

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

III SIMPÓSIO: “FRONTEIRAS DAS CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS”

SÃO PAULO, 10-11 Outubro de 2019

“Bactérias Gram-positivas aplicadas como medicamentos probióticos”

Leon Rabinovitch

Laboratório de Fisiologia Bacteriana

Instituto Oswaldo Cruz – Fiocruz – Brasil

Academia de Ciências Farmacêuticas do Brasil - ANF





2. PROBIÓTICOS - ANTECEDENTES

Séculos XVIII – XIX

Século XVIII.

Na Península Balcânica se relacionou a ingestão frequente de leites fermentados como a Coalhada Búlgara, Quefir (kéfir) e Kumis com a longevidade dos seus habitantes.

- Produtos de leites animais mamíferos como de vacas, cabras, ovelhas, estes últimos mais abundantes nos países balcânicos.

Século XIX.

Advento de métodos microbiológicos e isolamento de culturas puras de microrganismos desses produtos, inclusive de queijos brancos. *Penicillium camemberti* e *Penicillium roqueforti*.





3. PROBIÓTICOS - ANTECEDENTES

Países da Península dos Balcãs



4. PROBIÓTICOS – ANTECEDENTES

Séculos XIX - XX

Microrganismos não patogênicos para o homem: Foram mostrados como produtores de coalhadas, kumis, kombucha, bem como formadores do consorciado grão da bebida quefir (kéfir); panificação.

Microrganismos úteis: Exemplos conhecidos como originários de produtos lácteos ou ambientais:

Kluyveromyces marxianus, *Picchia fermentans*, *Lactobacillus kefiranofasciens*, *Sacharomyces boulardii*, *Sac. turiscencis*, *Sac.cerevisiae* *Lactobacillus kefiri*, *Leuconostoc mesenteroides*, *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus*, *Streptococcus lactis*, *Lactobacillus acidophilus LA 14*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis HNO19*, *Streptococcus thermophilus*, *Bacillus clausii*, dentre outros inclusive bacteriófagos líticos de enterobactérias.

5. ATUALIDADE - SÉCULOS XX – XXI

Conceitos Correntes

- **PROBIÓTICO** – “Microrganismo vivo que administrado em quantidades adequadas, confere benefícios à saúde de quem os ingere”
- **PREBIÓTICO** – “Componentes alimentares não digeríveis que estimulam seletivamente a proliferação ou atividade de populações de bactérias desejáveis no intestino (cólon), beneficiando o indivíduo hospedeiro dessa bactéria”
- **SIMBIÓTICO** – “Produto no qual se combinam probiótico e prebiótico”

6. PROBIÓTICOS - LEGISLAÇÃO

A legislação brasileira ditada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), do Ministério da Saúde, instituiu o Regulamento Técnico de Registro, Alteração e Revalidação de Registro dos **Medicamentos Probióticos**, através da Diretoria Colegiada, Resolução RDC nº 323, de 10 de novembro de 2003. Publicação no DOU de 12 de novembro de 2003. Define entre outros:

>>” Medicamento que contém microrganismos vivos ou inativados para prevenir ou tratar doenças humanas por interação com a microbiota ou com o epitélio intestinal ou com as células imunes associadas ou por outro mecanismos de ação”.

Excluiu-se microrganismos geneticamente modificados - OGM.

>> ”Produto Probiótico Novo: Medicamento Probiótico que contenha microrganismos **não** registrados no Brasil”

>> ”Produto Probiótico: Medicamento que contenha microrganismos **já registrados** no Brasil”

RDC nº 323/03: O registro do probiótico está diretamente relacionado à(s) origem do microrganismo princípio ativo. Comprovação com os laudos de análise, que inclusive confirmem bacteriologicamente as espécies.

7. PROBIÓTICOS - LEGISLAÇÃO

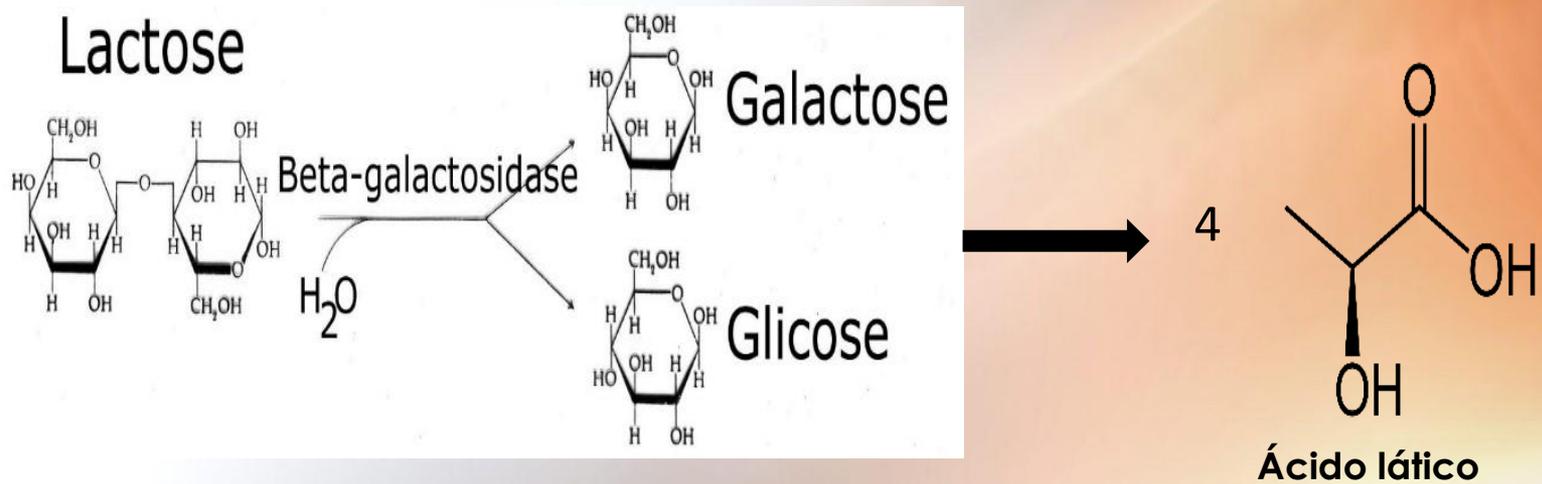
Agência Nacional de Vigilância Sanitária, do Ministério da Saúde, através das resoluções da Diretoria Colegiada (RDC nº e 241 de julho de 2018 - DOU 144 de 27 de julho de 2018) regula a comprovação da segurança e benefícios à saúde de probiótico para uso em **alimentos** e define probiótico como:

" Microrganismo vivo que quando administrado em quantidades adequadas (*) confere um benefício à saúde do indivíduo, contribuindo para o equilíbrio da microbiota normal".

(*) Refere-se a números como de 800 milhões a um bilhão de células viáveis por g ou mL do produto. Depende da tecnologia de produção.

8. VANTAGENS E DESVANTAGES DO EMPREGO DE PROBIÓTICOS E SUAS PREPARAÇÕES

Espécies homoláticas são capazes de hidrolisar a lactose do leite em moléculas de ácido láctico, composto a que é atribuída a propriedade de "deslocar" do trato intestinal as bactérias proteolíticas e produtoras de amins tóxicas por descarboxilação, em geral Gram-negativas, momentaneamente presentes e preponderantes causando distúrbios diarreicos e tóxicos, o que se dá no ambiente intestinal por elas tornado alcalino.



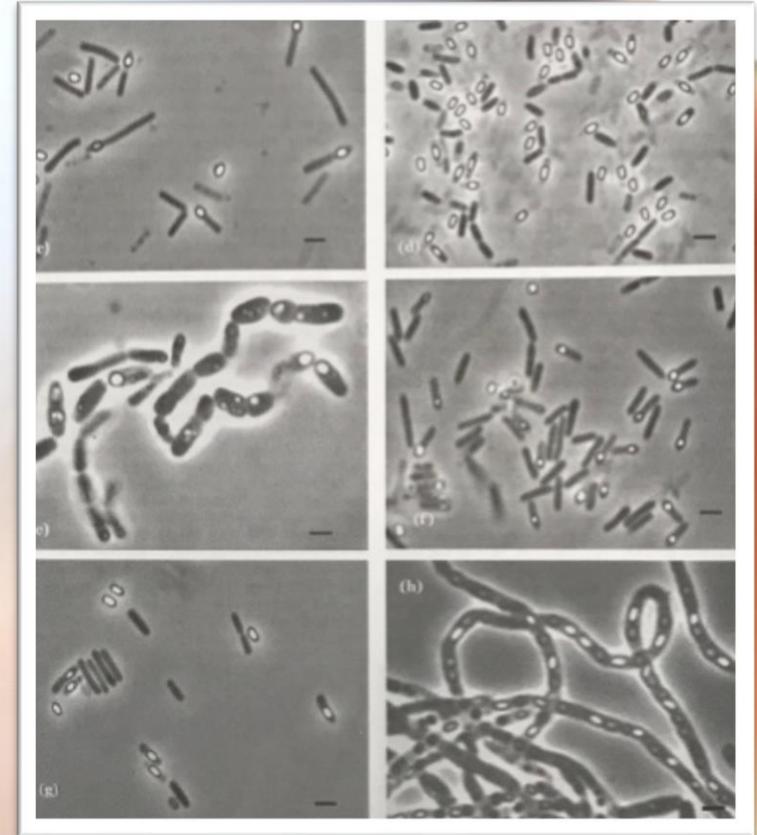
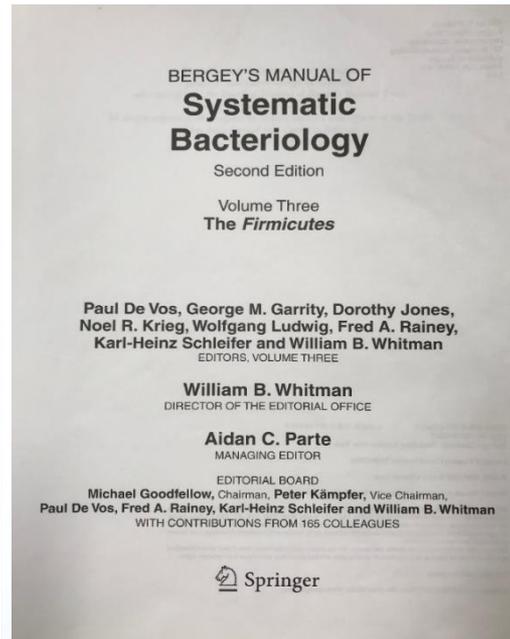
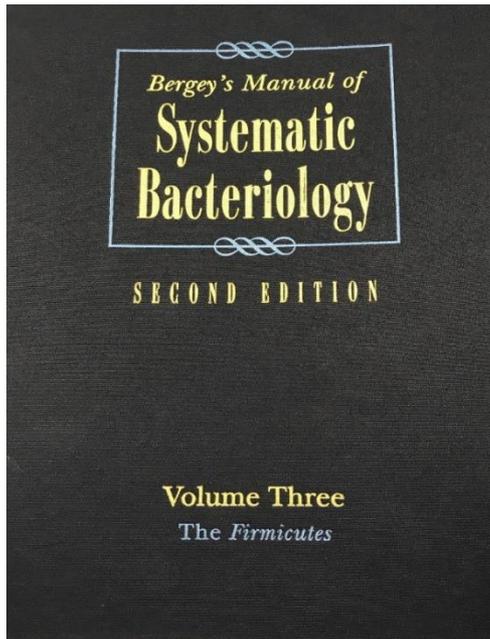


8. VANTAGENS E DESVANTAGES DO EMPREGO DE PROBIÓTICOS E SUAS PREPARAÇÕES

Será considerado medicamento probiótico quando o produto tiver finalidades de prevenção ou tratamento de doenças do trato digestivo. Caso tenha finalidade funcional ou de saúde será classificado como ALIMENTO e possui uma RDC própria (RDC nº 002 de 2002). Mas o probiótico com ingredientes, para efeito de registro, tornam-se "suplementos" e seguem a RDC nº 19 de 1999 visando registro e, se com vitaminas e minerais, seguem a RDC nº 002 de 2002. No ano de 2016, oficialmente foram aceitos 11 medicamentos probióticos pertencentes a 8 indústrias farmacêuticas diferentes.

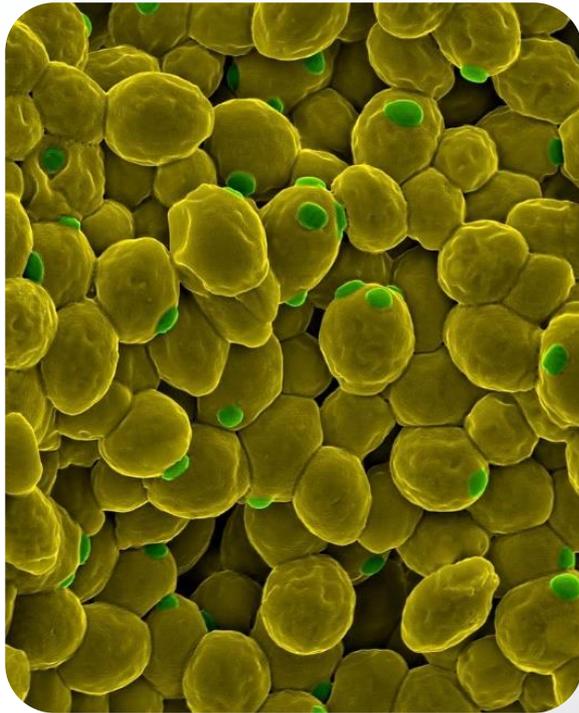


9. MANUAL DE ESTUDO DE ESPÉCIES MICROBIANAS INTEGRANTES DE PROBIÓTICOS REGISTRADOS NO GRUPO MEDICAMENTOS E ALIMENTOS

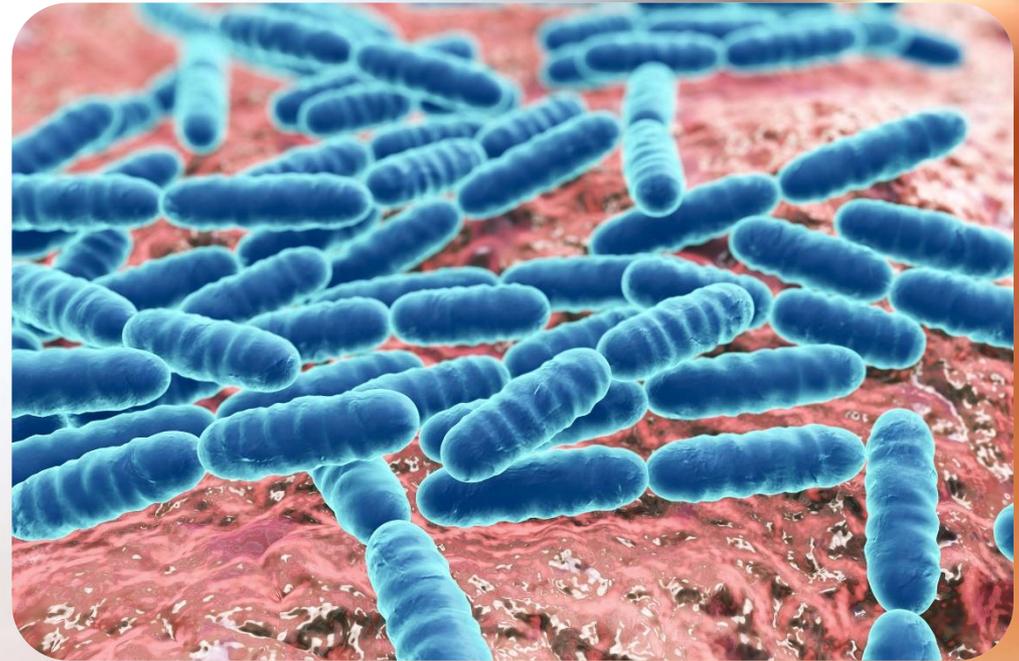




10. TIPOS MORFOLÓGICOS DE ESPÉCIES MICROBIANAS DE PROBIÓTICOS REGISTRADOS NO GRUPO MEDICAMENTOS E ALIMENTOS



Saccharomyces cerevisiae

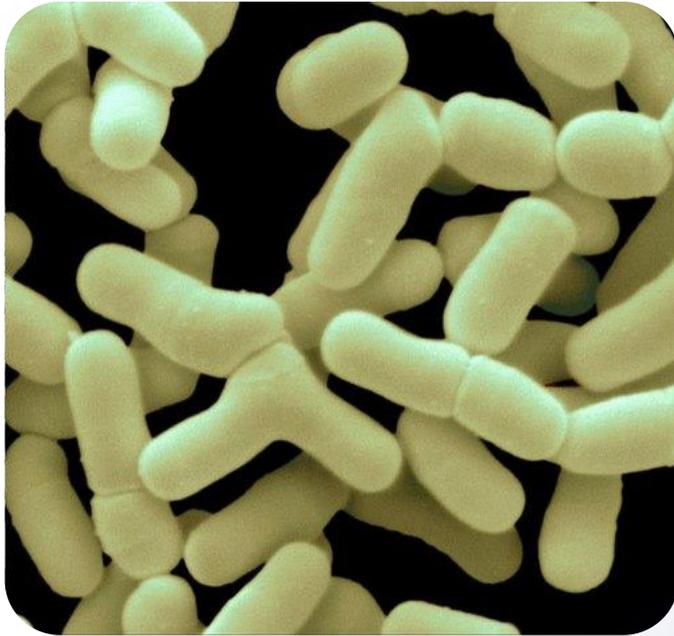


Lactobacillus acidophilus

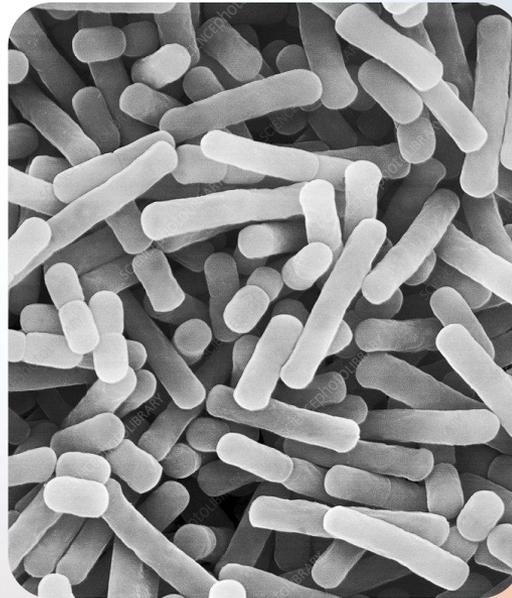




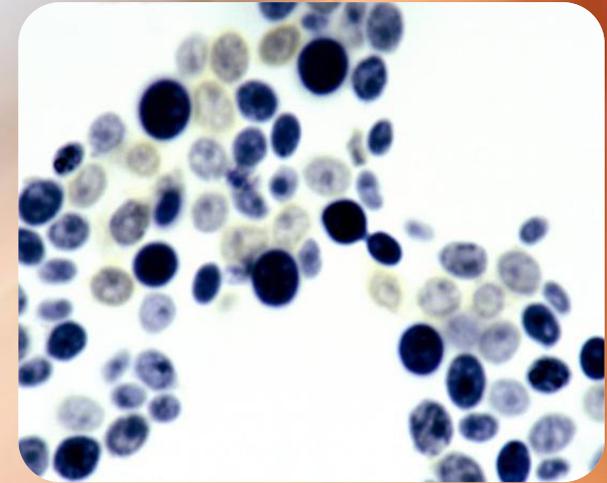
10. TIPOS MORFOLÓGICOS DE ESPÉCIES MICROBIANAS DE PROBIÓTICOS REGISTRADOS NO GRUPO MEDICAMENTOS E ALIMENTOS



Bifidobacterium lactis



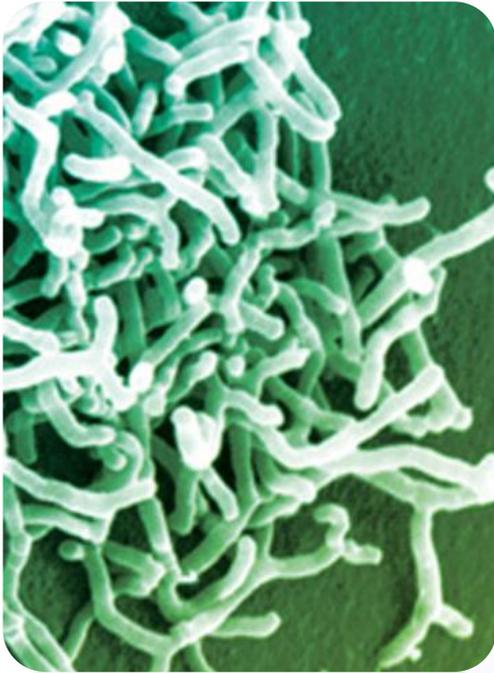
Lactobacillus bulgaricus



Saccharomyces cerevisiae



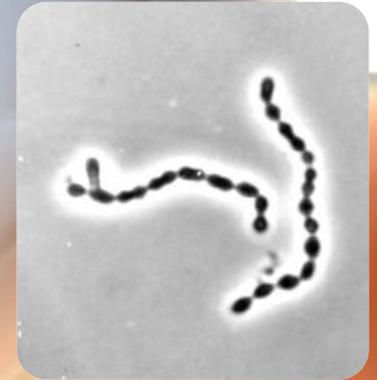
10. TIPOS MORFOLÓGICOS DE ESPÉCIES MICROBIANAS DE PROBIÓTICOS REGISTRADOS NO GRUPO MEDICAMENTOS E ALIMENTOS



Bifidobacterium longum



Lactobacillus casei var *Shirota*



Lactococcus lactis

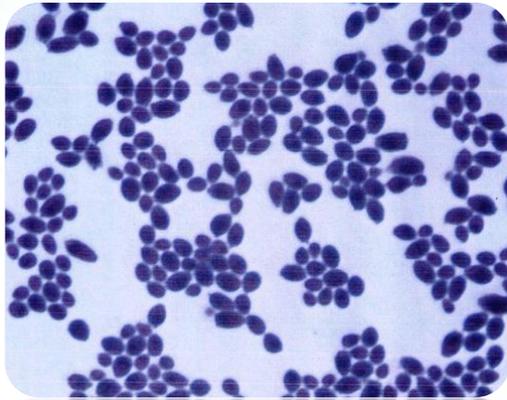


Bifidobacterium animalis 158

Continua...



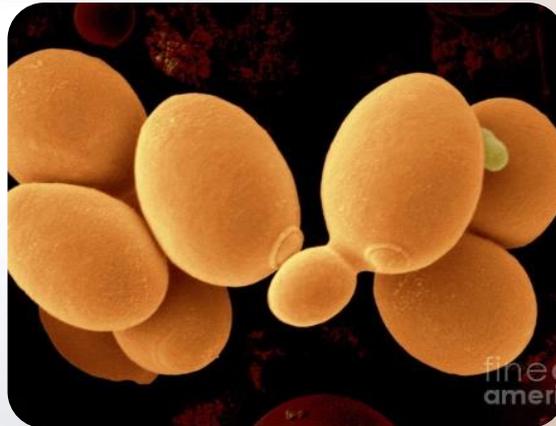
10. TIPOS MORFOLÓGICOS DE ESPÉCIES MICROBIANAS DE PROBIÓTICOS REGISTRADOS NO GRUPO MEDICAMENTOS E ALIMENTOS



Saccharomyces boulardii



Bifidobacterium longum



Saccharomyces cerevisiae



11. MULTIPLICAÇÃO CELULAR EM NÍVEL DE FERMENTADORES





12. LIOFILIZAÇÃO PARA BIOMASSAS

DESIDRATADAS

Liofilizador em Indústria
Farmacêutica e Biotecnológica



LIOFILIZADOR PILOTO DE
LABORATÓRIO





13 . MEDICAMENTOS COM ESPÉCIES MICROBIANAS DE PROBIÓTICOS REGISTRADOS.





13 . MEDICAMENTOS COM ESPÉCIES MICROBIANAS DE PROBIÓTICOS REGISTRADOS.



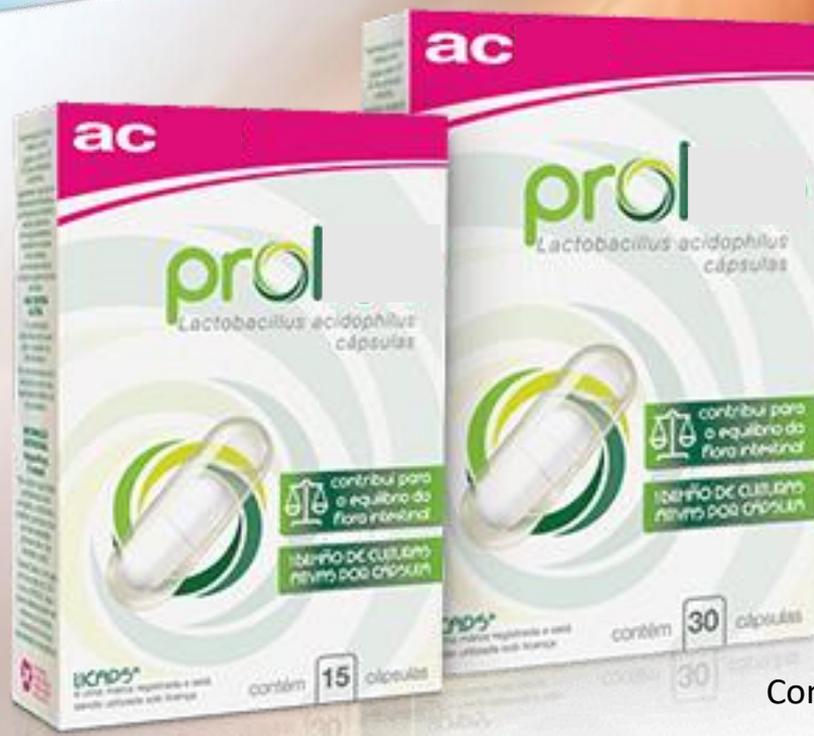
Blister



Continua...



13 . MEDICAMENTOS COM ESPÉCIES MICROBIANAS DE PROBIÓTICOS REGISTRADOS.





13 . MEDICAMENTOS COM ESPÉCIES MICROBIANAS DE PROBIÓTICOS REGISTRADOS.

COMBATE A DIARREIA

Leib
Lactobacillus acidophilus fit.

Meu corpo, meu ritmo.

- Probiótico que equilibra e restaura a flora intestinal**
- Atua na saúde intestinal melhorando o sistema imune**
- Previne a diarreia associada ao uso de antibióticos e quimioterápicos**

Leib
Lactobacillus acidophilus fit.
200 MILHÕES DE MICROORGANISMOS VIVOS

COMBATE A DIARREIA
Probiótico que equilibra e restaura a flora intestinal

12 CAPSULAS





13 . MEDICAMENTOS COM ESPÉCIES MICROBIANAS DE PROBIÓTICOS REGISTRADOS.

Xnterogermina®

O PROBIÓTICO MAIS RECOMENDADO PELOS PEDIATRAS¹

- PRÁTICO
- PRONTO PARA TOMAR
- NÃO TEM GOSTO
- PARA TODA A FAMÍLIA

Xnterogermina
Esporos de *Bacillus clausii* em suspensão
Probiótico
Contribui para o equilíbrio da flora intestinal

50ml
Contém 10 frascos de 5ml

Uso oral SANOFI

O Benefício do Equilíbrio

Bacillus clausii - 2 bilhões/5mL

Equilíbrio da flora Intestinal

Esporo

Resiste ao pH gástrico e sais biliares do intestino





14 . ALIMENTOS COM ESPÉCIES MICROBIANAS DE PROBIÓTICOS. REGISTRADOS.





14 . ALIMENTOS COM ESPÉCIES MICROBIANAS DE PROBIÓTICOS. REGISTRADOS.





15. EXEMPLOS DE CUSTOS (€) DE PROBIÓTICOS À BASE DE *Latobacillus acidophilus*, *Saccharomyces cerevisiae* e um ANTICOAGULANTE

Mínimo /Máximo		Apresentação	Apixabana 5mg (Xa) Mínimo/Máximo
A - 5.8	6.4	Fras. 12 cap	
A - 4.5	5.0	Cx. 6 sachés 4g pó	
			28.0 – 30.0 (Cx.30 comp.)
A - 7.7	8.6	Cx. 20 comp	
B - 7.9	8.0	Cx. 350 comp	

A = *L. acidophilus*, 200 milhões viáveis – UFC; B = *S. cerevisiae*, 500 mg/comprimido.

1.0 € = 4.4 R\$ (Brasil, em 06.08.19) Drogarias

16. MERCADO / ZION MARKET RESEARCH (Globe Newswire)

NEW YORK, NY, June 21, 2018.

“Probiotics Market by Ingredient Type (Bacteria and Yeast) by Function (Regular Use, Preventive Health Care and Therapeutic), by Application (Food and Beverage, Dietary Supplements, Animal Feed), and by Endurer (Human Probiotics and Animal Probiotics): Global Industries Perspective, Comprehensive, Analysis and Forecast, 2017 – 2024”.

2017-----→ USD 40.09 billion

2024-----→ USD 65.87 billion

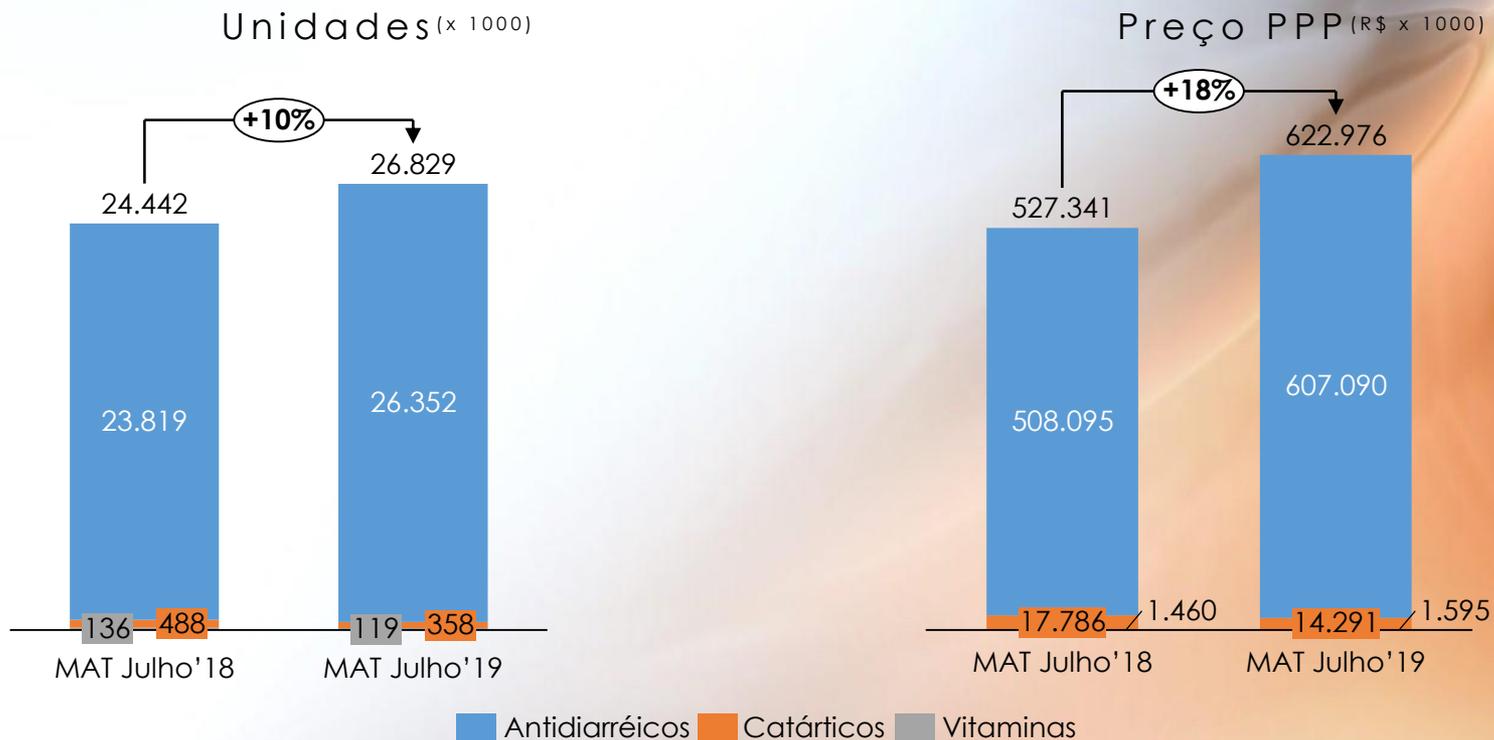
Growth forecast..... 7.35%

<https://www.zionmarketresearch.co./sample/probiotics-market>



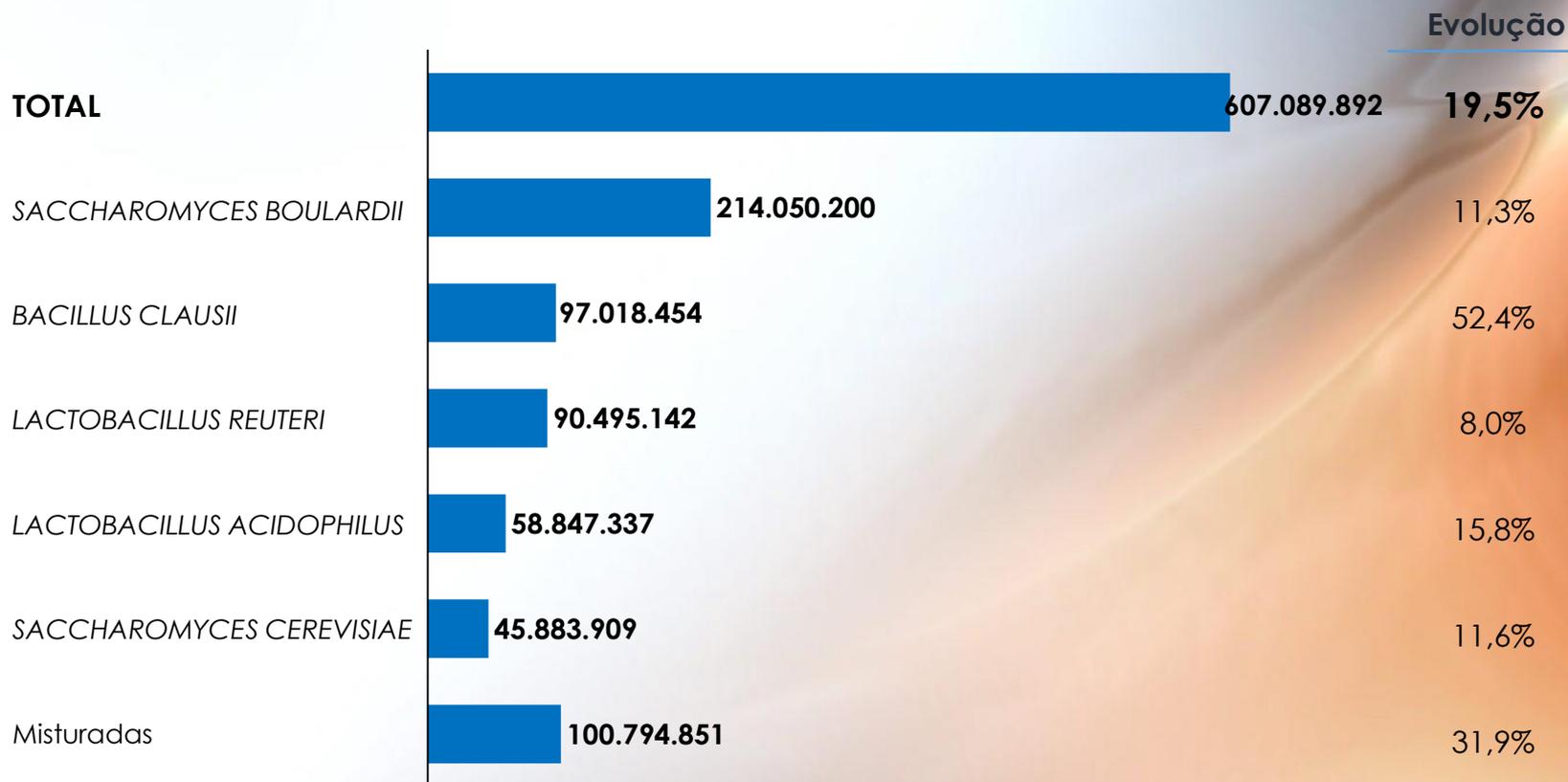
17. OS PROBIÓTICOS ESTÃO INSERIDOS EM TRÊS CATEGORIAS, ANTIDIARRÉICOS, CATÁRTICOS E VITAMINAS DO COMPLEXO B.

Mercados que contém Probióticos.



19. CEPAS MICROBIANAS GRAM-POSITIVAS, PURAS OU EM MISTURA COMO PROBIÓTICOS ANTIDIARRÉICOS, COM DESTAQUE PARA *BACILLUS CLAUSII* QUE EVOLUIU 52% EM 2018

Principais espécies microbianas do mercado de Antidiarréicos – R\$ PPP Julho 2019





20. CONCLUSÃO

- a. **Microrganismos probióticos são usados hoje na atenção à saúde, especialmente para estabilizar a microbiota gastrointestinal em disbiose.**
- b. **Microrganismos em medicamentos necessitam ser bem estudados quanto a ação amigável ao homem, especialmente para o trato gastrointestinal, comprovadamente não produzindo toxinas e substâncias deletérias não suportáveis pelo trato gastrointestinal.**
- c. **Microrganismos probióticos devem permanecer viáveis por longos tempos nas preparações destinadas ao papel de auxiliares de tratamentos de disbioses ou mesmo de sua prevenção.**
- d. **Microrganismos probióticos em preparações auxiliares de tratamentos com destinação a uso humano ou mesmo animal, são hoje regulamentados e controlados.**
- e. **É crescente o uso medicinal de probióticos, em medicina humana e veterinária.**

21. LEITURAS RECOMENDADAS

- a. Vandenplas, Y. et al., **Probiotics un Update**. J. Pediatrics (Rio J), 91:6-21 (2015). on-line version ISSN 1678-4782
- b. Chen, T.H. et al., **Microbiological and chemical properties of kefir manufactured by entrapped microorganisms isolated from kefir grains**. J. Dairy Sci., 92: 3002-3013 (2009). Doi:10.3168/jds.2008-1669
- c. Cutting, S.M., **Bacillus probiotics**. Food Microbiology. 28(2)214-20 (2011). Doi:10.1016/J.fm.2010.03.007

Obrigado!



*