:

“Chandrasekaran et al. (2013) indicam a necessidade de estudos adicionais para entender o mecanismo molecular de ação da NR-INF-02 e da fração polissacarídica em relação à inibição da secreção de IL-12 e PGE2 induzido por LPS. Nos estudos de Bethapudi et al. (2017) e de Murugan et al. (2017), o efeito da fração rica em polissacarídeos do ingrediente foi avaliado em modelo animal com dor osteoartrítica induzida, o que pode levar a resultados distintos daqueles observados em indivíduos saudáveis. Raj et al. (2020) notam que se as medidas objetivas de seu estudo fossem avaliadas em participantes com doenças nas articulações dos joelhos, uma maior diferença entre os grupos poderia ser observada. A Diretriz da EFSA (2012) destaca que as células e os tecidos normais são geneticamente e funcionalmente diferente das células e tecidos osteoartríticos. Dessa forma, podem responder de forma diferente às intervenções com substâncias exógenas.”

Assim, reitera-se também que o item 2 da notificação de exigência nº1499769/21-0 não foi cumprido integralmente, bem como o item 4 da notificação de exigência nº 1499769/21-0, em atendimento aos itens 4.1, 4.2 e 4.3 da RDC nº 18/1999 e RDC nº 17/1999.

Finalizando, esta GGREC tem o mesmo entendimento da área técnica reiterando as conclusões expressas no Parecer nº 3180576/21-0.

5. CONCLUSÃO DO RELATOR

23. Diante do exposto, VOTO por CONHECER e NEGAR PROVIMENTO ao recurso administrativo de segunda instância em apreciação, mantendo a decisão ora recorrida, conforme proferido pela GGREC.



Documento assinado eletronicamente por **Antonio Barra Torres, Diretor-Presidente**, em 28/09/2022, às 17:05, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020

http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **2073198** e o código CRC **F4695F26**.