

VOTO Nº 194/2022/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.855002/2020-31
Recorrente: NEW MAX INDUSTRIAL LTDA
CNPJ: 67.534.560/0001-05
Expediente do recurso: 2687430/22-6

Analisa recurso interposto pela empresa NEW MAX INDUSTRIAL LTDA em face da decisão proferida em 2ª instância da Gerência-Geral de Recursos (GGREC) de negar provimento ao recurso contra decisão de indeferimento da petição de Avaliação de Segurança e Eficácia de Propriedades Funcional ou de Saúde de Novos Alimentos e Novos Ingredientes, exceto probióticos e enzimas.

Área responsável: CRES1/GGREC
Relator: Meiruze Sousa Freitas

1. Relatório

Refiro-me ao recurso administrativo, sob expediente nº 2687430/22-6, em face do Aresto nº 1.497, de 6 de abril de 2022, publicado no DOU nº 67, de 07/04/2022, seção 1, pág. 108, publicado no Diário Oficial da União (DOU) de 27/01/2020 no qual foi decidido, por unanimidade, CONHECER DO RECURSO E NEGAR-LHE PROVIMENTO, acompanhando a posição do relator descrita no Voto nº 92/2022-CRES3/GGREC/GADIP/ANVISA.

Na data de 24/08/2020, a empresa NEW MAX INDUSTRIAL LTDA protocolou petição de assunto 4109 - Avaliação de Segurança e Eficácia de Propriedades Funcional ou de Saúde de Novos Alimentos e Novos Ingredientes, exceto probióticos e enzimas, por meio do processo nº 25351.855002/2020-31, para o produto TOCOTRIENÓIS DO URUCUM. Dois aditamentos foram protocolados sob os expedientes nº 4389893/20-3; e nº 2931534/21-8.

Em 04/10/2021, foi publicado no Diário Oficial da União (DOU) nº 188 - por meio da Resolução – RE nº 3.731, de 29/09/2021 - o indeferimento da petição e enviado à recorrente o Ofício eletrônico nº 3911228214 com a informação dos fatos que motivaram o indeferimento. Tal ofício foi acessado pela empresa na mesma data.

Em 01/11/2021, a empresa interpôs, tempestivamente, o recurso administrativo, sob o expediente nº 4324553/21-1, contra decisão de 1ª instância.

Em 19/01/2022, foi emitido pela área técnica o Despacho de não retratação nº 3/2022/SEI/GEARE/GGALI/DIRE2/ANVISA e em 06/04/2022, mediante 10ª Sessão de Julgamento Ordinária, foi conhecido o recurso administrativo, com a negativa do seu provimento.

Em 07/04/2022 a Coordenação Processante (CPROC) enviou à recorrente o Ofício Eletrônico nº 1593163223, informando da decisão proferida em 2ª instância, o qual foi

lido pela empresa em 08/04/2022.

Em 06/05/2022 a recorrente protocolou o presente recurso administrativo de 2ª instância, sob expediente nº 2687430/22-6.

Este é o relatório.

2. **Análise**

A recorrente ponderou neste último recurso, em suma, que:

1. a solicitação de inclusão do Óleo de Urucum como Lipídeos na Lista de Constituintes Autorizados para Uso em Suplementos Alimentares ocorreu em razão do Tocotrienóis do Urucum ser extraído do Urucum, conforme Especificação e Fluxograma do processo produtivo do ingrediente Tocotrienóis do Urucum anexado neste recurso, mantendo ainda a solicitação de Avaliação de Segurança e Eficácia do ingrediente Tocotrienóis do Urucum sem a alegação de propriedade funcional antioxidante;
2. o ingrediente Tocotrienóis do Urucum apresenta a mesma composição do Annatto Seed Oil publicada no Compêndio de Suplementos Alimentares da USP (USP Dietary Supplement Compendium - DSC), conforme disposto no Art. 8º da RDC nº 243 de 26 de julho de 2018;
3. a empresa New Max Industrial é responsável por toda cadeia produtiva, desde a plantação das sementes de Urucum até a extração e fabricação do ingrediente Tocotrienóis do Urucum, sendo realizado todo esse processo produtivo no Brasil;
4. com relação à especificação adotada, as análises de determinação de água, índice de peróxidos e teste de acidez para óleos e gorduras são executadas conforme metodologias descritas na monografia de Annatto Seed Oil da farmacopeia Americana. Os resultados mostraram que o ingrediente Tocotrienóis do Urucum apresenta teor de água e índice de peróxidos abaixo dos limites máximos preconizados pela monografia da farmacopeia americana para tocotrienóis de urucum. Enquanto para acidez, os resultados ficaram abaixo dos valores máximos de acidez especificados para óleos prensados a frio e não refinados, conforme estabelecido pela IN 87/2021. Em relação ao teste microbiológico, a empresa estava seguindo a especificação mais restritiva para uso tópico, conforme Farmacopeia Brasileira 6ª edição, uma vez que o ingrediente Tocotrienóis do Urucum também podem ser utilizados em Produtos Cosméticos. Adicionalmente, baseou-se nos critérios estabelecidos para os suplementos líquidos na Instrução Normativa n. 60 de 23 de dezembro de 2019 para suplementos alimentares. Os resultados apresentados no recurso, demonstram que o ingrediente Tocotrienóis do Urucum atende todos os requisitos estipulados na IN 60/2019;
5. foi realizada uma avaliação de risco do potencial genotóxico com base em dados in silico, in vitro e in vivo conforme P50/21- PARECER TÉCNICO DE GENOTOXICIDADE E TOXICIDADE DO TOCOTRIENOL.

O documento P50/21- PARECER TÉCNICO DE GENOTOXICIDADE E TOXICIDADE DO TOCOTRIENOL, a EFSA apresenta no parecer emitido sobre a segurança do tocotrienol - Opinion on mixed tocopherols, tocotrienol tocopherol and tocotrienols as sources for vitamin E added as a nutritional substance in food supplements, Opinion on mixed tocopherols, tocotrienol tocopherol and tocotrienols as sources for vitamin E added as a nutritional substance in food supplements (EFSA, 2008), estudos subcrônicos com

administrações repetidas pela via oral durante 30 dias e 13 semanas em roedores. Nos estudos de 30 dias em camundongos e ratos, o óleo de palma contendo 80 % de tocotrienóis administrado em doses elevadas de até 25 g/kg não causou efeitos adversos (EFSA, 2008). No estudo realizado em ratos durante 13 semanas (aproximadamente 90 dias), o óleo de palma contendo 70 % de tocotrienóis administrado pela dieta causou alterações hematológicas e alterações histológicas e bioquímicas hepáticas quando os animais foram expostos às doses mais altas avaliadas (aproximadamente 1800 e 2000 mg/kg/dia). No entanto, doses mais baixas não induziram efeitos adversos o que gerou a determinação de valores de NOAEL de 120 mg/kg em machos e 130 mg/kg/dia em fêmeas (EFSA, 2008). Este mesmo estudo foi referenciado pelo CIR no relatório Safety Assessment of Tocopherols and Tocotrienols as Used in Cosmetics (CIR, 2013). Os dois estudos citados pela EFSA são também considerados pela FDA no relatório de classificação do Tocotrienol como seguro - Generally Recognized As Safe (GRAS) Determination for the Use of Palm Tocotrienol Rich Fractions (TRF) as Ingredients in Food (FDA, 2009). A agência também cita um estudo realizado em ratos por 14 dias mostrou que a administração pela dieta de uma fração rica de tocotrienóis de óleo de farelo de arroz foi segura para dietas de até 0,5 %. A EUROPEAN CHEMICAL AGENCY – ECHA não possui dados de toxicidade subcrônica especificamente para o tocotrienol. Porém, ela apresenta um estudo em ratos, tratados com █rol pela via oral com 125 a 2000 mg/kg/dia, durante 13 semanas, cujos resultados demonstram efeitos hematológicos e aumento do tamanho do fígado nas doses mais altas e estabeleceram a NOAEL de 500 mg/kg/dia (ECHA, 2021a). Em um estudo realizado em coelhos New Zealand, tocotrienóis puros obtidos de urucum (contendo 90 % de delta-tocotrienol e 10 % de gama-tocotrienol) foram administrados pela dieta nas doses de 4 e 15 mg/kg/dia durante 8 semanas (RAHMAN et al., 2016). Os autores não relataram efeitos adversos em nenhum dos grupos tratados e ressaltaram a ação protetora de tocotrienóis contra aterosclerose. Este estudo demonstra que tocotrienóis também apresentam segurança para coelhos. Em resumo, os especialistas da EFSA, FDA, ECHA e CIR se posicionam favoravelmente quanto à segurança dos tocotrienóis em níveis abaixo da NOAEL de 120 mg/kg/dia para machos e 130 mg/kg/dia para fêmeas, mas reconhecem que altas doses podem induzir toxicidade hematológica e hepática.

Em relação à avaliação do potencial genotóxico de tocotrienóis in vitro, diversos estudos na literatura mostram que tocotrienóis não apresentam atividade mutagênica em bactérias. Pareceres emitidos pelas agências FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA) e EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY – EFSA (FDA, 2009; EFSA, 2008) relacionados à avaliação da segurança de tocotrienóis, citam 5 estudos de mutação reversa em bactérias (Teste de Ames), realizados com óleos ricos em tocotrienóis em diferentes linhagens de *Salmonella typhimurium* e *Escherichia coli* tanto em ausência quanto em presença de ativação metabólica exógena (S9-mix). Em todos os estudos e em todas as combinações testadas, foram obtidos resultados negativos para a indução de mutação gênica e os óleos ricos em tocotrienol foram considerados não mutagênicos. No parecer do painel de especialistas do COSMETIC INGREDIENT REVIEW – CIR não estão descritos dados específicos de tocotrienóis, mas com base em dados obtidos com outras substâncias da mesma família, como tocoferol, concluem que a família da vitamina E não apresenta potencial genotóxico in vitro (CIR, 2013). Alinhado ao CIR, a agência EUROPEAN CHEMICAL AGENCY – ECHA apresenta dados de tocoferóis os quais apresentam resultado negativo para genotoxicidade in vitro (ECHA, 2021a; ECHA, 2021b). Em relação à avaliação do potencial genotóxico de tocotrienóis in vivo, a FDA cita um estudo de mutação cromossômica in vivo, no qual camundongos pela via oral foram tratados oralmente com de óleo de palma vermelha (4,5 g/kg/dia) rico em tocotrienóis durante 8 a 10 semanas. Neste estudo, o óleo apresentou resultados negativos para a indução de aberrações cromossômicas em células da

medula óssea. Já a ECHA apresenta um estudo de micronúcleos realizado em camundongos tratados com acetato de tocoferil pela dieta por 50 semanas. Neste estudo, o acetato de tocoferil foi negativo para mutagenicidade in vivo, avaliada em células de medula óssea (ECHA, 2021b).

Para complementação dos dados de genotoxicidade de tocotrienóis in vivo, foi realizado um estudo em camundongos de detecção de fragmentação de DNA por citometria de fluxo, conforme descrito no Relatório Técnico Análise de Genotoxicidade em animais suplementados com Tocotrienol produzido pela empresa New Max® (ANEXO 08). Neste estudo, camundongos tratados durante 17 dias com Tocotrienol 70 % (New Max®) 300 mg/kg/dia foram avaliados quanto à genotoxicidade pela análise de fragmentação nuclear em células de medula óssea. A detecção realizada por citometria de fluxo mostrou que os animais tratados não mostraram alterações na progressão do ciclo celular ou fragmentação nuclear, indicando que o produto Tocotrienol 70 % (New Max®) não induziu genotoxicidade in vivo. Além disso, o tratamento com Tocotrienol não alterou o peso corporal, ingestão de ração ou parâmetros comportamentais, confirmando a ausência de toxicidade do produto nas condições experimentais utilizadas. Em resumo, com base no peso de evidência dos dados e discussões apresentados pela EFSA, FDA, CIR e ECHA, bem como dos estudos in silico e in vivo inéditos realizados pela NewMax, pode-se concluir que os tocotrienóis não apresentam potencial genotóxico.

6. o documento P50/21- PARECER TÉCNICO DE GENOTOXICIDADE E TOXICIDADE DO TOCOTRIENOL, a EFSA apresenta no parecer emitido sobre a segurança do tocotrienol - Opinion on mixed tocopherols, tocotrienol tocopherol and tocotrienols as sources for vitamin E added as a nutritional substance in food supplements, Opinion on mixed tocopherols, tocotrienol tocopherol and tocotrienols as sources for vitamin E added as a nutritional substance in food supplements (EFSA, 2008), estudos subcrônicos com administrações repetidas pela via oral durante 30 dias e 13 semanas em roedores. Nos estudos de 30 dias em camundongos e ratos, o óleo de palma contendo 80 % de tocotrienóis administrado em doses elevadas de até 25 g/kg não causou efeitos adversos (EFSA, 2008). No estudo realizado em ratos durante 13 semanas (aproximadamente 90 dias), o óleo de palma contendo 70 % de tocotrienóis administrado pela dieta causou alterações hematológicas e alterações histológicas e bioquímicas hepáticas quando os animais foram expostos às doses mais altas avaliadas (aproximadamente 1800 e 2000 mg/kg/dia). No entanto, doses mais baixas não induziram efeitos adversos o que gerou a determinação de valores de NOAEL de 120 mg/kg em machos e 130 mg/kg/dia em fêmeas (EFSA, 2008). Este mesmo estudo foi referenciado pelo CIR no relatório Safety Assessment of Tocopherols and Tocotrienols as Used in Cosmetics (CIR, 2013). Os dois estudos citados pela EFSA são também considerados pela FDA no relatório de classificação do Tocotrienol como seguro - Generally Recognized As Safe (GRAS) Determination for the Use of Palm Tocotrienol Rich Fractions (TRF) as Ingredients in Food (FDA, 2009). A agência também cita um estudo realizado em ratos por 14 dias mostrou que a administração pela dieta de uma fração rica de tocotrienóis de óleo de farelo de arroz foi segura para dietas de até 0,5 %. A EUROPEAN CHEMICAL AGENCY – ECHA não possui dados de toxicidade subcrônica especificamente para o tocotrienol. Porém, ela apresenta um estudo em ratos, tratados com ■rol pela via oral com 125 a 2000 mg/kg/dia, durante 13 semanas, cujos resultados demonstram efeitos hematológicos e aumento do tamanho do fígado nas doses mais altas e estabeleceram a NOAEL de 500 mg/kg/dia (ECHA, 2021a). Em um estudo realizado em coelhos New Zealand, tocotrienóis puros obtidos de urucum

(contendo 90 % de delta-tocotrienol e 10 % de gama-tocotrienol) foram administrados pela dieta nas doses de 4 e 15 mg/kg/dia durante 8 semanas (RAHMAN et al., 2016). Os autores não relataram efeitos adversos em nenhum dos grupos tratados e ressaltaram a ação protetora de tocotrienóis contra aterosclerose. Este estudo demonstra que tocotrienóis também apresentam segurança para coelhos. Em resumo, os especialistas da EFSA, FDA, ECHA e CIR se posicionam favoravelmente quanto à segurança dos tocotrienóis em níveis abaixo da NOAEL de 120 mg/kg/dia para machos e 130 mg/kg/dia para fêmeas, mas reconhecem que altas doses podem induzir toxicidade hematológica e hepática.

7. Os estudos realizados pelo grupo de TASAKI e colaboradores (TASAKI et al., 2008; 2009) avaliaram os possíveis efeitos tóxicos de uma preparação rica em tocotrienóis em ratos tratados durante 52 (1 ano) e 104 semanas (2 anos). Os dados mostraram que em 1 ano, os animais tratados com a maior dose (2 % - equivalente a aproximadamente a 1500 – 2300 mg/kg/dia) mostraram diminuição de peso corporal, aumento do peso de alguns órgãos e lesões nodulares hepáticas. Os autores determinaram os valores de NOAEL de 303 mg/kg/dia para machos e 472 mg/kg/dia para fêmeas (TASAKI et al., 2008). Assim, o mesmo grupo realizou o segundo estudo com um período de tratamento de 2 anos e identificou que as lesões nodulares não eram neoplásicas (TASAKI et al., 2009). No entanto, foi observada uma baixa incidência, mas significativa de adenomas hepáticos em fêmeas expostas à maior dose (1-2 %, equivalente a aproximadamente 350 mg/kg/dia). Neste estudo, a menor dose utilizada (0,4 %) levou à perda de peso e outros efeitos como espongiose e angiectasia, então não foi possível determinar um valor de NOAEL. Se for considerado somente o efeito carcinogênico, o valor relativo ao NOAEL seria de 140 mg/kg/dia. Sobre os estudos de TASAKI e colaboradores, é importante destacar alguns aspectos. Primeiro, a amostra utilizada foi uma preparação de tocotrienóis (aproximadamente 70 %) que também continha tocoferóis (aproximadamente 23 %), sendo especificamente 21,4 % de alfa-tocotrienol, 3,5 % de beta-tocotrienol, 36,5 % de gama-tocotrienol, 8,6 % de delta-tocotrienol, 20,5 % de alfa-tocoferol, 0,7 % de beta-tocoferol, 1% de gama-tocoferol e 0,5 % de delta-tocoferol (TASAKI et al., 2008; 2009). Além disso, a dose que induziu efeito carcinogênico (350 mg/kg/dia) corresponderia a aproximadamente 56 mg/kg/dia em humanos, utilizando cálculos de extrapolação entre espécies que consideram área de superfície corporal e peso corporal (NAIR & JACOB, 2016). Esta dose é 10 vezes superior à dose de 5 mg/kg/dia que não induz efeitos adversos em humanos conforme estudos clínicos citados pela EFSA (EFSA, 2008). Além disso, 56 mg/kg é 82 vezes superior à exposição estimada de humanos ao tocotrienol (máximo 0,68 mg/kg/dia) conforme a FDA (FDA, 2009). Assim, pode-se inferir que a dose que mostrou efeito carcinogênico de tocotrienóis em ratos é extremamente elevada e não reflete uma possível exposição humana. Outros estudos crônicos foram realizados com tocotrienóis e citados pela FDA. Um deles foi realizado em ratos tratados pela via oral com tocotrienóis na dose de 5 mg/kg/dia por 60 semanas (15 meses) e os resultados mostraram ausência de efeitos adversos (FDA, 2009; KHANNA et al., 2005). O segundo estudo foi realizado em ratos suplementados com tocotrienóis na dose de 3,6 mg/kg/dia durante 3 anos pela via oral, incluindo nove gerações de machos e fêmeas (FDA, 2009; PATEL et al., 2006). Este estudo mais longo do que o estudo de Tasaki et al (2009) avaliou a distribuição tecidual de tocotrienóis e os autores não relatam efeitos adversos tanto nos animais adultos quanto na prole (FDA, 2009; PATEL et al., 2006). Assim, pode-se inferir que em baixas doses, a exposição prolongada a tocotrienóis não apresenta risco carcinogênico. Por outro lado, diversos trabalhos na literatura mostram em modelos in vitro e in vivo que tocotrienóis apresentam potente ação antitumoral,

conforme revisado por Pierpaoli e colaboradores e Yang e colaboradores e outros trabalhos (RAHMAT et al., 1993; EFSA, 2008; PIERPAOLI et al., 2013; CIR, 2013; YANG et al., 2020) e vários estudos clínicos estão em andamento avaliando a ação antitumoral de tocotrienóis (NIH, 2021). Além disso, os pareceres das agências EFSA e FDA e do painel CIR sobre a avaliação de segurança de tocotrienóis não relatam que tocotrienóis apresentam risco carcinogênico para humanos (EFSA, 2008; FDA, 2009, CIR, 2013).

No presente trabalho, o potencial carcinogênico de tocotrienóis também foi analisado *in silico* conforme apresentado no documento P50/21- PARECER TÉCNICO DE GENOTOXICIDADE E TOXICIDADE DO TOCOTRIENOL (ANEXO 06). Neste estudo inédito, as avaliações computacionais de tocotrienol, delta-tocotrienol e gama-tocotrienol foram realizadas por read-across e outros métodos cuja abordagem está baseada no estudo da relação (quantitativa) estrutura atividade, (Q)SAR, seguindo procedimentos estabelecidos como as melhores práticas para aplicação de métodos *in silico* no contexto da avaliação de risco toxicológico bem como análise e interpretação dos resultados (OECD, 2007; BARBER et al., 2015; ICH, 2017). Para a predição de carcinogenicidade foram utilizados três softwares e cinco modelos baseados em regras ou em estatística. Com base no conjunto dos resultados no diferentes modelos e graus de confiança das análises, os tocotrienóis foram considerados inativos para carcinogenicidade. Isto significa que as estruturas químicas dos tocotrienóis analisados (tocotrienol, delta-tocotrienol e gama-tocotrienol) não geram alertas estruturais para possível ação carcinogênica e/ou não são similares a outros compostos reconhecidamente carcinogênicos. As agências FDA e EFSA não indicam qualquer efeito tóxico específico ou adicional de tocotrienóis, como neurotoxicidade, imunogenicidade e alergenicidade, nos seus pareceres emitidos sobre a segurança de tocotrienóis (EFSA, 2008; FDA, 2009). Em resumo, ao analisar o conjunto de dados, pode-se inferir que a exposição crônica a tocotrienóis mostrou efeitos tóxicos em ratos expostos a doses maiores do que 120 mg/kg/dia. Em relação ao potencial carcinogênico, os resultados mostraram que a estrutura química de tocotrienóis não apresenta características de uma possível ação carcinogênica. Além disso, estudos mostram que em baixas doses os tocotrienóis não apresentam efeitos tóxicos mesmo em exposições prolongadas e ainda protegem contra a carcinogênese espontânea ou induzida, enquanto doses elevadas podem causar adenomas hepáticos. Em adição, considerando a ausência de potencial genotóxico, o peso de evidência dos dados de carcinogenicidade avaliados e os posicionamentos dos especialistas da EFSA, FDA e CIR, a ingestão de tocotrienóis pela via oral não apresenta risco de carcinogênese para humanos quando utilizados de acordo com as ingestões diárias máximas estabelecidas.

8. No documento elaborado pela Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), sob autoria do Dr. Prof. João Ernesto de Carvalho, ANEXO 09, na literatura estão disponíveis uma ampla gama de estudos clínicos realizados com tocotrienóis. No documento emitido pela EFSA - Opinion on mixed tocopherols, tocotrienol tocopherol and tocotrienols as sources for vitamin E added as a nutritional substance in food supplements (EFSA, 2008), são citados diversos estudos clínicos realizados com tocotrienóis na forma pura ou derivados de frações ricas em tocotrienóis de fontes com óleo de palma e de farelo de arroz com o objetivo de avaliar eficácia. Nestes estudos, não foram observados efeitos adversos mesmo nos grupos tratados com as doses mais altas (2000 mg/dia por 35 dias) e nos maiores tempos avaliados (240 mg/dia por 18 meses). O FDA lista frações enriquecidas em tocotrienóis como geralmente reconhecidas como seguras (GRAS) (FDA, 2009). O Relatório Generally Recognized As Safe (GRAS) Determination for the Use of Palm Tocotrienol Rich Fractions (TRF) as

Ingredients in Food (FDA, 2009) cita 15 estudos clínicos com exposições entre 56 e 360 mg/dia de frações de óleo de palma enriquecidas em tocotrienóis. Com base nestes estudos, a FDA indica que o consumo diário de 330 a 360 mg de frações de óleo de palma enriquecidas em tocotrienóis não está associado a efeitos adversos em pacientes saudáveis, bem como em pacientes com hipercolesterolemia e diabetes mellitus não dependente de insulina. Adicionalmente, 6 estudos realizados com frações de óleo de farelo de arroz enriquecidas em tocotrienóis nas doses de 0,04 a 3 mg/kg/dia também não reportaram efeitos adversos (FDA, 2009).

Conforme apresentado no documento P50/21- PARECER TÉCNICO DE GENOTOXICIDADE E TOXICIDADE DO TOCOTRIENOL (ANEXO 06), além dos estudos mencionados nos pareceres das agências citados acima, uma ampla gama de estudos clínicos realizados com tocotrienóis estão disponíveis na literatura. O trabalho avaliou 31 estudos clínicos os quais englobaram tratamentos entre 14 dias e 3 anos e doses entre 39 mg a 1600 mg pela via oral, em pacientes de diferentes faixas etárias, incluindo crianças. Nestes estudos, a maioria relatou ausência de efeitos adversos induzidos por tocotrienóis e somente alguns raros e passageiros efeitos gastrointestinais foram observados em 3 estudos. Em todos os estudos, o tratamento com tocotrienóis foi considerado como bem tolerado. É importante ressaltar que a relação de estudos inclui estudos de Fases 1 e 2. Também estão disponíveis meta-análises de estudos clínicos realizados com tocotrienóis. No trabalho realizado por Zuo e colaboradores (2020), uma variedade de pacientes e/ou condições foram incluídos como diabetes, doença hepática não alcoólica, síndrome metabólica, obesidade, hipercolesterolemia e distúrbios renais, bem como indivíduos saudáveis e idosos. Os autores salientaram que a maior dose utilizada de tocotrienóis nos estudos foi de 1800 mg/dia e que em geral todas as doses foram consideradas seguras (ZUO et al., 2020). Os dados dos estudos clínicos citados acima corroboram com as conclusões dos pareceres emitidos pelas agências EFSA e FDA citadas anteriormente (EFSA, 2008; FDA, 2009) onde foi evidenciado que a suplementação com tocotrienóis não induz efeitos adversos em humanos.

Além dos estudos avaliados e citados acima, existem atualmente 757 estudos clínicos cadastrados no site Clinical Trials.Gov do NIH (NIH, 2021), sendo que destes 59 estudos clínicos já apresentam resultados. Na maioria dos estudos, o tocotrienol é utilizado em associação e os estudos abrangem diferentes doenças alvo como hipercolesterolemia, diabetes, asma alérgica, Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, infertilidade, câncer de mama/colorretal/ovário, fibrose cística etc. O amplo número de estudos clínicos cadastrados no Clinical Trials.Gov reafirma o perfil seguro do tocotrienol para ser avaliado em humanos e possíveis efeitos benéficos no tratamento de diferentes tipos de doenças (NIH, 2021; PUBCHEM, 2021).

Em resumo, com base nos dados dos estudos clínicos avaliados e dos pareceres das agências FDA e EFSA, pode-se concluir que existem evidências suficientes que os tocotrienóis são seguros para consumo humano.

Além disso, a empresa entende que as evidências científicas acima citadas são suficientes para a comprovação do uso do ingrediente Tocotrienóis do Urucum em suplementos alimentares, por este motivo a recorrente pretende manter a solicitação de Avaliação de Segurança e Eficácia do ingrediente Tocotrienóis do Urucum sem a alegação de propriedade funcional antioxidante.

9. Conforme documento disposto no ANEXO 10 deste recurso, a Food and Drug Administration (FDA), recentemente, reconheceu o status de Generally Recognized as Safe (GRAS) e determinou a adição de, até 40 mg de tocotrienóis por quilograma de alimento (FDA, 2009). O ingrediente Tocotrienóis do Urucum é

comumente utilizado em suplementos alimentares em outros países, como Europa e Estados Unidos.

10. Para a determinação do valor de segurança do ingrediente Tocotrienóis do Urucum foram considerados aspectos relacionados ao perfil farmacocinético e de segurança de tocotrienóis, conforme discutido a seguir. Os tocotrienóis são absorvidos da mesma forma que outros compostos de vitamina E, junto com a gordura, no intestino delgado, após serem clivados pela enzima esterase, localizada no revestimento do estômago. A captação de tocotrienóis pelos tecidos ocorre com a ajuda de lipases lipoprotéicas, digerindo os constituintes da lipoproteína, ou por endocitose mediada por receptor de lipoproteína. Tocotrienóis entram em uma variedade de tecidos, sendo encontrados em níveis mais elevados nas glândulas adiposas e na adrenal. As vitaminas lipossolúveis podem ser armazenadas nesses tecidos por longos períodos em virtude de sua taxa de reposição excessivamente lenta. Os tocotrienóis são oxidados, sendo convertidos em suas hidroquinonas, pelo sistema P450, antes de serem eliminados. Na forma de hidroquinona se ligam ao ácido glucurônico e se misturam com a bile para excreção através das fezes (AHSAN et al, 2014). Tocotrienóis apresentam meia-vida de 2,3 h, sendo muito inferior à meia-vida de tocoferóis (SCHAUSS et al., 2012). Em relação a doses seguras de tocotrienóis para humanos, a EFSA cita que doses de até 5 mg/kg/dia que corresponde a 300 mg/dia para um indivíduo de 60 kg não induziu efeitos adversos em estudos clínicos (EFSA, 2008). Esta dose é inferior ao limite estabelecido para vitamina E o qual é 1000 mg/dia. Assim, considerando o perfil farmacocinético de tocotrienóis, incluindo a sua meia-vida curta, bem como os dados de segurança de estudos clínicos, a empresa New Max estabelece a dose de 300 mg/dia como valor de segurança para o ingrediente Tocotrienóis do Urucum, sendo a população alvo Crianças e Adultos acima de 19 anos. Considerando a inexistência de uma dose mínima estabelecida para tocotrienóis até o momento, a empresa New Max não estabelece nenhum valor como limite mínimo de ingestão do ingrediente Tocotrienóis do Urucum.
11. A empresa New Max Industrial Ltda esclarece que a petição protocolada em 19/08/2020 sob expediente nº 2842153/20-1 refere-se à solicitação de inclusão do ingrediente Tocotrienóis do Urucum na lista de suplementos alimentares da IN 28/2018. Em aditamento, a empresa solicitou a inclusão do Óleo de Urucum como Lipídeos na Lista de Constituintes Autorizados para Uso em Suplementos Alimentares, em razão do Tocotrienóis do Urucum ser extraído do Óleo de Urucum, conforme Especificação e Fluxograma de produção do ingrediente Tocotrienóis do Urucum disposto no ANEXO 02. Assim, a finalidade do ingrediente Tocotrienóis do Urucum é o uso como suplemento alimentar. Em adição, a empresa New Max solicita a essa agência que dê continuidade à inclusão do ingrediente Tocotrienóis do Urucum sem a propriedade funcional de antioxidante. A recomendação de uso do ingrediente Tocotrienóis do Urucum deve ser para acima de 19 anos com o máximo de ingestão diária de 300 mg/dia, que corresponde a 5 mg/kg/dia, dose que não induziu efeitos adversos em humanos conforme citado pela EFSA (2008) e nos estudos de segurança de uso disposto no ANEXO 09.
12. Conforme Relatório de Estimativa de Consumo Diário e Exposição Alimentar pela População Brasileira ANEXO 11, foram avaliados dados disponíveis na literatura sobre a concentração de tocotrienóis totais e dos isômeros do tocotrienol presentes no urucum (gama-tocotrienol e delta-tocotrienol) em diferentes alimentos.

A partir dos resultados obtidos sobre os alimentos mais consumidos pela população brasileira, conforme o IBGE, pode-se evidenciar que os tocotrienóis totais ou isômeros são encontrados em baixas concentrações, atingindo no máximo 14,2 mg de tocotrienóis totais por Kg de alimento (Tabela 1 do ANEXO 11). Com base no somatório dos dados de consumo destes alimentos, o consumo máximo de tocotrienóis totais foi estimado em 1,06 mg/dia (Tabela 2 do ANEXO 11). Uma outra análise abordou o teor de tocotrienóis em óleos e cereais, alimentos que possuem maiores teores de tocotrienóis, mas que não são os mais consumidos pela população. Dentre os óleos, o azeite de dendê foi o que apresentou maior concentração de tocotrienóis totais (1 g/kg de alimento) (Tabela 4 do ANEXO 11). Entretanto, considerando os dados de consumo destes óleos e cereais pela população brasileira, a farinha de trigo é que apresenta maior consumo e, com isso, reflete maior fonte de exposição aos tocotrienóis. Com base no somatório dos dados de consumo destes óleos e cereais, o consumo máximo de tocotrienóis totais foi estimado em 2,853 mg/dia (Tabela 4 do ANEXO 11). Além disso, os resultados mostraram que os isômeros de tocotrienol presentes no Urucum, especialmente o β -Tocotrienol (delta-tocotrienol), que representa 90 % dos tocotrienóis neste ingrediente, é encontrado em concentrações muito baixas nos alimentos normalmente consumidos pela população brasileira. Não há dados sobre a concentração dos tocotrienóis para todos os alimentos listados no padrão de consumo brasileiro, porém os mesmos não são considerados fontes de tocotrienóis. Em relação à fonte natural da qual é extraído o produto Natural Max Tocotrienol do Urucum (óleo) (70%), as sementes de Urucum são utilizadas desde tempo remotos, sendo o primeiro corante vegetal a ser comercializado em larga escala com a Europa. Das sementes são extraídos os Corantes Naturais de Urucum (bixina e norbixina), utilizados largamente na indústria. Um dos usos mais antigos e bem estabelecidos é como insumo na fabricação do colorau, presente nas mesas de boa parte das casas brasileiras. De acordo com a POF (2007-2008), o brasileiro adquire em média 75 gramas de colorau por ano, equivalente a 205,5 mg/dia. Conforme o Relatório, a concentração de tocotrienóis totais no colorau seria em média de 21mg/kg de colorau (ANEXO 11).

Assim, considerando que todo o colorau adquirido seja ingerido, o consumo máximo de tocotrienóis a partir do colorau seria de 0,004 mg/dia. Em resumo, pode-se destacar que a farinha de trigo é a principal fonte alimentar de tocotrienóis considerando o teor de tocotrienóis e a quantidade consumida. Além disso, com base na estimativa mais conservadora de consumo, a qual considera óleos e cereais, a quantidade máxima de tocotrienóis totais consumida atualmente pela população brasileira seria de 2,853 mg/dia.

13. Conforme Relatório de Estimativa de Consumo Diário e Exposição Alimentar pela População Brasileira ANEXO 11, o perfil do consumo alimentar brasileiro é divulgado na pesquisa de Orçamentos Familiares (POF), realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). A primeira pesquisa foi realizada em 2007-2008 e a segunda (mais recente) em 2017-2018. Nesta última, os alimentos com maiores médias de consumo diário per capita foram o café (163,2 g/dia), feijão (142,2 g/dia), arroz (131,4 g/dia), sucos (124,5 g/dia) e refrigerantes (67,1 g/dia). Dentre estes, o arroz se destaca por ser uma fonte de tocotrienóis, no entanto apenas o arroz integral pode ser considerado fonte de tocotrienóis, pois tocotrienóis são perdidos no processo de polimento. As variações no consumo alimentar brasileiro entre as pesquisas de 2008-2009 e 2017-2018 permitem estimar uma tendência alimentar. Dentre as fontes naturais de tocotrienóis observa-se uma redução no consumo para arroz integral (de 3,7% para 2,3%) e milho e suas preparações (de 13,1% para 11,9%). Para estimar a ingestão diária de tocotrienóis pela população brasileira foram avaliados dados disponíveis na literatura sobre a concentração de tocotrienóis totais e os isômeros do tocotrienol presentes no urucum (gamatocotrienol e delta-tocotrienol) em diferentes alimentos. Os dados foram

combinados com o padrão de consumo alimentar brasileiro. Os resultados apresentados detalhadamente no ANEXO 11 mostram que a ingestão diária de tocotrienóis totais aproximada pela população brasileira é de 0,001730 mg/kg (peso corporal) /dia considerando a relação de alimentos mais consumidos pelos brasileiros (Tabela 3 do ANEXO 11). Já para óleos e cereais, que apresentam maiores concentrações de tocotrienóis mas que não são os mais consumidos, a exposição poderia ser estimada em 0,0475 mg/kg (peso corporal)/dia para tocotrienóis totais (Tabela 4 do ANEXO 11).

Assim, com base nestas duas análises que considerou os alimentos mais consumidos e também os alimentos com maiores teores de tocotrienóis, e utilizando uma abordagem conservadora, pode-se estimar que a exposição máxima de tocotrienóis totais pela alimentação da população brasileira é de 0,0475 mg/kg (peso corporal) /dia. Ainda, a empresa New Max Industrial destaca na análise realizada com o Corante de Urucum, fonte natural da qual é extraído o produto Natural Max Tocotrienol do Urucum (óleo) (70 %) (ANEXO 12). Um dos usos mais antigos e bem estabelecidos do urucum é como insumo na fabricação do colorau, corante presente nas mesas de boa parte das casas brasileiras. O corante de Urucum lipossolúvel (10%) produzido pela New Max Industrial analisado possui entre 9,2 e 9,9 % de bixina e 0,1 % a 0,8 % de norbixina. Tendo em vista uma produção de colorau (0,345 % de bixina) a partir desse mesmo corante, a concentração de tocotrienóis totais no colorau produzido seria em média de 21 mg/kg. De acordo com os dados do IBGE, a aquisição alimentar média do brasileiro é de 205,5 mg de colorau/dia. Considerando-se que todo colorau adquirido seja consumido, o consumo de tocotrienóis a partir dessa fonte alimentar seria de 0,004 mg/dia, e uma exposição alimentar de 0,00007 mg/kg (peso corporal) /dia, uma exposição consideravelmente pequena. Além disso, é importante ressaltar que os valores de ingestão estimada de tocotrienóis a partir da dieta geral brasileira (0,0475 mg/kg/dia ou 2,853 mg/dia para um indivíduo de 60 kg) e a partir da quantidade adquirida de colorau (0,00007 mg/dia/kg ou 0,0042 mg/dia/pessoa – adulto 60 kg) é no mínimo 100 vezes inferior à dose que não induziu efeitos adversos em estudos clínicos citada pela EFSA (5 mg/kg/dia ou 300 mg/dia - adulto 60 kg) (EFSA, 2008).

Assim, considerando que a possível exposição da população brasileira a tocotrienóis a partir do consumo alimentar é extremamente baixa, o uso do ingrediente Tocotrienóis do Urucum como suplemento alimentar na dose máxima recomendada de 5 mg/kg/dia ou 300mg/dia é seguro.

14. A busca da evidência sobre a ação antioxidante de tocotrienóis foi realizada em bases de dados PubMed, Medline e Lilacs, utilizando como descritores as palavras: tocotrienol, atividade antioxidante, vitamina E. A revisão da literatura apontou uma ampla gama de estudos que demonstram que tocotrienóis apresentam atividade antioxidante importante, sendo superior ao tocoferol em alguns modelos. No entanto, no presente momento, a empresa New Max solicita a inclusão do ingrediente Tocotrienóis do Urucum sem a propriedade funcional na Lista de ingredientes permitidos para uso em suplementos alimentares.
15. Quanto à avaliação de segurança dos tocotrienóis de origem do urucum (*Bixa orellana* L.) para uso em suplementos alimentares, a recorrente alega que o urucum como aditivo alimentar natural já é amplamente conhecida pelas indústrias de alimentos. Assim sendo, a empresa entende que as evidências científicas citadas ao longo do Relatório Técnico Científico foram suficientes para a comprovação da segurança do ingrediente Tocotrienóis do Urucum como suplemento alimentar para Crianças e Adultos acima de 19 anos, sendo estabelecido o limite máximo de 300 mg/dia.

A solicitação de avaliação de segurança de uso do ingrediente Tocotrienóis do Urucum como suplemento alimentar foi realizada por meio da petição de assunto 4109 - Avaliação de Segurança e Eficácia de Propriedades Funcional ou de Saúde de Novos Alimentos e Novos Ingredientes, exceto probióticos e enzimas, processo nº 25351.855002/2020-31.

Em linhas gerais, a empresa cita estudos toxicológicos e clínicos realizados com composições de Tocotrienóis com concentrações distintas para α -tocotrienol, β -tocotrienol e tocoferol, parâmetros importantes para a especificação do ingrediente. Ocorre que a recorrente não apresentou estudos de genotoxicidade com o ingrediente pleiteado conforme diretrizes da OECD, e os artigos científicos mencionados nas alegações deste recurso temos que:

- o relatório ISS-Nwx_p17_21-r02 fez uma avaliação toxicológica in silico de três compostos: tocotrienol, delta-tocotrienol e gama-tocotrienol, onde foram anexados apenas os dados brutos;
- no documento emitido pela EFSA (2008) não foi avaliada a genotoxicidade de preparações de tocotrienol e a conclusão do painel de especialistas “Opinion on mixed tocopherols, tocotrienol tocopherol and tocotrienols as sources for vitamin E added as a nutritional substance in food supplements”, foi que os dados de segurança disponíveis foram insuficientes para concluir sobre a segurança dos níveis de uso propostos em uma preparação contendo principalmente tocotrienóis. Tais fatos contrariam a alínea d do inciso I do Art. 20 da RDC 243/2018:

Art. 20. A atualização das listas de constituintes, de limites de uso, de alegações e de rotulagem complementar da Instrução Normativa nº 28, de 26 de julho de 2018, deve ser solicitada pelas empresas mediante protocolo de petição específica de avaliação de segurança e de eficácia, contendo documentação que comprove o atendimento aos seguintes requisitos:

I - no caso de nutrientes, substâncias bioativas e enzimas, os constituintes devem:

[...]

d) ter limites máximos estabelecidos de forma a reduzir o risco de consumo excessivo, considerando as evidências científicas relativas aos limites superiores de segurança, às especificidades do grupo populacional a que se destinam e às quantidades consumidas através de outras fontes alimentares;

- a Universidade de Brasília elaborou um Relatório Técnico para analisar se a suplementação com tocotrienol (New Max) causa genotoxicidade em animais, através da alteração da progressão do ciclo celular em células da medula óssea de camundongos, sendo uma análise complementar de genotoxicidade.

Além disso, o P50/21-1 - Parecer Técnico descreve que, em relação à carcinogenicidade, foram observados efeitos positivos somente em um estudo de 2 anos, onde ratas fêmeas mostraram uma baixa incidência de adenomas hepáticos quando tratadas com uma preparação de tocotrienol e tocoferol (350 mg/kg/dia), descumprindo o item 4.1.7 da Resolução nº 16/1999 e item 4.2 da Resolução nº 17/1999:

4. REGISTRO DE ALIMENTOS E OU NOVOS INGREDIENTES.

[...]

4.1.7 evidências científicas aplicáveis, conforme o caso, à comprovação de segurança de uso:

ensaios nutricionais e ou fisiológicos e ou toxicológicos em animais de experimentação;

ensaios bioquímicos;

estudos epidemiológicos;

ensaios clínicos;

comprovação de uso tradicional, observado na população, sem danos à saúde;

evidências abrangentes da literatura científica, organismos internacionais de saúde e legislação internacionalmente reconhecida sobre as características do alimento ou ingrediente.

RESOLUÇÃO Nº 17, DE 30 DE ABRIL DE 1999

4. COMPROVAÇÃO DE SEGURANÇA.

[...]

4.2. Evidências científicas aplicáveis, conforme o caso, à comprovação de segurança de uso:

composição química com caracterização molecular, quando for o caso, e ou formulação do produto;

ensaios bioquímicos;

ensaios nutricionais e ou fisiológicos e ou toxicológicos em animais de experimentação;

estudos epidemiológicos;

ensaios 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 estudo de 13 semanas de Nakamura et al. (2001) - com uma preparação de tocotrienol de óleo de palma (■-tocotrienol 21.4%, ■-tocotrienol 3.5%, ■-tocotrieno 36.5%, ■-tocotrienol 8.6%, ■-tocoferol 20.5%, ■-tocoferol 0.7%, ■-tocoferol 1.0% e tocoferol 0.5%) - determinou um NOAEL de 0,19% (menor dose testada), que corresponde a 120 mg/kg p.c./dia para ratos e 130 mg/kg p.c./dia para ratas, para a mistura de Tocotrienóis testada devido as alterações patológicas observadas no fígado de ratos e as alterações hematológicas em ratas. Não foram apresentados estudos de toxicidade em ratos com os Tocotrienóis do urucum de interesse e não foi determinado um valor de segurança baseado no NOAEL;
- No estudo de Tasaki et al. (2008), com mesma composição, foi mostrado que 1 ano de exposição crônica de ratos ao tocotrienol (TT) induziu lesões hepáticas, hiperplasia hepatocelular nodular (NHH) e a análise quantitativa de focos positivos de GST-P sugere que TT pode ser hepatocarcinogênico em ratas, sendo o NOAEL para o extrato de tocotrienol de 0,4% (300 mg/kg pc/dia para ratos machos e 472mg/kg pc/dia para ratas). No entanto, 0,4% de Tocotrienóis teve potencial para induzir espongiose em ambos os sexos de ratos e NHH em ratas fêmeas e os dados gerais sugeriram claramente que o NHH é sucessivamente ampliado pela exposição prolongada ao TT, mas não se torna neoplásica. Em contraste, o TT induz níveis baixos de adenomas hepatocelulares em ratas (Tasaki et al., 2009), não sendo possível determinar um NOAEL.

Nos estudos de toxicidade subcrônicos/crônicos enviados, foram observados efeitos adversos significativos na dose de 0,4% em ratas, próximo a dose de 300 mg recomendada. Tais fatos contrariam os itens 4.1.7 da Resolução nº 16/1999 e 4.2 da Resolução nº 17/1999. Também houve falta de clareza na alegação de que a dose que induziu efeito carcinogênico (350mg/kg/dia) corresponderia a aproximadamente 56 mg/kg/dia em humanos, utilizando cálculos de extrapolação entre espécies (Valor de segurança = NOAEL x Fator de segurança (100), considerando o peso médio do brasileiro, 70Kg, para determinar um valor seguro de consumo do ingrediente). Vale destacar que o teor de Tocotrienóis Totais é de 70 a 100%, conforme a especificação do ingrediente adotada pela empresa. Ou seja, foram observados efeitos adversos estatisticamente significativos no fígado e hepatocarcinogênese em ratas, o que impede o uso desse ingrediente em alimentos.

Nesse contexto, os estudos de toxicidade crônica/carcinogenicidade demonstram que os tocotrienóis são carcinogênicos e os efeitos adversos são significativos mesmo na menor dose, não sendo possível estabelecer um valor de segurança para o ingrediente por não ser comprovadamente seguro para consumo humano, em desacordo com o disposto na alínea a do inciso I do Art. 20 da RDC 243/2018:

Art. 20. A atualização das listas de constituintes, de limites de uso, de alegações e de rotulagem complementar da Instrução Normativa nº 28, de 26 de julho de 2018, deve ser solicitada pelas empresas mediante protocolo de petição específica de avaliação de segurança e de eficácia, contendo documentação que comprove o atendimento aos seguintes requisitos:

I - no caso de nutrientes, substâncias bioativas e enzimas, os constituintes devem:

a) ser comprovadamente seguros para consumo humano, conforme Resolução nº 17, de 30 de abril de 1999, que aprova o regulamento técnico que estabelece as diretrizes básicas para a avaliação de risco e segurança dos alimentos;

- Por fim, todos os anexos apresentados nesta sede recursal deveriam ter sido instruídos na petição inicial, para compor as evidências científicas aplicáveis à comprovação de segurança. A insuficiência da documentação técnica exigida quando do protocolo da petição e a conclusão da análise técnica com resultado insatisfatório pelos documentos apresentados ensejaram a decisão inicial, o indeferimento da petição.

Não podem acompanhar o recurso novas informações ou documentos que eram requisitos para o pleito inicial, sendo somente admitida a juntada de provas documentais, em sede de recurso administrativo perante a Anvisa, nos seguintes casos:

I - quando as provas de que trata o caput deste artigo se referirem a fato ou a direito superveniente; ou

II - quando as provas de que trata o caput deste artigo se destinarem a contrapor fatos ou razões posteriormente trazidas aos autos, conforme Art. 12 da RDC Nº 266, DE 8 DE FEVEREIRO DE 2019. Assim, o recurso administrativo tem a finalidade de expor os fatos e fundamentos para apontar possíveis falhas na análise da documentação anteriormente apresentada.

3. Voto

Pelo exposto, mantenho o Aresto recorrido pelos seus próprios fundamentos, adotando-os integralmente ao presente voto, razão pela qual CONHEÇO o recurso e NEGOLHE PROVIMENTO.

Sendo este o voto que submeto à apreciação e à deliberação desta Diretoria

Colegiada, por meio de Circuito Deliberativo.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 28/09/2022, às 16:50, 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 **2071805** e o código CRC **EBD0F569**.

Referência: Processo nº 25351.915940/2022-60

SEI nº 2071805