

VOTO Nº 161/2021/2021/SEI/DIRE5/ANVISA

ITEM 3.4.5.3

ROP 11/2021

Processo nº 25351.089674/2019-12

Expediente nº 0037587/21-0

Analisa recurso administrativo em face da decisão em 2ª instância da GGREC que manteve do indeferimento do assunto "Avaliação de Segurança e Eficácia de Propriedades Funcional ou de Saúde de Novos Alimentos e Novos Ingredientes, exceto probióticos e enzimas" referente ao produto Melatonina (processo nº 25351.089674/2019-12), conforme Aresto nº 1.400, publicado no DOU nº 221, de 19/11/2020, seção 1, págs. 142- 143.

Posição do relator: NEGAR PROVIMENTO

Área responsável: GGALI

Empresa: VIDA FORTE INDUSTRIA E COMERCIO DE PRODUTOS NATURAIS

CNPJ: 07.455.576/0001-92

Relator: Alex Machado Campos

1. Relatório

Trata de recurso administrativo interposto pela empresa VIDA FORTE INDUSTRIA E COMERCIO DE PRODUTOS NATURAIS em face da decisão em 2ª instância da Gerência-Geral de Recursos - GGREC publicada no DOU por meio do Aresto nº 1.400 em 19/11/2020 que manteve o indeferimento da petição de avaliação de segurança e eficácia do ingrediente melatonina para adição em suplementos alimentares destinados a indivíduos adultos (processo Datavisa nº 25351.089674/2019-12) com base na RDC nº 16/1999, nº 17/1999 e RDC nº 243/2018 e Decreto Lei nº 986/1969, devido a não comprovação de sua segurança de uso como ingrediente alimentar nem de sua eficácia como antioxidante na dosagem e recomendação de uso pleiteadas (1 a 3 mg/dia, antes de deitar-se).

A recorrente alega, em suma, que:

- a) o alimento em tela já é comercializado de formas irregulares no Brasil por farmácias e drogarias, inclusive com dosagens acima de 3 mg, além de ser facilmente obtido em farmácias de manipulação, possibilitando eventuais riscos sanitários e danos aos consumidores;**

b) mesmo sendo comercializado de forma irregular no Brasil, a melatonina é bem recepcionada e recomendada pelos consumidores que avaliam o produto como "bom", "ótimo", "tudo de acordo com a recomendação médica" e "fácil de comprar";

c) o provimento do pedido da empresa possibilitará que o produto possa ser comercializado de acordo com as Boas Práticas de Fabricação;

d) e empresa apresentou todos os documentos requeridos no *checklist* para o processo de avaliação de segurança e eficácia do ingrediente melatonina, de modo que deveria ter sido oportunizado à empresa prestar esclarecimentos e apresentar documentos adicionais à ANVISA;

e) trata-se este do segundo processo que a empresa apresenta para esta Agência, visando aprovar o ingrediente Melatonina, considerando que, no primeiro processo protocolado antes do marco regulatório de suplementos alimentares, nº processo 25351.185432/2017-16, todas as questões relativas à identidade e segurança do produto já haviam sido analisadas por esta Agência, restando a prova de eficácia para a alegação pretendida (antioxidante);

f) os estudos apresentados revelam que a melatonina apresenta um eficiente mecanismo antioxidante auxiliando na ondulação de alterações comportamentais, genéticas e fisiológicas decorrentes do envelhecimento e que não é genotóxica.

Este é o relatório. Passo à análise.

2. Análise

Preliminarmente, é necessário pontuar que suplemento alimentar é definido pela ANVISA como o produto apresentado em formas farmacêuticas, para ingestão oral, destinado a complementar a alimentação de **pessoas saudáveis**.

A categoria de suplementos alimentares foi criada no Brasil em 2018, e os produtos nela incluídos podem conter nutrientes, substâncias bioativas, enzimas ou probióticos, isolados ou combinados (BRASIL, 2018b).

O Processo Administrativo nº 25351.089674/2019-12, objeto do presente recurso, foi instruído a partir de pedido de avaliação de segurança e eficácia da substância melatonina, protocolado pela empresa Vida Forte Ind. e Comércio de Produtos Naturais. O interesse da empresa era a adição da substância na composição de suplementos alimentares destinados a indivíduos adultos, com recomendação de uso entre 1 a 3 mg por dia, usados antes de deitar-se.

Em que pese a recorrente ter protocolizado vastos estudos, os quais foram devidamente analisados pela área técnica, eles não atendem aos requisitos das resoluções vigentes que regulamentam o tema, quais sejam, as Resoluções Anvisa nº 16/1999, nº 17/1999 e RDC nº 243/2018 e Decreto Lei nº 986/1969, que preconizam que para o ingrediente ser utilizado como constituinte de suplementos alimentares no Brasil é necessário:

a) atender à definição de substância bioativa (RDC nº 243/2018);

b) demonstrar o atendimento integral às especificações de identidade, pureza e composição (RDC nº 243/2018);

c) comprovar a segurança de uso para consumo humano (Resolução nº 17, de 30/04/1999);

d) definir os limites máximos de uso (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) (RDC nº 243/2018).

A melatonina está presente em alimentos em baixas concentrações. Portanto, por ser encontrada em alimentos e desempenhar papéis metabólicos que já estão bem descritos, a melatonina atende a definição de substância bioativa, estabelecida no art. 3º da RDC 243/2018.

No entanto, o dossiê apresentado pela empresa estava incompleto, resultando no indeferimento da petição em julho de 2020, tendo como fundamento a insuficiência de informações sobre a caracterização do ingrediente, inclusive em relação à fonte de obtenção da melatonina, níveis de impurezas, dados do processo de produção e fabricante. Essas informações são critérios para se verificar a possibilidade de extrapolar os dados dos estudos apresentados para o ingrediente em análise, inclusive em razão do perfil farmacocinético, já que a forma de liberação e via de absorção da melatonina interferem na segurança do seu uso. Além disso, elas são imprescindíveis para a caracterização dos perigos inerentes ao processo de obtenção e fabricação do ingrediente.

Ademais, a documentação científica e as avaliações das autoridades regulatórias estrangeiras incluídas ao dossiê foram consideradas insuficientes pela área técnica para respaldar a demonstração da segurança de uso da melatonina nas condições propostas, particularmente considerando um longo prazo de exposição. Neste ponto, cabe destacar que os estudos toxicológicos não permitiram o estabelecimento de um NOAEL (*No Observed Adversed Effect Level*), que é ponto de partida para definição da dose segura para o consumo como alimento, observadas as condições de uso propostas.

A recorrente afirma que a segurança de uso da melatonina já havia sido comprovada no processo de registro nº 25351.185432/2017-16, relacionado ao pedido de Registro de Novos Alimentos e Novos Ingredientes de melatonina em tabletes mastigáveis, uma vez que a petição fora indeferida quando já havia sido cumprida a segunda exigência, restando apenas a comprovação da eficácia do efeito antioxidante. No entanto, a análise desse processo não foi concluída, tendo sido indeferido por perda de objeto, em virtude da publicação da RDC nº 243/2018, que regulamenta os suplementos alimentares e estabeleceu em seu art. 25 essa solução administrativa para as petições pendentes de decisão na Anvisa.

Destaca-se que, no contexto do marco regulatório de suplementos alimentares a melatonina não foi incluída Instrução Normativa - IN nº 28/2018, que estabelece as listas de constituintes, de limites de uso, de alegações e de rotulagem dos suplementos alimentares autorizados para uso. Desse modo, a inclusão do produto nas listas positivas de suplementos alimentares precede de avaliação de sua segurança mediante protocolo de petição específica nos termos do art. 20 da RDC nº 243/2018, como fez a interessada ao protocolizar o novo dossiê.

Ainda no que se refere às alegações da empresa quanto a suficiência de documentação apresentada em processo anterior, no Despacho de Não Retratação nº 105/2020/SEI/GEARE/GGALI/DIRE2/ANVISA (SEI 1148035), a área técnica afirma que a documentação apresentada pela empresa no cumprimento de exigência nº 0523831185 não contemplava o conjunto de estudos toxicológicos (ensaios *in vitro* e *in vivo* de genotoxicidade e de estudos de toxicidade subcrônica) que permitam a caracterização do potencial genotóxico e determinação de um NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) a fim de estabelecer um valor de segurança de consumo a longo prazo do produto, conforme proposto pela requerente.

Ressalta-se que contra o indeferimento do processo nº 25351.185432/2017-16 por perda de objeto a Vida Forte Indústria e Comércio de Produtos Naturais interpôs recurso administrativo que, em última instância, teve seu provimento negado pela Dicol, conforme Aresto nº 1.271, de 30 de abril de 2019.

Pois bem, em função da limitação dos estudos toxicológicos submetidos à Anvisa, os principais dados e conclusões toxicológicas sobre a melatonina foram extraídos pela GEARE/GGALI das avaliações realizadas pela *European Medicines Agency* (EMA) para o medicamento Circadin®, que foi desenvolvido em uma forma de liberação prolongada para se obter um período de 8 a 10 horas de liberação de melatonina e fornecer um perfil de melatonina no sangue mais próximo do perfil fisiológico, a fim de subsidiar a caracterização do risco de uso da substância. Portanto, a maior parte das informações sobre a segurança e a eficácia da melatonina descritas no parecer não foram aportadas pela recorrente, mas sim, obtidas pela equipe técnica da Anvisa de avaliações realizadas por autoridades internacionais e de literatura científica disponível em bases de dados. Destaca-se também diferentes formas farmacêuticas possuem diferentes perfis farmacocinéticos e que a formulação pretendida pela empresa no pedido de registro indeferido foi comprimido mastigável.

A análise das informações pela equipe técnica demonstrou que há preocupações sobre o uso da melatonina. Tanto a Autoridade Europeia (EMA) e quanto a Australiana (TGA) de Medicamentos concluíram que o uso do medicamento à base de melatonina deve ser ocasional, por curto período (até 3 meses) e seria aceitável na dose de até 2 mg/dia, diferente da proposta pela empresa de uso diário do produto em suplementos antes de dormir. Ademais, essas autoridades exigem a inclusão e veiculação das restrições e advertências inerentes ao uso do produto, inclusive, a contraindicação para o uso de gestantes, lactantes e indivíduos menores de 18 anos. **Ou seja, condicionantes que não se coadunam com a proposta de uso sugerida pela empresa; sem mencionar que o consumo de suplementos alimentares não está amparado na necessidade de prescrição ou supervisão médica, como ocorre em relação ao uso de medicamentos.**

Destaca-se também dentre os elementos chave para o indeferimento do pedido inicial da empresa e também seu recurso administrativo nas instâncias inferiores a inadequação da metodologia usada para estabelecer a segurança de uso da dose de 1 mg a 3 mg/dia como suplemento alimentar, já que não foram aplicados fatores de incerteza para a extrapolação das doses testadas em estudos em animais, do desenho do estudo e da forma de administração. **Outrossim, a decisão da GGALI considerou que a dosagem sugerida pela empresa exerce ação farmacológica e terapêutica, conforme informações disponíveis na literatura científica e em relatórios públicos sobre sua aprovação como medicamento, confrontando com o art. 56 do Decreto Lei nº 986/1969, que determina que alimentos não podem ter finalidade terapêutica ou medicamentosa.**

Estes elementos foram acolhidos pela GGREC na avaliação do recurso e, até o momento, não há dados ou informações supervenientes que os refutam ou os modificam.

No que se refere à alegação da empresa de que a melatonina é comercializada no Brasil de forma irregular, e que o deferimento do pedido possibilitará o acesso da população a um produto seguro fabricado de acordo com as Boas Práticas de Fabricação informo o que segue.

A Anvisa já vem estudado a melhor forma de regulamentar a comercialização da melatonina observando-se os requisitos técnicos e legais aplicáveis para cada categoria de produto sujeito à vigilância sanitária. Esse esforço está documentado no processo Sei nº 25351.918593/2020-65 que contém as manifestações das áreas técnicas afetas ao tema, quais sejam, Gerência Geral de Alimentos - GGALI, Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária - GGFIS, Gerência de Medicamentos Específicos, Notificados, Fitoterápicos, Dinamizados e Gases Medicinais - GMESP/GGMED; Gerência de Hemo e Biovigilância e Vigilância Pós-Uso de Alimentos, Cosméticos e Produtos Saneantes - GHBIO/GGMON. Tal discussão identificou como opção mais adequada para a regularização da melatonina seu enquadramento como medicamento ou suplemento alimentar, estabelecendo para este último, o limite máximo de 0,21 mg/dia, baseado em achados e dados parciais do estudo toxicológico descrito no parecer da EMA e o enquadramento do produto em outros países, e considerando um adulto de 70 kg.

Nessa esteira, a melatonina foi incluída na proposta de atualização periódica da IN nº 28/2018, sem limite mínimo, com limite máximo de 0,21 mg/dia, indicado para o grupo populacional de adultos (maiores de 18 anos), sem alegação de propriedade funcional e com a seguinte advertência na rotulagem: “Este produto não deve ser consumido por gestantes, lactantes, crianças, pessoas com enfermidades, pessoas sob uso concomitante de medicamentos ou outros suplementos e pessoas envolvidas em atividades que requerem atenção constante”. Esta proposta foi submetida a sugestões e comentários por meio da CP nº 1040/2021, que encontra-se em aberto, com encerramento previsto para 15/06/2021.¹

Isso posto, conclui-se que as condições para uso da melatonina como suplemento alimentar está em discussão e que, a princípio, difere-se daquelas propostas pela empresa Vida Forte. Temos também que área analisou todos os documentos juntados ao processo pela empresa e procedeu a busca ativa de dados de literatura, que não conseguiram superar as lacunas e ausência de informações que justificaram o indeferimento do pedido.

Entretanto, espera-se que, ao final do processo regulatório, sejam definidos os requisitos e caminhos para regularização da melatonina junto à Anvisa, de forma a dar previsibilidade ao setor produtivo e segurança para atuação da Vigilâncias Sanitárias.

3. Voto

Ante o exposto, VOTO POR NEGAR PROVIMENTO AO RECURSO, mantendo-se o Aresto nº 1.400, de 19/11/2020.



Documento assinado eletronicamente por **Alex Machado Campos, Diretor**, em 09/06/2021, às 14:49, 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 **1471924** e o código CRC **EE8511BC**.
