

NOTA TÉCNICA Nº 1609/2024/SEI-MCTI

Nº do Processo: 01245.010934/2024-25
Documento de Referência: (SEI 12116537)
Interessado: Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal - CONCEA/MCTI
Assunto: Adiamento do prazo estabelecido na Resolução Normativa CONCEA nº 45, de 22 de outubro de 2019 aos produtores de Soros Hiperimunes.

SUMÁRIO EXECUTIVO

1. A presente Nota Técnica tem como objetivo fundamentar a decisão tomada pelo Plenário do CONCEA/MCTI, durante a sua 65ª reunião do Ordinária, sobre a solicitação de manifestação encaminhada pela Comissão de Ética no Uso de Animais - CEUA do Instituto Vital Brazil - RJ, em carta de 1º de julho de 2024 (SEI 12116537), acerca da prorrogação do prazo de 5 (cinco) anos estabelecido na Resolução Normativa CONCEA/MCTI nº 45, de 22 de outubro de 2019, como limite para substituição obrigatória do Teste de Pirogênio em coelhos pelo Teste de Ativação de Monócitos (MAT), como método alternativo para avaliação da contaminação pirogênica em produtos injetáveis.

ANÁLISE

2. Criado pela Lei nº 11.794, de 08 de outubro de 2008, e regulamentado pelo Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, o Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal - CONCEA é a autoridade nacional responsável por formular e zelar pelo cumprimento das normas relativas à utilização de animais com finalidade de ensino e pesquisa científica em todo o território nacional. Neste contexto, são consideradas como atividades de pesquisa científica todas aquelas relacionadas com ciência básica, ciência aplicada, desenvolvimento tecnológico, produção e controle da qualidade de drogas, medicamentos, alimentos, imunobiológicos, instrumentos, ou quaisquer outros testados em animais. Sua competência abarca as atividades e projetos que envolvam a criação e utilização de animais pertencentes ao filo *Chordata*, subfilo *Vertebrata*, exceto o homem.

3. O CONCEA é presidido pela Ministra de Estado da Ciência, Tecnologia e Inovação e constituído por cidadãos brasileiros, com grau acadêmico de doutor, nas áreas de ciências agrárias e biológicas, saúde humana e animal, biotecnologia, bioquímica ou ética, de notória atuação e saber científicos e com destacada atividade profissional nestas áreas. Sendo composto por representantes das seguintes entidades: Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação - MCTI; Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq; Ministério da Educação - MEC; Ministério do Meio Ambiente e Mudança do Clima - MMA; Ministério da Saúde - MS; Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento - MAPA; Conselho de Reitores das Universidades do Brasil - CRUB; Academia Brasileira de Ciências - ABC; Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência - SBPC; Federação das Sociedades de Biologia Experimental - FeSBE; Sociedade Brasileira de Ciência em Animais de Laboratório - SBCAL; representantes da Indústria Farmacêutica e representantes das sociedades protetoras de animais legalmente estabelecidas no País (Art. 9º, do Decreto 6.899). Assim, por ser formado por um colegiado plural e em constante atualização, o CONCEA está sempre acompanhando a dinâmica dos avanços científicos e incorporando as inovações associadas à sua área de atuação, elevando o patamar de qualidade das pesquisas desenvolvidas no País para um nível de confiança de reconhecimento internacional, observando os princípios éticos e garantindo o bem-estar animal.

4. Conforme estipulado no artigo 5º, Inciso III, da Lei Nº 11.794/88, compete ao CONCEA:

III – monitorar e avaliar a introdução de técnicas alternativas que substituam a utilização de animais em ensino e pesquisa;

Cabe ao Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal – CONCEA monitorar e avaliar a introdução de técnicas alternativas que substituam a utilização de animais em ensino ou pesquisa científica, conforme estabelecido pela Lei 11.794, de 08 de outubro de 2008.

5. O CONCEA conta com uma Câmara Permanente de Métodos Alternativos que trabalha continuamente no reconhecimento de novos métodos, observando a necessidade da inserção dos pesquisadores aos conceitos dos 3Rs ("*reduction, refinement, replacement*"), que no Brasil são traduzidos como Redução, Refinamento e Substituição. Até o momento, foram publicadas 05 (cinco) Resoluções Normativas sobre o tema. A Resolução Normativa Resolução CONCEA/MCTI Nº 18, de 24 de setembro de 2014, a Resolução CONCEA/MCTI Nº 31, de 18 de agosto de 2016, Resolução CONCEA/MCTI Nº 45, de 22 de outubro de 2019, Resolução CONCEA/MCTI Nº 54, de 10 de janeiro de 2022 e Resolução CONCEA/MCTI Nº 56, de 5 de outubro de 2022.

6. De acordo com o Decreto nº. 6.889, de 15 de julho de 2009, métodos alternativos são definidos como:

II - métodos alternativos: procedimentos validados e internacionalmente aceitos que garantam resultados semelhantes e com reprodutibilidade para atingir, sempre que possível, a mesma meta dos procedimentos substituídos por metodologias que:

a) não utilizem animais;

b) usem espécies de ordens inferiores;

c) empreguem menor número de animais;

d) utilizem sistemas orgânicos ex vivos; ou

e) diminuam ou eliminem o desconforto.

7. Para ser validado o método precisa estar em conformidade com os procedimentos realizados por Centros para Validação de Métodos Alternativos ou por estudos colaborativos internacionais, podendo ter aceitação regulatória internacional. Sendo que a sua confiabilidade e relevância para determinado propósito foram determinadas por meio de um processo que envolve os estágios de desenvolvimento, pré-validação, validação e revisão por especialistas. Todos os métodos alternativos reconhecidos pelo CONCEA encontram-se formalmente validados por centros internacionais e possuem aceitação regulatória internacional. As aplicações específicas de cada um deles, bem como a determinação de se destinarem à substituição total, à substituição parcial ou à redução, encontram-se descritas no próprio método e, como tal, devem ser respeitadas.

8. A Resolução Normativa CONCEA/MCTI Nº 45, de 22 de outubro de 2019, reconheceu o uso, no país, do método alternativo Teste de Ativação de Monócitos para avaliação da contaminação pirogênica em produtos injetáveis, considerando o parecer da Câmara Permanente de Métodos Alternativos que acolheu recomendação do Centro Brasileiro de Validação de Métodos Alternativos - BraCVAM. Esta mesma Resolução Normativa estabeleceu o prazo de até 5 (cinco) anos como limite para substituição obrigatória do método original pelo método alternativo.

9. O método alternativo foi aprovado para o seguinte desfecho:

I - Avaliação da contaminação pirogênica em produtos injetáveis:

a) Teste de Ativação de Monócitos.

10. O Teste de Ativação de Monócitos (Monocyte Activation Test - MAT) é utilizado para detectar ou quantificar possíveis contaminantes presentes na amostra, que quando em contato com monócitos do sangue humano, induzem a liberação de citocinas, que têm um papel na patogênese da febre. Esse processo de liberação pode ocorrer a partir de monócitos de diferentes origens como do sangue humano fresco ou criopreservado, de células mononucleares de sangue periférico ou de cultura de linhagens celulares monocíticas. As citocinas liberadas são medidas por kits comerciais através de um

ensaio imunoenzimático. A busca por métodos alternativos ao uso de animais levou ao estudo de metodologias baseadas no princípio da febre, que pudessem substituir o teste clássico em coelhos. O Teste de Ativação de Monócitos tem sido aceito pela Agência de Medicamentos e Alimentos dos Estados Unidos (Food and Drug Administration - FDA)

11. É importante ressaltar que o prazo limite para a utilização obrigatória do MAT em território nacional, encerra-se em 22 de outubro de 2024.

12. Em vista do exposto, a Comissão de Ética no Uso de Animais - CEUA do Instituto Vital Brazil - RJ, em carta de 1º de julho de 2024 (SEI 12116537), solicitou ao CONCEA prorrogação do prazo para a implementação da Resolução Normativa CONCEA/MCT Nº 45/2019.

13. A justificativa apresentada baseia-se na indisponibilidade do kit para a implantação do MAT nas análises de rotina dos diversos soros hiperimunes produzidos no Departamento de Controle Biológico do IVB. A instituição alega que a avaliação de pirogênio é um dos testes de segurança toxicológica em produtos injetáveis realizado no Controle de Qualidade de soros hiperimunes, conforme a Farmacopeia Brasileira. Ressalta ainda que a maior parte do material necessário para a execução do teste precisa ser adquirida por meio de importação.

14. O Instituto Vital Brazil é um dos 21 laboratórios oficiais brasileiros e um dos quatro fornecedores de soros hiperimunes para o Ministério da Saúde, que os distribui por todo o Brasil. No instituto, são produzidos antídotos contra tétano, raiva e antipeçonhentos, usados no tratamento de acidentes com cobras, aranhas e escorpiões. Os soros produzidos nos laboratórios oficiais não podem ser encontrados em farmácias e não são vendidos a particulares. A produção é entregue ao Ministério da Saúde, que os distribui aos polos de atendimento espalhados por todo o país. O tratamento com os soros produzidos no Instituto Vital Brazil é gratuito e só pode ser feito nos polos de atendimento.

15. As justificativas apresentadas pelo Instituto Vital Brasil foram discutidas pela Câmara Permanente de Métodos Alternativos durante a 65ª Reunião Ordinária do CONCEA/MCTI, no dia 22 de agosto de 2024, que apresentou as seguintes considerações:

16. Segundo o Boletim Epidemiológico, volume 54, Nº18, do Ministério da Saúde, de 19 de dezembro de 2023, mundialmente, os acidentes ofídicos afetam por volta de 5,4 milhões de pessoas. Destes, entre 1,8 e 2,7 milhões adoecem, e aproximadamente 81.410 a 137.880 pessoas evoluem a óbito. Tais acidentes também podem deixar sequelas por deficiência física e psicológica, e segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), as picadas de cobra acarretam cerca de três vezes mais amputações e outras deficiências permanentes anualmente.

17. Os acidentes por serpentes é um sério problema de saúde pública no Brasil e as consequências das intoxicações por mordidas desses animais vão além das questões médicas, afetando também as questões sociais e econômicas devido à incapacidade de os pacientes continuarem trabalhando. A OMS incluiu os acidentes ofídicos na lista de doenças tropicais negligenciadas, que acometem, na maioria dos casos, populações pobres que vivem em áreas rurais. Essas populações necessitam de educação preventiva, tratamento e serviços de gerenciamento de longo prazo.

18. Mediante essa situação global e com o intuito de alcançar os Objetivos do Desenvolvimento Sustentável (ODS), o Brasil, junto com diversos países das Américas, assumiu o compromisso com a OMS de reduzir em 50% a mortalidade até 2030. Para tanto, esta estratégia foi desenvolvida com o fim de atender aos seguintes pilares: aumentar a acessibilidade aos soros antivenenos; garantir tratamento soroterápico com ênfase na segurança do paciente, na qualidade e na eficácia; fortalecer os serviços de saúde; capacitar os profissionais de saúde; mobilizar e sensibilizar a sociedade e integrar parceiros para viabilizar recursos financeiros (compartilhamento de transferência de tecnologias entre os laboratórios produtores para produção desses antivenenos).

19. Em vista do exposto, a Câmara apontou os seguintes fatos:

a) Os Soros Hiperimunes (antivenenos, anti-tóxicos, anti-virais), segundo a Resolução da Diretoria Colegiada da ANVISA nº 187, de 8 de novembro de 2017, são produtos biológicos contendo imunoglobulinas heterólogas inteiras ou fragmentadas, purificadas, obtidas a partir de plasma de animais hiperimunizados com Material-Fonte.

b) Os soros antiofídicos são espécie específica, ou seja, somente soros produzidos com venenos de peçonhas do território nacional tem atividade neutralizante e terapêutica.

c) A Farmacopeia Brasileira exige ensaios de presença de substância pirogênica com o ensaio de controle de qualidade lote a lote.

d) A falta de conformidade legal que caracterize a eficácia, segurança e qualidade, **pode levar ao desabastecimento de produto terapêutico no país.**

CONCLUSÃO

20. Com base nas justificativas apresentadas pelo Instituto Vital Brazil e nas considerações dos Conselheiros da Câmara Permanente de Métodos Alternativos, o Plenário da 65ª Reunião Ordinária do CONCEA/MCTI **aprovou a concessão de extensão de prazo** por mais 365 (trezentos e sessenta e cinco) dias para a substituição do teste de pirogênio em coelhos pelo Teste de Ativação de Monócitos - MAT, **a todos os produtores de Soros Hiperimunes em território nacional**, contados a partir de 23 de outubro de 2024.

(assinado eletronicamente)

Márcia dos Santos Gonçalves

Coordenadora da Secretaria Executiva do CONCEA/MCTI

(assinado eletronicamente)

LUISA MARIA GOMES DE MACEDO BRAGA

Coordenadora do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal



Documento assinado eletronicamente por **Márcia dos Santos Gonçalves, Coordenador da Secretaria-Executiva do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal**, em 06/09/2024, às 13:50 (horário oficial de Brasília), com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Luisa Maria Gomes de Macedo Braga, Coordenadora do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal**, em 10/09/2024, às 09:16 (horário oficial de Brasília), com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.mcti.gov.br/verifica.html>, informando o código verificador **12208051** e o código CRC **318D9BEF**.