

VOTO Nº 114/2020/SEI/DIRE4/ANVISA

Processo nº 25351.905265/2019-65

Proposta de Consulta Pública de Instrução Normativa (IN) que dispõe sobre Boas Práticas de Fabricação de fórmulas dietoterápicas para erros inatos do metabolismo.

Área responsável: GIALI/GGFIS

Agenda Regulatória 2017-2020: TEMA 4.12 - Boas práticas de fabricação (BPF) para estabelecimentos industrializadores de alimentos

Relator: MEIRUZE FREITAS

1. Relatório

Trata-se de proposta de Consulta Pública para fins de Instrução Normativa (IN) que dispõe sobre Boas Práticas de Fabricação de fórmulas dietoterápicas para erros inatos do metabolismo.

Esta Instrução Normativa se aplica de maneira complementar à Portaria SVS/MS nº 326, de 30 de julho de 1997, que aprova o Regulamento Técnico de Condições Higiênicos-Sanitárias e de Boas Práticas de Fabricação para Estabelecimentos Produtores/Industrializadores de Alimentos, e também à Resolução RDC nº 275, de 21 de outubro de 2002, que dispõe sobre o Regulamento Técnico de Procedimentos Operacionais Padronizados aplicados aos Estabelecimentos Produtores/Industrializadores de Alimentos e a Lista de Verificação das Boas Práticas de Fabricação em Estabelecimentos Produtores/Industrializadores de Alimentos.

O tema foi iniciado após a realização de reunião no dia 14 de novembro de 2017, quando as Associações *Mães Metabólicas* e *Safe Brasil - Associação Amiga dos Fenilcetonúricos do Brasil*, juntamente com nutricionista da Secretaria de Saúde do Distrito Federal vieram relatar que usuários de alimentos para pacientes com fenilcetonúria estavam desenvolvendo reações adversas à fórmula adquirida pela referida Secretaria. Adicionalmente, foi relatado que outros estados estavam com o mesmo problema, e que a recusa da ingestão dos produtos pelas crianças era frequente.

Intolerância à fórmula, aftas, diarreia, vômitos, manchas vermelhas pelo corpo foram algumas das reações descritas pelas participantes e que eu, à época, como diretora adjunta da Diretoria de Autorização e Registro (então DIARE e vinculada à Gerência-Geral de Alimentos - GGALI), senti-me sensibilizada, pois esses produtos representam a principal fonte de determinados nutrientes na alimentação dos usuários. Imediatamente apoiei e articulei com a GGALI e Gerência de Fiscalização e Inspeção de Alimentos - GIALI, alguns dos encaminhamentos que nortearam a proposta aqui apresentada.

As fórmulas dietoterápicas para erros inatos do metabolismo são enquadradas como alimentos para fins especiais. São definidos como aqueles especialmente formulados ou processados, nos quais se introduzem modificações no conteúdo de nutrientes, adequados à utilização em dietas, diferenciadas ou opcionais. Atendem as necessidades de pessoas em condições metabólicas e fisiológicas específicas, regulamentados pela Portaria SVS/MS nº 29, de 13/01/1998, que fixa a identidade e as características mínimas de qualidade a que devem obedecer a tais alimentos.

A proposta faz parte da Agenda Regulatória 2017-2020, sob temas nº 4.12, de competência da GGFIS, e 4.13, de competência da GGALI. Ambos os temas foram trabalhados em conjunto e a proposta regulatória em tela utilizou-se como base: os resultados das oficinas de discussão com os setores de interesse (fabricantes e importadores, órgãos de vigilância sanitária e mães de pacientes metabólicos); *benchmarking* internacional realizado com as autoridades estrangeiras onde há fabricação dos produtos; análise dos relatórios de inspeção nos fabricantes nacionais. Os resultados das oficinas de análise do impacto regulatório foram conduzidos pela Gerência-Geral de Regulamentação e Boas Práticas Regulatórias- GGREG.

2. Análise

No início do século XX, empregou-se o termo erro inato do metabolismo para se referir a situações clínicas em que acreditou-se ser consequentes a defeitos em vias metabólicas. Atualmente, o termo se aplica a um grupo de doenças geneticamente determinadas, decorrente de deficiência em alguma via metabólica que está envolvida na síntese (anabolismo), transporte ou na degradação (catabolismo) de uma substância. À medida que se aprofunda o conhecimento médico, aumenta-se o número de erros inatos conhecidos, que hoje ultrapassam 400.

Distúrbios metabólicos na infância podem ser decorrentes de uma doença metabólica primária, como os erros inatos do metabolismo dos ácidos graxos e orgânicos, dos aminoácidos e da amônia. Os erros inatos do metabolismo são raros e, geralmente, são diagnosticados na infância. A demora ou falhas no tratamento da doença metabólica podem trazer danos irreparáveis à saúde e desenvolvimento da criança.

No Brasil, as fórmulas para erros inatos do metabolismo são classificadas na categoria de alimentos para fins especiais, produtos especialmente formulados com modificações no conteúdo de nutrientes para atender às necessidades de pessoas em condições metabólicas e fisiológicas específicas, cujos critérios de composição e qualidade se resumem àqueles estabelecidos pelo item 4.1 da Portaria SVS/MS nº 29/1998. De acordo com o item 4.1.3 da referida Portaria, os alimentos para dietas com restrição de proteínas devem ser totalmente isentos do componente associado ao distúrbio, como por exemplo, as fórmulas sem fenilalanina.

Ao fazer tal citação, importante mencionar que a fenilcetonúria, doença decorrente de erro inato no metabolismo de maior incidência, é resultante da deficiência de enzima que catalisa a conversão da fenilalanina em tirosina, causando um quadro clínico específico devido ao aumento de fenilalanina e diminuição de tirosina no sangue. Este quadro caracteriza-se por atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, hiperatividade, convulsões, alterações cutâneas tais como eczema e distúrbios da pigmentação, comportamento agressivo ou tipo autista, hipotonidade muscular, tremores, microcefalia, descalcificação de ossos longos, retardos de crescimento, bem como odor característico na urina e suor.

O tratamento da fenilcetonúria consiste essencialmente em uma dieta restrita em

fenilalanina em níveis toleráveis de metabolização do paciente. Uma vez que a fenilalanina é um aminoácido presente nas proteínas, a dieta de fenilcetonúricos é composta por alimentos reduzidos em proteínas. Assim, para garantir a ingestão proteica diária recomendada para um desenvolvimento e crescimento adequados, fórmulas a base de aminoácidos sem fenilalanina são incluídas na dieta como fonte proteica.

No contexto regulatório atual, não há clareza sobre o modo de regularização das fórmulas para erros inato do metabolismo, podendo ser enquadradas em três categorias distintas de alimentos para fins especiais: fórmulas infantis para necessidades dietoterápicas específicas (aqueles indicadas para bebês e crianças de até 3 anos de idade); fórmulas para nutrição enteral (aqueles indicadas para administração via tubo), ou alimentos para dietas com restrição de nutrientes.

Cabe destacar que a depender da categoria de regularização do produto, ele necessita de registro obrigatório na Anvisa ou não. Atualmente, a maioria dos alimentos destinados a portadores de erros inatos do metabolismo são enquadrados como alimentos para dietas com restrição de nutrientes, que são dispensados de registro na Anvisa. Assim, o controle sanitário desses produtos está focado nas ações de pós-mercado, como programas de inspeções e ações de fiscalização.

Em relação à Política Nacional de Alimentação e Nutrição (PNAN), os fenilcetonúricos são incluídos no programa de Assistência de Alta Complexidade em Terapia Nutricional, regido pela Portaria SAS/MS nº 120, de 14 de abril de 2009, que prevê o fornecimento das fórmulas especiais para pacientes portadores de erros inatos do metabolismo. Assim, a aquisição das fórmulas para fenilcetonúricos é realizada basicamente por meio da Rede de Atenção à Saúde, do Sistema Único de Saúde, geralmente, por meio de licitações.

Conforme já explicitado, os alimentos para dietas com restrição de nutrientes são dispensados do registro na Anvisa, segundo anexo I da RDC nº 27, de 6 de agosto de 2010, modificada pela RDC nº 240, de 26 de julho de 2018. Nesse caso, o fabricante ou importador deve apresentar junto à autoridade sanitária local, o formulário de comunicação de início de fabricação ou importação, podendo já dar início a comercialização do produto, conforme o disposto no item 5.1 da Resolução nº 23/2000. Assim, o controle sanitário desses produtos está focado no pós-mercado, por meio de ações de inspeções, fiscalização e monitoramento.

O cumprimento das Boas Práticas de Fabricação (BPF) está orientado primeiramente ao controle e minimização dos riscos inerentes a qualquer processo produtivo. Foi verificada uma lacuna importante nas normas de Boas Práticas de Fabricação para os estabelecimentos fabricantes desses produtos. Especialmente, quando se consideram as diferenças no seu processo produtivo em comparação à maioria dos alimentos convencionais. Além dos requisitos de higiene, os controles de segurança e qualidade na produção devem incorporar os requisitos nutricionais e de eficácia da finalidade proposta para o produto, uma vez que tais produtos podem representar a principal fonte de determinados nutrientes na alimentação do indivíduo.

Tais problemas ajudam a explicar os relatos recorrentes de queixas e eventos adversos relacionados ao consumo de fórmulas para erros inatos do metabolismo produzidas no Brasil e que motivaram a Anvisa a iniciar um programa de acompanhamento por meio de inspeções em empresas fabricantes de fórmulas destinadas a portadores de erros inatos de metabolismos com foco no cumprimento de BPF.

Desta forma, considerando a sensibilidade e relevância do tema para a promoção e proteção da saúde de portadores de erros inatos do metabolismo e que parte das causas dos problemas regulatórios relativos à composição, qualidade, segurança e

rotulagem das fórmulas dietoterápicas para erros inatos do metabolismo estão relacionadas a lacunas normativas, foi definido que o objetivo geral da intervenção regulatória proposta é garantir a disponibilização de fórmulas para erros inatos do metabolismo seguras e com qualidade à população brasileira.

Entre os objetivos específicos (constantes também no processo 25351.369140/2015-75, uma vez que os dois temas compartilham do mesmo relatório de Análise de Impacto Regulatório - AIR) estão:

- a) Exigir a disponibilização dos testes e especificações de controle de qualidade de produto;
- b) Estabelecer regras específicas de BPF para fórmulas dietoterápicas para erros inatos do metabolismo
- c) Definir a abordagem de controle pré-mercado mais adequada para as fórmulas dietoterápicas para erros inatos do metabolismo;
- d) Adotar critérios de composição proporcionais aos riscos relacionados às fórmulas dietoterápicas para erros inatos do metabolismo;
- e) Definir regras específicas de rotulagem que favoreçam a clareza das informações das fórmulas dietoterápicas para erros inatos do metabolismo;
- f) Estabelecer um padrão de identidade e qualidade para fórmulas dietoterápicas para erros inatos do metabolismo; e
- g) Definir uma única categoria regulatória adequada à classificação de fórmulas para erros inatos do metabolismo.

Isto posto, vale ressaltar que o presente Processo SEI n. 25351.905265/2019-65, está vinculado ao Processo SEI n. 25351.369140/2015-75, referente à "Proposta de consulta pública sobre a Resolução - RDC que dispõe sobre os requisitos de composição, qualidade, segurança e rotulagem das fórmulas dietoterápicas para erros inatos do metabolismo", uma vez que ambos partilham da mesma instrução processual, incluindo o Formulário de Abertura de Processo de Regulação (SEI 0817800) e Relatório de Mapeamento de Impactos (SEI 1022438).

Desta forma, considerando os aspectos mencionados, opino que a Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) submeta o assunto a comentários e sugestões do público por um período de 90 (noventa) dias.

3. **Voto**

A Anvisa desempenha um papel fundamental na coordenação e harmonização das atividades de Boas Práticas de Fabricação em âmbito nacional e se coloca como uma referência internacional para esse tema. Portanto, entendo se tratar de um tema de extrema relevância para a regulamentação sanitária, pois a Instrução Normativa em debate visa aprimorar as garantias de segurança e de qualidade das fórmulas dietoterápicas para erros inatos do metabolismo, reguladas pela Anvisa e disponibilizadas à nossa população.

Desta forma e em conformidade com o exposto, direciono meu voto especialmente a todas as Mães, Usuários e afetos à proposta e com orgulho, pois mais uma vez fez-se valer a missão da Agência. Aqui demos um grande primeiro passo, avançamos um tema relacionado a nossa atuação. Assim, VOTO PELA APROVAÇÃO da presente proposta de Consulta Pública da Instrução Normativa (IN) que dispõe sobre Boas Práticas de

Fabricação de fórmulas dietoterápicas para erros inatos do metabolismo, pelo prazo de 90 (noventa) dias.

São essas minhas considerações que submeto às demais deliberações da Diretoria Colegiada.

Brasília, 09 de junho de 2020.

Meiruze Sousa Freitas

Diretora

Quarta Diretoria



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora Substituta**, em 09/06/2020, às 09:27, 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.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **1042974** e o código CRC **6DA78DBF**.

Referência: Processo nº 25351.905265/2019-65

SEI nº 1042974