



Vigilância Sanitária em Debate:
Sociedade, Ciência & Tecnologia

E-ISSN: 2317-269X

visaemdebate@incqs.fiocruz.br

Instituto Nacional de Controle e
Qualidade em Saúde
Brasil

dos Santos, Elisa Rosa; Bottentuit Balottin, Luciene; Lima de Oliveira, Marco Aurélio;
Granjeiro, José Mauro

Panorama brasileiro do Programa de Boas Práticas de Laboratório. Impacto na redução
do uso de animais

Vigilância Sanitária em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia, vol. 3, núm. 2, mayo,
2015, pp. 20-28

Instituto Nacional de Controle e Qualidade em Saúde

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=570561422004>

- Como citar este artigo
- Número completo
- Mais artigos
- Home da revista no Redalyc

redalyc.org

Sistema de Informação Científica

Rede de Revistas Científicas da América Latina, Caribe, Espanha e Portugal

Projeto acadêmico sem fins lucrativos desenvolvido no âmbito da iniciativa Acesso Aberto

Panorama brasileiro do Programa de Boas Práticas de Laboratório. Impacto na redução do uso de animais

Brazilian Good Laboratory Practices Perspective. Impact on reduction in animal use

Elisa Rosa dos Santos

Luciene Bottentuit Balottin

Marco Aurélio Lima de Oliveira

José Mauro Granjeiro*

RESUMO

Boas Práticas de Laboratório, sistema da qualidade que abrange o processo organizacional e as condições nas quais estudos não clínicos são realizados, visa garantir a uniformidade, consistência, confiabilidade, reprodutibilidade, qualidade e integridade dos testes. O Instituto Brasileiro de Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis introduziu formalmente a Boas Práticas de Laboratório em 1994. Em 1995, o INMETRO iniciou o Programa BPL para reconhecimento e monitoramento baseados em procedimentos, normas, regulamentos administrativos e legais, que estabelecem orientações, políticas e diretrizes para a Coordenação Geral de Acreditação atuar, com total responsabilidade e autoridade, como Autoridade Brasileira de Monitoramento aos princípios das BPL. Estudos BPL são reconhecidos pelos países membros e não membros com adesão plena, aos atos da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico em função do acordo de mútua aceitação de dados e promove redução do número de animais utilizados devido a não repetição dos testes e adoção de métodos alternativos validados. No Brasil, há 31 instalações BPL ativas e cinco realizam testes toxicológicos *in vivo*. A Resolução Normativa nº 17/2014 do Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal estabelece que os testes utilizando animais que tenham métodos alternativos validados reconhecidos pelo Conselho sejam substituídos em até cinco anos, sendo essencial a ampliação da base laboratorial BPL.

PALAVRAS-CHAVE: Boas Práticas de Laboratório; Métodos Alternativos; Toxicologia

ABSTRACT

Good Laboratory Practice (GLP), a quality system covering the organizational process and the conditions under which non-clinical studies are conducted, aims to ensure uniformity, consistency, reliability, reproducibility, quality, and integrity of the safety tests. The Brazilian Institute of Environment and Renewable Natural Resources formally introduced GLP in 1994. INMETRO initiated the GLP Program in 1995 for recognition and tracking on the basis of procedures, regulations, administrative and legal rules that establish guidelines, policies and directions to act with full responsibility and authority as the Brazilian monitoring authority to the principles of GLP. GLP studies are recognized by members and non-member countries with full membership to act according to the Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) Mutual Acceptance of Data (MAD) agreement and promote reduction in the number of animals used because of non-repetition of tests and adoption of validated alternative methods. In Brazil, there are 31 active GLP facilities, of which 5 perform *in vivo* tests. Normative Resolution 17/2014 of the National Council for the Control of Animal Experimentation establishes that animal tests that have validated alternative methods recognized by the Council will be replaced within 5 years with the expansion of BPL-based laboratories.

Instituto Nacional de Metrologia,
Qualidade e Tecnologia (Inmetro),
Rio de Janeiro, RJ, Brasil

* E-mail: jmgranjeiro@gmail.com

Recebido: 01 ago 2014

Aprovado: 12 fev 2015

KEYWORDS: Good Laboratory Practice; Alternative Methods; Toxicology



INTRODUÇÃO

Boas Práticas de Laboratório (BPL) é um sistema de qualidade que abrange o processo organizacional e as condições nas quais estudos não clínicos de segurança à saúde e ao meio ambiente são planejados, desenvolvidos, monitorados, registrados, arquivados e relatados. Este sistema de qualidade visa garantir a uniformidade, consistência, confiabilidade, reprodutibilidade, qualidade e integridade dos testes de segurança abrangendo desde as propriedades físico-químicas até os testes de toxicidade aguda a crônica. Possibilitam aos órgãos regulamentadores realizarem avaliações de risco de substâncias químicas, com base em estudos relacionados ao uso seguro dos produtos e suas propriedades. Esses estudos fundamentam a concessão, renovação ou modificação de registros desses produtos pelos órgãos regulamentadores para fins de comercialização, no intuito de proteger a saúde humana e o meio ambiente.

Os requisitos relacionados aos princípios das Boas Práticas de Laboratórios, os quais devem ser implementados para condução de testes em laboratórios, campo e casas de vegetação, compreendem: organização e pessoal da instalação de Teste, Programa da Garantia da Qualidade, Instalações, Equipamentos, Materiais e Reagentes, Sistema Teste, Substância Teste e Substância de Referência, Procedimentos Operacionais Padrão, Execução do estudo, Relatórios dos resultados do estudo, Armazenamento e Retenção de Registros e Materiais.

A Nova Zelândia e a Dinamarca foram os precursores na adoção da BPL já no início dos anos 1970, seguidos pelos EUA em 1978 em resposta aos escândalos do *Industrial Bio-Test Laboratories (IBT Labs)*, cuja investigação demonstrou má-conduta e fraude em diversos estudos toxicológicos, resultando na condenação de seu presidente e de vários executivos do alto escalão¹. Em função destes eventos, tanto a *Food and Drug Administration (FDA)* como a *Environmental Protection Agency (EPA)* estabeleceram a regulamentação da BPL nos EUA^{2,3}. No início dos anos 1980, a Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE) adotou suas primeiras diretrizes sobre as BPL. No Brasil as primeiras normativas sobre BPL iniciaram em 1994, por uma obrigatoriedade do órgão regulamentador IBAMA e em conjunto com o INMETRO, consolidadas recentemente pela Lei nº 12.545, de 14 de Dezembro de 2011, e o Decreto nº 7.938, de 19 de Fevereiro de 2013, estabelecem que o Inmetro é Autoridade Brasileira de Monitoramento da Conformidade aos Princípios das Boas Práticas de Laboratório.

No Brasil, ao longo dos últimos anos, evidencia-se o crescente acesso a produtos cuja segurança para a população humana, dos animais e do meio ambiente deve ser demonstrada antes mesmo de seu registro. Produtos como, por exemplo, cosméticos, agrotóxicos, medicamentos e saneantes estão neste contexto e seu registro exige a apresentação do resultado de testes, os quais devem ser realizados em instalações reconhecidas em BPL.

De acordo com dados da Associação Brasileira da Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos (ABIHPEC)⁴, o Brasil ocupa a terceira posição no mercado de higiene pessoal, perfumaria

e cosmético, atrás apenas dos Estados Unidos da América e da China. Em 2013, este mercado atingiu cifras da ordem dos R\$ 30 bilhões de faturamento. Considerando que a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) deve realizar a avaliação e registro desses produtos no Brasil, baseados em dados e testes laboratoriais, pode-se concluir que uma infraestrutura laboratorial para atendimento dessa demanda é essencial.

O *Boletim de Comercialização de Agrotóxicos e Afins - 2000 a 2012* divulgado pelo Instituto Brasileiro de Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis (IBAMA)-⁵ demonstra que as vendas anuais de agrotóxicos e afins no Brasil entre os anos de 2000 e 2012 cresceram 194%, chegando a comercializar 477.792,44 toneladas de IA (ingredientes ativos). É importante aqui destacar a Portaria IBAMA nº 84, de 15/10/1996, a qual estabelece que testes para avaliação ambiental e posterior registros desses produtos no país, devem ser realizados em laboratórios reconhecidos pelo Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia-INMETRO, segundo os princípios das Boas Práticas de Laboratório.

Neste contexto, fica evidente que o desenvolvimento do País está, entre outros elementos, também relacionado à sua capacidade de garantir o controle, o monitoramento, a fiscalização, a utilização correta, bem como a segurança quanto à saúde e ao meio ambiente dos produtos, através de testes padronizados e realizados em instalações BPL, de modo que os resultados obtidos sejam aceitos pelos países membros e não membros da OCDE, porém com adesão plena aos atos para BPL e, com isso, reduzir barreiras técnicas e promovendo a exportação de produtos.

É também relevante enfatizar que a adoção de testes padronizados reconhecidos internacionalmente e realizados em instalações BPL contribui para a redução do número de animais utilizados em testes toxicológicos, uma vez que os países membros e não membros da OCDE, porém com adesão plena aos seus atos, assinam o acordo de aceitação mútua de dados. Assim, os dados gerados em instalações BPL devem ser aceitos, evitando-se a repetição de estudos e, por conseguinte, promover a redução do número de animais utilizados. Esta redução é muito importante posto que até o momento não é possível a substituição completa por metodologias alternativas de todos os testes utilizando animais necessários para o registro de produtos, como, por exemplo, agrotóxicos e medicamentos^{6,7,8}. Assim, a realização de métodos alternativos validados em instalações testes BPL promove efetiva redução do número de animais em estudos toxicológicos.

Diante desses dados evidencia-se a importância do processo de avaliação evidencia-se a importância do processo de avaliação e registro^{10,11,12,13,14,15} dos referidos produtos realizados por órgãos públicos federais como Instituto, Agência e Ministério, pois é constitucional a preocupação com a segurança da população.

Deste modo, o presente trabalho tem o objetivo de apresentar os principais aspectos da BPL no Brasil, destacando o Programa Brasileiro de BPL, seus princípios, os dispositivos legais que a sustentam e apresentar um panorama do parque de laboratórios reconhecidos



em BPL pela Coordenação Geral de Acreditação (Cgcre) do Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia (INMETRO).

AValiação E REGISTRO DE PRODUTOS NO PAÍS

No Brasil, a ANVISA¹⁶ é responsável por avaliar o risco e registrar produtos como cosméticos, saneantes e medicamentos. Já o IBAMA é responsável, juntamente com a ANVISA e o Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento (MAPA), por avaliar e registrar produtos agrotóxicos.

Avaliar o risco de uma substância, ação geralmente realizada por órgãos regulamentadores, mas de responsabilidade do fabricante/importador, prevê a caracterização do produto e os efeitos sobre a saúde humana e meio ambiente mediante uma ou mais exposição nas condições de uso. Espera-se que os testes para fins de registro destes produtos sejam realizados em uma infraestrutura condizente, com um sistema para garantia da qualidade, a fim de que o processo que envolve a avaliação e concessão de uso, por parte dos regulamentadores, seja eficaz e eficiente, visando alcançar o objetivo de proteger a saúde da população e o meio ambiente. O resultado dessa avaliação propicia o estabelecimento de medidas preventivas e garante informações e segurança aos usuários.

Uma das metodologias de avaliação de risco mais sedimentada e experiente no Brasil é a avaliação de risco e do potencial de periculosidade de produtos como Agrotóxicos, realizada pelo IBAMA¹¹ e ANVISA. No que se refere ao IBAMA, a avaliação para os produtos agrotóxicos se baseia geralmente em testes laboratoriais e de campo sobre as características físico-químicas do produto, juntamente com o potencial de transporte no solo (mobilidade, absorção, solubilidade), a sua persistência (biodegradação, hidrólise e fotólise), ao potencial de bioacumulação na cadeia alimentar e à toxicidade a diversos organismos pertencentes a diferentes níveis tróficos, bem como aos efeitos em longo prazo sobre populações de mamíferos, incluindo os seres humanos (por extrapolação) através do potencial mutagênico, carcinogênico e embriofetotóxico dos produtos¹⁷. A análise de todos os parâmetros embasa a decisão pela autorização, restrição ou proibição, e o gerenciamento desses produtos pelos órgãos responsáveis, bem como propicia informações sobre o risco ao meio ambiente aos usuários através de dados disponíveis em rótulos e bulas.

Já para os produtos cosméticos, a recente resolução da ANVISA, RDC nº 4, de 30 de Janeiro de 2014, estabelece que o detentor do produto deve possuir dados comprobatórios que atestem a qualidade, a segurança e a eficácia de seus produtos, bem como deve garantir que o produto não constitui risco à saúde quando utilizado em conformidade com as instruções de uso e demais medidas constantes da embalagem de venda do produto durante o seu período de validade. Complementarmente, o Guia para Avaliação de Segurança de Produtos Cosméticos dessa mesma agência, relata que a avaliação da segurança está baseada na avaliação do risco e deve considerar os parâmetros toxicológicos dos ingredientes com base em dados atualizados, observadas as condições de uso do produto cosmético e o perfil do consumidor alvo.

PRINCÍPIOS DAS BOAS PRÁTICAS DE LABORATÓRIOS E A EXPERIÊNCIA BRASILEIRA

A implementação dos princípios das Boas Práticas de Laboratório pelos laboratórios envolve diretamente os fabricantes ou importadores de uma determinada substância, considerando que os mesmos necessitam de ter dados (laboratoriais e algumas vezes de campo), sobre aqueles produtos que irão solicitar autorização para uso. Envolve também órgãos regulamentadores (geralmente órgão de governo), os quais estabelecem a necessidade e exigências de testes BPL, para que possam desenvolver suas atividades de avaliação e concessão de registro desses produtos de forma segura.

Porém, outro “ator” emerge nesse processo, visando verificar a conformidade aos princípios das BPL e concedendo o reconhecimento aos laboratórios quando constatada a implementação dos princípios, o INMETRO como autoridade de monitoramento aos princípios das BPL.

O reconhecimento segundo os princípios das BPL pela Coordenação Geral de Acreditação (Cgcre) do INMETRO se dá através de uma visita inicial à instalação de teste (que pode ser laboratório ou campo experimental) a fim de verificar, através dessa inspeção, a adequação aos requisitos da norma NIT-DICLA-035-Princípios das Boas Práticas de Laboratórios, por uma equipe qualificada de inspetores BPL. Ao final da inspeção, a equipe recomenda ou não o reconhecimento da conformidade aos princípios BPL para aquela instalação. Após alcançar o reconhecimento, a Cgcre realiza inspeções periódicas a cada dois anos, a fim de verificar se aquela instalação de teste mantém a adequação aos princípios BPL. Além disso, em função de solicitações provenientes de órgãos regulamentadores, a Cgcre também realiza inspeções extraordinárias nas instalações de testes.

Cabe ressaltar que a norma NIT-DICLA-035 e as demais normas BPL complementares, bem como todos os procedimentos relativos ao processo e etapas do Programa Brasileiro de Conformidade aos Princípios das Boas Práticas de Laboratório da Cgcre baseia-se nos documentos BPL da OCDE¹⁸.

Atualmente, o Programa conta com 31 instalações de testes ativas e reconhecidas pela Cgcre, e três inativas momentaneamente por terem solicitado suspensão do reconhecimento. Cabe ressaltar que o representante da instalação pode, a qualquer momento, solicitar suspensão do reconhecimento ou redução dos estudos, sendo que a suspensão por solicitação do representante da instalação ou por decisão da Cgcre não deve exceder a 12 meses. Após esse prazo automaticamente o reconhecimento é cancelado ou a instalação de teste retoma o reconhecimento.

Essas instalações de testes são localizadas predominantemente no estado de São Paulo (Figura 1), as quais realizam testes BPL em produtos como: agrotóxicos, produtos farmacêuticos; cosméticos; saneantes, preservativo de madeira, aditivos de alimentos; aditivos para rações; produtos veterinários; saneantes, produtos químicos industriais; organismos geneticamente modificados (OGM) e remediadores.



Importante destacar que o “*Certificado de Reconhecimento da Conformidade aos Princípios de Boas Práticas Laboratoriais*” é concedido pela Cgcre para as instalações de testes para um determinado escopo. O escopo é composto pela(s) área(s) de especialidade de estudo(s) e pela(s) categoria(s) de item(ns) de teste (agrotóxicos, cosméticos, por exemplo). Na Figura 2 podemos identificar o escopo das 31 instalações teste ativas.

PRINCÍPIOS DAS BOAS PRÁTICAS DE LABORATÓRIOS E MÉTODOS ALTERNATIVOS AO USO DE ANIMAIS

A realização de testes toxicológicos em instalações de testes reconhecidas em BPL, no que concerne o princípio dos 3R's (do inglês *Refinement, Reduction and Replacement*: Refinamento, Redução e Substituição), impacta no número de animais, pois estudos BPL são aceitos pelos países membros e não membros (mas com adesão aos atos) da OCDE, em função do acordo de mútua

aceitação de dados (MAD, do inglês, *Mutual Acceptance of data*), evitando a repetição destes estudos e, portanto, reduzindo o número de animais utilizados.

Sendo assim, a realização de métodos alternativos validados (e com aceitação regulatória) por instalações teste com reconhecimento BPL pode proporcionar maior redução e até mesmo substituição do uso de animais em testes toxicológicos para testes específicos, como pode ser observado na Tabela 1.

Os métodos alternativos validados, embora não substituam completamente os testes com animais, podem ter grande impacto na redução do número de animais utilizados, pois estão definidos por seu desfecho (tipo de avaliação) independente da aplicação do produto. Em outras palavras, determinado método alternativo pode ser usado para teste de cosmético, agrotóxico, medicamento etc.

Atualmente no Brasil predominam instalações BPL voltadas a testes com agrotóxicos, particularmente os testes físico-químicos e resíduos. Contudo, constata-se que apenas 6 instalações testes realizam estudos toxicológicos e 5 instalações testes realizam estudos de mutagenicidade (Figura 2).

A análise detalhada do escopo de reconhecimento destas instalações (estudos de mutagenicidade e toxicológicos) (Tabela 2) mostra a adoção de métodos preconizados pela OCDE, Farmacopeias, ISO, normas brasileiras, ou seja, procedimentos normatizados e regulamentados. Evidencia-se, ainda, o predomínio do uso de métodos com modelos animais para estudos toxicológicos, mesmo quando já existem alternativas *in vitro* validadas e com aceitação regulatória internacional. Recentemente, o Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (Concea) publicou a Resolução Normativa nº 17/2014¹⁹ que determina a substituição dos métodos que utilizam animais quando houver método alternativo validado. Esta resolução poderá ter impacto importante na demanda por instalações BPL, uma vez que estas terão até cinco anos para migrar dos testes com animais para os métodos alternativos disponíveis e reconhecidos pelo Concea. É importante destacar que não há dados oficiais sobre a demanda nacional por testes toxicológicos para fins de registro de produtos, mas é preocupante

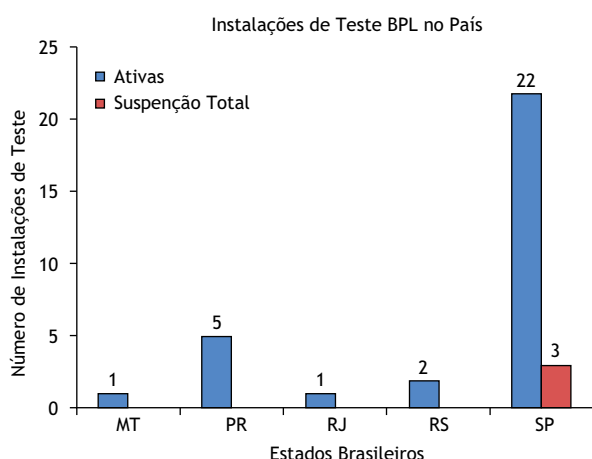


Figura 1. Número de Instalações de Teste com reconhecimento BPL no País, por estado. Em azul as instalações ativas e em vermelho aquelas com suspensão total do reconhecimento.

Tabela 1. Desfechos/Testes que possuem métodos alternativos validados.

Desfecho/Teste	Método Alternativo Validado
Irritação e corrosão da pele	OECD TG 430 - Corrosão dérmica <i>in vitro</i> : Teste de Resistência Elétrica Transcutânea OECD TG 431 - Corrosão dérmica <i>in vitro</i> : Teste da Epiderme Humana Reconstituída OECD TG 435 - Teste de Barreira de Membrana <i>in vitro</i> OECD TG 439 - Teste de Irritação Cutânea <i>in vitro</i>
Irritação e corrosão ocular	OECD TG 437 - Teste de Permeabilidade e Opacidade de Córnea Bovina OECD TG 438 - Teste do Olho Isolado de Galinha OECD TG 460 - Teste de Permeação de Fluoresceína
Fototoxicidade	OECD TG 432 - Teste de Fototoxicidade <i>in vitro</i> 3T3 NRU (incorporação de vermelho neutro)
Absorção cutânea	OECD TG 428 - Absorção Cutânea método <i>in vitro</i>
Sensibilização cutânea	OECD TG 429 - Sensibilização Cutânea: Ensaio do Linfonodo Local OECD TG 442A e 442B - Versões não radioativas do Ensaio do Linfonodo Local
Toxicidade aguda	OECD TG 420 - Toxicidade Aguda Oral - Procedimento de Doses Fixas OECD TG 423 - Toxicidade Aguda Oral - Classe Tóxica Aguda OECD TG 425 - Toxicidade Aguda Oral - Procedimento “Up and Down” OECD GD 129 - Estimativa da dose inicial para teste de toxicidade aguda oral sistêmica
Genotoxicidade	OECD TG 487 - Teste do Micronúcleo em Célula de Mamífero <i>in vitro</i>

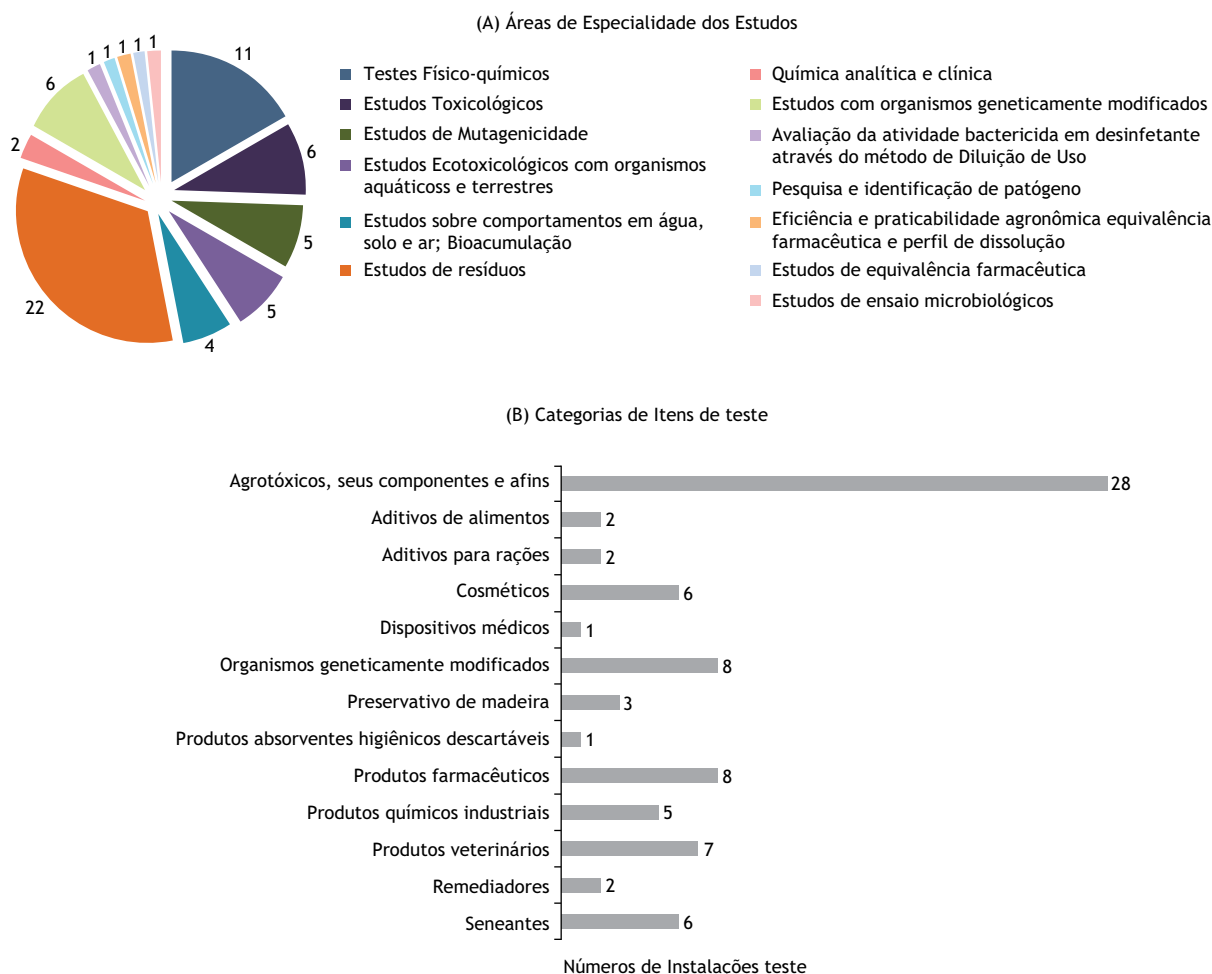


Figura 2. Instalações BPL ativas em função do escopo. Em A o número de Instalações ativas por estudo e em B por categoria de itens de teste.

a constatação de que, nas instalações BPL existentes no Brasil, há um claro predomínio de testes *in vivo* sobre os *in vitro* validados com potencial impacto negativo na redução do número de animais utilizados. Por outro lado, devido ao *Acordo de Mútua Aceitação de Dados*, testes para fins regulatórios realizados em instalações BPL fora do Brasil podem ser considerados pelas agências reguladoras do País. Entretanto, neste caso, há comprometimento da capacidade analítica brasileira, bem como estabelece um regime de dependência na área.

No detalhamento do escopo de estudos de mutagenicidade, vemos a utilização do Teste de Ames (OCDE nº 471/1997), que não utiliza animais, mas ainda é utilizado o teste de micronúcleo em células de mamíferos (OCDE nº 474/1997), o qual poderia ser substituído pelo teste *in vitro* OCDE TG nº 487.

BPL E DISPOSITIVOS LEGAIS

É notório dizer que nos últimos dez anos as discussões levando ao estabelecimento de arcabouços legais no país sobre a qualidade laboratorial para avaliação e registro de produtos avançou consideravelmente. Um exemplo à parte são os produtos

agrotóxicos, cujos instrumentos legais estabelecidos pelo IBAMA em 1994 já previa a obrigatoriedade de estudos BPL para avaliar e registrar tais produtos no país e os laboratórios deveriam ser reconhecidos pelo Inmetro conforme descrito na Portaria nº 84, de 15/10/1996 e Portaria Conjunta IBAMA Inmetro nº 66, de 17/06/1997, substituída mais tarde pela Portaria Conjunta nº 1, de 29/03/2010. Essa portaria conjunta define critérios para o reconhecimento de acordo com as BPL, por parte do Inmetro, de laboratórios nacionais que desenvolviam ou iriam desenvolver estudos físico-químicos, toxicológicos e ecotoxicológicos, para avaliação ambiental de produtos químicos, bioquímicos e biotecnológicos.

Ainda envolvendo os produtos agrotóxicos, pode-se destacar a Resolução da ANVISA, RDC nº 216, de 15 de dezembro de 2006, substituída posteriormente pela RDC nº 4, de 18 de Janeiro de 2012, a qual dispõe que os estudos de resíduos, para fins de registro de agrotóxicos, somente serão aceitos pela ANVISA se forem conduzidos em conformidade com os princípios de BPL.

Pode-se considerar também um avanço a resolução da ANVISA Instrução Normativa nº 4, de 2 de julho de 2013²⁰, a qual estabelece que, para compor a Rede Brasileira de Laboratórios



Tabela 2. Escopo detalhado dos Estudos Toxicológicos e de Mutagenicidade das Instalações de Teste com reconhecimento ativo.

Detalhamento do escopo para Estudos de Mutagenicidade			
Nome Ensaio	Protocolo Utilizado	Modelo teste	Número de Instalações de Teste
Teste de Ames	OECD Teste nº 471: Bacterial Reverse Mutation Test (1997)	<i>Salmonellatyphimurium</i>	5
Teste do Micronúcleo - em células de mamíferos	OECD Teste nº 474: Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test (1997)	Camundongos Albinos Swiss (<i>Mus musculus</i>)	3
Detalhamento do escopo para Estudos Toxicológico			
Nome Ensaio	Protocolo Utilizado	Modelo teste	Número de Instalações de Teste
Toxicidade/Patogenicidade Intraperitoneal	EPA - OPPTS Microbial Pesticide Test Guidelines Acute Injection Toxicity/Patogenicity - 885.3200 - 1996	Ratos Brancos Wistar (<i>Rattus norvegicus</i>)	2
Toxicidade/Patogenicidade Oral Aguda	EPA - OPPTS Microbial Pesticide Test Guidelines Acute Oral Toxicity/Patogenicity - 885.3050 - 1996	Ratos Brancos Wistar (<i>Rattus norvegicus</i>)	2
Toxicidade/Patogenicidade Pulmonar Aguda	EPA - OPPTS Microbial Pesticide Test Guidelines Acute Pulmonary Toxicity/Patogenicity - 885.3150 - 1996	Ratos Brancos Wistar (<i>Rattus norvegicus</i>)	2
Metabolismo e via de excreção bem como a meia vida biológica em animais de laboratório	EPA- Health effects test guidelines OPPTS 870.7485 metabolism and pharmacokinetics (1998)/ OECD Teste nº 417: Toxicokinetics (2010)	Ratos Brancos Wistar (<i>Rattus norvegicus</i>)	1
Toxicidade Dérmica Aguda	OECD Test nº 402: Acute Dermal Toxicity (1987)	Ratos Brancos Wistar (<i>Rattus norvegicus</i>)	5
Toxicidade Inalatória Aguda	OECD Teste nº 403: Acute Inhalation Toxicity (2009)	Ratos Brancos Wistar (<i>Rattus norvegicus</i>)	2
Irritação Dérmica	OECD Test nº 404: Acute Dermal Irritation/Corrosion (2002)	Coelhos Albinos (<i>Oryctolagus cuniculus</i>)	5
Irritação Ocular em Curto Prazo	OECD Test nº 405: Acute Eye Irritation/Corrosion (2002)	Coelhos Albinos (<i>Oryctolagus cuniculus</i>)	5
Sensibilização Dérmica	OECD Test nº 406: Skin Sensitisation (1992)	Poquinho da índia (<i>Cavia porcellus</i>)	5
Toxicidade Oral em Doses Repetidas - 28 Dias	OECD Test nº 407: Repeated Dose 28-day Oral Toxicity Study in Rodents (2008)	Ratos Brancos Wistar (<i>Rattus norvegicus</i>)	2
Toxicidade Oral Doses Repetidas - 90 Dias	OECD Test nº 408: Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study in Rodents (1998)	Ratos Brancos Wistar (<i>Rattus norvegicus</i>)	1
Toxicidade Dérmica Em Doses Repetidas - 21/28 Dias	OECD Test nº 410: Repeated Dose Dermal Toxicity: 21/28-day Study (1981)	Ratos Brancos Wistar (<i>Rattus norvegicus</i>) e Coelhos Albinos (<i>Oryctolagus cuniculus</i>)	2
Toxicidade Aguda Oral	OECD Test nº 423: Acute Oral toxicity - Acute Toxic Class Method (2002)	Ratos Brancos Wistar (<i>Rattus norvegicus</i>)	5
Sensibilização Dérmica	OECD Test nº 429: Skin Sensitisation Local Lymph Node Assay (2010)	Camundongos Albino Swiss (<i>Mus musculus</i>)	1
Irritação ocular	INCQS nº 65.3330.004: 2011 - Irritação Ocular	Coelhos Albinos (<i>Oryctolagus cuniculus</i>)	1
Irritação dérmica primária	INCQS nº 65.3330.003: 2011 - Irritação cutânea primária	Coelhos Albinos (<i>Oryctolagus cuniculus</i>)	1
Irritabilidade Dérmica Repetida	INCQS nº 65.3330.012: 2011 - Ensaio Irritação cutânea repetida	Coelhos Albinos (<i>Oryctolagus cuniculus</i>)	1
Irritação Dérmica Primária	Portaria nº 1480 do Ministério da Saúde de 31/12/1990	Coelhos Albinos (<i>Oryctolagus cuniculus</i>)	1
Irritação Dérmica Cumulativa	Portaria nº 1480 do Ministério da Saúde de 31/12/1990	Coelhos Albinos (<i>Oryctolagus cuniculus</i>)	1
Irritação Dérmica Primária	ISO 10993-10:2010 - Biological evaluation of medical devices - Part 10: Tests for irritation and skin sensitization	Coelhos Albinos (<i>Oryctolagus cuniculus</i>)	1
Reatividade Biológica Intracutânea	United States Pharmacopeia 35-88> - Nf 30 de 2012; Farmacopeia Brasileira; Capítulo 6.2.6; 5ª edição; 2010	Coelhos Albinos (<i>Oryctolagus cuniculus</i>)	1
Reatividade Intracutânea	ISO 10993-10:2010 - Biological evaluation of medical devices - Part 10: Tests for irritation and skin sensitization	Coelhos Albinos (<i>Oryctolagus cuniculus</i>)	1
Sensibilização Dérmica Maximizada	ISO 10993-10:2010 - Biological evaluation of medical devices - Part 10: Tests for irritation and skin sensitization	Poquinho da índia (<i>Cavia porcellus</i>)	1

Continua



Continuação

Sensibilização Dérmica - Método Buehler	ISO 10993-10:2010 - Biological evaluation of medical devices - Part 10: Tests for irritation and skin sensitization	Poquinho da índia (<i>Cavia porcellus</i>)	1
Sensibilização Dérmica	Portaria nº 1480 do Ministério da Saúde de 31/12/1990	Poquinho da índia (<i>Cavia porcellus</i>)	1
Reatividade Biológica Sistêmica	United States Pharmacopeia 35<88> - Nf 30 de 2012; Farmacopeia Brasileira; Capítulo 6.2.6; 5ª edição; 2010	Camundongos Albino Swiss (<i>Mus musculus</i>)	1
Toxicidade Aguda Sistêmica	ISO 10993-11:2006 - Biological evaluation of medical devices - Part 11: Tests for systemic toxicity	Camundongos Albino Swiss (<i>Mus musculus</i>)	1
Estudo de Toxidez 48 Horas	United States Pharmacopeia 35<88> - Nf 30 de 2012	Camundongos Albino Swiss (<i>Mus musculus</i>)	1
Estudo De Inocuidade	European Pharmacopeia 7.0 <2.6.9>:2012 United States Pharmacopeia 35 <88> - /Nf 30, 2012	Camundongos Albino Swiss (<i>Mus musculus</i>)/ Poquinho da índia (<i>Cavia porcellus</i>)	1
Estudo De Implante (dispositivos médicos)	ISO 10993-6:2007 - Biological evaluation of medical devices - Part 6: Tests for local effects after implantation United States Pharmacopeia 35 <88> - Nf 30 de 2012 Farmacopeia Brasileira, Capítulo 6.2.6; 5ª Edição; 2010	Ratos Brancos Wistar (<i>Rattus norvegicus</i>)/ Coelho Albinos (<i>Oryctolagus cuniculus</i>)	1
Toxicidade Sub-Aguda	ISO 10993-11:2006 - Biological evaluation of medical devices - Part 11: Tests for systemic toxicity	Ratos Brancos Wistar (<i>Rattus norvegicus</i>)/ Coelho Albinos (<i>Oryctolagus cuniculus</i>)	1
Toxicidade Sub- Crônica	ISO 10993-11:2006 - Biological evaluation of medical devices - Part 11: Tests for systemic toxicity	Ratos Brancos Wistar (<i>Rattus norvegicus</i>)/ Coelho Albinos (<i>Oryctolagus cuniculus</i>)	1
Toxicidade Crônica	ISO 10993-11:2006 - Biological evaluation of medical devices - Part 11: Tests for systemic toxicity	Ratos Brancos Wistar (<i>Rattus norvegicus</i>)/ Coelho Albinos (<i>Oryctolagus cuniculus</i>)	1
Atividade biológica <i>in vitro</i>	ICH Harmonised Tripartite Guideline. Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals. S6(R1). version 4 15	Células de linhagem e células obtidas de cultivo primário	1

Analíticos em Saúde (REBLAS), os laboratórios analíticos, públicos ou privados, capazes de oferecer serviços de interesse sanitário com qualidade, confiabilidade, segurança e rastreabilidade, deverão obter habilitação junto à ANVISA, porém comprovando a obtenção do reconhecimento da conformidade aos princípios das Boas Práticas de Laboratórios pelo Inmetro.

Importante também é a Instrução Normativa nº 4, de 2 de julho de 2013 da ANVISA²¹, a qual dispõe sobre os critérios de aceitação de relatórios de testes exigidos para análise dos pedidos de notificação e registro de produtos saneantes. Um dos artigos estabelece que, após 36 meses da publicação desta norma, somente serão aceitos para notificação e registro de produtos saneantes e suas alterações, os relatórios de testes que tenham sido emitidos por laboratórios reconhecidos em conformidade com os Princípios das Boas Práticas de Laboratório.

Esses instrumentos legais são imprescindíveis na regulação de um determinado produto, pois o fabricante/importador ou responsável pelo registro deve ter ciência dos processos e requisitos a serem cumpridos antes de comercializar seu produto.

Quais informações sobre o produto devem chegar até o regulamentador? Quais os testes laboratoriais ou de campo devem ser realizados para verificação dos efeitos (desejáveis e/ou indesejáveis) à saúde humana e ao meio ambiente? Qual a eficácia do produto? Os testes deverão ser realizados de acordo com os princípios das BPL? Essas, entre outras perguntas, devem ser respondidas quando um produto é submetido ao registro. Importante enfatizar a importância e a necessidade de garantir a

qualidade, confiabilidade, rastreabilidade e reprodutibilidade de dados que contribuem para determinar a segurança e eficácia de produtos que possam afetar a saúde humana, dos animais e meio ambiente. É imperativo que estes testes sejam realizados em instalações com reconhecimento BPL.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O avanço científico, tecnológico e industrial que o Brasil vem experimentando é evidenciado sob diversas formas, dentre elas a maior oferta de produtos para uso humano e animal. As agências regulatórias estão encarregadas de verificar a segurança destes produtos que, dependendo de sua categoria, exigirá testes como caracterização físico-química, toxicológicos, dentre outros.

A realização dos testes de segurança de produtos deve ocorrer em instalações BPL de forma a garantir a qualidade, confiabilidade, rastreabilidade e reprodutibilidade dos dados, o que contribui para a redução do número de animais utilizados em função da ampla aceitação regulatória internacional e, ao final, a superação de barreiras técnicas.

Em que pese toda essa evolução, no que se refere aos métodos alternativos, as instalações teste BPL brasileiras realizam, predominantemente, testes toxicológicos e de mutagenicidade *in vivo*. Há, então, a necessidade de modificação da infraestrutura laboratorial priorizando o uso de metodologias alternativas validadas, particularmente em função da regulamentação da Lei Arouca (Lei nº 11.794/2008)²², pela Resolução Normativa



nº 17/2014 do Concea, a qual determina a substituição do uso de animais por métodos alternativos quando disponíveis.

Será importante incrementar um ciclo virtuoso de modo que os reguladores, indústrias e empresas prestadoras de serviços atuem em um sistema organizacional baseado nos princípios das Boas Práticas de Laboratório, contribuindo para a consolidação de massa crítica capacitada nas metodologias de avaliação de

risco no país, elevando a infraestrutura laboratorial que realizam testes BPL e ampliando a aceitação mútua de testes BPL entre o Brasil e os demais países no que se refere a registro de produtos. Importante enfatizar que a realização de testes toxicológicos em instalações BPL, em função do Acordo de Mútua Aceitação de Dados, prevê não ser necessária a repetição do estudo dentre os países signatários da OCDE, o que promove, ao final, redução do número de animais.

REFERÊNCIAS

1. Schneider K. Faking it: the case against Industrial Bio-Test Laboratories. *Amicus J.* 1983;spring:14-26.
2. World Health Organization, Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR). Handbook: good laboratory practice (GLP): quality practices for regulated non-clinical research and development. Geneva: World Health Organization; 2009.
3. Klimisch HJ, Andreae M, Tillmann U. A systematic approach for valuating the quality of experimental toxicological and eco-toxicological data. *Regul Toxicol Pharmacol.* 1997;25(1):1-5. <http://dx.doi.org/10.1006/rtp.1996.1076>
4. Associação Brasileira da Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos – ABIHPEC. Panorama do setor. São Paulo: Associação Brasileira da Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos; 2013 [acesso em 10 jun 2014]. Disponível em: <http://www.abihpec.org.br/wp-content/uploads/2014/01/Panorama-do-setor-PORT-10jan2014.pdf>
5. Ministério do Meio Ambiente (BR), Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis – IBAMA. Boletim de comercialização de agrotóxicos e afins: histórico de vendas: 2000 a 2012. Brasília, DF: Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis; 2013.
6. Choe BI, Lee GH. Searching and review on the Three Rs information in Korea: time for quality assessment and continued education. *BMB Rep.* 2013;46(7):335-7.
7. Scholz S, Sela E, Blaha L, Braunbeck T, Galay-Burgos M, García-Franco M et al. A European perspective on alternatives to animal testing for environmental hazard identification and risk assessment. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2013;67(3):506-30. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yrtph.2013.10.003>
8. Basketter DA, Clewell H, Kimber I, Rossi A, Blaauboer B, Burrier R et al. A roadmap for the development of alternative (non-animal) methods for systemic toxicity testing - t4 report. *ALTEX.* 2012;29(1):3-91. <http://dx.doi.org/10.14573/altex.2012.1.003>
9. Paumgarten, F J R, The Brazilian hazard-based cut-off criteria for pesticide registration: a critical appraisal. *Visa Debate.* 2013;1(1):3-11. <http://dx.doi.org/10.3395/vd.v1i1.6>
10. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Resolução RDC nº 4, de 30 de janeiro de 2014. Dispõe sobre os requisitos técnicos para a regularização de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes e dá outras providências. *Diário Oficial da União.* 31 jan 2014;seção1:67.
11. Brasil. Lei nº 7.802, de 11 de julho de 1989. Dispõe sobre a pesquisa, a experimentação, a produção, a embalagem e rotulagem, o transporte, o armazenamento, a comercialização, a propaganda comercial, a utilização, a importação, a exportação, o destino final dos resíduos e embalagens, o registro, a classificação, o controle, a inspeção e a fiscalização de agrotóxicos, seus componentes e afins, e dá outras providências. *Diário Oficial da União.* 12 jul 1989.
12. Brasil. Decreto nº 4.074, 4 de janeiro de 2002. Regulamenta a Lei nº 7.802, de 11 de julho de 1989, que dispõe sobre a pesquisa, a experimentação, a produção, a embalagem e rotulagem, o transporte, o armazenamento, a comercialização, a propaganda comercial, a utilização, a importação, a exportação, o destino final dos resíduos e embalagens, o registro, a classificação, o controle, a inspeção e a fiscalização de agrotóxicos, seus componentes e afins, e dá outras providências. *Diário Oficial da União.* 8 jan 2002.
13. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, Secretaria de Defesa Agropecuária; Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa Conjunta nº 2, de 20 de junho de 2008. Estabelece as impurezas toxicológica e ambientalmente relevantes a serem pesquisadas nos estudos de cinco bateladas dos produtos técnicos a base dos ingredientes ativos relacionados no Anexo I desta Instrução Normativa. *Diário Oficial da União.* 25 jun 2008;seção 1:4.
14. Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis. Portaria nº 84, de 15 de outubro de 1996 [acesso em 01 ago 2014]. Estabelece os procedimentos a serem adotados pelo Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e Recursos Renováveis - IBAMA, para efeitos de registro e avaliação do potencial de periculosidade ambiental (PPA). Disponível em: https://servicos.ibama.gov.br/ctf/manual/html/Portaria_84.pdf
15. Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis. Portaria nº 6, de 17 de maio 2012 [1 ago 2014]. Altera o Anexo IV da Portaria nº 84/96, especificando melhor os estudos a serem entregues para fins de avaliação do risco ambiental no âmbito do Ibama. Disponível em: <http://www.ibama.gov.br/areas-tematicas-qa/avaliacao-ambiental>.
16. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Guia para avaliação de segurança de produtos cosméticos. 2a ed. Brasília, DF: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2012.



17. Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis - IBAMA. Manual para requerimento de avaliação ambiental: agrotóxicos e afins. Brasília, DF: Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis; 2009.
18. Organization for Economic Co-operation and Development - OECD. OECD Series on principles of good laboratory practice and compliance monitoring. Paris: Organization for Economic Co-operation and Development; 1998.
19. Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal. Resolução Normativa CONCEA nº 17, de 3 de Julho de 2014. Dispõe sobre o reconhecimento de métodos alternativos ao uso de animais em atividades de pesquisa no Brasil e dá outras providências. Diário Oficial da União. 4 jul 2014.
20. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Resolução RDC nº 12, de 16 de fevereiro de 2012. Dispõe sobre a Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde (REBLAS). Diário Oficial da União. 17 fev 2012.
21. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Instrução Normativa nº 4, de 2 de julho de 2013. Dispõe sobre os critérios de aceitação de relatórios de testes exigidos para análise dos pedidos de notificação e registro de produtos saneantes e dá outras providências. Diário Oficial da União. 3 jul 2013.
22. Brasil. Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008. Regulamenta o inciso VII do § 1º do art. 225 da Constituição Federal, estabelecendo procedimentos para o uso científico de animais; revoga a Lei nº 6.638, de 8 de maio de 1979; e dá outras providências. Diário Oficial da União. 9 out 2008.



Esta publicação está sob a licença Creative Commons Atribuição 3.0 não Adaptada.

Para ver uma cópia desta licença, visite http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/deed.pt_BR.