



## VOTO Nº 15/2021/SEI/DIRE4/ANVISA

### ROP 01/2021

#### ITEM 3.5.2.1

**Recorrente:** Infan Indústria Química Farmacêutica Nacional S/A

**CNPJ:** 08.939.548/0001-03

**Processo:** 25351.573689/2019-56

**Expediente:** 3060468/20-6

**Ementa:** Recurso Administrativo. Ausência de argumentos capazes de infirmar a decisão recorrida. Aresto que deve ser mantido pelos seus próprios fundamentos.

**Relator:** Romison Mota

### 1. Relatório e Análise

1. O voto em questão refere-se ao item 3.5.2.1 da pauta da Reunião Ordinária Pública (ROP) nº 1/2021 sobre o recurso administrativo interposto pela recorrente Infan Indústria Química Farmacêutica Nacional S/A, em razão da decisão ocorrida em 2ª instância, publicada no DOU nº 156 de 14 de agosto de 2020, por meio do Aresto nº 1.383, que, por unanimidade, conheceu do recurso e negou-lhe provimento.

2. Importa informar que a motivação do recurso foi a publicação da RE nº 3.339, de 21/11/2019, que determinou a proibição da comercialização, distribuição, fabricação, propaganda e recolhimento de todos os lotes do Suplemento Alimentar de marca Fluence (L-metilfolato de cálcio 5mg e 7,5mg).

3. Considerando o detalhado histórico documental que instrui o processo nas instâncias anteriores (Despacho nº 20/COALI/GIALI/GGFIS, Voto nº 10/2020/SEI/DIRE1/ANVISA, Voto nº 640/2020/CRES2/GGREG/GADIP/ANVISA e os recursos protocolados em 1ª e 2ª instâncias, além de memorial descritivo), reservo-me ao direito de esclarecer o que entendo ser o ponto central para o julgamento do recurso.

4. Da análise do processo fica claro que a recorrente apresenta como principal tese de defesa a declaração de que o seu produto não contém ácido fólico na composição.

5. Informa a empresa que o L-metilfolato de cálcio é um metabólito biologicamente ativo do ácido fólico. *In verbis:*

“Isso significa dizer que o ácido fólico (Ácido pteroilglutâmico ou Vitamina B9) ao ser absorvido e metabolizado pelo organismo, transforma-se no composto ativo L-Metilfolato de cálcio, ou quimicamente falando, no L-5 metil tetrahidrofolato de cálcio (5-MTHF). Observa-se, assim, que os nutrientes de L-metilfolato de cálcio e ácido fólico possuem natureza distintas e claramente diferem entre si, não se tratando, portanto, das mesmas substâncias.”

6. De fato, o L-metilfolato de cálcio e o ácido fólico são substâncias com estruturas químicas distintas. Conforme artigos apresentados pela própria recorrente no recurso, o L-5 metil tetrahidrofolato de cálcio é o metabólito ativo do ácido fólico <sup>[1]</sup>.

7. Em que pesem os artigos e materiais técnicos apresentados estarem focados no uso da substância com finalidade em distúrbios depressivos, portanto, com uso terapêutico que foge da finalidade de uso dos suplementos alimentares, o equívoco mais importante da recorrente, no entanto, está no entendimento que fez sobre o arcabouço regulatório que suporta a regularização dos suplementos alimentares, a saber, conforme recurso:

“Como amplamente sustentado e comprovado pela Recorrente, e por um desdobramento lógico-jurídico, leva-se a concluir que o produto FLUENCE não agrega em sua composição o nutriente ácido fólico mas, tão somente, o nutriente L-metilfolato de cálcio, **não sendo, portanto, submetido aos limites de uso estabelecidos pela Instrução Normativa - IN nº 28/2018.**” (grifo nosso)

8. Em sua leitura a recorrente entendeu que por possuir L-metilfolato de cálcio em seu produto (e não o ácido fólico), não estaria submetida aos limites (mínimos e máximos) estabelecidos pela IN 28/2018.

9. Nesse sentido, lançou mão do art. 7º da IN 28/2018, que informa:

“Nos casos em que **os limites mínimos ou máximos constem como não estabelecido (NE)**, caberá ao fabricante definir as quantidades adequadas a serem ingeridas na recomendação diária de consumo do produto e por grupo populacional indicado pelo fabricante.” (grifo nosso)

10. Por este motivo chegou a enviar uma consulta à Gerência-Geral de Alimentos (GGALI), ainda no período anterior ao lançamento do seu produto, para corroborar o seu entendimento quanto ao art. 7º da IN 28/2018. Sendo que em momento algum da consulta a recorrente informa que a substância a ser utilizada é o L-metilfolato de cálcio.

11. Dessa forma à pergunta genérica sobre o art. 7º da IN 28/2018 houve, por parte da área técnica, uma resposta genérica, informando que o artigo deveria ser usado sempre que uma substância não tivesse os limites definidos nos anexos da referida IN.

12. No entanto, de acordo com o inciso I do art. 3º da [Resolução RDC nº 243/2018](#), que dispõe sobre os requisitos sanitários dos suplementos alimentares, constituintes são definidos como os probióticos e ingredientes utilizados na composição dos suplementos alimentares com a finalidade de fornecer nutrientes, substâncias bioativas ou enzimas. Conforme determina o art. 4º dessa Resolução, os constituintes autorizados para uso na composição de suplementos alimentares restringem-se àqueles previstos nos Anexos I e II da [Instrução Normativa nº 28/2018](#), que estabelece as listas de constituintes, de limites de uso, de alegações e de rotulagem complementar dos suplementos alimentares.

13. Nesse sentido, observa-se que o L-metilfolato de cálcio é classificado como um constituinte autorizado para uso em suplementos alimentares como fonte de ácido fólico, constando dos Anexos I e II da Instrução Normativa nº 28/2018.

## ANEXO I

### LISTA DE CONSTITUINTES AUTORIZADOS PARA USO EM SUPLEMENTOS ALIMENTARES, EXCETO PARA OS SUPLEMENTOS ALIMENTARES INDICADOS PARA LACTENTES (0 A 12 MESES) OU CRIANÇAS DE PRIMEIRA INFÂNCIA (1 A 3 ANOS).

NUTRIENTES
Vitaminas

<b>Ácido Fólico</b>	<b>CAS</b>
Ácido fólico/Ácido N-pteróil-L-glutâmico	1.
<b>L-metilfolato de cálcio</b>	1.

**ANEXO II**

**LISTA DE CONSTITUINTES AUTORIZADOS PARA USO EM SUPLEMENTOS ALIMENTARES INDICADOS PARA LACTENTES (0 A 12 MESES) OU CRIANÇAS DE PRIMEIRA INFÂNCIA (1 A 3 ANOS).**

<b>NUTRIENTES</b>	
<b>Vitaminas</b>	
<b>Ácido Fólico</b>	<b>CAS</b>
Ácido fólico/Ácido N-pteróil-L-glutâmico	1.
<b>L-metilfolato de cálcio</b>	1.

14. De acordo com o art. 9º da mesma Resolução (RDC nº 243/2018), as quantidades de nutrientes, substâncias bioativas, enzimas e probióticos contidas nos suplementos alimentares devem atender, na recomendação diária de consumo do produto para os grupos populacionais indicados pelo fabricante, aos limites mínimos e máximos de uso estabelecidos nos Anexos III e IV da Instrução Normativa nº 28/2018.

**ANEXO III**

**LISTA DE LIMITES MÍNIMOS DE NUTRIENTES, SUBSTÂNCIAS BIOATIVAS, ENZIMAS E PROBIÓTICOS QUE DEVEM SER FORNECIDOS PELOS SUPLEMENTOS ALIMENTARES NA RECOMENDAÇÃO DIÁRIA DE CONSUMO E POR GRUPO POPULACIONAL INDICADO PELO FABRICANTE.**

<b>Nutrientes</b>	<b>Unidades</b>	<b>0 a 6 meses</b>	<b>7 a 11 meses</b>	<b>1 a 3 anos</b>	<b>4 a 8 anos</b>	<b>9 a 18 anos</b>	<b>≥19 anos</b>	<b>Gestantes</b>	<b>Lactantes</b>
<b>Ácido fólico (vi)</b>	µg	NA	NA	22,5	30	60	60	600	75

(vi) Como folato dietético equivalente (DFE). 1 DFE = 1 µg folato alimento = 0,6 µg de ácido fólico de suplemento.

**ANEXO IV**

**LISTA DOS LIMITES MÁXIMOS DE NUTRIENTES, SUBSTÂNCIAS BIOATIVAS, ENZIMAS E PROBIÓTICOS QUE NÃO PODEM SER ULTRAPASSADOS PELOS SUPLEMENTOS ALIMENTARES NA**

**RECOMENDAÇÃO DIÁRIA DE CONSUMO E POR GRUPO POPULACIONAL INDICADO PELO FABRICANTE.**

Nutrientes	Unidades	0 a 6 meses	7 a 11 meses	1 a 3 anos	4 a 8 anos	9 a 18 anos	≥19 anos	Gestantes	Lactantes
Ácido fólico (iv)	mcg	NA	NA	350	466,6	602,3	1281,5	1138,3	1162,3

(iv) Como folato dietético equivalente (DFE). 1 DFE = 1 µg folato alimento = 0,6 µg de ácido fólico de suplemento.

15. Nesse sentido, o ácido fólico é um nutriente não autorizado (NA) para suplementos alimentares para indivíduos de 0 a 11 meses de idade e que possui limites mínimos e máximos definidos para os demais grupos populacionais. Portanto, observando os Anexos III e IV da supramencionada IN, é possível verificar que há limites mínimos e máximos estabelecidos para a substância ácido fólico e, conseqüentemente, para os seus metabólitos, como o L-metilfolato de cálcio.

16. Portanto, resta claro que o art. 7º da IN 28/2018 não é aplicável para o caso em questão. Esse artigo se aplicaria, apenas, para os casos não estabelecidos nas tabelas dos anexos III e IV, denotados com o símbolo NE (não especificado).

17. Para estimar a quantidade de um nutriente fornecida por um constituinte autorizado para uso em suplementos alimentares, o interessado deve considerar as características de identidade, pureza e composição do ingrediente, que devem seguir as especificações de referência estabelecidas no art. 8º da RDC nº 243/2018, e os fatores de conversão dispostos nos Anexos III e IV da IN nº 28/2018, quando aplicável.

18. De forma ilustrativa, considerando-se que o L-metilfolato de cálcio utilizado pela empresa atende às especificações do JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives), uma das referências reconhecidas pelo art. 8º da RDC nº 243/2018 e as informações disponíveis nessa referência, o L-metilfolato de cálcio tem fórmula molecular  $C_{20}H_{23}CaN_7O_6$  e massa molar de 497,5. Descontando a massa molar do cálcio (40,078 g/mol), temos que aproximadamente 92% do ingrediente L-metilfolato de cálcio é formado por L-metilfolato. Desse modo, 1 mcg de L-metilfolato de cálcio é equivalente a 1,53 mcg de DFE. Portanto, se o produto fornece 5 mg de L-metilfolato de cálcio na recomendação diária para adultos, isso significa que o mesmo fornece 7,67 mg de DFE, ou seja, 7.670 mcg de DFE. **Essa quantidade é 12,5 vezes superior ao limite máximo de ácido fólico estabelecido pela Instrução Normativa nº 28/2018.**

19. Destaca-se que o limite máximo estabelecido para suplementos alimentares é um limite de segurança, assim, a quantidade de L-metilfolato de cálcio que consta no produto implica em riscos à saúde do consumidor, principalmente ao considerarmos que o ácido fólico já é um nutriente de fortificação obrigatória na farinha de trigo e de milho e que, portanto, a população brasileira já possui uma ingestão relevante desta vitamina a partir da alimentação habitual.

20. Orientações sobre como calcular a quantidade de um nutriente fornecida por um constituinte autorizado para uso em suplementos alimentares constam publicadas pela Anvisa no Documento de Perguntas e Respostas sobre Suplementos Alimentares disponível no portal, mais especificamente nas perguntas 66 e 67.

21. Daí porque, considerando todo o exposto entendo que as argumentações trazidas pela Recorrente são incapazes de infirmar os fundamentos adotados que determinou a proibição da comercialização, distribuição, fabricação, propaganda e recolhimento de todos os lotes do Suplemento Alimentar de marca Fluence (L-metilfolato de cálcio 5mg e 7,5mg), devendo essa ser mantida incólume.

22. Ciente do ônus desta 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, entendo que a DECISÃO RECORRIDA pode, e deve, ser MANTIDA pelos seus próprios fundamentos.

23. Então, com fulcro no § 1º do Art. 50 da Lei nº 9.784/1999 que nos autoriza a declaração de concordância com fundamentos de anteriores decisões, situação que se amolda aos casos em tela, **ADOTO AS RAZÕES DE INDEFERIMENTO do Aresto nº 1.383** – publicado no DOU nº 156, de 14/08/2020 – **AS QUAIS PASSAM A INTEGRAR, absolutamente, este ATO.**

## 2. Voto

24. Pelo exposto e considerando que o limite máximo é um critério de segurança para suplementos alimentares, **VOTO** por **CONHECER e NEGAR PROVIMENTO** ao recurso sob expediente nº 3060468/20-6.

25. Este é o entendimento que submeto à apreciação e deliberação desta Diretoria Colegiada.

**Romison Rodrigues Mota**

Diretor Substituto

---

[1] Stahal, S.M. Novel Therapeutics for Depression: L-methylfolate as a Trimonoamine Modulator and Antidepressant-Augmenting Agent. *CNS Spectr.* 2007 Oct;12(10):739-44.

Taylor, M; Carney, S.M; Guedes, J. Goodwin, Guy. Folate for depressive disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2. Art. No.: CD003390.

Papakostas, G.I. et al. L-Methylfolate as Adjunctive Therapy for SSRI-Resistant Major Depression: Results of Two Randomized, Double-Blind, Parallel-Sequential Trials. *Am J Psychiatry* 169:12, December 2012.

Zajecka, J.M et al. Long-Term Efficacy, Safety, and Tolerability of L-1Vlethylfolate Calcium 15 mg as Adjunctive Therapy With Selective Serotonin Reuptake Inhibitors: A 12-Month, Open-Label Study Following a Placebo-Controlled Acute Study. *J Clin psychiatry* 77:5, May 2016.

Martone, G. Enhancement of recovery from mental illness with L-methylfolate supplementation. *Perspect Psychiatr Care.* 2018;54:331-334.



Documento assinado eletronicamente por **Romison Rodrigues Mota, Diretor Substituto**, em 26/01/2021, às 15:39, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015 [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **1308889** e o código CRC **BD42B56B**.