

VOTO Nº 102/2020/SEI/DIRE3/ANVISA

Processo nº 25351.923604/2019-95

Enquadramento sanitário do produto Preginal®
– gel vaginal com prebiótico.

Área responsável: Comitê de Enquadramento de Produtos sujeitos à Vigilância Sanitária (COMEP)

Relator: ROMISON RODRIGUES MOTA

1. **Relatório**

Trato do enquadramento do produto Preginal® (gel vaginal com prebiótico), no qual o Comitê de Enquadramento de Produtos sujeitos à Vigilância Sanitária (COMEP) foi instado a se manifestar, por meio de solicitação da empresa Stragen Farma Ltda, que tem interesse em comercializar o produto no Brasil.

O processo administrativo foi encaminhado ao COMEP pela Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos (GGMED), solicitando a apreciação e avaliação quanto ao enquadramento do referido produto.

A empresa Stragen Farma Ltda apresentou informações técnicas sobre o produto Preginal® (gel vaginal com prebiótico), propondo o enquadramento na categoria de Produto para a saúde, classe de risco II, conforme prevê a Resolução da Diretoria Colegiada da Anvisa (RDC) nº 185, de 22 de outubro de 2001.

1.1 – Descrição do produto

Segundo a empresa, o produto Preginal® “...possui o ingrediente Alfa-glucano-oligossacarídeo (■-GOS), que é composto por cadeia de oligossacarídeo desenvolvido por técnicas de engenharia molecular e bioquímica para ser digerido somente por lactobacilos específicos da flora vaginal. O processo metabólico da bactéria converte o oligossacarídeo em ácido lático”. De acordo, ainda, com a empresa, a liberação de ácido lático, em maior quantidade, auxiliaria na correção do pH vaginal, de forma que esses lactobacilos também se organizariam em uma camada superficial física, agindo como uma barreira que ajudaria a proteger e manter a integridade da superfície da mucosa vaginal.

O produto Preginal é indicado para reestabelecer a flora vaginal e de uso exclusivo intravaginal em adulto. A aplicação do produto é recomendada após o fim do tratamento com antibiótico, ou a cada 6 meses, após o início da menstruação.

A empresa ressalta que o Alfa-glucano-oligossacarídeos não é metabolizado em células do organismo humano, mas pelas bactérias específicas (lactobacilos) presentes na flora vaginal. Assim, o objetivo do produto seria fornecer nutrientes para as bactérias da flora vaginal, que consequentemente iriam produzir ácido lático e proporcionariam o reequilíbrio entre as bactérias do ambiente vaginal.

1.2 Manifestações das áreas técnicas da Anvisa

Seguem os principais argumentos técnicos da GGMed, contrários à indicação do referido produto como medicamento e sugerindo sua classificação como Produto Médico, nos termos da definição apresentada na RDC nº185/2001, quais sejam:

Conforme definição da Lei n. 5991/1973, medicamento é o "produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico". Para o produto em questão (Preginal), não resta clara a sua indicação para tratamento ou profilaxia de uma doença ou condição. O produto aumenta a população de bactérias benéficas, a exemplo dos produtos alimentícios lácteos, não exercendo efeito direto na profilaxia de uma doença ou condição, ou seja, não atuaria no processo fisiopatológico. Adicionalmente, informaram que não foi identificado produto com composição semelhante registrado como medicamento por outras agências reguladoras.

De acordo com a literatura publicada, o tratamento da vaginose bacteriana é constituído do uso de metronizadol e clindamicina, que podem ser administrados por via oral ou intravaginal, indicados para os casos sintomáticos. Com base no exposto, não é possível realizar a inferência de que o uso do Preginal seria suficiente para tratar ou prevenir a vaginose bacteriana, uma vez que a doença é caracterizada pelo crescimento de bactérias oportunistas, e o uso de antimicrobianos é recomendado para o tratamento. O produto apresentado não possui nenhuma ação específica nas bactérias oportunistas que cause a morte ou evite a proliferação dessas bactérias na vagina.

Pontuaram, também, que é questionável assumir que existe mecanismo farmacológico, imunobiológico ou metabólico para que o produto realize a sua principal função em seres humanos. A principal função do produto é restaurar a flora vaginal, mediada pelo fornecimento de substratos para o crescimento dos lactobacilos. Eventuais efeitos imunológicos ou metabólicos que possam ocorrer na vagina são decorrentes do aumento do número das substâncias produzidas por esses microorganismos, e não do produto em questão. A princípio, o ativo não teria nenhuma ação farmacológica, imunológica ou metabólica sob o epitélio vaginal ou sobre as bactérias oportunistas causadoras da vaginose.

Por outro lado, a Gerência Geral de Tecnologia de Produtos para Saúde (GGTPS) apresentou argumentações técnicas, sugerindo o enquadramento do referido produto como Medicamento. As argumentações são descritas a seguir:

Os prebióticos estimulam o crescimento de um número limitado de microrganismos endógenos potencialmente promotores da saúde, modulando, assim, a composição do ecossistema natural. Até o momento, esses produtos têm sido principalmente estudados no ecossistema intestinal, e o seu uso para promover, especificamente, o crescimento de lactobacilos vaginais em humanos ainda não foi bem elaborado. Apesar de a literatura apontar que pouco se sabe sobre a eficácia dos prebióticos aplicados topicamente, já é sabido que, de forma geral, estimulam o sistema imune tanto em condições *in vitro* quanto *in vivo*, e que os efeitos dos prebióticos no intestino podem ser reproduzidos também em outras partes do corpo, como a pele, a vagina ou bexiga. Dessa forma, o conhecimento científico disponível no momento não permitiria inferir que não existam efeitos imunológicos ou metabólitos associados ao uso das substâncias de características prebióticas no ambiente vaginal. Ao contrário do apontado pelo fabricante de que o componente não atua por meio imunológico ou metabólico, as evidências apontariam que é esperada a ocorrência desses efeitos após o uso das substâncias consideradas prebióticas.

Destaca-se, ainda, que autores apontam que a maioria dos estudos científicos considera, principalmente, os efeitos indiretos dos prebióticos no sistema imunológico (através da alteração da composição e da população da microbiota intestinal), entretanto seus efeitos diretos também existiriam. Frente ao exposto, a GGTPS entende que, ainda que o

mecanismo de ação dos prebióticos aplicados de forma tópica no canal vaginal mereça estudo científico específico e aprofundado, ficaria evidente a existência de mecanismo de ação imunológico propiciado pelos prebióticos, seja de forma direta ou indireta.

Logo, a área técnica entende que ação do produto Preginal decorreria exclusivamente do componente da formulação, e que a indicação de uso é terapêutica (uma vez que recupera a flora vaginal inicialmente deficitária) e também profilática. Dessa forma, o produto não se enquadraria no conceito de produto médico estabelecido pela Resolução nº 185/ANVISA, de 2001, mas sim na categoria de medicamento, pois, além de atuar por mecanismos imunológicos locais, atenderia à definição estabelecida pela Lei nº 5.991, de 17 de Dezembro de 1973, a qual estabelece que medicamento é produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico.

2. **Análise**

Conforme exposto, observou-se a existência de divergências de entendimento entre os posicionamentos da GGMED e da GGTPS, optando-se, assim, pela realização de análise do enquadramento do produto Preginal® para fins de regularização sanitária na Anvisa, por meio do COMEP. Dessa forma, o Comitê, em sua análise, considerou as evidências que exponho a seguir:

2.1 Prebióticos: características gerais e sua ação no sistema imunológico

Em dezembro de 2016, um painel de especialistas em microbiologia, nutrição, bioquímica e pesquisa clínica foi convocado pela Associação Científica Internacional de Probióticos e Prebiótico para revisar a definição e o escopo dos prebióticos. O painel atualizou a definição de prebiótico no seguinte sentido: *trata-se de um substrato que é utilizado seletivamente por microrganismos hospedeiros que conferem um benefício à saúde*. Essa definição expandiu o conceito de prebióticos em relação aos seguintes aspectos: inclusão de substâncias que não são carboidratos; aplicações em locais do corpo que não sejam o trato gastrointestinal, como vagina e pele; e enquadramento em outras categorias distintas de alimentos, como cosméticos, medicamentos e dispositivos médicos.

A maioria dos estudos científicos disponíveis na literatura tem produzido informações sobre os efeitos dos prebióticos na regulação imunológica a partir do sistema do trato gastrointestinal. Esses estudos, em sua maior parte, retratam os efeitos indiretos dos prebióticos no sistema imunológico. Isso significar dizer que os prebióticos melhoram a função imunológica por meio do aumento da população de microrganismos intestinais benéficos. Tais microrganismos produzem metabólitos bacterianos, incluindo ácidos graxos de cadeia curta, como propionato e butirato. Esses ácidos graxos, entre outros metabólitos bacterianos, podem ativar os receptores acoplados à proteína G (GPCRs) expressos nas células epiteliais intestinais, que atenuam as respostas inflamatórias no hospedeiro.

As poucas informações disponíveis sobre efeitos diretos dos prebióticos em melhorar a imunidade do hospedeiro advêm de modelos experimentais com animais, assim como de modelos *in vitro* realizados com células epiteliais intestinais. Não foi encontrado nenhum artigo científico sobre efeitos no sistema imunológico de prebióticos administrados na vagina, por meio de pesquisas realizadas em 29 de fevereiro de 2020, nas bases de dados Pubmed/MedLine e Scielo.

2.2 Distinção legal entre medicamento e produto médico

A Lei nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973, define Medicamento como: “produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa

ou para fins de diagnóstico. Essa Lei define Correlato como: “a substância, produto, aparelho ou acessório não enquadrado nos conceitos anteriores, cujo uso ou aplicação esteja ligado à defesa e proteção da saúde individual ou coletiva, à higiene pessoal ou de ambientes, ou a fins diagnósticos e analíticos, os cosméticos e perfumes, e, ainda, os produtos dietéticos, óticos, de acústica médica, odontológicos e veterinários”.

A RDC nº 185, de 22 de outubro de 2001, define Produto médico como: “Produto para a saúde, tal como equipamento, aparelho, material, artigo ou sistema de uso ou aplicação médica, odontológica ou laboratorial, destinado à prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação ou anticoncepção e que não utiliza meio farmacológico, imunológico ou metabólico para realizar sua principal função em seres humanos, podendo, entretanto, ser auxiliado em suas funções por tais meios”.

As definições de medicamentos e produtos para a saúde são similares no que tange à finalidade médica. A principal diferença entre ambos reside no modo como é alcançado o principal efeito pretendido no corpo humano, já que no caso dos produtos para a saúde, regra geral, ocorre por meios físicos (ação mecânica, efeito barreira, substituição ou apoio de órgãos e funções corporais, entre outros) e nos medicamentos por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, conforme definições atualmente aplicadas pela Anvisa.

Segundo *Medicines Control Council* da África do Sul (2017) e outros autores, os meios farmacológicos, imunológicos e metabólicos podem ser entendidos como:

- Farmacológico - uma interação entre as moléculas da substância em questão e um constituinte celular, geralmente referido como um receptor, resultando em uma resposta direta ou bloqueando a resposta a outro agente;
- Imunológico - uma ação no (ou sobre o) corpo obtida por estimulação ou mobilização de células e /ou produtos envolvidos em uma reação imune específica; e
- Metabólico - uma ação que envolve uma alteração dos processos químicos que participam e estão disponíveis para o normal funcionamento fisiológico do corpo humano. O fato de um produto ser metabolizado não implica que o seu efeito seja, ou não, alcançado por meios metabólicos.

Salienta-se que os termos farmacológico, imunológico ou metabólico ainda não possuem conceitos claros. Uma das razões é que os cientistas continuam discutindo sobre o modo como algumas substâncias agem no corpo humano, resultando em evidências científicas que apontam, em muitos casos, para direções opostas. A incerteza em torno desses termos e a necessidade subsequente de esclarecê-los por meio de regulamentação foram observados em casos judiciais, por exemplo, tratados pelo Tribunal de Justiça da União Europeia. Destaca-se, ainda, que existe Grupo de Trabalho em andamento, instituído por esta Dicol, na ROP nº 4/2020, de 24 de março de 2020, que tem a finalidade de uniformizar esses conceitos no âmbito desta Anvisa.

2.3 Produtos Fronteira

Faz-se importante destacar que “produtos fronteira” são aqueles considerados de difícil enquadramento regulamentar, podendo envolver a diferenciação entre os diferentes produtos sujeitos à vigilância sanitária.

Os produtos para a saúde baseados em substâncias representam um grupo específico dentro de uma gama imensa de dispositivos médicos. É composto por uma substância ou uma combinação de substâncias. Sua apresentação, forma e formulação são frequentemente semelhantes às dos medicamentos, embora atendam à definição de produto

médico. O principal modo de ação dos produtos para a saúde baseados em substâncias não é farmacológico, imunológico e nem metabólico.

Como a apresentação dos produtos para a saúde baseados em substâncias e a dos medicamentos é bastante semelhante, a demarcação de fronteira entre tais produtos, geralmente, baseia-se no principal modo de ação pretendido. A determinação se o principal modo de ação deve ser considerado farmacológico, imunológico ou metabólico, ou não, está frequentemente sujeita à intensa discussão entre fabricantes e autoridades de saúde, tornando ainda mais difícil de decidir em qual categoria enquadrar o produto.

Munido das informações oriundas de documentos que fazem parte do presente processo administrativo e sintetizadas neste Voto, assim como de evidências da literatura técnico-científica, parto para a análise conclusiva sobre a demanda de enquadramento sanitário do produto Preginal®.

A análise foi baseada, principalmente, nos critérios padrão de demarcação de fronteira de produtos, utilizados atualmente pela Anvisa, conforme exponho a seguir:

Critério 1: Alegações terapêuticas feitas ao produto;

Critério 2: Finalidade a que se destina o produto prevista pelo fabricante/importador, devidamente fundamentada por dados clínicos e científicos;

Critério 3: Conformidade com a definição prevista no conjunto de atos normativos vigente;

Critério 4: Modo de ação do produto pelo qual é alcançado o principal efeito pretendido no corpo humano; e

Critério 5: Existência de produtos similares licenciados no mercado nacional e/ou internacional.

O produto Preginal® apresenta a alegação para reestabelecer a microbiota vaginal, sendo de uso exclusivo adulto intravaginal (**Critério 1**). Essa alegação da empresa caracteriza a finalidade a que se destina o produto em causa, o qual foi razoavelmente fundamento por informações clínicas e científicas pelo fabricante/importador (**Critério 2**). Salienta-se que os produtos para a saúde e os medicamentos são as únicas categorias para as quais é permitido reivindicar uma ação terapêutica, conforme a legislação sanitária vigente (**Critério 3**).

Chama atenção o fato de que o produto não pode ser enquadrado como cosmético devido ao seu uso intravaginal. Segundo a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre produtos sujeitos à Vigilância Sanitária, os **cosméticos são produtos para uso externo** destinados à proteção ou ao embelezamento das diferentes partes do corpo humano (**Critério 3**).

Com base na literatura utilizada para análise do presente pleito, o principal modo como age o produto Preginal®, visando alcançar seu efeito pretendido no corpo humano, é servir de substrato para as bactérias específicas (lactobacilos) presentes na microbiota vaginal. Tais bactérias produzem ácido láctico, proporcionando o reequilíbrio no ambiente vaginal (**Critério 4**). Ademais, com base nos estudos avaliados, os efeitos dos prebióticos no sistema imunológico do hospedeiro estão relacionados, principalmente, com o aumento da população de microrganismos intestinais benéficos. Os efeitos diretos dos prebióticos em estudos em animais e em humanos podem ser vistos, até então, como uma função auxiliar no recrutamento do sistema imunológico, ou seja, não teria uma ação direta no sistema imunológico e não estaria se referindo, de fato, ao meio imunológico. Logo, atenderia a definição de produto médico nos termos da legislação sanitária vigente (**Critério 3**).

Segundo, ainda, argumentações técnicas da GGMED, eventuais efeitos imunológicos ou metabólicos que possam ocorrer na vagina são decorrentes do aumento do número dos microrganismos (lactobacilos) e das substâncias produzidas por eles. A princípio, o Alfa-glucano-oligossacarídeo não apresenta nenhuma ação farmacológica, imunológica ou metabólica sob o epitélio vaginal ou sobre as bactérias oportunistas causadoras da vaginose (**Critério 4**). Por outro lado, para a GGTPS, o conhecimento científico disponível no momento não permitiria inferir que não existam efeitos imunológicos ou metabólitos associados ao uso das substâncias de características prebióticas no ambiente vaginal (**Critério 4**). Entretanto, a partir de buscas na literatura realizadas pelo COMEP, os poucos dados sobre efeitos diretos dos prebióticos em melhorar a imunidade do hospedeiro advêm de modelos experimentais em animais, assim como de modelos *in vitro* realizados com células epiteliais intestinais. Ademais, não foi identificada evidência sobre efeitos no sistema imunológico de prebióticos administrados na vagina.

Adicionalmente, segundo a empresa, a consequência da metabolização do Alfa-glucano-oligossacarídeo pelas bactérias benéficas é a excreção de ácido lático no canal vaginal, sendo que a correção do pH e a barreira de bactérias na mucosa são ações físicas e não metabólicas, o que caracterizaria o Preginal como um produto para saúde (**Critério 4**).

No que se refere ao cenário nacional, há produtos comercializados contendo probióticos (microrganismos vivos) e prebióticos (frutooligossacarídeos), classificados como **Alimentos com alegações de propriedades funcional e/ ou de saúde**. Não foi identificado outro produto regularizado no país que contenha prebiótico com a função de estabelecer o equilíbrio microbiano vaginal. Adicionalmente, foi identificado que prebiótico com indicação semelhante ao Preginal é comercializado na Dinamarca e União Europeia como dispositivo médico, classe de risco IIa. Esse mesmo tipo de enquadramento, dispositivo médico, também foi observado para produto semelhante, “Vidermina Prebiotic Ovuli Vaginali”, comercializado na Itália (**Critério 5**). Essas constatações são reforçadas com as informações apresentadas pela empresa, Stragen Farma Ltda, interessada na comercialização do produto Preginal®. Segunda a empresa, na Comunidade Europeia os produtos prebióticos estão classificados como produto para a saúde, enquanto os probióticos são enquadrados como medicamento. (**Critério 5**).

3. Voto

Considerando as evidências apresentadas que fundamentaram o conjunto dos critérios de demarcação de produto fronteira discutidos no presente voto, ratifico a proposição recomendatória do COMEP, e **voto pelo enquadramento do produto Preginal®, e outros com formulações, indicações terapêuticas e uso semelhantes, na categoria de “Produto para a saúde”, para fins de regularização sanitária na Anvisa.**

Ademais, entendo que o enquadramento do produto Preginal® na categoria de produto para a saúde poderá ser revisitado, caso seja demonstrado, futuramente, que o Alfa-glucano-oligossacarídeos (ou outros prebióticos) em concentrações propostas pelo detentor de registro age por meios farmacológicos, imunológicos e/ou metabólicos no corpo humano, uma vez que, nessa situação, produto seria classificado como “medicamento”.

Esta decisão é a que submeto à deliberação desta Diretoria Colegiada.





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.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site
<https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **1056829** e o código CRC **8090618C**.

Referência: Processo nº 25351.923604/2019-95

SEI nº 1056829