



MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO
SECRETARIA DE DEFESA AGROPECUARIA
DEPARTAMENTO DE FISCALIZACAO DE INSUMOS PECUARIOS
COORDENACAO DE FISCALIZACAO DE PRODUTOS DE USO VETERINARIO
DIVISAO DE REGULAMENTACAO DE PRODUTOS FARMACEUTICOS

OFÍCIO-CIRCULAR Nº 14/2019/CPV/DFIP_2/SDA/MAPA

Brasília, 05 de setembro de 2019.

Aos fabricantes e importadores de produtos de uso veterinário
À Alanac
Ao Sindan

Assunto: Critérios adotados na análise dos estudos de eficácia de antimicrobianos

Senhores responsáveis técnicos,

1. A Coordenação de Fiscalização de Produtos Veterinários (CPV) detalha os critérios adotados para análise de estudos de eficácia de produtos com ação antimicrobiana, com o intuito de reduzir o número de exigências e indeferimentos em função do não atendimento desses requisitos.
2. É de suma importância esclarecer quanto a responsabilidade da CPV perante o Plano de Ação Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos 2018-2022, especialmente no que tange à avaliação da qualidade de antimicrobianos de uso veterinário. Nesse sentido, todos os antimicrobianos registrados no Mapa estão sendo reavaliados à luz das exigências contidas na Instrução Normativa nº 26, de 09/07/2009, e segundo requisitos estabelecidos em referências internacionalmente reconhecidas as quais complementam a referida IN naquilo que não suficientemente detalhado no ato normativo. Vale lembrar que o uso de referências internacionais está amparado pelo que estabelece o §1º do artigo 24 do Decreto 5053/2004.
3. Considerando o disposto no artigo 3º da IN 26/2009, os estudos de eficácia devem atender as exigências contidas nesta IN para o registro e para a renovação de registro de produtos antimicrobianos.
4. Ressalte-se que todo estudo que envolva animais deve ser feito em conformidade com a Lei 11794/2008 e suas regulamentações.
5. A respeito dos estudos de eficácia:
 - I - Devem ser adequados para comprovar a eficácia do produto, bem como a adequação da dose, do esquema posológico e da duração do tratamento indicados na rotulagem. No caso de produtos com absorção sistêmica cuja eficácia possa ser comprovada por meio da correlação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) das bactérias com a concentração plasmática da substância, uma curva de 24h pode ser suficiente;

II - A menos que sejam realizados estudos *in vivo* com animais natural ou artificialmente infectados ou que a relação PK/PD seja determinada levando em consideração a concentração da substância no órgão alvo, a indicação do produto deve ser feita apenas citando as bactérias (por gênero e espécie) para as quais o produto foi considerado eficaz, sem fazer alusão à doença ou infecção especificamente localizada;

III - O tempo de avaliação para fins de comprovação da eficácia de produto por meio da relação da CIM com a concentração da substância no órgão alvo deve compreender o tempo de administração da posologia sugerida e, ainda, período posterior de tempo abrangendo o tempo médio de desenvolvimento da patologias infecciosas no órgão-alvo. Este período de avaliação deve ser justificado por meio de referências adequadas.

IV - Tendo em vista a abrangência territorial após o licenciamento do produto na MAPA, a ausência de um sistema de monitoramento de âmbito nacional e falta de referências que permitam avaliar a representatividade e susceptibilidade das cepas utilizadas no estudo, quanto ao número amostral e o perfil de susceptibilidade daquelas que circulam no país, os critérios de eficácia aceitos pelo Mapa são os seguintes:

a) Para antimicrobianos tempo dependentes: Tempo em que a concentração do antimicrobiano no plasma ou tecido permanece acima da CIM deve ser igual ou maior que 60%.

b) Para antimicrobianos concentração dependentes: Relação AUC/CIM deve ser maior que 125 para bactérias gram negativas e entre 30 e 50 para bactérias gram positivas.

V - Quanto aos estudos para determinação de CIM:

a) Com exceção das cepas usadas nos estudos para comprovação da eficácia de desinfetantes e antissépticos as quais podem ser padronizadas, todas as demais cepas usadas para comprovação de eficácia de produto a ser comercializado no Brasil devem ter sido isoladas à partir de casos clínicos ocorridos no Brasil;

b) O relatório do estudo deve trazer informações acerca da origem dos isolados clínicos utilizados nos estudos de determinação de CIM, incluindo as seguintes informações: local físico e ano da coleta, espécie animal de onde foi coletado, local da infecção e indicação do laboratório onde foi feito o isolamento e cultivo do agente;

c) Nos casos em que for alegado dificuldade ou impossibilidade de isolamento ou cultivo de determinada espécie de bactéria no Brasil, a comprovação da eficácia do produto contra aquela bactéria fica condicionada à apresentação de estudo *in vivo*, com animais naturalmente infectados;

VI - Em alguns casos a concentração do antimicrobiano em determinado tecido ou fluido biológico pode ser mais apropriada para estudos de PK/PD que a concentração da substância no plasma. Ressalta-se que para alegar eficácia do produto contra determinada doença ou infecção localizada deve-se considerar referências de literatura a respeito do tempo médio de duração daquele tipo de doença a fim de estabelecer o tempo adequado para construção da curva concentração no órgão versus tempo;

VII - Em relação aos estudos *in vitro*:

a) São adequados para comprovar eficácia anti-séptica e desinfetante de produto veterinário, desde que o teste tenha levado em consideração a diluição e tempo de contato informados na rotulagem do produto;

b) Não se prestam para comprovar a adequação de esquema posológico e da duração do tratamento de produtos oftálmicos, otológicos e de uso tópico;

c) Não se prestam para comprovar eficácia preventiva de doença ou infecção.

VIII - Em relação aos estudos *in vivo*:

a) Os critérios clínicos e laboratoriais para comprovar a doença e a condição clínica dos animais tanto para inclusão do animal no estudo quanto para comprovar a eficácia do produto devem ser bem estabelecidos e devidamente referenciados;

b) Como regra geral o delineamento do estudo deve incluir amostragem bacteriológica antes (como critério de inclusão no estudo e comprovação da doença) e após o fim do tratamento (para comprovar a eficácia do produto). No caso de alegações terapêuticas, o tratamento só pode ser iniciado após o estabelecimento de sinais clínicos. O tempo de seguimento e avaliação de cada grupo de animais após o fim do tratamento deve ser devidamente justificado.

6. A fim de dar maior transparência sobre os requisitos e critérios adotados pela DRPF/CPV na análise das solicitações encaminhadas através do Sipeagro, estão sendo disponibilizados no sítio eletrônico do Mapa os roteiros de análise adotados pelos Auditores Fiscais Federais Agropecuários (AFFA), tanto para triagem das solicitações quanto para análise de relatórios específicos. Cada um desses roteiros contém as referências internacionalmente reconhecidas e que são utilizadas pelo Mapa quando não dispomos de ato normativo específico ou para aspectos não detalhados nos atos normativos vigentes.

7. É oportuno ressaltar que, dada a variedade de produtos e indicações possíveis, nem todos itens dos roteiros de análise são aplicáveis à todos os tipos de estudos. Eles são apenas guias para orientar os AFFA a avaliarem os estudos segundo os mesmos critérios. Da mesma forma, algumas vezes poderá ser necessário solicitar esclarecimentos a respeito de tópicos não contemplados nos roteiros, dada a particularidade do produto, da indicação ou da espécie para a qual ele está sendo indicado.

8. Por fim, esclarecemos que esses roteiros de análise também são usados para que os AFFA possam registrar dados do estudo apresentado ao Mapa e após conclusão da análise, o próprio AFFA anexa esses roteiros devidamente preenchidos junto à respectiva solicitação no Sipeagro.

9. Dúvidas sobre procedimentos e critérios de análise adotados pela DRPF/CPV podem ser encaminhadas para registro.cpv@agricultura.gov.br

Respeitosamente,



Documento assinado eletronicamente por **LUNA LISBOA ALVES, Coordenador(a) de Fiscalização de Produtos de Uso Veterinário**, em 05/09/2019, às 14:51, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sistemas.agricultura.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **8387750** e o código CRC **8FC888CD**.

Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, BLOCO D - Bairro Zona Cívico-Administrativa – Telefone: 61 2182133

CEP 70043900 Brasília/DF - <http://www.agricultura.gov.br>

