

ORIENTAÇÕES PARA APRESENTAÇÃO DO RELATÓRIO TÉCNICO VISANDO O REGISTRO DE MATÉRIAS-PRIMAS PARA FABRICAÇÃO DE ADITIVOS ZOOTÉCNICOS, DE ADITIVO ZOOTÉCNICO E TECNOLÓGICOS (adsorventes de micotoxinas e inoculantes de silagem) E DE AUTORIZAÇÃO DAS MATÉRIAS-PRIMAS.

A legislação para registro e uso destes produtos encontra-se disciplinada no regulamento aprovado pelo Decreto 6296 de 11 de dezembro de 2007, Instrução Normativa 13 de 30 de novembro de 2004 e Instrução Normativa 15 de 26 de maio de 2009 e Instrução Normativa 110, de 24 de novembro de 2020. Os aditivos zootécnicos, de acordo com suas funções e propriedades deverão ser classificados em categorias e grupos funcionais, conforme disposto na Instrução Normativa 13.

Aditivos zootécnicos: toda substância utilizada para influir positivamente na melhoria do desempenho dos animais.

a) Digestivo: substância que facilita a digestão dos alimentos ingeridos, atuando sobre determinadas matérias-primas destinadas à fabricação de produtos para a alimentação animal:

a.1 Aditivos digestivos: enzimas que são proteínas ligadas ou não a cofatores, que possuem propriedades catalíticas específicas.

b) Equilibradores da flora: microrganismos que formam colônias ou outras substâncias definidas quimicamente, que têm um efeito positivo sobre a flora do trato digestório:

b.1 Probióticos: são cepas de micro-organismos vivos (viáveis), que agem como auxiliares na recomposição da microbiota do trato digestório dos animais, contribuindo para o seu equilíbrio;

b.2 Prebióticos: ingredientes que não são digeridos pelas enzimas digestivas do hospedeiro, mas que são fermentados pela microbiota do trato digestório dos animais, contribuindo para o seu equilíbrio;

b.3 Acidificantes: os ácidos orgânicos ou inorgânicos que reduzem o pH do trato digestório superior, com o objetivo de facilitar a digestão e contribuir para o equilíbrio da microbiota do trato digestório.

c) Melhoradores de desempenho: substâncias definidas quimicamente que melhoram os parâmetros de produtividade, excluindo-se os antimicrobianos e anticoccidianos, que passaram a registrados como produtos veterinários.

d) Outros aditivos zootécnicos.

Este roteiro aplica-se também aos aditivos tecnológicos classificados nos grupos funcionais denominados adsorventes de micotoxinas e inoculantes de silagem (Instrução Normativa 51, de 03 agosto de 2020) e parcialmente, conforme descrito a seguir, para as autorizações de novas matérias-primas para uso nos aditivos, conforme disciplinado na Instrução Normativa nº 40, de 15 de junho de 2020.

1- RELATÓRIO TÉCNICO

O requerente deverá encaminhar sua solicitação de registro, alteração ou renovação por meio do SIPEAGRO. Quando se tratar de registro de matéria-prima para fabricação de um aditivo, o usuário deverá informar esta situação na aba “anexar arquivo” do sistema.

As informações referentes aos itens de 1.1 a 1.6 do relatório técnico deverão ser inseridas diretamente nos campos correspondentes do SIPEAGRO e as demais anexadas, visando compor o dossiê técnico-científico. Para registro de aditivos aplica-se os itens de 2.1 ao 2.12, exceto o item 2.9.1, observadas as considerações descritas em cada tópico. Enquanto para o registro de matérias-primas utilizadas na fabricação de aditivos, aplica-se os itens de 2.1 ao 2.8, 2.9.2 e 2.12, considerando as particularidades mencionadas em cada item.

As solicitações de autorizações de novas matérias-primas deverão ser realizadas por meio do Sistema Eletrônico de Informações - SEI, seguindo o roteiro da Instrução Normativa nº 40, de 15 de junho de 2020, porém os estudos de segurança e eficácia deverão seguir as regras presentes nos itens 2.9.1, 2.9.2 e 2.11.

Para alterações, o titular do registro do produto deverá identificá-las. Aquelas que não modifiquem as características identitárias inicialmente aprovadas do produto, ou seja, as alterações referentes à denominação, tamanho das embalagens e quantitativa e/ou qualitativa de veículo, desde que seja com a mesma natureza química e física, faz-se necessários apresentar apenas justificativas técnicas pelo Responsável Técnico para tais alterações. Porém, as alterações relativas à composição, modo de usar, dosagens, espécies ou categorias animais e prazo de validade, terão as mesmas exigências para o novo registro, podendo apresentar justificativa técnica para ausência de algum documento ou informação. Na renovação, deverão ser atualizadas as informações e documentos citados no item 2.13.

O requerente deverá apresentar as principais características do aditivo e estruturado da seguinte forma:

- 1.1 Designação do produto e marca comercial;
- 1.2 Classificação do aditivo;
- 1.3 Composição qualitativa e quantitativa (substância ativa/agente, outros constituintes e impurezas);
- 1.4 Forma física de apresentação do produto, característica da embalagem e forma de acondicionamento;
- 1.5 Indicações de uso e espécie animal;
- 1.6 Modo de usar;
- 1.7 Inscrição da substância e fórmula bruta e estrutural, peso molecular;
- 1.8 Resumo do processo de fabricação;
- 1.9 Relatório dos estudos de segurança;
- 1.10 Relatório dos estudos de estabilidade;
- 1.11 Relatório dos estudos de eficácia;
- 1.12 Certificados e documento necessários para produto importado;
- 1.13 Outros documentos e outras informações pertinentes;
- 1.14 Lista de documentos considerados sigiloso, considerando a Lei de Acesso à Informação (LAI) (Lei nº 12.527, de 18 de novembro de 2011), se couber.

Destaca-se que, para cada item considerado não aplicável ao registro do produto em questão, deverá obrigatoriamente conter uma justificativa embasada tecnicamente, emitida pelo fabricante.

2- DADOS DO PRODUTO

2.1 Designação do produto por nome e marca comercial

A alteração do nome original do produto importado somente será permitida mediante a prévia autorização do estabelecimento no exterior por meio de documento de autorização devidamente assinado.

2.2 Classificação do aditivo segundo o efeito principal

Para iniciar o registro de aditivo, faz-se necessário propor a classificação do produto por categoria, grupo funcional e efeito principal, de acordo com o item 3.5 e anexo II da Instrução Normativa 13/2004, como por exemplo: Aditivo zootécnico (categoria) digestivo (grupo funcional) – enzimático (efeito principal); aditivo zootécnico (categoria) equilibrador de flora (grupo funcional) – probiótico (efeito principal); aditivo zootécnico (categoria), aditivo melhorador de desempenho (grupo funcional), beta agonista (efeito principal), etc. Para produtos compostos de substâncias ativas de categoria ou grupo funcional ou efeito principal distintos deverão ser classificados com base no efeito principal do produto comprovado pelo teste de eficácia.

2.3 Inscrição da substância e fórmula bruta e estrutural, peso molecular

As substâncias quimicamente bem definidas deverão ser descritas pela designação genérica ou designação química segundo a nomenclatura IUPAC (União Internacional de Química Pura e Aplicada) ou outras designações e abreviaturas genéricas internacionais e/ou Número CAS (Chemical Abstracts Service).

Todas as matérias-primas definidas quimicamente que compõe o aditivo deverão obedecer ao padrão de identidade e pureza, segurança e especificações fixados pelo Chemical Abstracts Service - CAS, Food Chemicals Codex - FCC, ou outras referências internacionalmente reconhecidas, devendo, portanto, comprovar a sua inscrição nas referidas publicações.

Para enzimas deverão ser fornecidos para cada atividade declarada, o número e o nome sistemático propostos pela União Internacional de Bioquímica (UIB) na edição mais atualizada da “Nomenclatura das Enzimas”. Para as atividades ainda não incluídas, devem ser utilizadas uma designação sistemática coerente com as regras de nomenclatura da UIB.

Para as bactérias, os nomes utilizados devem estar de acordo com o Código Internacional de Nomenclatura de Procariotos, conforme estabelecido pelo Comitê Internacional de Sistemática de Procariotos. Novas unidades taxonômicas ou reatribuições à taxonomia e à nomenclatura são publicadas no *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology* (IJSEM). A nomenclatura e a taxonomia dos fungos são estabelecidas pelo Código Internacional de Nomenclatura para algas, fungos e plantas. A nomenclatura atualmente aprovada para fungos pode ser encontrada no banco de dados MycoBank.

Para os produtos que contêm substâncias ativas quimicamente definidas na sua formulação (por ex. ácidos, enzimas, etc), deve ser apresentada no relatório técnico (anexo no SIPEAGRO), a fórmula bruta e estrutural e peso molecular, conforme nomenclatura internacional.

2.4 Composição qualitativa e quantitativa

Toda a matéria-prima que compuser a formulação do produto deve estar previamente aprovada e publicada pelo MAPA.

Para produtos elaborados com mais de uma matéria-prima, incluindo substâncias ativas e as auxiliares (antiaglutinante, veículo, antioxidante, etc), será necessário descrevê-las separadamente com sua respectiva proporção no SIPEAGRO, devendo ainda definir a função e justificar tecnicamente utilização de cada matéria-prima pelo fabricante em documento anexado ao sistema. Nesses produtos, somente a(s) matéria(s)-prima(s) com função(ões) relacionada (s) com a eficácia do produto deverá (ão) ter a (s) sua (s) substância (s) ativa (s) garantida(s), na (s) unidade (s) específica (s), conforme a legislação. As substâncias ativas garantidas devem guardar correlação com a matéria-prima constante da composição e deverá estar em consonância com o certificado de análise de no mínimo três lotes do produto.

Quando utilizar microrganismos na fabricação do produto, seja como substância ativa ou cepa/estirpe produtora de alguma matéria-prima, como por exemplo as enzimas e parede celular, será obrigatória a classificação taxonômica de cada microrganismo conforme publicada nos códigos internacionais de nomenclatura (CNI). As cepas/estirpes deverão ser depositadas numa coleção de cultura internacionalmente reconhecida e fornecido certificado de depósito emitido pela coleção, que especifica o número de adesão sob o qual a cepa/estirpe é mantida.

Para os produtos e suas respectivas matérias-primas que contêm ou são produzidos a partir de Organismos Geneticamente Modificados (OGM) será necessário apresentar autorização emitida pela CTNBIO, em conformidade com a Lei 11.105 de 24 de março de 2005. Torna-se obrigatória, também, a emissão de uma declaração pelo fabricante, quando as matérias-primas e produtos não contiverem ou não forem derivados de OGM.

Para as enzimas, as garantias devem ser expressas em unidades de atividade por grama (U/g), FTU/g ou outras unidades em função de substratos específicos adequados e quimicamente puros. Para os microrganismos, as garantias devem ser expressas em número de unidades formadoras de colônias por grama – UFC/g. As demais substâncias ativas são garantidas em mg/kg, g/kg ou outras unidades, conforme definido na legislação.

2.5 Processo de Fabricação

Deverá descrever de forma sumarizada o processo de fabricação do produto por meio de fluxograma, devendo apresentar a descrição do processo de produção (por exemplo, síntese química, fermentação, cultivo, extração do material orgânico ou destilação, filtragem, purificação, etc) utilizado na preparação da substância ativa do aditivo, a composição dos meios de fermentação/cultivo e os métodos de purificação.

Também deverá detalhar as informações referentes aos controles realizados nas matérias-primas e produto acabado. No controle das matérias-primas será necessário apresentar as análises realizadas e suas frequências. Para os produtos acabados, deverá informar as análises realizadas e suas frequências, devendo conter, no mínimo, análises químicas, físicas e microbiológicas de conformidade e principalmente da (s) substância(s) ativa (s) constante (s) da garantia e respectivos laudos assinados pelo técnico responsável pela análise. Os métodos de análises do produto acabado deverão ser descritos, se este for de uso interno da empresa, ou apenas citados, quando já estiver publicado

2.5.1. Outras substâncias e impurezas.

Quando existirem substâncias com propriedades tóxicas ou outras propriedades indesejáveis ou que não são intencionalmente acrescentadas e que não contribuem para a atividade do aditivo ou com impurezas, essas devem ser identificadas e quantificadas no dossiê. Além disso, para produtos de fermentação, deve confirmar a ausência de organismos produtores no aditivo, descrevendo os resíduos gerados no processo e os controles realizados sobre os mesmos, tais como: análises físicas, químicas e microbiológicas, quantificação, método de separação e purificação da matéria-prima, destino, etc.

Quando não houver presenças de substâncias tóxicas e ou impurezas, a empresa fabricante deve apresentar documento que justifique tecnicamente a pureza e conformidade das matérias-primas e do produto acabado por meio dos controles realizados no processo de fabricação e boas práticas de fabricação.

Forma física do produto, característica da embalagem e forma de acondicionamento

Todas as formas de apresentação do produto deverão estar descritas de maneira clara e objetiva para facilitar a identificação pelo consumidor e sempre que possível, relacionada com a embalagem. As características das embalagens devem conter, no mínimo, o formato, tamanho, material utilizado e conteúdo líquido, e estar em conformidade com as temperaturas ambientais recomendadas na legislação que trata do teste de estabilidade (Instrução Normativa 15, de 12/02/2005). As condições e forma de armazenamento devem estar alinhadas ao teste de estabilidade, devendo informar as características do local, tais como: umidade, luminosidade, temperatura e os demais cuidados, como uso de paletes, distância das paredes, fora do alcance de crianças, etc. Deverá conter ainda, os cuidados necessários após a abertura da embalagem, se couber.

2.6 Indicações de uso e espécie/categoria de animal

Neste item, deverá descrever apenas os efeitos positivos do aditivo sobre o desempenho dos animais que apresentaram comprovação científica no teste de eficácia do produto em causa, especificando as dosagens, período, espécies e categorias de animais que obtiveram resultados comprovadamente satisfatórios nos referidos testes para as espécies-alvo. Para os produtos que apresentem efeitos secundários ao seu objetivo principal, obtidos no teste de eficácia ou em revisão de literatura científica, que relacionam ou auxiliam na melhoria do desempenho animal, desde que não seja de ação terapêutica ou medicamentosa, poderão ser ressaltados na indicação de uso. Devem ser mencionadas também as contraindicações possíveis do produto neste campo.

Existindo interações físico químicas relevantes, faz-se necessário adicionar informações e comprovações que atestam a incompatibilidade com outros aditivos, medicamentos, nutrientes, etc, que venha comprometer a segurança e eficácia do produto, apresentados nos itens 2.9 e 2.11.

Para as matérias-primas visando a fabricação de aditivos, não poderá conter indicação de espécie e categoria animal no registro e rótulo, devendo conter a seguinte frase:

“Matéria-prima de uso exclusivo pela xxxxx para a fabricação de aditivos xxxxxx. Proibida a comercialização ou qualquer outra forma de distribuição direta ao produtor rural e ao uso direto em rações, concentrados, suplementos, núcleos, premixes e outros produtos para alimentação animal”.

2.7 Modo de usar

Neste item, deverá descrever os cuidados e informações de como adicionar o produto às pré-misturas e/ou diretamente aos produtos destinados a alimentação animal ou água. Será necessário ainda definir as quantidades a serem administradas para cada categoria e espécie animal e o período, podendo conter a dose mínima e máxima do produto.

Neste campo, deverá estar destacado que qualquer alteração na quantidade administrada daquela mencionada no rótulo terá que ser sob orientação do profissional especializado na área ou técnico responsável, desde que a dosagem esteja dentro do limite seguro para a espécie e categoria de animais-alvo definidos nos estudos de segurança do produto e expresso no rótulo.

Destaca-se ainda, que neste item deverá incluir todas as recomendações relativas à segurança de utilização do produto para espécie e categoria de animais-alvo, ao consumidor e ao ambiente em conformidade com os estudos de segurança apresentados (estudo de tolerância para cada uma das espécies e categorias de animais-alvo, no caso de produtos absorvidos pelos animais). Acrescenta-se neste tópico, as medidas essenciais de prevenção dos riscos e os meios de proteção na fabricação e na utilização, conforme descrito no item 2.9.2.

Para as matérias-primas visando a fabricação de aditivos, não poderá conter no registro e rótulo qualquer informação sobre a quantidade a ser administrada a categoria e espécie animal, devendo constar a seguinte frase:

“Utilizar a matéria-prima de acordo com as instruções da empresa xxxxxx para o uso exclusivo na fabricação de aditivos xxxxx”.

2.8 Estudos de segurança

2.8.1 Segurança quanto aos animais-alvo, ao consumidor e ao ambiente

Para autorização de matéria-prima destinada para fabricação dos aditivos abordados nessas orientações, será necessário apresentar estudos referentes à segurança do produto ou justificativas embasadas tecnicamente para a dispensa de cada estudo, devendo abordar os seguintes temas: segurança de utilização do aditivo em animais-alvo; riscos associados à seleção e/ou transferência de resistência a antimicrobianos e ao aumento da persistência e disseminação de agentes enteropatogênicos; riscos para o consumidor advindos de alimentos derivados de animais contendo ou tratados com o aditivo ou de seus resíduos ou metabólitos; riscos da inalação e do contato com outro tecido das mucosas, com os olhos ou com a pele, para as pessoas susceptíveis de manipular o aditivo; e riscos de efeitos nocivos para o ambiente decorrentes do próprio aditivo ou de produtos dele derivados, tanto diretamente, como excretados pelos animais.

No entanto, para o registro de aditivos, os estudos atinentes a segurança de uso em animais-alvo, transferência de resistência e segurança para o consumidor ficam dispensados de constar no dossiê; serão considerados aqueles apresentados quando da autorização da matéria-prima. Porém, os demais estudos de

segurança do produto, relativos ao manipulador/utilizador e ambiente deverão constar no momento do registro do aditivo. A comprovação de tais estudos poderá ser por meio da apresentação da ficha técnica de segurança (FISPQ – Ficha de Informação de Segurança de Produtos Químicos), que deverá estar em conformidade com as regras brasileiras (ABNT) ou internacionais.

Para animais de companhia não será necessário apresentar os estudos sobre segurança para o consumidor e meio ambiente.

Tratando-se do registro de produtos probióticos, presume-se que a resistência intrínseca do microrganismo apresenta um potencial mínimo para a disseminação horizontal, enquanto a resistência mediada por genes encontrados em elementos móveis do genoma é considerada como tendo um alto potencial de disseminação horizontal. Portanto, todas as linhagens microbianas candidatas a probióticos devem ser avaliadas quanto à susceptibilidade a um número relevante de antimicrobianos de importância humana e veterinária. Neste contexto, para definir o perfil de resistência aos antimicrobianos deverá seguir as orientações contidas no guia para instrução processual de petição de avaliação de probióticos para uso em alimentos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária no tópico que trata sobre o perfil de resistência a antimicrobianos de importância clínica (Anvisa, Guia 21/2019 - versão 1).

Para os aditivos de silagem, ficam dispensados de apresentar os estudos relativos à segurança de utilização do aditivo em animais-alvo, para os consumidores e para o ambiente quando for possível demonstrar que: nenhuma quantidade detectável da(s) substância(s) ativa(s) ou metabólitos relevantes ou o(s) agente(s) ativo(s) sobrevivem no alimento para animais ao final ou a(s) substância(s) ativa(s) e agente(s) ocorrem como componente de silagem normais e a utilização do aditivo não aumenta substancialmente a sua concentração, comparada com a silagem preparada sem utilização do aditivo.

2.8.2 Medidas de prevenção dos riscos e meios de proteção na fabricação e na utilização

Em função dos estudos apresentados no item 2.9.1 sobre avaliação de risco toxicológico e de exposição em relação à segurança dos manipuladores/utilizadores, tais como: os efeitos sobre o sistema respiratório, olhos, pele, toxicidade sistêmica e avaliação da exposição, deverão ser propostas medidas preventivas para reduzir ou eliminar a exposição, e em complementação, poderá propor a utilização de equipamentos de proteção pessoal para prevenir os riscos residuais.

Para os produtos químicos e biológicos, com base nos estudos de segurança, deverá ser fornecida a ficha técnica de segurança em conformidade com as regras brasileiras (ABNT) ou internacionais.

2.9 Estudo de estabilidade

Para definir o prazo de validade provisório ou definitivo do aditivo, a empresa terá que apresentar o teste de estabilidade acelerado ou de longa duração, respectivamente, seguindo as regras estabelecidas na Instrução Normativa Nº 15, de 09 de maio de 2005. No momento do registro, a empresa terá a opção de apresentar somente o teste de estabilidade acelerado concluído, visando conceder o prazo de validade provisório, juntamente com o projeto do teste de estabilidade de longa duração, com o respectivo cronograma de execução. Porém, será necessário após conclusão do teste de estabilidade de longa duração, apresentá-lo de forma a ratificar ou retificar o prazo de validade inicialmente concedido.

As empresas pendentes de apresentação dos resultados do teste de estabilidade de longa duração no momento da concessão do registro ficarão sujeitas a fiscalização específica a esta exigência e, na renovação do registro do produto será reavaliado sobre este requisito para sua aprovação.

Com objetivo de reduzir o número de lotes do produto a serem submetidos ao teste de estabilidade, as empresas poderão demonstrar a similaridade entre lotes, por intermédio de ensaios físico-químicos apropriados. A similaridade é a demonstração de que três ou mais lotes foram fabricadas segundo o mesmo processo produtivo e que os controles de qualidade do produto acabado atendem as especificações preconizadas. Após a demonstração da similaridade, a empresa poderá escolher, aleatoriamente, um dos três lotes para a realização dos estudos de estabilidade, seguindo a regras estabelecidas na IN 15/2005, no que couber. Para que a similaridade seja comprovada, será necessário apresentar um laudo analítico de cada lote de, no mínimo: da (s) substância(s) ativa(s) ou marcadora (s), umidade, granulometria e coloração. Os valores dos parâmetros analisados obtidos entre e dentro dos lotes deverão estar dentro dos limites estatísticos validados pela empresa no processo produtivo do aditivo.

O teste de estabilidade deverá ser apresentado por meio do relatório de estabilidade, contendo no mínimo os itens constantes na referida Instrução Normativa, acrescidos de análise estatística de tendência para o teste de estabilidade acelerada e análises estatísticas entre os lotes na estabilidade de longa duração. Com objetivo de evitar a apresentação de dados brutos do teste, o relatório deverá conter os valores médios de umidade relativa, temperatura, das substâncias ativas ou marcadoras acompanhadas de desvio padrão, erro-padrão da média e coeficiente de variação.

Os aditivos adsorventes de micotoxinas compostos somente por matérias-primas de origem inorgânica ficam dispensadas de apresentação do teste de estabilidade, porém para os demais aditivos adsorventes de micotoxinas aplica-se as mesmas regras constante deste roteiro.

Para que teste de estabilidade seja considerado conforme, os valores obtidos da (s) substância (s) ativa (s) ou marcadoras devem estar dentro dos limites estatísticos de especificação do produto e dos limites de garantia declarados.

Para as enzimas, a estabilidade deve ser mensurada em termos de perda de atividade catalítica e para os microrganismos em termos de perda de viabilidade. Para substâncias químicas ou misturas, a estabilidade deve ser avaliada mediante o monitoramento do teor de uma ou mais substâncias ativas garantidas ou marcadoras.

Para expressar no rótulo a estabilidade do aditivo nas diferentes formas de processamentos térmicos, tais como: peletização, extrusão etc., bem como nas diferentes composições de formulações de produtos destinados à alimentação animal ou água, será necessário realizar a estabilidade mimetizando as diversas situações de uso, em conformidade com as regras estabelecidas na IN retromencionada, no que couber. Caso a empresa não disponha destes estudos no momento do registro do produto, esta deverá elaborar uma autodeclaração assinada pelo Responsável Técnico, contendo os seguintes dizeres: “A empresa xxx se compromete a não fazer qualquer menção no rótulo ou propaganda que induza a terceiros a utilizar o produto como se fosse estável ao processamento térmico e/ou mistura em outros produtos destinados à alimentação animal”.

Quando o teste de estabilidade não for apresentado para o registro de matérias-primas visando a fabricação de aditivos, no campo validade deverá constar a seguinte frase “O prazo de validade da matéria-prima deverá ser consultada diretamente com o seu fabricante”.

2.10 Estudo de eficácia

Os estudos devem demonstrar a eficácia do aditivo (não da(s) matéria(s)-prima (s) que compõem o aditivo) sobre o desempenho animal e/ou da qualidade dos produtos de origem animal. As hipóteses das pesquisas devem ser comprovadas de acordo com a função do aditivo e para espécie e categoria animal.

Para todos os aditivos destinados a produzir um efeito nos animais, serão necessários apresentar os estudos *in vivo*, enquanto que para as categorias de aditivos sem efeito direto em animais, deverão apresentar estudos de eficácia *in vitro*, como é caso de alguns inoculantes de silagem.

O protocolo experimental deve ser cuidadosamente elaborado pelo responsável pela pesquisa, descrevendo a metodologia, material utilizado, as espécies e categorias animais, número e condições sob os quais foram alojadas e alimentadas, e análise estatística dos dados. Os estudos devem ser conduzidos de modo que a saúde dos animais e as condições de criação não afetem negativamente a interpretação dos resultados.

Os estudos devem demonstrar a eficácia do aditivo na dose mais baixa recomendada, por meio de parâmetros sensíveis, em comparação com um grupo de controle negativo e, opcionalmente, positivo, em no mínimo dois estudos com protocolos embasados na literatura científica. Tais estudos incluem igualmente a dose máxima recomendada, sempre que seja a proposta do aditivo. Em geral, a duração dos estudos de eficácia corresponde ao-período de aplicação solicitado ou período mínimo para as respectivas espécies e categorias de animais-alvo conforme recomendado na tabela 1.

Também devem ser consideradas nos estudos de eficácia as interações biológicas ou químicas conhecidas ou potenciais entre o aditivo, outros aditivos e/ou medicamentos veterinários e/ou constituintes da ração, onde tal seja relevante para a eficácia do aditivo em causa (por exemplo, compatibilidade do aditivo microbiano com coccidiostáticos ou ácido orgânico).

O desenho experimental deverá levar em consideração do poder estatístico adequado e riscos de tipos 1 e 2. O protocolo tem de ser suficientemente sensível para detectar quaisquer efeitos do aditivo na dose mais baixa recomendada (risco de tipo 1 α , $P \leq 0,05$ em geral e $P \leq 0,1$ para ruminantes, animais de companhia e animais não destinados à produção de alimentos) e de apresentar poder estatístico suficiente para garantir que o protocolo experimental responde ao objetivo do estudo. O risco do tipo 2 β é inferior ou igual a 20%, em geral, e 25% para pesquisas com ruminantes, animais de companhia e animais não destinados à produção de alimentos, o que dá origem a um poder $(1-\beta)$ superior ou igual a 80% (75% para ruminantes, animais de companhia e animais não destinados à produção de alimentos).

Os estudos serão considerados consistentes e satisfatórios para demonstrar a eficácia do produto, quando pelo menos um parâmetro relevante e correlacionado diretamente com a substância ativa e com o objetivo do aditivo, demonstrar efeito positivo significativo para as respectivas espécies e categorias de animais-alvo.

Em função das propriedades e objetivo do aditivo, as medidas resultantes podem ser baseadas em características de desempenho (por exemplo, eficiência da alimentação, ganho diário médio, aumento de produtos

de origem animal), na composição da carcaça, no desempenho do rebanho, nos parâmetros de reprodução ou de bem-estar dos animais.

A tabela 1 define as espécies e categorias de animais-alvo para os estudos de eficácia de longa duração, bem como o período mínimo de duração experimental. Porém, alguns estudos sobre metabolismo, como digestibilidade, biodisponibilidade, balanço de nutrientes, entre outros, podem ser realizados em períodos mais curtos daqueles estabelecidos na tabela referenciada, normalmente estes estudos deverão ter a duração média de sete e quatorze dias para animais monogástricos e ruminantes, respectivamente.

Tabela 1 - Duração mínima dos estudos de eficácia de longo prazo.

Espécies/categorias	Descrição da categoria	Período experimental (mínimo)
Suínos		
Leitões lactentes	Leitões em aleitamento na porca	14 dias
Leitões desmamados	Leitões na fase de creche	42 dias
Suínos crescimento/terminação	Suínos na fase de crescimento e terminação	58 dias
Porcas reprodutoras	Fêmeas fecundadas/acasalados pelo menos uma vez	Desde a cobertura até ao final da primeira desmama (um ciclo)
Porcas em lactação (a fim de beneficiar os leitões)	Fêmeas fecundadas/acasalados pelo menos uma vez	Pelo menos, duas semanas antes do parto até ao fim de período de desmame
Aves		
Frangos de corte	Frangos engorda	35 dias
Frangas para postura	Aves criadas para produção de ovos ou para fins de reprodução	112 dias (se não estiverem disponíveis dados de eficácia para frangos de corte)
Poedeiras	Aves produtivas mantidas para fins de produção de ovos	168 dias
Perus de corte	Aves criadas para engorda	84 dias
Perus reprodutores (fêmeas e machos para reprodução)	Fêmea e machos criados para reprodução	6 meses
Bovinos/Bubalinos		
Bezerros lactentes (leite ou corte)	Bezerros criados para reprodução ou para produção de carne de bovino	56 dias
Bezerros para produção de vitelos	Bezerros para produção de carne de vitelo	84 dias
Bovinos em engorda	Bovinos destinados à produção de carne	112 dias
Vacas em lactação	Fêmeas que produziram pelo menos um bezerro	84 dias
Vacas para reprodução	Fêmeas fecundadas/acasalados pelo menos uma vez	Desde a cobertura até ao final da primeira desmama (um ciclo)
Ovinos		
Cordeiros para reprodução	Cordeiros criados para reprodução	56 dias

Cordeiros para engorda	Cordeiros criados para produção de carne	56 dias
Ovelhas em lactação	Ovelhas que tenham produzido pelo menos um cordeiro	84 dias
Ovelhas para reprodução	Fêmeas fecundados/acasalados pelo menos uma vez	Desde a cobertura até ao final da primeira desmama (um ciclo)
Caprinos		
Cabritos para reprodução	Cabritos criados para reprodução	56 dias
Cabritos para engorda	Cabritos criados para produção de carne	56 dias
Cabras em lactação	Cabras que tenham produzido pelo menos um cabrito	84 dias
Cabras para reprodução	Fêmeas fecundados/acasalados pelo menos uma vez	Desde a cobertura até ao final da primeira desmama (um ciclo)
Peixes/Camarões		
Engorda	Criados para produção de carne	90 dias
Reprodução	Criados para reprodução	90 dias
Coelhos		
Coelhos lactentes e desmamados		56 dias
Coelhos de engorda	Coelhos criados para produção de carne	42 dias
Coelhas em lactação (a fim de beneficiar os coelhos jovens)	Coelhas fecundadas/acasaladas pelo menos uma vez	Pelo menos, duas semanas antes do parto até ao fim de período de desmama
Coelhas para reprodução	Coelhas fecundadas pelo menos uma vez	Desde a cobertura até ao final da primeira desmama (um ciclo)
Equídeos		56 dias
Animais de companhia		28 dias

Fonte: adaptado do REGULAMENTO (CE) Nº 429/2008

Os aditivos de uso em silagem deverão demonstrar sua eficácia, no mínimo, em um dos nos seguintes parâmetros relevantes, como por exemplo: melhoria da produção de silagem; inibição de microrganismos indesejáveis; redução de efluentes e melhoria da estabilidade aeróbia.

No caso específico dos adsorventes de micotoxinas, a eficácia deverá ser demonstrada por meio de no mínimo um estudo *in vivo* de curta duração (média de 7 e 14 dias para animais monogástricos e ruminantes, respectivamente) por espécie animal. Quando o objetivo for indicar a todas as espécies e categorias animais terrestres, a eficácia deve ser demonstrada em três espécies principais (pelo menos um estudo em cada), representando os diferentes sistemas digestivos (aves, mamífero não ruminante e ruminante). Para aditivos destinados a peixes, serão necessários estudos específicos com esta espécie. Em geral, a excreção de micotoxinas ou metabólitos nas fezes ou urina, concentração no sangue ou plasma ou soro, tecidos ou produtos (leite ou ovos) ou outros biomarcadores relevantes devem ser considerados como parâmetros relevantes para demonstrar a eficácia do produto, incluindo obrigatoriamente os zootécnicos. Porém, salienta-se que os estudos deverão demonstrar efeito positivo no (s) parâmetro (s) correlacionado (s) diretamente com a (s) micotoxina (s) testada (s) para as respectivas espécies e categorias de animais-alvo.

A extrapolação de dados de eficácia interespecie pode ser aplicado apenas no caso em que os animais forem fisiologicamente comparáveis, mantidos para o mesmo fim, ou seja, reprodução ou produção de carne (incluindo a produção de leite ou ovo) e o modo de ação seja considerado o mesmo entre as espécies e os efeitos reivindicados também. Quando tal ligação não puder ser feita, a eficácia é demonstrada de acordo com estabelecido neste tópico.

Com o propósito de pragmatizar a extrapolação de dados de eficácia comentada no parágrafo anterior, elaborou-se as tabelas 2 e 3 baseadas no Guia de Avaliação de Eficácia dos aditivos produzido pela Autoridade Europeia de Segurança Alimentar – EFSA, que traz o resumo das espécies relacionadas fisiologicamente e número mínimo de estudos para espécies e categorias de animais-alvo necessários para ampliação da eficácia.

Tabela 2 - Extrapolação de dados de eficácia de espécies para outras fisiologicamente relacionadas.

Espécie	Espécie fisiologicamente relacionada
Frangos de corte	Outras aves de corte (peru, pato, ganso, codorna, galinha d'angola, avestruz e faisão)
Galinhas poedeiras	Outras aves para produção de ovos ou reprodução, mas limitada aos efeitos obtidos nas poedeiras (peru, pato, ganso, codorna, galinha d'angola, avestruz e faisão)
Leitões lactentes, desmamados e suínos em crescimento/terminação	Outros <i>Suidae</i> em crescimento
Porcas	Outros <i>Suidae</i> em reprodução
Bezerros e bovinos em engorda	Outros ruminantes no estágio correspondente (ovinos, caprinos e bubalinos)
Vacas de leite	Outros ruminantes leiteiros (ovelha, cabra e búfala)
Peixes	Outros peixes de mesma ordem e família taxonômica no estágio fisiológico correspondente.
Cavalos	Outros equídeos
Coelhos	Outros leporídeos

Fonte: Adaptado do Guidance on the assessment of the efficacy of feed additives, EFSA, abril 2018.

Tabela 3 -. Número mínimo de estudos de espécies e categorias de animais-alvo necessárias para avaliação e ampliação da eficácia.

Aplicação as espécies/categorias	Número mínimo de estudos por espécie/categoria
Todas espécies de aves de corte (frango, peru, pato, ganso, codorna, galinha d'angola, avestruz e faisão)	2 estudos com frangos de corte;
Todas espécies de aves de corte e reprodução (frango, poedeira, peru, pato, ganso, codorna, galinha d'angola, avestruz e faisão)	2 estudos com frangos de corte; e 2 estudos com poedeiras
Todos os suínos em crescimento/terminação (leitão, suínos em crescimento/terminação e outros <i>Suidae</i> em crescimento/terminação)	2 estudos com leitões desmamados; e 2 estudos com suínos em crescimento

Todos os suínos (leitão, suínos em crescimento/terminação, porcas e outros <i>Suidae</i> em crescimento/terminação e reprodução)	2 estudos com leitões desmamados; e 2 estudos com porcas
Todos os ruminantes em crescimento (bezerro, bovino em engorda e ovino ou caprino ou bubalino em crescimento)	2 estudos com bezerros; e 2 estudos com bovinos em engorda
Todos os ruminantes (bezerro, bovino em engorda, vaca e ovino ou caprino ou bubalino em crescimento e reprodução)	2 estudos com bezerros; e 2 estudos com vacas
Todos os peixes	2 estudos com peixes de mesma ordem e família taxonômica; e 2 estudos com peixes de outra ordem e família taxonômica
Crustáceos	2 estudos com camarão ou outros crustáceos
Coelhos em crescimento/engorda e reprodução	1 estudo com coelhos em crescimento; 1 estudo com coelhos em reprodução

Fonte: Adaptado do Guidance on the assessment of the efficacy of feed additives, EFSA, abril 2018.

Para comprovação da eficácia serão aceitas as publicações científicas ou por experimentação própria em língua portuguesa, inglesa ou espanhola, desde que essas sejam as línguas dos textos originais, porém nas demais línguas deverão ser traduzidas simples para o português ou inglês ou espanhol.

Os relatórios dos estudos de eficácia deverão conter no mínimo: título, aprovação no comitê de ética, resumo, objetivo, material e métodos (local, condições climáticas, idade e raça/linhagem dos animais, dietas, tratamentos, parâmetros avaliados, manejo, delineamento experimental, métodos estatísticos, métodos analíticos, etc), resultados, discussão, conclusão e literatura citada.

A aplicação de forma integral dos requisitos constantes neste tópico ocorrerá após 24 meses da publicação deste roteiro, no entanto os estudos de eficácia continuam sendo necessários para o registro dos aditivos, devendo conter no mínimo, metodologia, análise estatísticas dos dados e estar na íntegra e na língua portuguesa ou inglesa ou espanhola.

2.11 Requisitos adicionais para produtos importados

Além das exigências anteriores, será necessário apresentar os seguintes documentos:

1. Documento legal, emitido pelo proprietário estabelecido no exterior, que habilite o representante no Brasil a responder perante o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento por todas as exigências regulamentares, inclusive pelas eventuais infrações e penalidades e demais obrigações decorrentes do registro do produto;
2. Certificado da habilitação oficial do estabelecimento proprietário e fabricante no país de origem;
3. Certificado oficial do registro ou autorização de venda livre ou, ainda, da autorização de fabricação exclusiva para exportação do produto no país de origem, especificando a composição;

4. Declaração emitida pela autoridade competente do país de origem ou por organismo de avaliação oficialmente credenciado no país de origem, de que o estabelecimento cumpre as boas práticas de fabricação;

5. Cópia do rótulo original do país de procedência,

Os documentos que constam o prazo de validade deverão estar vigentes no momento da concessão do registro.

2.12 Renovação de registro

A empresa deverá apresentar autodeclaração assinada pelo Responsável Técnico contendo obrigatoriamente os seguintes tópicos:

- a) sobre a composição e pureza ou atividade em relação ao produto registrado;
- b) sobre a segurança do aditivo em relação as condições aprovadas para as espécies e animais-alvo, os consumidores, os trabalhadores e o meio ambiente;
- c) sobre possíveis efeitos nocivos para as espécies e animais-alvo, consumidores, utilizadores e ambiente;
- d) sobre possíveis interações e a contaminações cruzadas anteriormente desconhecidas.

Por fim, deverá apensar o relatório do estudo de estabilidade de longa duração, quando este ficar pendente no momento do registro.