

BARBARA ÁGATE BORGES CORDEIRO

Estudo comparativo do registro de produtos de uso veterinário no Ministério da Agricultura e Pecuária (MAPA) e na Agência Regulatória Americana – *Food and Drug Administration* (FDA): contribuição para agilizar a análise de solicitações de registro

São Paulo

2023

BARBARA ÁGATE BORGES CORDEIRO

Estudo comparativo do registro de produtos de uso veterinário no Ministério da Agricultura e Pecuária (MAPA) e na Agência Regulatória Americana – *Food and Drug Administration* (FDA): contribuição para agilizar a análise de solicitações de registro

VERSÃO CORRIGIDA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia Experimental e Comparada da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Departamento:

Patologia

Área de Concentração:

Patologia Experimental e Comparada

Orientadora:

Prof.^a Dr.^a Helenice de Souza Spinosa

São Paulo

2023

Autorizo a reprodução parcial ou total desta obra, para fins acadêmicos, desde que citada a fonte.

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO

(Biblioteca Virgínie Buff D'Ápice da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo)

Cordeiro, Barbara Agate Borges

Estudo comparativo do registro de produtos de uso veterinário no Ministério da Agricultura e Pecuária (MAPA) e na Agência Regulatória Americana – *Food and Drug Administration* (FDA): contribuição para agilizar a análise de solicitações de registro / Barbara Agate Borges Cordeiro ; orientadora Helenice de Souza Spinosa – versão corrigida. – São Paulo, 2023.

118 f. : il.

Dissertação (Mestrado – Programa de Pós-Graduação em Patologia Experimental e Comparada – Departamento de Patologia) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, 2024.

1. Produtos de uso veterinário. 2. Registro. 3. Legislação. 4. MAPA. 5. FDA. I. Título.



Comissão de Ética no Uso de Animais

Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia
Universidade de São Paulo

São Paulo, 21 de setembro de 2021
CEUAx N 5892250521

Ilmo(a). Sr(a).

Responsável: Helenice De Souza Spínosa

Área: Patologia - Toxicologia Veterinária

Título do projeto: "Estudo comparativo do registro de produtos de uso veterinário no Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) e na agência regulatória americana [] Food and Drug Administration (FDA): contribuição para agilizar a análise de solicitações de registro."

Parecer Consubstanciado da CEUA FMVZ

A Comissão de Ética no Uso de Animais da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, na reunião de 17/09/2021, **ANALISOU** e **APROVOU** o protocolo de estudo acima referenciado. A partir desta data, é dever do pesquisador:

1. Comunicar toda e qualquer alteração do protocolo.
2. Comunicar imediatamente ao Comitê qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento do protocolo.
3. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.
4. **Relatórios parciais** de andamento deverão ser enviados **anualmente** à CEUA até a conclusão do protocolo.

Prof. Dr. Marcelo Bahia Labruna
Coordenador da Comissão de Ética no Uso de Animais
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade
de São Paulo

Camilla Mota Mendes
Vice-Coordenadora da Comissão de Ética no Uso de Animais
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade
de São Paulo



São Paulo, 21st September 2021

CERTIFIED

We certify that the Research "Comparative study of the registration of veterinary products at the Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) and at the Food and Drug Administration (FDA): contribution to streamline the analysis of registration requests.", protocol number CEUAX 5892250521, under the responsibility Helerice De Souza Spinoza, agree with Ethical Principles in Animal Research adopted by Ethic Committee in the Use of Animals of School of Veterinary Medicine and Animal Science (University of São Paulo), and was approved in the meeting of day September 17, 2021.

Certificamos que o protocolo do Projeto de Pesquisa intitulado "Estudo comparativo do registro de produtos de uso veterinário no Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) e na agência regulatória americana Food and Drug Administration (FDA): contribuição para agilizar a análise de solicitações de registro.", protocolado sob o CEUAX nº 5892250521, sob a responsabilidade de Helerice De Souza Spinoza, está de acordo com os princípios éticos de experimentação animal da Comissão de Ética no Uso de Animais da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, e foi aprovado na reunião de 17 de setembro de 2021.

Prof. Dr. Marcelo Bahia Labruna
Coordenador da Comissão de Ética no Uso de Animais
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade
de São Paulo

Carrilla Mota Mendes
Vice-Coordenadora da Comissão de Ética no Uso de Animais
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade
de São Paulo

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Autor: CORDEIRO, Barbara Ágate Borges

Título: Estudo comparativo do registro de produtos de uso veterinário no Ministério da Agricultura e Pecuária (MAPA) e na Agência Regulatória Americana – *Food and Drug Administration* (FDA): contribuição para agilizar a análise de solicitações de registro

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia Experimental e Comparada da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Data: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

A Deus pela oportunidade de viver, descobrir e aprender...

A minha mãe pelo amor traduzido na doação de seu tempo e cuidado...

A meu irmão pela conexão...

A meu pai por me transmitir a capacidade de sonhar, me reinventar e mergulhar no novo...

A minha tia Rita por ser rocha e bondade...

A minha avó Ilda pela memória do carinho recebido...

A Maraíza pela paciência e generosidade...

Aos meus primos, Carol, Armando e Priscila e tias Baia e Catarina pelo convívio harmonioso e acolhedor...

A minha amiga Giselle Kindlein pelo incentivo e discussões técnicas...

AGRADECIMENTOS

Agradeço as professoras da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, Helenice de Souza Spinosa e Silvana Gorniak pela orientação cuidadosa e generosa.

Agradeço ao Ministério da Agricultura e Pecuária, na figura do meu Chefe Imediato, um dos responsáveis pela efetivação da minha licença capacitação à época: Jose Barros Cavalcante Neto, Chefe da Divisão de Regulamentação de Produtos Farmacêuticos.

RESUMO

CORDEIRO, B.A.B. Estudo comparativo do registro de produtos de uso veterinário no Ministério da Agricultura e Pecuária (MAPA) e na Agência Regulatória Americana – Food and Drug Administration (FDA): contribuição para agilizar a análise de solicitações de registro. 2023. Dissertação (Mestrado em Patologia Experimental e Comparada) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2024.

O objetivo do presente estudo é comparar os trâmites regulatórios adotados pelo MAPA e FDA para o registro ou aprovação de produtos de uso veterinário. Para tanto, foram utilizados dados de regulamentações, de documentos oficiais, de sítio eletrônico ou outros canais oficiais do governo do Brasil e dos Estados Unidos da América (EUA) e de entrevistas com servidores do MAPA. Como resultados, foram obtidas comparações de dados relacionados a estrutura organizacional, características legais, tipos de produtos de uso veterinário regulamentados, tipos de registro ou aprovações de produtos de uso veterinário, procedimentos para submissão de solicitações de registro ou aprovação de produtos de uso veterinário, procedimentos de análise de solicitações de produtos de uso veterinário e prazo para análise de solicitações de produtos de uso veterinário. As comparações permitiram a identificação de aspectos no modelo regulatório do FDA, que poderiam ser adaptados pelo MAPA, para obtenção de resultados positivos no intuito de agilizar a análise de solicitações de registro de produtos de uso veterinário no Brasil. Entretanto, a principal diferença entre os trâmites adotados pelos dois Órgãos está na cobrança de taxas para análise de solicitações e fornecimento de outros serviços pelo FDA, o que, segundo esta Agência, foi o principal motivo para o ganho de eficiência e agilidade. O aporte de recursos financeiros permite que o FDA tenha uma estrutura mais robusta, com elevado número de profissionais e unidades técnicas, em comparação com o MAPA. No entanto, também foram identificadas possibilidades de implementação de outras medidas, baseadas no modelo do FDA, que não exigiriam um grande incremento de unidades técnicas e recursos humanos pelo MAPA. Estas medidas estão relacionadas, principalmente, a criação e alterações de legislações, no sentido de disponibilizar produtos de uso veterinário genéricos e inovadores ao mercado, a elaboração de guias e adoção de guias de instituições reconhecidas internacionalmente, a fim de padronizar requerimentos técnicos. Por fim, é importante que o MAPA avalie, em conjunto com setores interessados e a

sociedade, a relação custo-benefício na instituição de um sistema de cobrança de taxas a exemplo do FDA, o que permitiria a definição de metas factíveis e a garantia de maior agilidade e previsibilidade.

Palavras-chave: produtos de uso veterinário, registro, legislação, MAPA, FDA.

ABSTRACT

CORDEIRO, B.A.B. A comparative study of the registration of products for veterinary use in the Ministry of Agriculture, Livestock and Supply (MAPA) and the American Regulatory Agency – Food and Drug Administration (FDA): Contribution to improve the efficiency of registration requests. 2023. Dissertation to fulfil the requirements of Master Degree in Experimental and Comparative Pathology, School of Veterinary Medicine and Zootechny, University of São Paulo, São Paulo, 2024.

This work study is aiming at comparing the regulatory procedures adopted by MAPA and FDA for the registration or the approval of animal drug. To fulfil this objective, data from regulations, official documents as well as interviews with MAPA employees have been used. A great deal of results have been obtained by comparing several items each other such as organizational structure, legal characteristics, types of regulated animal drugs, types of registration or approvals of animal drugs, procedures for submitting applications for registration or approval of animal drugs, procedures for analysing applications for animal drugs, and the deadline for analysing applications for animal drugs. The comparisons have allowed the identification of several aspects in the regulatory model of the FDA that, in turn, could be adopted by MAPA in order to make more efficient the analysis of requests for registration of animal drugs in Brazil. However, the main difference between the procedures adopted by the two agencies is on the collection of fees for requests of analysis and other FDA services provisions, which, according to it, was the main reason for gaining efficiency and agility. When compared to MAPA, the elevated financial resources of FDA allows it to have a more robust structure, with a high number of professionals and technical units. However, other measures, still based on the FDA model, have been identified which would not require a large increase in technical units and human resources by MAPA. These measures are mainly related to the creation and changes of legislation to make available in the Brazilian market generic and innovative veterinary products as well as the elaboration and adoption of guidelines that are used by internationally recognized institutions and will allow the standardization of the technical requirements. Finally, it is important MAPA discusses, together other interested sectors and the society, the cost-benefit of a fee collection system like FDA does, which would allow the definition of feasible goals and the guarantee of greater agility and predictability.

Keywords: animal drugs, registration, veterinary drugs, regulatory agency,
legislation, MAPA, FDA.

Lista de figuras

Figura 1 - Organograma do Centro de Produtos de Uso Veterinário (<i>Center for Veterinary Medicines</i>).....	30
Figura 2 - Organograma da Coordenação de Produtos Veterinários CPV.....	38
Figura 3 - Profissionais do Centro de Produtos Veterinários - <i>Center for Veterinary Medicines (CVM)</i>	43
Figura 4 - Profissionais da Coordenação de Produtos Veterinários – CPV.....	45
Figura 5 - Trâmite de avaliação do impacto ambiental.....	71

Lista de tabelas

Tabela 1 - Solicitações relacionadas a aprovação de produtos de uso veterinário FDA.....	94
Tabela 2 - Solicitações de registro de produtos de uso veterinário – MAPA.....	95

Lista de quadros

Quadro 1 - Profissionais do Departamento de Avaliação de Novos Produtos de Uso Veterinário (<i>Office of New Animal Drug Evaluation – ONADE</i>).....	44
Quadro 2 - Analistas de solicitações de registro de produtos de uso veterinário de natureza farmacêutica do MAPA.....	45
Quadro 3 - Taxas de 2022 e 2023 da ADUFA.....	74
Quadro 4 - Taxas de 2022 e 2023 da AGDUFA.....	75
Quadro 5 - Documentos estudos da solicitação de registro – MAPA.....	77
Quadro 6 - Sessão Técnica e respectiva divisão de avaliação no CVM.....	81
Quadro 7 - Divisão da análise de documentos/estudos entre os analistas na DIRPV.....	84

Lista de Abreviaturas

AAFCO	Association of American Feed Control Officials
ABINPET	Associação Brasileira da Indústria de Produtos para Animais de Estimação
ADUFA	Lei das Taxas de Produtos de Uso Veterinário (<i>Animal Drug User Fee Act</i>)
AIR	Análise de Impacto Regulatório
ANADA	Solicitação abreviada de um novo produto de uso <i>veterinário</i> (<i>abbreviated new animal drug application</i>)
BPFs	Boas Práticas de Fabricação
BSE	Encefalopatia Espongiforme Bovina (<i>Bovine Spongiform Encephalopathy</i>)
CAMEVET	Comitê Americano para Produtos de Uso Veterinário
CCAB	Comitê do Codex Alimentarius do Brasil
CE	Exclusão categórica
CFR	Código de Regulamentos Federais (<i>Code of Federal Regulations</i>)
CGIPE	Coordenação Geral de Insumos Pecuários
CPV	Coordenação de Produtos Veterinários
CVM	Centro de Produtos de Uso Veterinário (<i>Center for Veterinary Medicines</i>)
DIFPV	Divisão de Fiscalização de Produtos Veterinários
DIRPV	Divisão de Registro de Produtos Veterinários
DSA	Departamento de Saúde Animal
EA	Avaliação ambiental
EI	Informações Iniciais
EIS	Declaração de Impacto Ambiental
EMA	Agência de Medicamentos da União Europeia
EPA	Agência de Proteção Ambiental (<i>Environmental Protection Agency</i>)
ESS	Sistema Eletrônico de Submissão do CVM
EUA	Estados Unidos da América

EUAs	Autorização de uso emergencial (emergency use authorizations)
MCMs	Medidas médicas de contenção (medical countermeasures)
FAO	Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura (<i>Food and Agriculture Organization</i>)
FD&C	Act Lei Federal de Alimentos, Medicamentos e Cosméticos (<i>Federal Food, Drug and Cosmetic Act</i>)
FDA ESG	Portal de Submissões Eletrônicas do FDA
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FOI	Resumo de Informações Públicas
FONSI	Constatação de Nenhum Impacto Significativo
FSMA	Lei de Segurança e Modernização Alimentar (<i>Food Safety and Modernization Act</i>)
GRAS	Geralmente reconhecida como seguras (<i>Generally Recognized As Safe</i>)
HHS	Departamento de Saúde e Serviços Humanos (<i>The Department of Health and Human Services</i>)
INAD	Novo produto de uso veterinário em investigação (Investigational new animal drug)
JINAD	Novo produto de uso veterinário genérico em investigação (generic investigational new animal drug)
MAPA	Ministério da Agricultura e Pecuária
MCMi	Iniciativa de Medidas Médicas de Contenção (<i>Medical Countermeasures Initiative</i>)
NADA	Solicitação de um novo produto de uso veterinário (<i>new animal drug application</i>)
NARMS	Sistema Nacional de Monitoramento da Resistência Antimicrobiana (<i>National Antimicrobial Resistance Monitoring System</i>)
OMSA	Organização Mundial para a Saúde Animal (WOAH - <i>World Organization for Animal Health</i> , fundada como Escritório Internacional de Epizootias - OIE)
OMUMS	Departamento de Usos Menores e de Espécies Menores (<i>Office of Minor Uses and Minor Species</i>)

ONADE	Departamento de Avaliação de Novos Produtos de Uso Veterinário para animais (<i>Office of New Animal Drug Evaluation</i>)
OS&C	Departamento de Vigilância e Conformidade (<i>Office of Surveillance and Compliance</i>)
PET	Animal de estimação
PNCRC	Plano Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes
PSC	Conferências pressubmissão
ROD	Registro de Decisão
SDA	Secretaria de Defesa Agropecuária
UNEP	Programa das Nações Unidas para o Meio Ambiente (<i>United Nations Environment Programme</i>)
VFD	Diretrizes de Rações Veterinárias (<i>Veterinary Feed Directive</i>)
VICH	Cooperação Internacional de Harmonização de Requerimentos Técnicos para o Registro de Produtos Veterinários
WAAVP	Associação para o Avanço da Parasitologia Veterinária
WHO	Organização Mundial da Saúde (<i>World Health Organization</i>)
WOAH	Organização Mundial para a Saúde Animal (<i>World Organization for Animal Health</i>)

Sumário

1	INTRODUÇÃO	20
2	OBJETIVOS	25
2.1	OBJETIVO GERAL.....	25
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	25
3	MATERIAL E MÉTODOS	26
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	28
4.1	ESTRUTURA ORGANIZACIONAL.....	28
4.1.1	Unidades técnicas e administrativas.....	28
4.1.2	Pessoal.....	42
4.2	ASPECTOS LEGAIS.....	46
4.3	PRODUTOS DE USO VETERINÁRIO REGULADOS.....	50
4.4	TIPOS DE REGISTRO OU APROVAÇÃO DE PRODUTOS DE USO VETERINÁRIO.....	55
4.5	PROCEDIMENTOS DE SUBMISSÃO DE SOLICITAÇÃO DE REGISTRO OU DE APROVAÇÃO DE PRODUTO DE USO VETERINÁRIO.....	65
4.6	PROCEDIMENTOS DE ANÁLISE DA SOLICITAÇÃO DE APROVAÇÃO OU REGISTRO DE PRODUTOS DE USO VETERINÁRIO.....	81
4.7	PRAZO PARA ANÁLISE DE SOLICITAÇÕES.....	88
4.8	PROPOSTA DE POSSÍVEIS ADAPTAÇÕES DOS TRÂMITES DE REGISTRO DE PRODUTOS DE USO VETERINÁRIO NO MAPA BASEADO NOS PROCEDIMENTOS DO FDA.....	95
5	CONCLUSÕES	102
6	REFERÊNCIAS	103

1 INTRODUÇÃO

A previsão de crescimento da população mundial impacta diretamente nas projeções de consumo de proteína animal pelos seres humanos (OECD/FAO, 2022).

Desde o ano de 2022 até o ano de 2031 há uma previsão de que a população mundial cresça em 11%, o que será acompanhado por um aumento de 15% no consumo de carne (OECD/FAO, 2022).

O Brasil e os Estados Unidos da América (EUA) figuram entre os países que mais produzem e fornecem proteína animal para o mundo (ABIEC; APEX BRASIL, 2022; BRAZILIAN BEEF; ABPA, 2022; CONTINI; ARAGÃO, 2021).

Com base nos dados de produção de carnes, que inclui a carne bovina, suína e de frango, referente ao período de 2000 a 2020, o Brasil ocupou o *status* de terceiro maior produtor mundial de carne, sendo a participação brasileira de 8,8% em relação a produção mundial neste setor. Já a participação dos EUA foi de 15,3%, o que o coloca como segundo maior produtor mundial deste período (CONTINI; ARAGÃO, 2021).

Relacionado às exportações de carne, também do ano de 2000 a 2020, o EUA foi o país que mais exportou esta categoria de produto, perfazendo 16,4 % da exportação mundial, enquanto o Brasil veio logo em seguida com 13,8% da quantidade exportada de carne mundialmente (CONTINI; ARAGÃO, 2021).

Nos anos seguintes até os dias atuais, conclui-se que este cenário pouco mudou e, conforme projeções para o ano de 2031, ambos os países serão responsáveis por absorver 40% do aumento da demanda de consumo de carne, o que os colocarão como fornecedores de dois terços do aumento das exportações globais deste produto (OECD/FAO, 2022; USDA, 2022b). Neste contexto, a previsão é que em 2031 o Brasil seja o maior exportador de carne bovina e de frango e o terceiro maior exportador de carne suína do mundo; já os EUA, segundo a previsão para o mesmo ano, seria o segundo maior exportador de carne suína e de frango e o terceiro maior exportador de carne bovina do mundo (USDA, 2022b).

As posições de destaque, quando se leva em consideração os números relacionados ao mercado de proteína animal, são comparáveis as do mercado de animais de estimação, que também podem ser designados como pets.

A população de animais de estimação no Brasil é, atualmente, de 149,6 milhões de animais, segundo dados da Associação Brasileira da Indústria de Produtos para Animais de Estimação (ABINPET), o que coloca esta população em terceiro lugar no mundo, perdendo apenas para os EUA, que possui uma população estimada em 259 milhões de pets, e para a China que possui cerca de 469 milhões de pets. Não é à toa que o Brasil e os EUA estão entre os que mais faturam com o segmento *pet*, estando entre os seis principais mercados do mundo (ABINPET, 2022; MIRANDA, 2020).

Os dados acima demonstram que a população animal, seja a de animais de estimação, seja a dos animais destinados a produção de alimentos para os seres humanos, vem aumentando expressivamente, conforme os anos, e isso gera efeitos sob o ponto de vista do aparecimento de zoonoses (CDC, 2022; MARRANA 2021; OVERGAAUW *et all.*,2022).

As zoonoses são doenças transmitidas dos animais aos seres humanos através de patógenos que podem ser bactérias, vírus, parasitas ou outros agentes não convencionais, por meio de contato direto, por alimentos, pela água ou pelo meio ambiente (WHO, 2020).

Devido a necessidade de atender a demanda crescente de alimentos considerando o aumento da população mundial, houve a intensificação da atividade agropecuária que, além de gerar maior contato entre seres humanos e animais domesticados, promove impactos ambientais que desequilibram ecossistemas, favorecendo a propagação de patógenos de animais selvagens para seres humanos (CDC, 2022; OVERGAAUW *et all.*, 2022).

Além disso, nas últimas décadas, a relação de convivência entre seres humanos e animais de estimação, principalmente, gatos e cães, deixaram de ter objetivos laborais, tais como, controle de pragas, guarda da residência, para se tornar uma relação mais próxima, na qual o animal de estimação vive dentro dos lares em contato estreito com seus responsáveis e sendo tratados como membros da família. Isso também favoreceu o surgimento e intensificação de doenças zoonóticas (CDC, 2022; OVERGAAUW *et all.*, 2022).

Todo esse quadro reforça a importância do conceito de Saúde Única, que vem ganhando mais relevância desde os últimos dez anos e, cuja abordagem integrada e unificadora, busca equilibrar e otimizar de forma sustentável a saúde

dos seres humanos, dos animais e o ecossistema (CDC, 2022; MARRANA 2021; WHO, [s.d]).

Através dessa abordagem se reconhece que a saúde dos seres humanos, animais domésticos e selvagens, plantas e o meio ambiente, incluindo ecossistemas, são intimamente ligados e interdependentes (WHO, [s.d]).

O Plano de Ação Conjunto de Saúde Única (2022-2026) elaborado pela Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura (FAO) em conjunto com a Organização Mundial para a Saúde Animal – OMSA (*World Organisation for Animal Health* - WOA), o Programa das Nações Unidas para o Meio Ambiente - PNUMA (*United Nations Environment Programme* - UNEP) e a Organização Mundial da Saúde – OMS (*World Health Organization* - WHO), institui 6 linhas de ação interdependentes para alcançar sistemas sustentáveis de saúde e alimentação, reduzir as ameaças à saúde global e melhorar o gerenciamento de ecossistemas. As 6 linhas de ação são (WHO; FAO; WOA; UNEP, 2022):

1 - Reforçar as capacidades de Saúde Única para fortalecer os sistemas de saúde;

2 - Reduzir os riscos de epidemias e pandemias zoonóticas emergentes e reemergentes;

3 - Controlar e eliminar zoonoses endêmicas, doenças tropicais negligenciadas e transmitidas por vetores;

4 - Fortalecer a avaliação e gestão dos riscos para a segurança alimentar;

5 - Conter a pandemia silenciosa da resistência antimicrobiana;

6 - Integrar o meio ambiente à Saúde Única.

Dentro desse contexto e, ainda, observando-se a magnitude da produção pecuária e do mercado pet do Brasil e dos EUA, conclui-se sobre a importância dos produtos veterinários para desenvolvimentos das ações relacionadas a Saúde Única, que inclui a saúde dos animais, e para o provimento de proteína animal proveniente destes dois países para o mundo.

Os produtos de uso veterinário, segundo definição da legislação brasileira, são toda substância química, biológica, biotecnológica ou preparação manufaturada cuja administração seja aplicada de forma individual ou coletiva, direta ou misturada com os alimentos, destinada à prevenção, ao diagnóstico, à cura ou ao tratamento das doenças dos animais, incluindo os aditivos, suprimentos promotores, melhoradores da produção animal, medicamentos, vacinas,

antissépticos, desinfetantes de uso ambiental ou equipamentos, pesticidas e todos os produtos que, utilizados nos animais ou no seu habitat, protejam, restaurem ou modifiquem suas funções orgânicas e fisiológicas, bem como os produtos destinados ao embelezamento dos animais (BRASIL, 1969).

A definição se assemelha a contida na legislação dos EUA que utiliza o termo *drug* para designar (GPO, 2023):

(a) Substâncias químicas reconhecidas na Farmacopéia Oficial dos EUA, na Farmacopéia Oficial Homeopática dos EUA, ou no Formulário Nacional Oficial, ou qualquer complementação destes compêndios;

(b) Substâncias químicas destinadas ao diagnóstico, cura, mitigação, tratamento ou prevenção de doenças;

(c) Substâncias químicas, exceto alimentos, destinada a afetar a estrutura ou qualquer função do corpo do homem ou de outros animais; e

(d) Substâncias químicas destinada ao uso como componente das citadas nas alíneas a, b e c.

Os produtos veterinários no Brasil e nos EUA são regulamentados por órgãos públicos específicos. No Brasil o órgão responsável, dentre outras funções, por registrar e fiscalizar tais produtos é o Ministério da Agricultura e Pecuária (MAPA) e nos EUA é o *Food and Drug Administration* (FDA) (BRASIL, 1969; FDA, 2018g; GPO, 2023;).

O ato de registrar um produto de uso veterinário envolve a comprovação de que o produto, sendo usado conforme as informações de rotulagem, é eficaz de acordo com a indicação proposta, bem como seguro para a espécie alvo e para seres humanos que possam administrá-lo ou consumir produtos originados de um animal tratado, tais como carne, leite e ovos. Além disso, o processo produtivo para fabricação do produto de uso veterinário deve ser rastreável, reproduzível e validado, de acordo com os princípios das Boas Práticas de Fabricação (BPFs) (CORDEIRO; KINDLEIN; SCHAPER, 2022).

A expressão “registrar” utilizada na legislação brasileira pode ser comparável ao termo “aprovar” na legislação dos EUA. Porém, cabe ressaltar que, além dos requisitos acima apontados, para aprovação de um produto de uso veterinário, o FDA também avalia o impacto ambiental causado pela utilização da formulação (FDA, 2023x).

No Brasil, por meio do Decreto nº 5.053, de 22 de abril de 2004, que aprovou o Regulamento de Fiscalização de Produtos de Uso Veterinário, ficou estabelecido que todo produto de uso veterinário deve ser registrado e fiscalizado pelo MAPA, devendo cumprir com as mais exigentes normas de qualidade, matérias-primas, processos de produção e de produtos terminados, para o qual se tomam por referência aquelas reconhecidas internacionalmente (BRASIL, 2004).

Mais recentemente, o MAPA instituiu a Portaria nº 43, de 21 de fevereiro de 2020, que estabeleceu prazos para aprovação tácita para os atos públicos de liberação de responsabilidade da Secretaria de Defesa Agropecuária, do MAPA; assim, para o registro de produtos de uso veterinário foi concedido prazo de dois anos. Ou seja, caso uma solicitação de registro não seja analisada pelo MAPA durante este período, a licença do produto será emitida tacitamente (BRASIL, 2020b).

Neste contexto, há que se considerar a necessidade de desburocratização e de celeridade dos procedimentos regulatórios, não obstante garantindo a qualidade, a eficácia e a segurança dos produtos de uso veterinário disponíveis no mercado nacional.

Considerando que: i) os produtos de uso veterinário são insumos pecuários cuja utilização é de fundamental importância para que o agronegócio brasileiro se mantenha moderno, competitivo e eficiente; ii) a importância dos produtos de uso veterinário também se reflete no desenvolvimento de atividades relacionadas ao conceito de Saúde Única por meio do qual entende-se que a saúde humana, a saúde animal e saúde ambiental são interdependentes; iii) é importante disponibilizar produtos de uso veterinário em número e qualidade suficientes para atendimento do mercado nacional e, até mesmo, internacional; e iv) o MAPA tem buscado estratégias para agilizar a análise de solicitações de registro, dentre elas a utilização de abordagens utilizadas por outras agências regulatórias internacionais, o presente estudo visa comparar os trâmites regulatórios adotados pelo MAPA e FDA para o registro ou aprovação de produtos de uso veterinário de natureza farmacêutica, não incluindo os produtos de natureza biológica.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo do presente estudo é comparar os trâmites regulatórios adotados pelo MAPA e FDA para o registro ou aprovação de produtos de uso veterinário.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Os objetivos específicos do presente estudo são:

- a) Comparar a estrutura organizacional do MAPA e do FDA no que diz respeito às áreas responsáveis pela análise de solicitações de registro de produtos de uso veterinário;
- b) Comparar, de acordo com a categoria do produto, os trâmites para a solicitação de registro de produtos de uso veterinário no MAPA e no FDA;
- c) Comparar, de acordo com a categoria do produto, as etapas e o tempo de análise aos quais são submetidas as solicitações de registro de produtos de uso veterinário no MAPA e no FDA;
- d) Identificar possíveis adaptações do modelo brasileiro ao modelo dos EUA que possam gerar impactos significativos quanto a agilidade e previsibilidade ao interessado.

3 MATERIAL E MÉTODOS

Para efeito de compreensão do presente estudo são definidos os seguintes termos:

Animais de produção: animais que dão origem a produtos para o consumo humano tais como leite, ovos, carne, mel etc.

Boas Práticas de Fabricação (BPFs): é a parte da Garantia da Qualidade que assegura que os produtos sejam consistentemente produzidos e controlados, com padrões de qualidade apropriados para o uso pretendido.

Espécies menores: são aquelas não consideradas como espécies animais principais dentro da sociedade e, portanto, não há muitos produtos disponíveis para elas (ex.: peixes, ferrets).

Garantia da Qualidade: é a totalidade das providências tomadas com o objetivo de garantir que os produtos estejam dentro dos padrões de qualidade exigidos, para que possam ser utilizados para os fins aos quais tenham sido propostos.

Interessado: pessoa física ou jurídica que submete uma solicitação referente a um produto de uso veterinário para análise pelo MAPA.

Produtos de natureza biológica: são os vírus, soros, toxinas (excluindo substâncias que são seletivamente tóxicas para microrganismos, como, por exemplo, os antimicrobianos) ou produtos análogos destinados ao tratamento de animais e que atuam, principalmente, por meio da estimulação direta, suplementação, aprimoramento ou modulação do sistema imunológico ou da resposta imune. Dentre tais produtos incluem-se as vacinas, bacterinas, alérgenos, anticorpos, antitoxinas, toxóides, imunoestimulantes, certas citocinas, componentes antigênicos ou imunizantes de microrganismos vivos e componentes de diagnóstico de origem natural ou sintética, ou derivados de síntese ou alteração de várias substâncias ou componentes de substâncias, como microrganismos, genes ou sequências genéticas, carboidratos, proteínas, antígenos, alérgenos ou anticorpos.

Uso off label: compreende o uso intencional em situações divergentes da bula de produto de uso veterinário registrado na MAPA, com finalidade terapêutica e sob prescrição. Pode incluir diferenças na indicação, faixa etária/peso, dose, frequência, apresentação ou via de administração.

Usos menores: podem ser considerados aqueles casos nos quais o produto é destinado às doenças que ocorrem em número reduzido de animais anualmente.

O presente estudo comparativo foi pautado na pesquisa qualitativa utilizando-se o modelo documental.

O material de estudo utilizado foram as regulamentações, documentos oficiais e dados publicados no sítio eletrônico dos órgãos regulatórios ou outros canais oficiais do governo do Brasil e dos EUA, durante o período de 2020 a 2023.

Adicionalmente, foram realizados contatos e entrevistas com servidores do MAPA, a fim de complementar informações que não estavam disponíveis nas fontes acima citadas, visando aprofundamento das questões abordadas.

Foram coletadas as seguintes informações sobre os seguintes tópicos:

- a) estrutura organizacional;
- b) aspectos legais;
- c) produtos de uso veterinário regulamentados;
- d) tipos de registro ou aprovação de produtos de uso veterinário;
- e) procedimentos de submissão de solicitação de registro ou de aprovação de produto de uso veterinário;
- f) procedimentos de análise da solicitação de aprovação ou registro de produtos de uso veterinário;
- g) prazo para análise de solicitações.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Optou-se por apresentar os resultados obtidos sobre cada tópico selecionado, iniciando-se com os dados do FDA, seguido daqueles do MAPA e, posteriormente, a comparação e discussão entre eles.

4.1 ESTRUTURA ORGANIZACIONAL

4.1.1 Unidades técnicas e administrativas

FDA

O FDA é uma subagência ligada ao Departamento de Saúde e Serviços Humanos (*The Department of Health and Human Services - HHS*) que, por sua vez, faz parte do poder executivo controlado pelo presidente do país (FDA, 2020b; U.S.A. GOV., 2023).

Subagências como o FDA realizam um trabalho mais especializado dentro dos departamentos executivos aos quais estão diretamente ligadas, tais como o HHS (U.S.A. GOV., 2023).

O HHS tem como missão proteger a saúde de todos cidadãos estadunidenses e fornecer serviços essenciais a população e, dentro desse escopo, o FDA é responsável por proteger a saúde pública, garantindo a eficácia e segurança de medicamentos de uso humano e produtos de uso veterinário, produtos biológicos, dispositivos médicos, suprimento de alimentos, cosméticos e produtos que emitem radiação. O FDA também fornece ao público informações de saúde precisas e baseadas na ciência (FDA, 2018h; FDA,2020; USA GOV, 2023).

O FDA possui nove centros e treze departamentos (FDA, 2019b). Dentre esses nove centros está o Centro de Produtos de Uso Veterinário (*Center for Veterinary Medicines - CVM*) que possui como missão proteger a saúde humana e animal e, para alcançar esta missão, o CVM possui as seguintes atribuições (FDA, 2023d):

- a) garantir que os produtos veterinários sob seu escopo de atuação sejam seguros e eficazes além de serem fabricados, rotulados e envasados adequadamente;

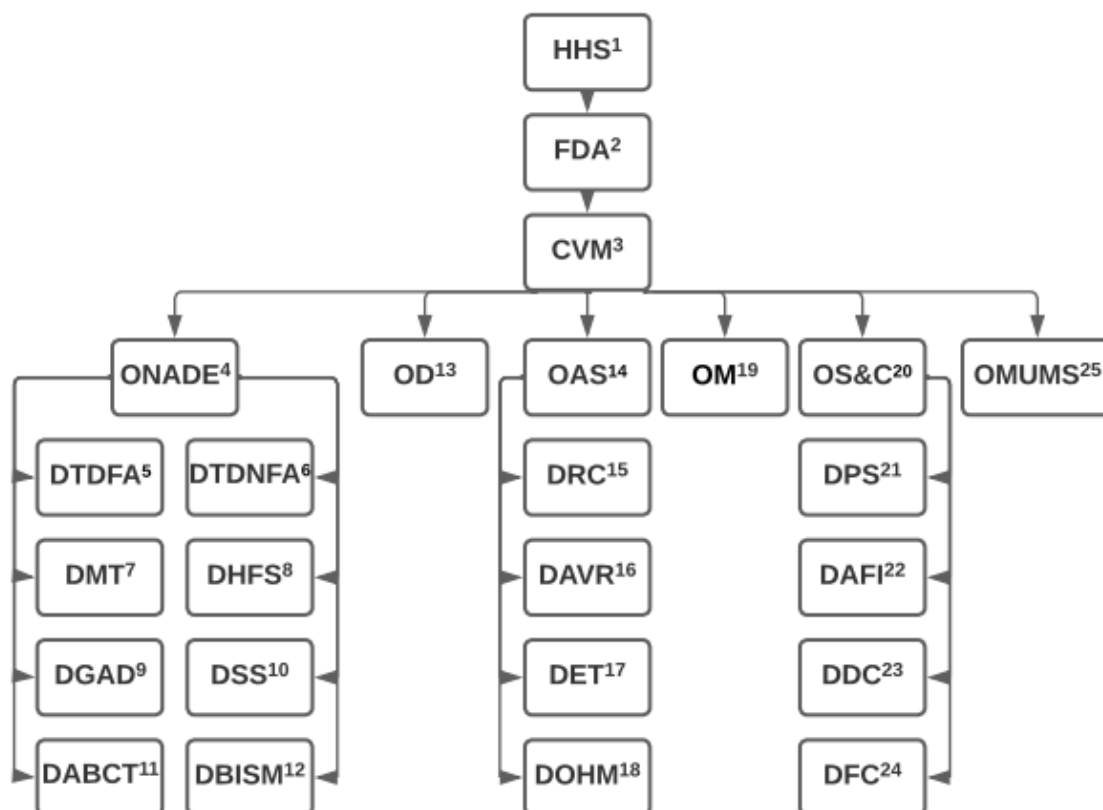
- b) garantir que, quando animais produtores de alimentos são tratados com um produto veterinário, os alimentos provenientes desses animais sejam seguros para o consumo humano;
- c) orientar os proprietários de animais de estimação, os produtores de animais, os médicos veterinários e a indústria de saúde animal sobre os produtos que são regulamentados pelo CVM;
- d) monitorar a segurança de todos os tipos de alimentação animal para todos os tipos de animais;
- e) monitorar os efeitos colaterais e problemas de qualidade dos alimentos para animais, dos medicamentos e dos dispositivos assim que são disponibilizados ao mercado;
- f) realizar pesquisas para apoiar políticas e decisões regulatórias sobre os alimentos para animais, os medicamentos e os dispositivos; e
- g) trabalhar para disponibilizar legalmente mais produtos de uso veterinário para espécies menores, tais como furões e peixes; e para usos menores, infrequentes e limitados, em uma espécie principal, como cavalos e cães.

Para desenvolver sua missão através de suas atribuições, o CVM conta com seis departamentos, cada um responsável pela condução de diferentes assuntos, conforme ilustrado pela Figura 1 (FDA, 2022g; FDA, 2023e).

O Departamento do Diretor (*Office of the Director*) desenvolve ações relacionadas a coordenação e supervisão das demais atividades do Centro com intuito de apoiar a missão do CVM. Além disso, este Departamento também possui como responsabilidade orientar os proprietários de animais de estimação ou de produção, os médicos veterinários e a indústria farmacêutica veterinária sobre os produtos regulamentados pelo Centro (FDA, 2022g).

O Departamento de Usos Menores e de Espécies Menores (*Office of Minor Uses and Minor Species – OMUMS*) atua no sentido de tornar mais produtos de uso veterinários disponíveis para espécies menores e para usos menores (FDA, 2022g). Pode-se dizer que as espécies menores são aquelas não consideradas como espécies principais dentro da sociedade e, portanto, não há muitos produtos disponíveis para elas (ex.: peixes, furões). Já os usos menores podem ser considerados aqueles casos nos quais o produto é destinado a doenças que ocorrem em um número reduzidos de animais anualmente (FDA, 2023u).

Figura 1 – Organograma do Centro de Produtos de Uso Veterinário (Center for Veterinary Medicines – CVM).



Fonte: FDA, 2022g; FDA, 2023x; FDA, 2023v

Legenda: 1- Health and Human Services; 2- Food and Drug Administration; 3- Center for Veterinary Medicines; 4- Office of New Animal Drug Evaluation; 5- Division of Therapeutic Drugs for Non-Food Animals; 6- Division of Therapeutic Drugs for Non-Food Animals; 7- Division of Manufacturing Technologies; 8- Division of Human Food Safety; 9- Division of Generic Animal Drugs; 10- Division of Scientific Support; 11- Division of Animal Bioengineering and Cellular Therapies; 12- Division of Business Information Science and Management; 13- Office of the Director; 14- Office of Applied Science; 15- Division of Residue Chemistry; 16- Division of Applied Veterinary Research; 17- Division of Emerging Technologies ;18- Division of One Health Monitoring ; 19- Office of Management; 20- Office of Surveillance and Compliance; 21- Division of Pharmacovigilance and Surveillance; 22- Division of Animal Food Ingredients; 23- Division of Drug Compliance; 24- Division of Food Compliance; 25- Office of Minor Uses and Minor Species..

O OMUMS determina, por exemplo, se um produto destinado a espécies ou usos menores é elegível para aprovação condicional, modalidade de aprovação mais simplificada que será melhor explicada no item 4.4 (FDA, 2023q).

Além disso, concede designações aos interessados. A designação consiste em um *status* que qualifica o interessado a receber incentivos financeiros para

reduzir custos na condução de estudos de segurança e de eficácia de produtos, cujas indicações são específicas para espécies ou usos menores. As designações também conferem direitos de exclusividade de venda (FDA, 2023q).

O Departamento de Administração (*Office of Management - OM*) possui a atribuição de conduzir assuntos administrativos relacionados ao planejamento da execução orçamentária, aos recursos humanos, à tecnologia da informação, ao treinamento e aos desenvolvimentos de talentos. Além disso, supervisiona serviços de segurança, de proteção e de instalações (FDA, 2022g).

O Departamento de Vigilância e Conformidade (*Office of Surveillance and Compliance – OS&C*) tem por atribuição monitorar os produtos de uso veterinário para garantir que as empresas que os comercializam estejam seguindo a lei. Na ocorrência de violação destas regulamentações, o OS&C também é responsável por adotar as medidas necessárias de orientação e punição. O OS&C possui quatro Divisões, com as seguintes funções (FDA, 2022g):

- a) Divisão de Farmacovigilância e Monitoramento (*Division of Pharmacovigilance and Surveillance - DPS*): Protege a saúde humana e animal por meio do monitoramento contínuo da segurança, da qualidade e da eficácia de produtos de uso veterinário e de dispositivos animais regulamentados. As atividades de trabalho incluem revisão e avaliação de informações de segurança: relatórios de eventos adversos, relatórios de erros de medicação, relatórios de defeitos de produtos e relatórios periódicos de experiência com medicamentos enviados pelo patrocinador, bem como revisão de materiais de promoção e publicidade. A Divisão também revisa a rotulagem de produtos e a propriedade dos nomes dos produtos antes que novos produtos sejam aprovados e comercializados e gerencia as informações da Lista de Medicamentos do CVM (*CVM's Drug Product Listing*) (FDA, 2023z);
- b) Divisão de Ingredientes de Alimentos para Animais (*Division of Animal Food Ingredients - DAFI*): Regula e monitora questões relacionadas aos alimentos para os animais. Dentre suas principais atribuições está a análise das submissões pré-comercialização de ingredientes de alimentos para animais, incluindo a aprovação de aditivos alimentares seguros. Também avaliam as submissões que não necessitam de aprovação prévia e que são denominadas “geralmente reconhecida como seguras” (*Generally*

Recognized As Safe - GRAS), que consistem em requisições de utilização de substâncias já consideradas seguras para uso em alimentos para animais, por *experts* qualificados. A Divisão também provê expertise científica para a Associação Americana de Controle Oficial de Alimentos (*Association of American Feed Control Officials* - AAFCO), avaliando novos ingredientes e revisando a definição de ingredientes já publicadas oficialmente. Revisa notificações de plantas biotecnológicas, rótulos de alimentos para animais, bem como alimentos para animais de estimação com determinadas alegações. Além disso, também fornece suporte científico e orientação sobre todos os assuntos de ingredientes de alimentos de origem animal para o FDA e autoridades reguladoras estaduais (FDA, 2023z);

- c) Divisão de Conformidade de Produtos de Uso Veterinário (*Division of Drug Compliance* - DDC): Tem por função prevenir violações e fazer cumprir a Lei Federal de Alimentos, Medicamentos e Cosméticos. Além disso, a Divisão adota decisões regulatórias com base em leis relacionadas aos produtos veterinários e aos dispositivos animais. Elabora documentos de orientação, realiza audiência com a indústria e consumidores, gerencia programas de monitoramento dos centros de pesquisa, gerencia programas de conformidade revisando relatórios de inspeções, bulas e outras informações para verificar atendimento da legislação vigente. Coordena atividades de *recall*, elabora guias para outros departamentos, orienta em questões regulatórias e administrativas, revisa produtos de uso veterinário não aprovados, produtos de uso veterinário manipulados, atua nas importações e exportações de produtos de uso veterinário, na definição de jurisdição de produtos de uso veterinário, uso *off label* (extra-bula) e sobre vendas ilegais de produtos de uso veterinário (DCGDC, 2022; FDA, 2023z);
- d) Divisão de conformidade de alimentos (*Division of Food Compliance* - DFC): Tem por atribuição detectar incidentes relacionados segurança alimentar animal e aplicar leis e regulamentos criados para proteger o suprimento de alimentos, incluindo a Lei Federal de Alimentos, Medicamentos e Cosméticos e a Lei de Segurança e Modernização Alimentar (*Food Safety and Modernization Act* - FSMA). A DFC adota decisões regulatórias com base em leis e regulamentos relacionados, dados

científicos, contatos com outras Unidades do FDA e parceiros estaduais, contato com a indústria e consumidores. Algumas áreas do programa de alimentos para animais supervisionadas pelo DFC incluem desenvolvimento de programas de regulamentação e conformidade para assuntos relacionados a FSMA, as rações medicamentosas, as Diretrizes de Rações Veterinárias (*Veterinary Feed Directive - VFD*), a Encefalopatia Espongiforme Bovina (*Bovine Spongiform Encephalopathy - BSE*); aos contaminantes; às importações; às respostas emergenciais e ao *recall* (FDA, 2023z).

O Departamento de Avaliação de Novos Produtos de Uso Veterinário para animais (*Office of New Animal Drug Evaluation - ONADE*) tem como principal atribuição avaliar requisições de aprovação para fabricação e comercialização de novos produtos de uso veterinário para animais. Tais produtos não podem ser comercializados legalmente, a menos que tenham sido revisados e aprovados, aprovados condicionalmente ou publicados em uma lista indexada (FDA, 2023x).

O ONADE possui oito divisões, cada uma delas com uma determinada responsabilidade dentro do processo de avaliação da requisição de aprovação do produto de uso veterinário; são elas (FDA, 2023x):

- a) Divisão de produtos de uso veterinários Terapêuticos para Animais de Produção (*Division of Therapeutic Drugs for Food Animals - DTDFFA*): Avalia a segurança e a eficácia de novos produtos destinados aos animais de produção, além de prestar suporte científico, participar da elaboração de procedimentos e regulamentações relacionadas a este tema (FDA, 2023x; DCGCA, 2018);
- b) Divisão de produtos de uso veterinários terapêuticos para animais que não são de produção (*Division of Therapeutic Drugs for Non-Food Animals - DTDNFA*): Avalia a segurança e a eficácia de novos medicamentos para animais de companhia e para animais selvagens, além de prestar suporte científico, participar da elaboração de procedimentos e regulamentações relacionadas a este tema (DCGCC, 2018; FDA, 2023x);
- c) Divisão de Produtos de Uso Veterinário Genéricos para animais (*Division of Generic Animal Drugs - DGAD*): Avalia a segurança e a eficácia de produtos de uso veterinário genéricos para animais, além de prestar

- suporte científico, participar da elaboração de procedimentos e regulamentações relacionadas a este tema (DCGCG, 2018; FDA, 2023x);
- d) Divisão de Bioengenharia e Terapia Celular para animais (*Division of Animal Bioengineering and Cellular Therapies - DABCT*): Avalia a eficácia e a segurança de produtos de uso veterinário biológicos, tais como produtos à base células e tecidos para uso terapêutico, e alterações genômicas intencionais com finalidade terapêutica e para produção animal. Além disso, presta suporte científico e participa da elaboração de procedimentos e regulamentações relacionadas a este tema (DCGCI, 2018; FDA, 2023x);
- e) Divisão de Tecnologias de Manufatura (*Division of Manufacturing Technologies - DMT*): Avalia o processo de manufatura e de controle de qualidade do produto de uso veterinário. Dentre suas atribuições está a análise das especificações de matérias primas, das fórmulas, dos métodos analíticos, do cumprimento das BPFs. Avalia também o *status* regulatório atual de uma empresa interessada antes da aprovação de um novo produto ou produto genérico (DCGCE,2018; FDA, 2023x);
- f) Divisão de Segurança Alimentar para Humanos (*Division of Human Food Safety - DHFS*): Analisa a segurança do consumo pela população de produtos comestíveis derivados de animais de produção tratados com novos produtos de uso veterinário. Dentre suas atividades, incluem-se avaliar riscos e determinar a concentração segura de resíduos de produtos de uso veterinário em produtos derivados de animais de produção, coordenar a triagem laboratorial destes produtos, assim como recomendar métodos analíticos adequados para detecção de resíduos. Avalia documentos e estudos submetidos pelo interessado, contidos nas petições de aprovação de produtos, relacionados ao tema de resíduos em alimentos derivados de animais. Além disso, presta suporte científico, participa da elaboração de procedimentos e regulamentações relacionadas a este tema (DCGCD, 2018; FDA, 2023x);
- g) Divisão de Suporte Científico (*Division of Scientific Support - DSS*): Dá suporte científico em assuntos específicos, tais como análise estatística, análise de risco, impacto ambiental e avaliação farmacocinética. Realiza análise da parte estatística dos estudos de eficácia e de segurança para

as divisões responsáveis pela avaliação destes estudos. Desenvolve modelos de políticas de análise de risco para o CVM. Auxilia no cumprimento das metas de desempenho descritas na Lei das Taxas de Produtos de Uso Veterinário (*Animal Drug User Fee Act - ADUFA*) (DCGCF 2018; FDA, 2023x);

- h) Divisão de Gestão e Ciência da Informação (*Division of Business Information Science and Management - DBISM*): É responsável por atividades relacionadas à informática, implementando ferramentas e sistemas para otimizar a análise regulatória e aprovação de novos produtos de uso veterinário. Avalia se a parte interessada está em situação de regularidade financeira com a ADUFA previamente a análise de suas petições. Gerencia a garantia da qualidade no ONADE e o desenvolvimento do processo de aprovação de um novo produto de uso veterinário, desde seu peticionamento até a conclusão, promovendo a comunicação entre o usuário e o CVM. Atua, ainda, no gerenciamento da informação (DCGCH, 2018; FDA, 2023x).

O Departamento de Ciência Aplicada (*Office of Applied Science - OAS*): possui como principal atribuição realizar pesquisas relacionadas aos produtos de uso veterinário e alimentos para animais para apoiar o desenvolvimento de diretrizes e decisões regulatórias do FDA. Também desenvolve e adota métodos alternativos para garantir a segurança e a eficácia de produtos de uso veterinários. Para tanto, conta com uma estrutura de laboratórios e modernos equipamentos, biotérios, e outras instalações para criação de animais. Além disso, é composto por uma equipe de cerca de 26 (vinte e seis) *experts* qualificados para desenvolvimento de pesquisas em assuntos específicos relacionados a medicina veterinária, ciência animal, biologia, fisiologia de células-tronco, biologia molecular, química, genômica, proteômica, microbiologia, imunologia, fisiologia, epidemiologia, patologia, aquicultura e farmacologia (FDA, 2023i; FDA, 2023v; FDA, 2023x).

O Departamento de Ciência Aplicada possui quatro divisões: a Divisão de Química de Resíduos (*Division of Residue Chemistry - DRC*), a Divisão de Pesquisa Veterinária Aplicada (*Division of Applied Veterinary Research - DAVR*), Divisão de Tecnologias Emergentes (*Division of Emerging Technologies - DET*) e Divisão de Monitoramento da Saúde Única (*Division of One Health Monitoring - DOHM*). As funções de cada Divisão são (FDA, 2023v):

- a) A Divisão de Química de Resíduos desenvolve e avalia métodos analíticos para detecção de resíduos de produtos de uso veterinário em tecidos, fluidos e alimentação animal. Estes métodos são utilizados em programas regulatórios e pesquisas. Também conduz estudos de metabolismo e farmacocinética que objetivam aumentar a disponibilidade de produtos para usos e espécies menores. Possui, ainda, a responsabilidade de analisar testes de diagnóstico de resíduos (*screening tests*) (FDA, 2023v);
- b) A Divisão de Pesquisa Veterinária Aplicada realiza pesquisas utilizando animais terrestres, aquáticos e sistemas animais. Desenvolve estudos, a fim de investigar a farmacologia das substâncias químicas, principalmente, em animais produtores de alimentos. Avalia efeitos de interação de fatores dietéticos, ambientais, fisiológicos, imunológicos e genéticos no metabolismo das substâncias químicas. Investiga problemas de saúde pública e animal associados a alimentação animal. Além disso, desenvolve estudos relacionados às células-tronco e aos tecidos de animais geneticamente modificados. Realiza pesquisas sobre efeitos microbiológicos associados a utilização de produtos de uso veterinário em animais e sobre patógenos de origem alimentar associados a alimentos de origem animal. A Divisão abriga, ainda, uma grande instalação de aquicultura com vários peixes de água fria e quente. A equipe de aquicultura realiza estudos para determinar o destino de substâncias químicas em tecidos de peixes comestíveis e padroniza métodos de teste de suscetibilidade antimicrobiana para patógenos bacterianos aquáticos, a fim de melhorar o monitoramento da resistência antimicrobiana e promover o uso mais criterioso de antimicrobianos pela indústria da aquicultura. Os pesquisadores da Divisão estudam a farmacocinética em tecidos e órgãos comestíveis de espécies de peixes cultivados, desenvolvem métodos de identificação de patógenos aquáticos e modelos de doenças para estudar a eficácia dos medicamentos. Este grupo de pesquisadores também mantém o banco de dados denominado *Phish-Pharm*, usado internacionalmente, e que consiste em mais de 700 artigos que incluem dados de 191 espécies aquáticas (peixes, mariscos e etc.) (FDA, 2023v);
- c) A Divisão de Monitoramento da Saúde Única conduz análises de carnes coletadas no varejo, para o Sistema Nacional de Monitoramento da

Resistencia Antimicrobiana (*National Antimicrobial Resistance Monitoring System – NARMS*), realizando testes fenotípicos e genotípicos para caracterizar bactérias isoladas de produtos alimentícios de origem animal, como carne bovina, suína, de aves e frutos do mar. Esses dados são analisados em busca de tendências e são utilizados para apoiar as diretrizes e decisões regulatórias (FDA, 2023v);

- d) A Divisão de Tecnologias Emergentes emprega modernas tecnologias para conduzir pesquisas básicas e aplicadas relacionadas à segurança microbiológica dos alimentos, a fim de garantir a disponibilidade de produtos de origem animal seguros e produtos de uso veterinários seguros e eficazes. A divisão conduz pesquisas sobre o surgimento, persistência e disseminação de bactérias resistentes a antimicrobianos em animais de produção, em produtos de origem animal e no meio ambiente, utilizando a abordagem de Saúde Única (FDA, 2023v).

MAPA

O MAPA está diretamente ligado ao poder executivo controlado pelo Presidente da República e possui como missão promover o desenvolvimento sustentável da agropecuária e a segurança e competitividade de seus produtos (BRASIL, 2019a; BRASIL, 2022b).

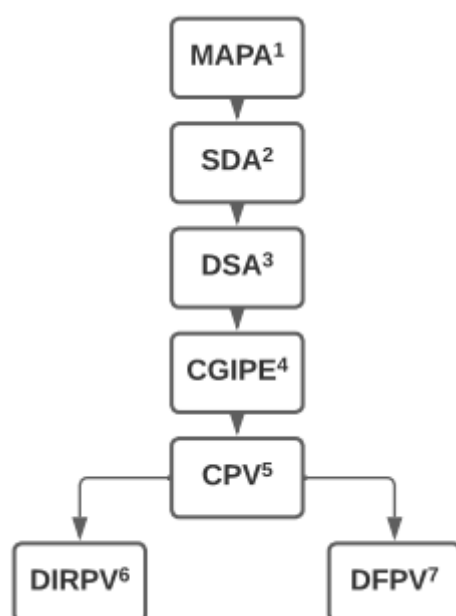
Dentro da estrutura organizacional do MAPA, está a Secretaria de Defesa Agropecuária (SDA), descrita como órgão específico singular daquele Ministério, por meio do Decreto nº 11.332, de 1º de janeiro de 2023 (BRASIL, 2023a).

A SDA possui, dentre suas principais atribuições, relacionadas aos produtos veterinários, planejar, normatizar, coordenar, supervisionar e fiscalizar as atividades referentes aos insumos agropecuários. A Secretaria está dividida em Departamentos, sendo um deles o Departamento de Saúde Animal (DSA). A este Departamento cabe, dentre responsabilidades relacionadas aos produtos de uso veterinário, elaborar as diretrizes de ação governamental para a fiscalização e a garantia de qualidade dos produtos de uso veterinário e planejar, coordenar, acompanhar e avaliar a execução das atividades de registro e fiscalização de produtos de uso veterinário (BRASIL, 2023a).

O Departamento de Saúde Animal está dividido em Coordenações Gerais, uma delas é a Coordenação Geral de Insumos Pecuários (CGIPE) que possui uma Coordenação denominada Coordenação de Produtos Veterinários (CPV), que, por sua vez, está dividida em Divisão de Registro de Produtos Veterinários (DIRPV) e Divisão de Fiscalização de Produtos Veterinários (DIFPV) (BRASIL, 2023c).

A figura 2 ilustra o Organograma da Coordenação de Produtos Veterinários (CPV).

Figura 2 – Organograma da Coordenação de Produtos Veterinários (CPV).



Fonte: BRASIL, 2023c

Legenda: 1- MAPA: Ministério da Agricultura e Pecuária; 2- SDA: Secretaria de Defesa Agropecuária; 3- DSA: Departamento de Saúde Animal; 4- CGIPE: Coordenação Geral de Insumos Pecuários; 5- CPV: Coordenação de Produtos Veterinários; 6- DIRPV: Divisão de Registro de Produtos Veterinários; 7- DIFPV: Divisão de Fiscalização de Produtos Veterinários.

A Coordenação de Produtos Veterinários possui como principais atribuições (MAPA, 2018):

- a) coordenar e orientar as atividades de registro dos produtos de uso veterinário e dos estabelecimentos que os fabriquem, manipulem, fracionem, envasem, rotulem, controlem a qualidade, comerciem, armazenem, distribuam, importem ou exportem;
- b) aprovar o registro, a alteração de registro e o cancelamento do registro de produtos de uso veterinário;

- c) propor a elaboração de atos normativos para o registro e a dispensa da obrigatoriedade de registro de produtos de uso veterinário e para o registro dos estabelecimentos que os fabriquem, manipulem, fracionem, envasem, rotulem, controlem a qualidade, comerciem, armazenem, distribuam, importem ou exportem, assim como para a inspeção e fiscalização da fabricação, comercialização e emprego destes produtos;
- d) elaborar os requisitos sanitários para o registro de produtos de uso veterinário de natureza biológica, utilizados em campanhas zoossanitárias, em articulação com o Departamento de Saúde Animal (DSA);
- e) administrar dados cadastrais referentes ao registro e isenção de registro de produtos de uso veterinário e dos estabelecimentos que os fabriquem, importem ou comerciem;
- f) propor a programação e coordenar a execução de auditorias técnico-fiscal e operacional dos serviços de fiscalização locais e de produtos de uso veterinário e dos estabelecimentos que fabriquem ou importem produtos de uso veterinário;
- g) participar da elaboração da programação e apoiar a execução das ações do Plano Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes (PNCRC) referentes aos medicamentos veterinários, em articulação com outras Unidades Técnicas do MAPA;
- h) controlar, acompanhar e avaliar as ações de investigação das violações relacionadas a produtos de uso veterinário, detectadas no âmbito do PNCRC e das notificações internacionais;
- i) coordenar a execução das análises de fiscalização de produtos de uso veterinário;
- j) coordenar a execução das atividades de relatoria de processos administrativos;
- k) coordenar a elaboração de relatórios sobre a gestão das atividades de fiscalização da comercialização dos produtos de uso veterinário;
- l) elaborar subsídios para apoiar a participação do MAPA nos grupos técnicos do Comitê do Codex Alimentarius do Brasil (CCAB), relacionados às atividades do Codex Alimentarius da FAO/WHO;

- m) articular e adotar medidas voltadas para o aprimoramento e racionalização dos processos de registro e melhoria da eficiência no trabalho das áreas de sua responsabilidade, em articulação com os serviços locais;
- n) subsidiar a elaboração das notificações de novos atos legais e emitir parecer sobre projetos, anteprojetos de Leis e Atos Normativos relacionados aos produtos de uso veterinário;
- o) promover e coordenar a execução das atividades de monitoramento dos eventos adversos de produtos de uso veterinário concernentes às atividades de farmacovigilância, em articulação com as Unidades Administrativas do DFIP/SDA;

Referente às atribuições específicas da DIRPV, estão aquelas relacionadas ao registro de produtos de uso veterinário:

- a) analisar e emitir parecer em processos de pedido de registro e de alteração de registro de produtos de uso veterinário de natureza farmacêutica, consoante normas específicas;
- b) supervisionar e orientar o registro de estabelecimentos fabricantes de produtos de uso veterinário de natureza farmacêutica, consoante normas específicas;
- c) propor a elaboração de atos normativos para o registro e a dispensa da obrigatoriedade de registro de produtos de uso veterinário de natureza farmacêutica e dos estabelecimentos que os fabriquem, manipulem, fracionem, envasem, rotulem, controlem a qualidade, comerciem, armazenem, distribuam, importem ou exportem, assim como para a inspeção e fiscalização da fabricação comercialização e emprego destes produtos;
- d) Participar da elaboração de regulamentos sobre o controle de resíduos de produtos de uso veterinário de natureza farmacêutica, em articulação com as demais Unidades Administrativas do DFIP/SDA;
- e) propor critérios e procedimentos de análise de risco, relacionados à produção e importação de produtos de uso veterinário de natureza farmacêutica;
- f) desempenhar atividades relacionadas à farmacovigilância.

FDA versus MAPA

Embora a atribuição de registrar ou aprovar produtos de uso veterinário sejam comuns ao FDA e ao MAPA, observando-se a estrutura organizacional e missões de ambas Entidades Reguladoras, já se pode detectar algumas diferenças.

O FDA é uma subagência do HHS, cuja missão é proteger a saúde da população e, dentro desse contexto, o FDA é responsável por garantir a eficácia e segurança de produtos de uso veterinário.

O MAPA é um Órgão diretamente ligado ao Poder Executivo e possui uma missão relacionada, principalmente, ao desenvolvimento da agropecuária.

Percebe-se que, nos EUA, a mesma Agência que é responsável por tratar de assuntos relacionados a Saúde Humana, tais como o registro de medicamentos humanos, regulamenta os produtos de uso veterinário, o que não acontece no Brasil. Quem regulamenta e registra os medicamentos da área humana no Brasil é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), uma autarquia ligada ao Ministério da Saúde (BRASIL, 1999).

Em relação ao número de departamentos que atuam em atividades relacionadas aos produtos de uso veterinário, dentro do FDA, percebe-se a existência de uma notória capilaridade, que permite a cada área tratar de assuntos bem específicos. O CVM, por exemplo, conta com 6 (seis) departamentos (Figura 1) e, alguns destes, ainda está composto por subdivisões.

Ressalta-se que o CVM possui unidades próprias para tratar somente de tópicos relacionados aos produtos destinados aos usos menores e espécies menores (*Office of Minor Uses and Minor Species – OMUMS*), estimulando a oferta desses produtos ao mercado; bem como para tratar da farmacovigilância e para conduzir pesquisas relacionadas aos produtos de uso veterinário e aos alimentos para animais (*Office of Applied Science – OAS*).

Destaca-se que há um Departamento, o ONADE, responsável pela análise propriamente dita das solicitações de aprovação de produtos de uso veterinário. Somente o ONADE possui 8 (oito) divisões que analisam assuntos específicos. Há uma divisão só para avaliar segurança e eficácia de produtos destinados a animais de produção; uma divisão que avalia estes mesmos tópicos em produtos para animais de companhia; uma divisão só para avaliação de solicitações relacionadas

aos produtos genéricos de uso veterinário; uma divisão para avaliar produtos biológicos a base de células e tecidos ou com alterações genômicas intencionais; uma divisão para avaliar questões relacionadas aos aspectos produtivos da fabricação de produtos de uso veterinário; uma divisão para avaliar a segurança alimentar para humanos; uma divisão para suporte científico e uma divisão de gestão e ciência da informação.

Ou seja, para tratar de assuntos relacionados aos produtos de uso veterinário o FDA conta com um centro, formado por 6 (seis) departamentos, sendo que o departamento específico para realização de análise das solicitações de aprovação de produtos conta com mais 8 (oito) divisões.

No MAPA, pode-se inferir que a área equivalente ao CVM é a CPV (Figura 2), pois é a partir desta Unidade que os assuntos relacionados aos produtos de uso veterinário começam a ser tratados de maneira específica. A CPV possui duas divisões, a DIFPV e a DIRPV, a primeira com atribuições correlacionadas às atividades de fiscalização de estabelecimentos que fabricam, importam ou comercializam produtos de uso veterinário, e a segunda responsável por atividades correlacionadas ao registro. Também é de atribuição desta Divisão desempenhar as atividades relacionadas a farmacovigilância.

Logo, para tratar de assuntos relacionados aos produtos de uso veterinário, o MAPA conta com uma Coordenação dividida em duas divisões.

O CVM não é responsável pelo programa de auditorias de estabelecimentos que fabriquem, importem ou comercializem produtos de uso veterinário; há uma Unidade externa ao CVM denominada Departamento de Assuntos Regulatórios (*Office of Regulatory Affairs*) responsável pelas atividades de campo da Agência que inspeciona estabelecimento e produtos, tanto nacionais como importados (FDA, 2023w). No MAPA, estas atividades são coordenadas pela própria CPV.

A CPV não atua em questões referentes a regulamentação e fiscalização de produtos para alimentação animal, estando isso sob a responsabilidade do Departamento de Inspeção de Produtos de Origem Animal (BRASIL, 2023a).

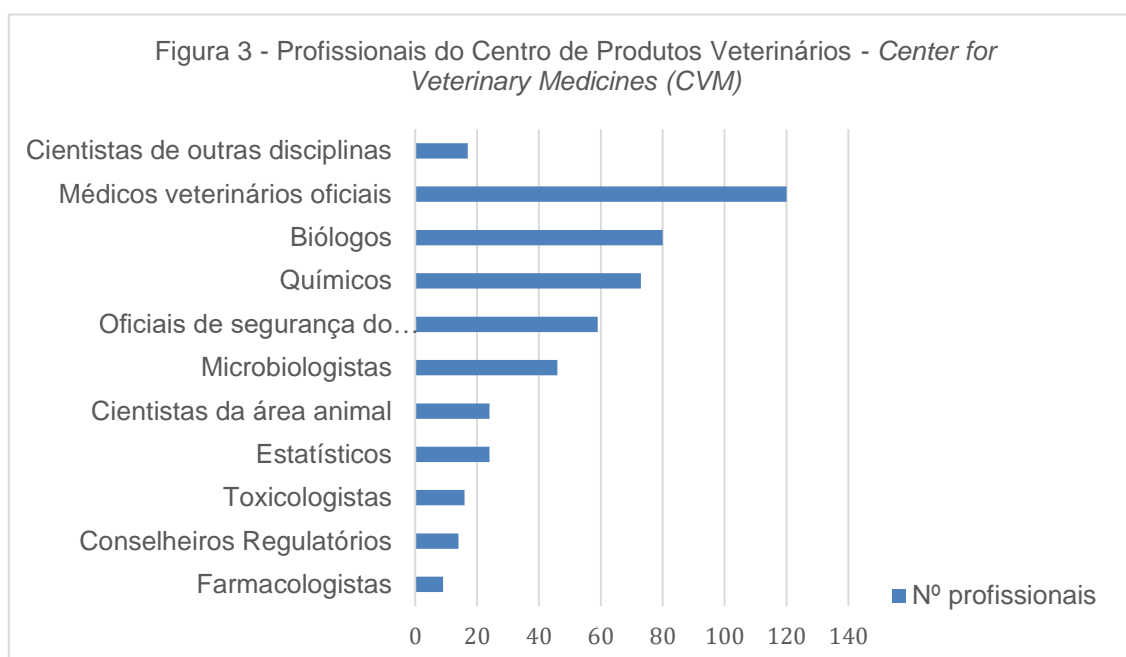
4.1.2 Pessoal

FDA

A totalidade de profissionais que atuam no CVM de acordo com dados de março de 2023 é de 678 funcionários (FDA,2022h).

A grande maioria destes funcionários atuam como: médicos veterinários oficiais (120 profissionais), biólogos (80 profissionais), químicos (73 profissionais), oficiais de segurança do consumidor (59 profissionais), microbiologistas (46 profissionais), cientistas da área animal (24 profissionais), estatísticos (24 profissionais), toxicologistas (16 profissionais), conselheiros regulatórios (14 profissionais), farmacologistas (9 profissionais) e cientistas de outras disciplinas (17 profissionais) (FDA,2022h).

A distribuição de funcionários que atuam no CVM pode ser verificada na Figura 3.



Fonte:(FDA,2022h)

Entretanto, o grupo de profissionais que avaliam solicitações de aprovação de produtos de uso veterinário estão concentrados no ONADE. Neste departamento, como acima exposto, há oito divisões com 56 profissionais (FDA, 2023y), conforme apresentado no Quadro 1.

Quadro 1 – Profissionais do Departamento de Avaliação de Novos Produtos de Uso Veterinário (*Office of New Animal Drug Evaluation – ONADE*).

DIVISÃO DO ONADE	NÚMERO DE PROFISSIONAIS
Divisão de Produtos de Uso Veterinário Terapêuticos para Animais de Produção	05 PROFISSIONAIS
Divisão de Produtos de Uso Veterinário Terapêuticos para Animais que Não São de Produção	05 PROFISSIONAIS
Divisão de Produtos de Uso Veterinário Genéricos para Animais	05 PROFISSIONAIS
Divisão de Bioengenharia e Terapia Celular para Animais	03 PROFISSIONAIS
Divisão de Tecnologias de Manufatura	12 PROFISSIONAIS
Divisão de Segurança de alimentação para humanos	04 PROFISSIONAIS
Divisão de Suporte Científico	07 PROFISSIONAIS
Divisão de Gestão e Ciência da Informação	15 PROFISSIONAIS
TOTAL : 56 PROFISSIONAIS	

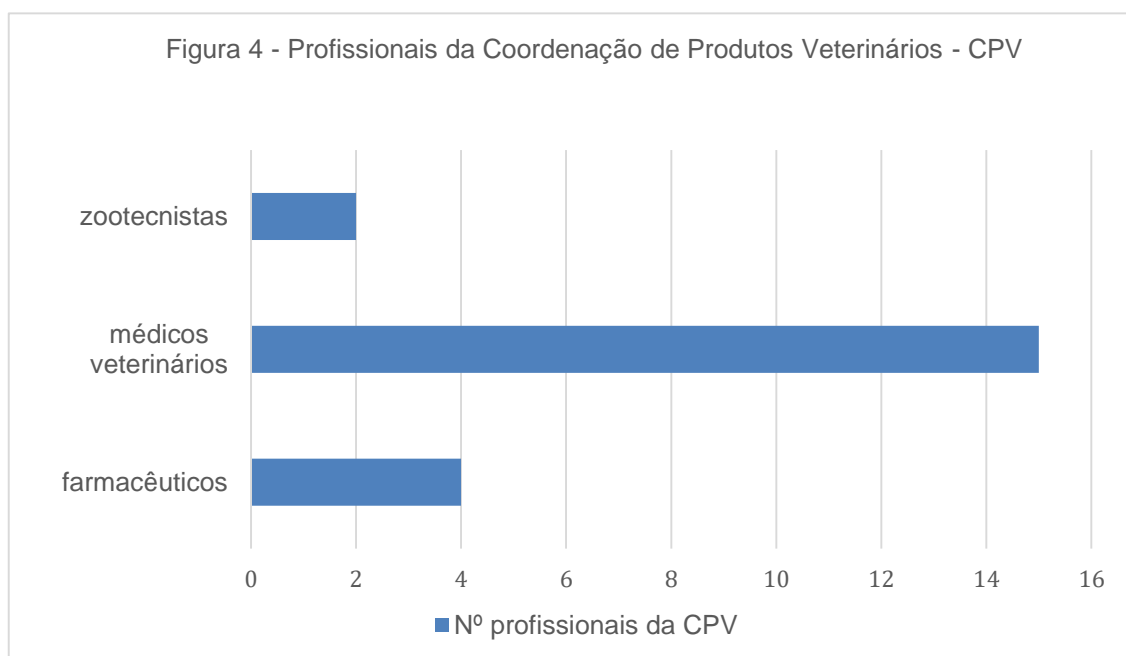
Fonte: (FDA, 2023y)

MAPA

Quando se refere a Unidade cujas atividades estão relacionadas aos produtos de veterinário, o trabalho específico com este tipo de produto está concentrado na Coordenação de Produtos Veterinários - CPV (MAPA, 2018).

A CPV possui, conforme acima exposto, uma Divisão de Registro de Produtos Veterinários (DIFPV) e uma Divisão de Fiscalização de Produtos Veterinários (DIFPV) (BRASIL, 2023c).

A CPV como um todo, possui 21 profissionais atuantes: 04 farmacêuticos, 15 veterinários e 02 zootecnistas (MAPA, 2023a). A distribuição dos profissionais, conforme a formação, pode ser verificada na Figura 4.



Fonte: (MAPA, 2023a)

Como analistas de solicitações de aprovação de produtos de uso veterinário de natureza farmacêutica, a Coordenação conta com 10 profissionais, sendo 3 farmacêuticos e 7 médicos-veterinários (MAPA, 2023a), conforme esquematizado no Quadro 2.

Quadro 2 – Analistas de solicitações de registro de produtos de uso veterinário de natureza farmacêutica do Ministério da Agricultura e Pecuária (MAPA).

Analistas de solicitações de registro de produtos de uso veterinário de natureza farmacêutica	
DIVISÃO DA CPV	NÚMERO DE PROFISSIONAIS
Divisão de Registro de Produtos Veterinários	3 farmacêuticos e 7 veterinários
Total: 10 profissionais	

Fonte: (MAPA, 2023a)

FDA versus MAPA

Relacionado aos recursos humanos, para desenvolver as atividades em todas as Unidades relacionadas aos produtos de uso veterinário, o FDA conta com um considerável número de profissionais. Apenas para exemplificar, somente no departamento responsável pela análise de solicitações de aprovação de produtos de uso veterinário do CVM, o ONADE, há 56 (cinquenta e seis) profissionais atuando. Os profissionais estão divididos em unidades com atribuições específicas, incluindo as atividades de suporte desempenhadas pela Divisão de Suporte Científico e a Divisão de Gestão e Ciência da Informação.

No MAPA, a DIRPV, que conta com 9 (nove) analistas, não possui outras subdivisões. Entretanto, dentro da DIRPV, os analistas dividem as análises dos dossiês das solicitações de registro de modo que os tópicos correlacionados aos controles de qualidade, estabilidade, processos produtivos, validações de metodologia sejam avaliados pelos profissionais farmacêuticos e os estudos clínicos e laboratoriais para comprovação da eficácia, da segurança e os de depleção de resíduos sejam avaliados pelos profissionais médicos-veterinários (MAPA, 2023a).

4.2 ASPECTOS LEGAIS

FDA

As determinações legais seguidas pelo FDA são provenientes de Leis, Ordens Executivas e memorandos emitidos pelo Presidente dos EUA e de regulamentações próprias da Agência (FDA, 2020f).

A legislação base para adoção de procedimentos e elaboração de regulamentações complementares é a Lei Federal de Alimentos, Medicamentos e Cosméticos (*Federal Food, Drug and Cosmetic Act - FD&C Act*) (FDA, 2018e).

Nos EUA, as leis são organizadas por assuntos no denominado Código dos Estados Unidos (*United States Code*). A Lei Federal de Alimentos, Medicamentos e Cosméticos e os estatutos das alterações subsequentes estão codificados sob o Título 21, Capítulo 9 do Código dos Estados Unidos (FDA, 2018e).

Conforme determina a legislação, as regulamentações complementares elaboradas pelo FDA devem ser publicadas no denominado Registro Federal (*Federal Register*) que se trata de publicações oficiais do governo federal para notificar a população de vários tipos de ações das Agências e Departamentos (BUNK, 2010; NATIONAL ARCHIVES, 2023a).

Depois de serem publicadas no Registro Federal, as regras gerais e permanentes são organizadas e codificadas por meio do Código de Regulamentos Federais (*Code of Federal Regulations – CFR*). O título 21 do CFR é reservado às regras do FDA. Este título é dividido em capítulos, subcapítulos e partes de acordo com o tema a ser tratado por um regulamento. O Subcapítulo E do Capítulo 1, por exemplo, é referente aos Medicamentos e Alimentação Animais e seus produtos relacionados (BUNK, 2010; NATIONAL ARCHIVES, 2023a).

A emissão de regulamentos pelo FDA envolve a participação da população por meio de consultas públicas, e, antes da publicação propriamente dita, ainda, são consultados outros entes do governo federal ou organizações externas que possam ser impactadas de acordo com o tema do regulamento a ser publicado (FDA, 2020f).

Além das legislações e regulamentações, o FDA elabora inúmeros guias a respeito de determinados tópicos. Estes guias descrevem a interpretação atualizada da Agência, baseados na regulamentação em vigor, sobre assuntos mais específicos. Os guias podem tratar da produção, rotulagem, propaganda e testes de produtos regulados. Também podem estar relacionados ao processo, conteúdo, avaliação e aprovação de submissões, assim como a políticas de inspeções e fiscalizações. Os guias não criam, nem conferem direitos para ou sobre qualquer pessoa, e nem vinculam o FDA ou a população ao cumprimento de suas considerações. Abordagens alternativas ao que está explicitado nestes documentos são aceitas, desde que satisfaçam requerimentos das legislações e regulamentações em vigência (FDA, 2023o).

MAPA

A Constituição da República Federativa do Brasil de 1988 é a Lei Máxima do país (QUEIROZ, 2018). É a Lei que norteia a elaboração das outras normas,

determinando seus conteúdos mínimos, por quem e como devem ser feitas (TRINDADE, [s.d.]).

Segundo o parágrafo único do Art. 87 da Constituição de 1988, os Ministros de Estado, incluindo o Ministro do MAPA, devem cumprir o que determina a Constituição e as leis emitidas pelo poder Executivo. Os ministérios devem, ainda, referendar os atos e decretos assinados pelo Presidente da República e expedir instruções para execução de leis, decretos e regulamentos (BRASIL, 1988).

Isso permite que o MAPA, possa também emitir atos normativos denominados inferiores, tais como portarias, resoluções, instruções normativas dentre outros, desde que estes atos não contrariem as leis vigentes (SENADO FEDERAL, 2012).

A legislação base para as regulamentações complementares referentes aos produtos de uso veterinário é o Decreto-Lei nº 467, de 13 de fevereiro de 1969 (BRASIL, 1969).

E a regulamentação desse Decreto-Lei se deu por determinação contida em seu Art.12, sendo então publicado o Decreto nº 5053 em 22 de abril de 2004, cujo anexo é denominado “Regulamento de fiscalização de produtos de uso veterinário e dos estabelecimentos que os fabriquem ou comercie” (BRASIL, 2004).

No Brasil, em geral, a edição, a alteração ou a revogação de atos normativos de interesse geral de agentes econômicos ou de usuários dos serviços prestados, por órgãos e entidades da administração pública federal direta, que inclui o MAPA é precedida de Análise de Impacto Regulatório (AIR), que consiste em um procedimento de avaliação prévia à edição dos atos normativos e que contera informações e dados sobre os seus prováveis efeitos, para verificar a razoabilidade do impacto e subsidiar a tomada de decisão (BRASIL, 2020a).

Podem haver exceções a exigência de AIR, tais como para os atos de natureza administrativa, cujos efeitos sejam restritos ao âmbito interno do órgão ou da entidade, urgência de emissão do Ato, Ato Normativo que for de baixo impacto, dentre outras (BRASIL, 2020a).

Já durante a AIR, antes da elaboração do texto do ato normativo, poderá ocorrer a participação social específica (BRASIL, 2020a).

Além disso, o texto preliminar da proposta de ato normativo poderá ser objeto de consulta pública ou de consulta aos segmentos sociais diretamente afetados pela norma (BRASIL, 2020a; BRASIL, 2022a).

Ou seja, a emissão de atos normativos pelo MAPA é precedida, salvo em casos específicos, de participação da sociedade (BRASIL, 2020a; BRASIL, 2022a).

Para dar diretrizes gerais relacionadas a assuntos específicos que não são tratados nas legislações vigentes ou para esclarecer o entendimento sobre o que consta nas regulamentações a CPV utiliza, como recurso, a emissão e divulgação de Ofícios Circulares que são documentos orientativos que não tem poder de lei (MAPA, 2023a).

FDA versus MAPA

Relacionado aos aspectos legais, nota-se que o FDA e o MAPA possuem uma estruturação de atos normativos parecida, com uma legislação servindo de base para a formulação de regulamentações complementares.

Entretanto, a organização das regras gerais e permanentes por meio do Código de Regulamentos Federais, nos EUA, permite a reunião de todas as regulamentações relacionadas a um determinado assunto em uma só fonte.

Ambas as Entidades, FDA e MAPA, adotam, como regra geral, a participação da população e setores interessados, por meio de consultas públicas, na elaboração de regulamentações previamente às suas publicações.

Em complementação as regulamentações, é comum o FDA utilizar a elaboração de guias como recurso para abordar temas que não são tratados nos atos normativos ou que necessitam de explicações mais aprofundadas. Apesar de esses guias não terem efeito de lei, eles funcionam como diretrizes para orientação da própria Agência, dos interessados e da população em geral.

Para dar diretrizes gerais relacionadas a assuntos específicos que não são tratados nas legislações vigentes ou para esclarecer o entendimento sobre o que consta nas regulamentações a CPV utiliza, como recurso, a emissão e divulgação de Ofícios Circulares que são documentos orientativos que não tem poder de lei. Há também os roteiros de análise que foram publicados no sítio eletrônico do Órgão e que dão transparência aos requisitos técnicos avaliados durante a análise da solicitação de registro de produtos de uso veterinário (MAPA, 2019).

4.3 PRODUTOS DE USO VETERINÁRIO REGULADOS

FDA

De acordo com FD&C Act (FDA, 2023n; USC, [s.d.]), o termo “drug” possui um significado que se assemelha a definição de produtos de uso veterinário contida na legislação brasileira, isto porque tal termo se refere a:

- a) Produtos reconhecidos pela Farmacopeia dos EUA, pela Farmacopeia Homeopática dos EUA ou pelo Formulário Nacional Oficial;
- b) Produtos destinados ao diagnóstico, cura, mitigação, tratamento ou prevenção de doenças em humanos ou animais;
- c) Produtos, exceto alimentos, destinados a modificar a estrutura ou qualquer função do organismo humano ou animal;
- d) Produtos utilizados como componentes de outros produtos citados nas alíneas a, b e c.

Embora a definição de “drug” seja abrangente, o FDA não regula:

- a) Produtos de uso veterinário de natureza biológica, tais como vacina, bacterinas, antisoros, kits de diagnóstico e outros produtos de origem biológica destinados a prevenção, diagnóstico e tratamento de doenças animais. Nestes casos a responsabilidade de regulamentar tais produtos é de uma Agência do Departamento de Agricultura dos EUA (*United States Department of Agriculture – USDA*) denominada Serviço de Inspeção de Saúde Animal e Vegetal (*Animal and Plant Health Inspection Service*) (FDA, 2022j; USDA. 2022a);
- b) Pesticidas de uso veterinário que não são absorvidos ou não apresentam absorção significativa pelo organismo animal durante sua utilização, tais como os produtos administrados topicamente em casos de miíase, infestações de moscas (ex.: moscas do chifre), sarnas mais superficiais (ex.: sarcópticas, psorópticas), carrapatos, pulgas, sanitizantes de aquários e os destinados ao consumo de animais (desde de que não haja indicações contra doenças animais). Nestes casos, a regulação fica sob a responsabilidade de outra Agência governamental denominada Agência de

Proteção Ambiental (*Environmental Protection Agency – EPA*) (FDA, 2017; FDA, 2022j).

Os pesticidas são qualquer substância ou mistura de substâncias destinadas a prevenir, destruir, repelir ou mitigar qualquer praga (EPA, 2023).

Cabe ressaltar que, em alguns casos, produtos de uso veterinário podem ter indicações referentes a produtos pesticidas e vice-versa. Neste caso, ambas as Agências participam da regulamentação do assunto e atuam em conjunto para conceder o registro do produto (FDA, 2017).

Referente aos produtos de uso veterinário manipulados, o FDA os define como um produto resultante do processo de combinar, misturar ou alterar ingredientes para desenvolver uma medicação adaptada às necessidades individuais de um animal ou de um pequeno grupo de animais (FDA, 2022b). São produzidos por médicos-veterinários ou farmacêuticos.

Os produtos de uso veterinário manipulados não são produtos avaliados pelo FDA quanto aos aspectos de segurança, eficácia, manufatura, rotulagem e embalagem. Além disso, quando o produto é indicado para animais de produção, o FDA não analisa questões relacionadas a depleção de resíduos e, conseqüentemente, o impacto do consumo de produtos provenientes de animais tratados pelos humanos. Soma-se a isso, o fato de este tipo de produto carecer de controles pós-comercialização já que os fabricantes não são obrigados a relatar eventos adversos e não conformidades do fármaco. Por este motivo há preocupações em relação ao uso indiscriminado de produtos manipulados pelo FDA (FDA, 2022b; FDA, 2022f).

Entretanto, a Agência reconhece que, embora haja inúmeros produtos de uso veterinário aprovados ou indexados, há diferentes espécies de animais, cada uma com uma grande variedade de doenças e condições, para as quais, em sua totalidade, não há produtos licenciados disponíveis (FDA, 2022b; FDA, 2022f).

Para tanto, o FDA definiu as circunstâncias específicas nas quais podem ser utilizados os produtos de uso veterinário manipulados (FDA, 2022b; FDA, 2022f):

- a) para atender uma prescrição específica de um paciente que não seja um animal de produção;
- b) para formar o estoque de produtos destinados a animais que não sejam de produção e que podem ser utilizados, por exemplo, em situações que requerem tratamentos urgentes. Há uma lista de substâncias definidas pelo

FDA que podem ser utilizadas neste caso. Esta lista é denominada “Lista de Substâncias a granel utilizadas em produtos de uso veterinários manipulados destinados ao estoque para uso em animais de estimação” (*List of Bulk Drug Substances for Compounding Office Stock Drugs for Use in Nonfood-Producing Animals*). Nela estão descritos os ingredientes ativos, as espécies, as formas farmacêuticas, as indicações e as concentrações permitidas (FDA, 2023s);

- c) para utilização como antídoto para animais de produção (exemplo: casos de intoxicação de um rebanho) ou como sedativos e anestésicos para espécies selvagens de vida livre. Há uma lista de substâncias definidas pelo FDA que podem ser utilizadas nestes casos, com informações sobre o ingrediente ativo, a espécie alvo, a forma farmacêutica, a concentração e as indicações. A lista é denominada “Lista de substâncias a granel utilizadas em produtos de uso veterinário manipulados indicados para animais de produção ou espécies selvagens de vida livre” (*List of Bulk Drug Substances for Compounding Drugs for Use in Food-Producing Animals or Free-Ranging Wildlife Species*) (FDA, 2023r).

MAPA

A definição de produto de uso veterinário pelo MAPA está contida no Inciso I do Parágrafo Único do Decreto-Lei nº 467/1969, cujo texto determina que “produtos de uso veterinário são toda substância química, biológica, biotecnológica ou preparação manufaturada cuja administração seja aplicada de forma individual ou coletiva, direta ou misturada com os alimentos, destinada à prevenção, ao diagnóstico, à cura ou ao tratamento das doenças dos animais, incluindo os aditivos, suplementos promotores, melhoradores da produção animal, medicamentos, vacinas, antissépticos, desinfetantes de ambiente e de equipamentos, pesticidas e todos os produtos que, utilizados nos animais ou no seu habitat, protejam, restaurem ou modifiquem suas funções orgânicas e fisiológicas, ou também os produtos destinados ao embelezamento dos animais” (BRASIL, 1969).

Conforme a definição de produtos de uso veterinário do MAPA, estão sob o escopo das atribuições do Órgão fiscalizar e regulamentar ações sobre produtos,

tais como vacinas, produtos para higiene e embelezamento animal, pesticidas em geral, produtos manipulados, dentre outros (BRASIL, 1969; BRASIL, 2004).

Relacionado aos produtos de uso veterinário manipulados, a Instrução Normativa nº 11, de 8 de junho de 2005, define manipulação como o conjunto de operações com a finalidade de elaborar preparações magistrais e oficinais, para uso veterinário (MAPA, 2005a).

A definição das preparações magistrais e oficinais também constam desta normativa (MAPA, 2005a), sendo elas:

- Preparação Oficial: é aquela preparada no estabelecimento que manipula produto, contendo no rótulo os dizeres “USO VETERINÁRIO”, cuja fórmula esteja inscrita nas Farmacopeias, Compêndios ou Formulários reconhecidos pelo MAPA;

- Preparação Magistral Veterinária: é aquela preparada no estabelecimento que manipula produto, contendo no rótulo os dizeres “USO VETERINÁRIO”, para ser dispensada atendendo a uma prescrição médica veterinária, que estabelece sua composição, forma farmacêutica, posologia e modo de usar.

É proibido pelo MAPA a manipulação de preparações magistrais e oficinais para uso em bovinos, bubalinos, suínos, caprinos, ovinos, aves, peixes e outras espécies utilizadas na alimentação humana, bem como de produtos veterinários de natureza biológica (MAPA, 2005a).

Só é permitida a manipulação de preparações homeopáticas para espécies destinadas à alimentação humana (MAPA, 2005a).

Só há possibilidade de manter estoques mínimos de preparações oficinais e bases galênicas, de acordo com necessidades específicas do estabelecimento. Ainda, no caso de preparações magistrais especiais que requeiram técnicas e aparelhagem específicas ao seu manuseio, é permitido manutenção de um estoque mínimo de preparações magistrais semiacabadas (MAPA, 2005a).

É vedado manter estoque mínimo de preparações à base de substâncias sujeitas a controle especial, de substâncias altamente sensibilizantes (penicilâmicos/cefalosporínicos), antibióticos em geral, hormônios e citostáticos (MAPA, 2005a).

De acordo com Art. 44 do Decreto nº 5053/2004 os produtos manipulados são isentos de registro e, portanto, não são submetidos a análise prévia de segurança, de eficácia e dos aspectos do processo produtivo pelo MAPA (BRASIL, 2004).

MAPA versus FDA

De acordo com a legislação, a definição de produtos de uso veterinário é basicamente a mesma para o FDA e para o MAPA. Entretanto, o FDA não regula produtos de uso veterinário de natureza biológica, tais como vacinas, kits de diagnósticos, antisoros e bacterinas. Além disso, não regula pesticidas que não são absorvidos ou não apresentam absorção significativa pelo organismo animal.

Os produtos manipulados não são avaliados pelo FDA, portanto, não são produtos aprovados pela agência. Entretanto, o FDA permite sua fabricação e utilização em situações específicas, dentre elas, o atendimento de uma prescrição específica de um paciente que não seja um animal de produção; para formar estoque de produtos para situações que requerem tratamentos urgentes em animais que não são de produção e para utilização como antídotos para animais de produção, ou como sedativos e anestésicos para espécies selvagens de vida livre. Nestas duas últimas situações, o FDA cria uma lista na qual estão descritas informações como: ingrediente ativo, espécie alvo, forma farmacêutica, indicações e concentrações permitidas.

Quanto a abrangência dos produtos regulados pela Entidade, nota-se que o MAPA regula produtos que, nos EUA, são regulados tanto pelo FDA, quanto por outras Agências, tais como o USDA e o EPA. Desta forma, estão incluídos no escopo de atuação do MAPA a regulamentação de produtos de uso veterinário biológicos, tais como vacinas, e pesticidas em geral.

De acordo com a legislação do MAPA, os produtos manipulados não necessitam de registro, portanto, assim como no FDA, estes produtos não são avaliados quanto aos aspectos produtivos, de segurança e de eficácia, previamente a sua comercialização.

O MAPA não permite a manipulação de produtos de uso veterinário para animais de produção, a menos que tais produtos sejam preparações homeopáticas. A permissão para manutenção de estoques mínimos, de acordo com a regulamentação vigente, só se aplica às preparações oficiais e bases galênicas.

4.4 TIPOS DE REGISTRO OU APROVAÇÃO DE PRODUTOS DE USO VETERINÁRIO

FDA

Para definir o procedimento pelo qual uma solicitação de aprovação de produto de uso veterinário deverá ser submetida, deve-se definir a qual categoria pertence esse produto (FDA, 2023n).

Produtos denominados novos produtos de uso veterinário são aqueles que não são usualmente reconhecidos, entre *experts* experientes e qualificados, como seguros e eficazes para utilização sob condições prescritas, recomendadas ou sugeridas na rotulagem (FDA, 2023n; USC, [s.d.]).

De acordo as determinações do FD&C Act, um produto de uso veterinário só pode ser comercializado ou transportado entre os Estados da Federação dos EUA caso preencha algumas das condições abaixo (FDA, 2023n; USC, [s.d.]):

- a) seja aprovado por meio de uma solicitação de um novo produto de uso veterinário (*new animal drug application* – NADA) ou uma solicitação abreviada de um novo produto de uso veterinário (*abbreviated new animal drug application* – ANADA);
- b) seja submetido a uma aprovação condicional;
- c) seja listado no Índice de Produtos de Uso Veterinários não aprovados, legalmente comercializados e destinados a Espécies Menores (*the Index*);
- d) tenha uma autorização de uso emergencial emitida somente sob circunstâncias muito limitadas;
- e) tenha uma isenção investigativa.

Aprovação por meio de um NADA ou ANADA

Um produto de uso veterinário aprovado foi necessariamente submetido a um processo de avaliação completo por meio de uma NADA ou a um processo de avaliação abreviado por meio de uma ANADA, este último caso sendo aplicável aos produtos de uso veterinário genéricos (FDA, 2023n).

O processo de aprovação do FDA garante que o produto de uso veterinário é seguro e eficaz quando utilizado de acordo com as indicações de rotulagem. Além disso, garante que a concentração, qualidade e pureza sejam consistentes a cada lote produzido e que a rotulagem é confiável, completa e clara (FDA, 2023n).

Referente a segurança, um produto aprovado deve ser seguro tanto para o animal quanto para os humanos consumidores de produto(s) originado(s) de animais tratados, caso o fármaco tenha indicação para animais de produção (FDA, 2023n).

Já a eficácia se refere ao fato de o produto ser eficiente de acordo com o que se espera dele, conforme consta das indicações de rotulagem (FDA, 2023n).

Adicionalmente, às considerações descritas no item anterior, dois outros fatores importantes são considerados durante o processo de avaliação de um produto por meio de um NADA ou um ANADA: o impacto do produto no ambiente e a segurança de pessoas que irão administrar o fármaco aos animais ou as que podem, de alguma forma, ter contato com o produto de uso veterinário em questão (FDA, 2020c).

Em 1988, o Presidente dos EUA sancionou a Lei de Restauração de Termos de Patente e de Produtos de uso veterinários genéricos (*Generic Animal Drug and Patent Term Restoration Act*). Por meio desta Lei, produtos de uso veterinário caracterizados como genéricos podem ser registrados por meio da avaliação de uma solicitação abreviada denominado ANADA. Neste caso, as informações, sobre o produto em questão, a serem apresentadas ao CVM, devem demonstrar que o fármaco tem a mesma qualidade, performance e indicações de um produto previamente aprovado através de um NADA. Este produto é denominado produto de referência ou pioneiro, cuja marca já estava sendo comercializada, mas que teve sua patente ou outros direitos de comercialização exclusiva expirados (FDA, 2018f; FDA, 2020c).

O FDA concede exclusividade de venda por um período de cinco anos após a aprovação de um novo produto de uso veterinário, não sendo permitida, neste período, a aprovação de um produto de uso veterinário genérico que o tenha como referência. Esse período diminui para três anos no caso de aprovações subsequentes desse mesmo produto de referência (ex.: ampliação de indicação) (FDA, 2018f).

A utilização do termo “abreviada”, neste caso, é pelo fato de não ser exigida a apresentação estudos de segurança e eficácia quando da solicitação (FDA, 2018f; FDA. 2020c).

O interessado deve provar ao CVM que o produto de uso veterinário genérico equivale a um produto de referência, no que diz respeito ao ingrediente ativo, à concentração do ativo, à dosagem e ao regime de tratamento, incluindo via de administração (FDA, 2018f; FDA. 2020c).

Além disso, deve ser demonstrado que o produto de uso veterinário genérico é bioequivalente ao produto de referência; isto significa que o fármaco é absorvido e atua no organismo animal da mesma maneira que o produto pioneiro (FDA, 2018f; FDA. 2020c).

O CVM também requer que o produto de uso veterinário genérico seja manufaturado sob as mesmas condições do produto de referência, assim como sejam compatíveis quanto às informações de rotulagem. As informações de rotulagem só podem diferir em informações próprias do produto genérico, tais como nome, logomarca, nome e endereço do proprietário (FDA, 2018f; FDA. 2020c).

O FDA permite que o produto de uso veterinário genérico tenha um nome, denominado “*generic drug*”, diferente daquele do produto referência, entretanto o que se denomina “*generic name*”, que é o nome da substância ativa, deve ser o mesmo em ambos os casos (FDA, 2018f).

Dentro das categorias de produtos de uso veterinário genéricos, a legislação permite que, por meio de um processo denominado Petições de Adequação (*Suitability Petitions*), os interessados possam submeter um ANADA para fármacos que possam diferir do produto de referência nos seguintes aspectos: via de administração, forma farmacêutica, concentração; mudança do ingrediente ativo, em condições específicas, quando o produto de referência for combinado, ou seja, tiver mais de um ingrediente ativo em sua formulação (FDA, 2022d ; FDA, 2023n; FDA, 2023ab;).

Uma Petição de Adequação é uma espécie de requerimento público do cidadão, que o permite solicitar ao FDA emissão, alteração ou revogação de um regulamento ou ordem, ou a adoção ou não adoção de uma medida administrativa. Neste caso, a solicitação em questão envolveria aprovar um produto genérico que difere do produto de referência em características mais críticas, numa medida de

exceção a legislação inicialmente definida para este tipo de produto (FDA, 2022d; FDA, 2023n; FDA, 2023ab).

Aprovação condicional

Em 2004, foi sancionada a Lei de Saúde Animal para Uso Menores e Espécies Menores, comumente chamado de MUMS Act, para auxiliar o FDA a garantir tratamentos inovadores para pequenas populações de animais e espécies cujos produtos disponíveis para este fim eram escassos (FDA, 2020a).

A aprovação condicional se aplica somente a determinados produtos de uso veterinário destinados a espécies menores e uso menores, sob circunstâncias especiais (FDA, 2023n).

As espécies menores são todas as espécies diferentes das sete consideradas as maiores espécies: cavalo, cães, gatos, bovinos, suínos, perus e frangos. Já os usos menores em maiores espécies são usos não frequentes ou usos em uma região geográfica limitada e, em ambos os casos, aplicáveis a um número pequeno de animais a cada ano. O FDA define esse número pequeno de acordo com a espécie; por exemplo, um produto indicado para o controle da dor em cães com câncer nos ossos, é elegível para uma aprovação condicional, pois acomete menos que setenta mil cães a cada ano (FDA, 2020a).

Um produto aprovado condicionalmente é aquele que foi submetido a um processo de aprovação pelo FDA, entretanto ainda não teve os critérios para aprovação de sua eficácia totalmente atendidos. Ter uma aprovação condicional significa que, se utilizado conforme as indicações de rotulagem, o produto é seguro e tem uma expectativa razoável de eficácia. Questões relacionadas ao processo produtivo do produto também são avaliadas e aprovadas previamente a aprovação condicional (FDA, 2023n).

A aprovação condicional vale por um ano. O proprietário do produto pode solicitar a renovação da aprovação condicional ao FDA, anualmente, até completar cinco anos. Durante este período, o produto pode ser legalmente comercializado, enquanto se reúne dados relacionados a eficácia do fármaco. Depois de coletar os dados necessários para comprovação da eficácia, o interessado submete uma solicitação para aprovação por um processo completo (NADA) (FDA, 2023n).

Cabe ressaltar que, no ano de 2018, por meio de um adendo ao FD&C Act, foi sancionado o arcabouço legal para a aprovação condicional expandida de novos produtos de uso veterinário, cuja finalidade é incluir, dentre os produtos elegíveis para aprovação condicional, determinados produtos para usos maiores em espécies maiores. O intuito é incentivar o desenvolvimento de novos fármacos para doenças graves, as que acarretam risco de vida ou necessidades especiais aos animais e que, visto que a demonstração de eficácia desses produtos, requer o desenvolvimento de estudos complexos ou de difícil condução (FDA, 2019a; FDA, 2021a).

Indexação

Um produto de uso veterinário indexado é um produto não aprovado pelo FDA, porém legalmente habilitado para comercialização. Este caso se aplica aos seguintes produtos (FDA, 2023h):

- a) Aqueles destinados a espécies menores que não são animais de produção e não são consumidos por estes animais, tais como pássaros, hamsters, peixes ornamentais, entre outros;
- b) Aqueles destinados a estágios de vida iniciais de animais de produção que são espécies menores, tais como ovas de ostras, visto que tais animais, nesta fase de desenvolvimento, não são usualmente consumidos.

A indexação é um processo diferente da aprovação. A indexação envolve a participação de um painel de especialistas externos ao FDA que analisam a segurança e a eficácia do produto para o uso indicado. Todos esses *experts* devem concordar que, quando utilizado de acordo com as indicações preconizadas na rotulagem, o benefício é maior do que o risco para o animal tratado. Caso o FDA concorde com a decisão do painel, o produto é adicionado a uma lista denominada o Índice (*The Index*) (FDA, 2023h; FDA, 2023n).

O Índice é útil, especialmente, para o tratamento de animais que representam mercados muito pequenos para justificar os custos do processo de aprovação de medicamentos, mesmo com a publicação da Lei de Saúde Animal para usos e espécies menores em 2004 (FDA, 2023h; FDA, 2023n).

Autorização de uso emergencial (*Emergency use authorizations-EUAs*)

São autorizações emergenciais para o uso de produtos não aprovados ou para o uso não autorizado de produtos aprovados, a fim de diagnosticar, tratar ou prevenir doenças graves ou que acarretam risco de vida. São emitidas em situações específicas para permitir que o FDA proteja a saúde pública do país contra ameaças químicas, biológicas, radiológicas e nucleares, incluindo doenças infecciosas, já que facilitam a disponibilização de medidas médicas de contenção (*medical countermeasures* – MCMs) durante emergências de saúde pública. Dentre os critérios para emissão de uma EUA, deve estar o fato de não haver alternativas adequadas e aprovadas contra a ameaça identificada (FDA, 2023i; FDA, 2023ae).

O FDA coordena um programa denominado Iniciativa de Medidas Médicas de Contenção (*Medical Countermeasures Initiative* - MCMi), lançado em 2010, por meio do qual a Agência trabalha em parceria com organizações de todos os níveis de governo – local, estadual, nacional e internacional, auxiliando na definição e priorização de requerimentos de MCMs em emergências de saúde pública. Isto inclui a coordenação de pesquisas, definição de estratégias de implantação, uso e facilitação do acesso aos MCMs (FDA, 2023ae; FDA, 2023t).

Este trabalho também envolve a participação de organizações não governamentais, universidades e centros de pesquisa e indústria (FDA, 2023ae; FDA, 2023t).

Isenção investigativa

É um tipo de licenciamento que concede uma isenção de aprovação a produtos de uso veterinário em processo de investigação, a fim de que estes fármacos possam ser transportados entre os Estados da Federação para utilização por *experts* qualificados e experientes que irão investigar a eficácia e segurança do fármaco (FDA, 2022e).

Nestes casos, o produto deve ser rotulado especificamente de acordo com uso pretendido. Por exemplo, um produto em investigação que será utilizado em testes clínicos deve conter advertência para que humanos não consumam produtos

de origem deste animal tratado, a menos que haja autorização do FDA (FDA, 2022e).

MAPA

De acordo com a legislação base do MAPA para assuntos relacionados aos produtos de uso veterinário, o Decreto nº 467/1969, todo produto de uso veterinário, seja ele nacional ou importado, necessita de registro no país para efeito do licenciamento que permite a comercialização do produto (BRASIL, 1969).

Ainda segundo legislações complementares vigentes, dada a importância dos produtos veterinários no diagnóstico, na prevenção, no tratamento, na erradicação das enfermidades dos animais, na produção de alimentos e nas questões sobre seu impacto na saúde pública, todo produto deve cumprir com as mais exigentes normas de qualidade (BRASIL, 2004).

Para estar licenciado para fabricação, importação e comercialização um produto de uso veterinário deve (BRASIL, 1969; BRASIL, 2004):

- a) ter sido registrado como um produto de uso veterinário ou medicamento genérico de uso veterinário;
- b) ter recebido licença provisória;
- c) ser isento de registro.

4.4.2.1 Registro de produto de uso veterinário ou medicamento genérico de uso veterinário

Para que um produto de uso veterinário possa ser registrado, alguns pré-requisitos devem ser atendidos. Deve haver comprovação: i) de que o processo produtivo é rastreável e reproduzível; ii) da segurança do produto, o que significa que seu uso, conforme proposto em bula, é seguro tanto para a espécie alvo para a qual é indicado, quanto para os humanos que venham consumir produtos originados de um animal tratado; iii) da eficácia para todas as indicações descritas na rotulagem; e iv) da estabilidade do produto, com a definição do prazo de validade e do prazo de utilização no caso de produtos multidoses ou administrados via água ou ração (BRASIL, 2004; CORDEIRO; KINDLEIN; SCHAPER, 2022).

Esses pré-requisitos também se aplicam a uma categoria de produtos de uso veterinário denominado medicamento genérico de uso veterinário (BRASIL, 2004; CORDEIRO; KINDLEIN; SCHAPER, 2022).

O medicamento genérico de uso veterinário é um produto que contém o mesmo princípio ativo, concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica de outro produto de uso veterinário denominado medicamento de referência de uso veterinário (BRASIL, 1969; BRASIL, 2004).

O medicamento de referência é um produto de uso veterinário inovador registrado no MAPA, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente, por ocasião do registro (BRASIL, 1969; BRASIL, 2004).

O medicamento genérico pode diferir apenas em características relativas ao tamanho, formato, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículos do produto referência (BRASIL, 1969; BRASIL, 2004).

Para registro do medicamento genérico, o interessado deverá comprovar bioequivalência em relação ao medicamento de referência de uso veterinário; a equivalência terapêutica nas espécies animais a que se destina; e a taxa de excreção, determinação de resíduos e período de carência equivalentes aos do medicamento de referência quando o produto é destinado aos animais de produção (BRASIL, 2004).

Conforme definições contidas no Decreto nº 5053/04, a equivalência terapêutica se dá entre medicamentos veterinários diferentes, cuja administração, na mesma dose, gera efeitos iguais quanto à eficácia, à segurança e, no caso de animais de produção, ao período de carência, avaliados por meio de ensaios clínicos nas mesmas espécies animais (BRASIL, 2004).

O medicamento genérico é geralmente produzido após a expiração ou a renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade relacionados ao medicamento de referência (BRASIL, 1969; BRASIL, 2004).

Licença provisória

A licença provisória consiste no licenciamento para a fabricação ou importação e comercialização de um produto de uso veterinário após decorridos quarenta e cinco dias da submissão da solicitação de registro sem que o MAPA tenha se manifestado (BRASIL, 1969; BRASIL, 2004).

Entretanto há tipos de produtos para os quais não poderá ser emitida licença provisória: aqueles que necessitam de cuidados especiais; os que apresentam alta complexidade técnica ou que possam gerar impacto significativo à saúde animal ou humana (BRASIL, 1969; BRASIL, 2004).

Os produtos de uso veterinário que necessitam de cuidados especiais são os de natureza biológica, aqueles que contém substâncias sujeitas a controle especial em sua formulação, aqueles com ação antiparasitária, antimicrobiana e hormonal, e outros produtos submetidos a condições especiais de conservação, manipulação ou emprego, conforme estabelecido MAPA (BRASIL, 2004).

A emissão da licença provisória é válida por um ano e deve ser renovada anualmente até que seja avaliada e deferida a solicitação de registro propriamente dita (BRASIL, 2004).

Isenção de registro

Conforme determina o Artigo 44 do Decreto nº 5053/22, determinados produtos de uso veterinário são isentos de registro no MAPA (BRASIL, 2004). Isto porque alguns desses produtos não se enquadram na definição legal de produtos de uso veterinário, outros foram isentos de registro devido ao seu grau de criticidade e há, ainda, os casos nos quais os produtos são utilizados em situações específicas que não requerem licenciamento prévio. Dentre esses casos estão (BRASIL, 2004):

- a) produtos importados destinados à pesquisa ou a programas sanitários oficiais;
- b) produtos de uso veterinário sem ação terapêutica, destinados exclusivamente à higiene e embelezamento dos animais;
- c) produto importado por pessoa física, não submetido a regime especial de controle, em quantidade para uso individual e que não se destine à comercialização;
- d) produto homeopático de uso veterinário, constituído por simples associações de tinturas ou por incorporação a substâncias líquidas ou sólidas, sem marca ou nome comercial, em quaisquer potências, preparado na diluição decimal ou centesimal, conforme os métodos oficiais descritos em farmacopeias homeopáticas, e em matérias médicas

homeopáticas aceitas pelo MAPA, que não caracterize fabricação industrial;

- e) produto de uso veterinário preparado mediante manipulação em estabelecimentos registrados exclusivamente para esta finalidade, a partir de fórmula, forma farmacêutica, posologia e modo de usar constante de uma prescrição do médico veterinário e que não caracterize fabricação industrial.

No caso de produto para higiene e embelezamento animal, o interessado deve solicitar apenas um cadastro ao MAPA, trinta dias antes de iniciar a comercialização do produto, encaminhando ao referido Órgão as seguintes informações: nome comercial do produto (completo); fórmula qualitativa e quantitativa; indicação, modo de conservação e data do lançamento no mercado (MAPA, 1999).

FDA versus MAPA

No geral, o procedimento padrão de registro de um produto de uso veterinário pelo MAPA equivale ao processo de aprovação por meio de um NADA ou ANADA pelo FDA, visto que há comprovação da qualidade do processo produtivo, da eficácia, da segurança para espécie alvo, da segurança para humanos que consomem produtos originados de animais tratados com a formulação aprovada. Entretanto, ambos os Órgãos, possuem outras alternativas de licenciamentos com procedimentos e objetivos diferentes.

O FDA possui mecanismos, tais como a aprovação condicional e a indexação, para estimular a oferta de produtos de uso veterinário inovadores no mercado, por meio de uma análise mais simplificada que aquela realizada em um processo de aprovação padrão. Isso ocorre no caso de fármacos destinados as espécies e usos menores ou a um mercado muito pequeno de animais. Além disso, o FDA permite o licenciamento de produtos de uso veterinário não aprovados em casos de emergência de saúde pública, quando não há outras alternativas de produtos aprovados disponíveis no mercado.

O MAPA não possui mecanismos de licenciamento decorrentes de análises simplificadas ou aprovações emergenciais. Entretanto, o MAPA permite a avaliação prioritária de solicitações de registro de produtos de uso veterinário que podem ser

classificados como inovadores e produtos destinados a Programas Sanitários Oficiais por meio das diretrizes da Portaria 72, de 02 de junho de 2017 (MAPA, 2017).

Diferentemente do FDA, o MAPA licencia provisoriamente produtos com menor criticidade e risco a saúde pública e animal. Neste caso, não há análise da solicitação de registro, ainda que simplificada, previamente a concessão da licença.

4.5 PROCEDIMENTOS DE SUBMISSÃO DE SOLICITAÇÃO DE REGISTRO OU DE APROVAÇÃO DE PRODUTO DE USO VETERINÁRIO

FDA

Contato com CVM

É fortemente recomendado pelo FDA que haja uma comunicação aberta e antecipada entre o interessado em aprovar um produto e o CVM. O interessado pode iniciar esta comunicação requerendo a abertura de um formulário de um novo produto de uso veterinário em investigação (*Investigational new animal drug – INAD – file*) ou de um novo produto de uso veterinário genérico em investigação (*Generic Investigational New Animal Drug –JINAD – file*). É através dessas solicitações que o interessado irá se corresponder com a Agência (CENTER FOR VETERINARY MEDICINE, 2023; FDA, 2020e).

Geralmente, a requisição de abertura desses formulários acontece quando o interessado tem dados pilotos suficientes para iniciar a discussão técnica sobre o produto ou quando o interessado quer transportar o produto para utilização em estudos de investigação. Relacionado aos produtos de uso veterinário genéricos, o interessado requisita a abertura da solicitação de investigação depois de pesquisar e identificar um produto que ele pretende utilizar como referência (CENTER FOR VETERINARY MEDICINE, 2023).

No caso de novos produtos, que não sejam genéricos, a Agência atribui um gerente de projeto específico como ponto focal de contato entre o interessado e o CVM. O gerente de projeto irá encorajar o interessado a requisitar uma ou mais conferências pressubmissão (*Presubmission Conference – PSC*), as quais

possuem, dentre outras, as seguintes funções (CENTER FOR VETERINARY MEDICINE, 2021a):

- a) são uma oportunidade para definição de um acordo sobre os trâmites regulatórios entre o CVM e o interessado;
- b) permitem a discussão e a identificação das possíveis interdependências das seções técnicas;
- c) permitem o compartilhamento de expectativas entre o CVM e o interessado em relação aos dados ou informações necessários para a aprovação;
- d) permitem o compartilhamento de expectativas em todo o plano de desenvolvimento para garantir que a aprovação do produto não sofra atrasos.

A discussão sobre o plano de desenvolvimento envolve, ainda, a definição do número e os tipos de estudos que podem ser necessários e o delineamento de cada um deles (CENTER FOR VETERINARY MEDICINE 2021a).

Informações Iniciais (*Early Information - EI*)

Há casos em que há a possibilidade de enviar informações sobre o produto antes mesmo da PSC, o que é chamado de informações iniciais. As EIs consistem em dados ou informações que descrevem exclusivamente os atributos gerais do novo fármaco (por exemplo, as características conhecidas do produto que podem impactar a segurança, eficácia ou qualidade) (CENTER FOR VETERINARY MEDICINE, 2021b).

O objetivo da EI é permitir que durante a PSC haja um acordo e aprovação sobre alguns ou todos os requisitos a serem atendidos na fase de investigação e, assim, seguir com mais eficiência para a fase de submissão e aprovação do protocolo (CENTER FOR VETERINARY MEDICINE, 2021b).

Submissão via sistema eletrônico e submissão física

O CVM dispõe de programas informatizados denominado Programas Eletrônicos de Submissão (*eSubmitter*) que permitem aos interessados submeter suas solicitações de maneira eletrônica e segura ao Centro (FDA, 2023g).

O programa utiliza *templates* que conduzem o usuário através do processo de submissão, para que a solicitação seja encaminhada de maneira completa e estruturada (FDA, 2023g).

Há três tipos de sistemas de submissão disponibilizados pelo CVM, são eles (FDA, 2023g):

- a) Programa de Submissão para Produtos de Uso Veterinário – ONADE: Disponível para usuários submeterem informações relacionadas a aprovação de produtos de uso veterinário. Esse sistema permite que o usuário crie submissões eletrônicas. Mas não permite a transmissão da solicitação ao FDA. A transmissão propriamente dita deve ser realizada por outro sistema denominado Portal de Submissões Eletrônicas do FDA (*FDA Electronic Submission Gateway – FDA ESG*). Este recurso é o ponto de transmissão central para enviar informações eletronicamente ao FDA. Nesta etapa não há abertura ou análise de documentos, apenas o recebimento e encaminhamento a Unidade de análise (FDA 2018d). Por fim, os documentos só serão disponibilizados para análise do CVM após a validação por meio de outro sistema denominado Sistema Eletrônico de Submissão do CVM (*CVM's Electronic Submission System – ESS*) (FDA, [s.d.]);
- b) Programa de Submissão de relatórios de triagem de produtos de uso veterinário aprovados – Departamento de Vigilância e Conformidade (CVM *eSubmitter Program for Drug Experience Reports for Approved Animal Drugs –Office of Surveillance and Compliance*). Por meio deste programa, os interessados submetem ao CVM relatórios periódicos relacionados a dados de farmacovigilância e a divulgação de materiais promocionais e relatório de distribuição de medicamentos veterinários antimicrobianos (FDA, 2023z);
- c) Programa de submissão de ingredientes de alimentação animal – Departamento de Vigilância e Conformidade da Divisão de Ingredientes de Alimentação Animal – para submissão de solicitações relacionadas a aditivos alimentares, geralmente reconhecidos como seguros e arquivos de aditivos de alimentares em investigação (FDA, 2023z).

Embora disponha de um sistema eletrônico de submissão, o FDA também permite o encaminhamento de submissões em meio físico (FDA, 2018a).

Sessões Técnicas

As sessões técnicas são divisões, em assuntos específicos, dos tópicos avaliados na solicitação de aprovação de um produto de uso veterinário. As sessões técnicas são divididas da seguinte forma: sessões técnicas maiores e sessões técnicas menores (FDA, 2018a; FDA, 2020d).

As sessões técnicas maiores são: segurança na espécie alvo; eficácia; segurança alimentar humana; química, manufatura e controle; e impacto ambiental. As sessões técnicas menores são: rotulagem e outras informações. Para cada uma das sessões há dados e documentos correspondentes (FDA, 2018a; FDA, 2020d).

Química, Manufatura e Controles:

Nesta sessão o interessado descreve o plano de fabricação do produto. É uma sessão que contém informações completas relacionadas a manufatura do ingrediente ativo e do novo produto de uso veterinário. Isto inclui informações sobre recursos humanos, instalações, formulação, procedimentos de fabricação, métodos analíticos e especificações, procedimentos de controle, estabilidade, embalagens, adequação as Boas Práticas de Fabricação e outros aspectos químicos e de manufatura (FDA, 2018a; FDA, 2020d).

Eficácia:

O interessado deve demonstrar que o produto é eficaz na espécie alvo quando a utilização está em conformidade com as indicações da rotulagem. Para tanto, devem ser conduzidos estudos clínicos nos quais os animais participantes estão acometidos pela doença ou condição para o qual o produto é destinado. Esta sessão contém relatórios completos de todos os estudos que demonstram a eficácia do produto para o uso pretendido (FDA, 2018a; FDA, 2020d).

Segurança na espécie alvo:

O interessado deve demonstrar que o produto é seguro para a espécie alvo quando utilizado de acordo com as indicações da bula. Para tanto, devem ser conduzidos estudos clínicos em um pequeno número de animais saudáveis. Estes estudos têm dois objetivos: um deles é identificar a ocorrência de possíveis efeitos adversos e o outro é estabelecer a margem de segurança da formulação. Neste último caso, o estudo é realizado, geralmente, com administração de doses mais elevadas que a preconizada na rotulagem por um período de tempo maior que o indicado em rotulagem, a fim de garantir que haverá segurança na utilização do produto em animais doentes ou mais sensíveis a formulação.

Esta sessão contém relatórios completos de todos os estudos requeridos pelo FDA para esta comprovação. Além disso, deve conter estudos ou referências relevantes para a segurança do administrador ou qualquer indivíduo que mantenha contato direto com o novo produto de uso veterinário (FDA, 2018a; FDA, 2020d).

Segurança da alimentação humana:

Esta sessão é submetida apenas para novo produtos destinados a animais de produção. Contém a descrição de métodos de quantificação de resíduos de relevância nas matrizes comestíveis, tais como carne e leite, devido a administração do produto, assim como a definição do período de carência ou outras restrições de uso que garantam a segurança da formulação de acordo com uso proposto. Além disso, contém dados relacionados a toxicologia (incluindo impacto de resíduos de antimicrobianos na microbiota intestinal humana), química de resíduos e, se for o caso, segurança alimentar microbiológica (FDA, 2018a; FDA, 2020d).

Impacto ambiental:

Por determinação da Lei Nacional de Política Ambiental, o CVM deve avaliar como o ambiente será afetado se o produto de uso veterinário for aprovado e, conseqüentemente, comercializado (FDA, 2018a; FDA, 2020d). Desta forma, é requerido do interessado uma avaliação ambiental (*Environmental Assessment - EA*) (FDA, 2018a; FDA, 2020d).

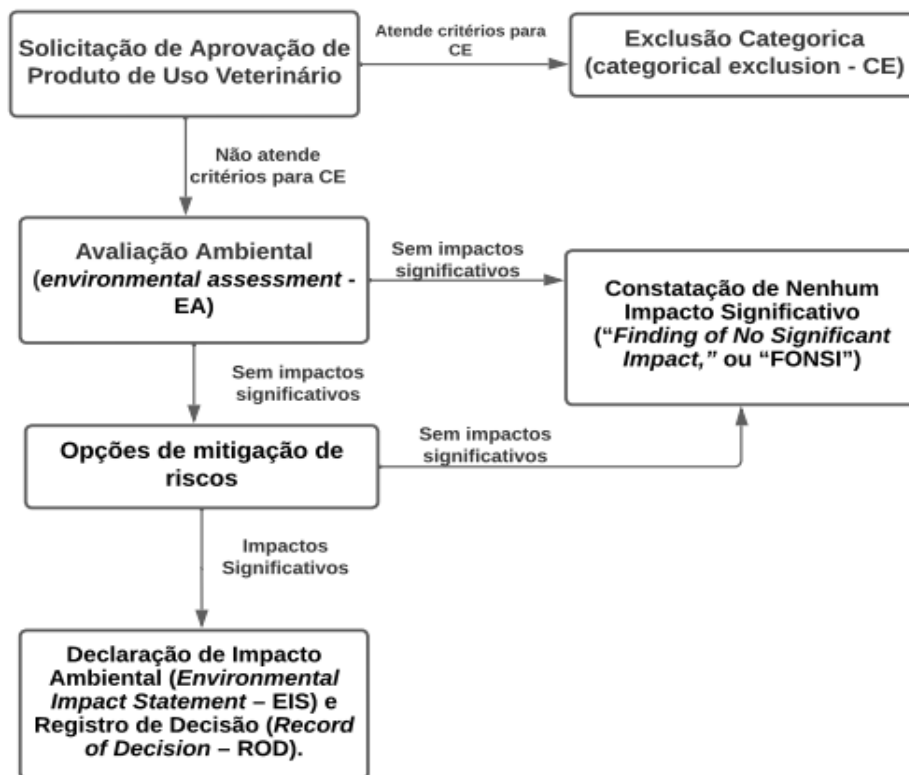
A avaliação ambiental é um documento público que discorre sobre o risco potencial de um produto de uso veterinário causar impactos significativos no meio ambiente. Este documento providencia análises e evidências suficientes para o FDA determinar quando um impacto significativo no ambiente pode ocorrer ou não (EPA, 2022; FDA, 2018a; FDA, 2020d).

Caso haja a conclusão de que o produto não irá causar impacto ambiental significativo, o CVM elabora um documento denominado Constatação de Nenhum Impacto Significativo (*Finding of No Significant Impact – FONSI*). Se o CVM determinar que há impacto significativo irá elaborar uma Declaração de Impacto Ambiental (*Environmental Impact Statement – EIS*) e um Registro de Decisão (*Record of Decision – ROD*). A EIS descreve os impactos ambientais da utilização do produto, os efeitos adversos que não podem ser evitados se ele for utilizado, as medidas alternativas e outros dados que permitam que os impactos sejam divulgados e compreendidos pela Agência e pela população. Já o ROD declara a decisão da Agência, identifica as alternativas consideradas, discute planos de mitigação, assim como quaisquer outros compromissos de fiscalização e monitoramento (EPA, 2022; FDA, 2020d; FDA, 2023ac).

O interessado também pode solicitar ao CVM uma exclusão categórica (*Categorical Exclusion – CE*). A CE é aplicável a determinadas submissões que, de acordo com as determinações da Agência, baseada em experiências passadas, não necessitam de EA, visto que pelas características relacionadas ao produto, não provocam impactos importantes no meio ambiente. Há uma lista de submissões referentes a produtos de uso veterinário que são classificadas entre as exclusões categóricas e que pode ser encontrada na Seção 25.33 do capítulo 21 do CFR. Um exemplo dessas submissões são as relacionadas a produtos destinados a animais que não sejam de produção, produtos com ação anestésica que são administrados individualmente, produtos de ação não sistêmica tópicos e oftalmológicos, dentre outras (EPA, 2022; FDA, 2020d; FDA, 2023f).

A figura 5 ilustra os trâmites referentes a avaliação do impacto ambiental (FDA, 2023k).

Figura 5 – Trâmite de avaliação do impacto ambiental



Fonte: (FDA, 2023k)

Rotulagem:

Esta sessão contém o modelo de rotulagem final relacionada ao produto. O material deve reproduzir adequadamente o tamanho da embalagem (real ou escala); gráficos; fotos; tamanho, fonte e cor do texto; ou seja, toda informação necessária para demonstrar à divisão de avaliação que a rotulagem impressa final está em conformidade com os regulamentos aplicáveis (FDA, 2018a; FDA, 2020d).

Outras Informações:

Esta sessão inclui informações não constantes das sessões de eficácia, segurança na espécie alvo ou segurança alimentar humana, mas que são pertinentes para a avaliação da segurança e eficácia do produto. Geralmente inclui informações provenientes de literaturas científicas publicadas, experiências internacionais, caso o produto tenha sido aprovado em outros países, estudos já

iniciados mais ainda não finalizados, dentre outros dados (FDA, 2018a; FDA, 2020d).

Há sessões técnicas que são exclusivas das solicitações relacionadas aos produtos de uso veterinário genéricos: a sessão de bioequivalência e a sessão de Patente e Exclusividade de Marketing (FDA, 2018a; FDA, 2023a).

A sessão de Bioequivalência contém relatórios completos de todos os estudos que demonstram que o produto genérico de uso veterinário é bioequivalente ao de referência ou informações que subsidiam uma isenção de demonstrar bioequivalência *in vivo* (FDA, 2018a; FDA, 2023a).

A sessão de Patente e Exclusividade de Marketing inclui certificações ou declarações de patente. Também pode conter declarações apropriadas relacionadas ao atual *status* de exclusividade de marketing do produto de uso veterinário de referência (FDA, 2018a; FDA, 2023a).

Submissão completa x submissão em fases (*Phased Review*)

Há duas maneiras de se submeter solicitações de aprovação de produtos de uso veterinário ao CVM: submissão completa de todos os dados e submissão para avaliação em fases. A mais recomendada pelo Centro é a solicitação para avaliação em fases, visto que ela permite maior interação entre a Agência e o interessado, o que é, particularmente, crítico para o desenvolvimento de um novo produto. A revisão em fases trouxe mais eficiência para aprovação de novos produtos e produtos genéricos de uso veterinário (FDA, 2018a).

Na submissão em fases o interessado pode, voluntariamente, aportar dados e informações relacionadas a diferentes seções técnicas requeridas para aprovação de um produto, durante a fase de investigação, antes mesmo da submissão de um NADA ou ANADA. O interessado pode optar por esse procedimento, ao invés de submeter todos os dados para análise em uma solicitação completa após a fase de investigação (FDA, 2018a).

Na revisão em fases, o interessado submete dados e informações por meio de formulários de investigação abertos, de acordo com a seção técnica a que os dados apresentados correspondem. Neste caso, as seções relacionadas aos novos produtos acima citadas são: Química, Manufatura e Controle; Eficácia; Segurança

na espécie alvo; Segurança Alimentar Humana; Impacto Ambiental; Rotulagem e Outras Informações (FDA, 2018a).

Referente aos produtos de uso veterinário genéricos, há seis seções técnicas na revisão de fases. Há aquelas comuns a um novo produto: Segurança alimentar humana, quando aplicável; Química, Manufatura e Controles; Impacto Ambiental e Rotulagem. E as pertinentes somente ao produto genérico: Bioequivalência e Patente e Exclusividade de venda (FDA, 2018a).

Taxas

A Lei de Taxas para produtos de uso veterinário (*Animal Drug User Fee Act - ADUFA*) publicada em 2003 é um adendo ao FD&C Act.

A ADUFA autoriza ao FDA receber taxas dos interessados que submetem determinadas solicitações relacionadas a produtos de uso veterinário. Estas taxas complementam o financiamento fornecido pela autoridade orçamentária do Congresso e tem por finalidade apoiar o FDA no cumprimento de sua responsabilidade, a fim de que os produtos de uso veterinário aprovados sejam seguros e eficazes e que alimentos derivados de animais tratados com tais produto sejam seguros para o consumo humano (FDA, 2023p; FDA 2023l).

Embora tenha sido, originalmente, publicada em 2003, a ADUFA foi novamente autorizada em 2008, 2013 e 2018. Esta última autorização é chamada de ADUFA IV e estabelece as bases de cálculo para os anos fiscais de 2019 a 2023, além de determinar quatro tipos de taxas a serem cobradas pela Agência: taxas para determinados tipos de solicitações de aprovação de produtos de uso veterinário e taxas para solicitações de alterações de produtos de uso veterinário já aprovados (*supplemental animal drug application*); taxas anuais para determinados produtos de uso veterinário; taxas anuais para determinados estabelecimentos que fabricam produtos de uso veterinário; e taxas anuais para interessado que solicitaram aprovação de produtos de uso veterinário, alteração de produto de uso veterinário ou investigação de produto de uso veterinário (FDA, 2023b; NATIONAL ARCHIVES, 2022a;).

O valor base da receita anual é ajustado, a cada ano fiscal, pela inflação e pela carga de trabalho. A partir do ano de 2021, as receitas das taxas anuais

também são corrigidas caso tenha havido excesso ou deficiência de cobrança em exercícios anteriores (FDA, 2023b; NATIONAL ARCHIVES, 2022a).

Relacionado a correção pela taxa de inflação, são utilizados dois ajustes: um para pagamento de pessoal e um para custos não relacionados a esta despesa (FDA, 2023b; NATIONAL ARCHIVES, 2022a).

As taxas relacionadas a submissão da solicitação de aprovação de novos produtos de uso veterinário de 2022 e 2023 da ADUFA (FDA, 2023b) estão retratadas no Quadro 3.

Quadro 3 – Taxas de 2022 e 2023 da
ADUFA

TIPO DE TAXA	ANO FISCAL DE 2023	ANO FISCAL DE 2022
Taxa de submissão de solicitações de aprovação de novos produtos de uso veterinário	\$659,364	\$580,569

Fonte: (FDA, 2023b)

Além da ADUFA, em 2008 foi publicado a Lei de Taxas para produtos genéricos de uso veterinário (*Animal Generic Drug User Fee Act – AGDUFA*). A taxa foi autorizada novamente em 2013 e 2018 e possui como finalidade melhorar a performance da análise de solicitações de aprovação de produtos genéricos, permitindo que o FDA garanta, de maneira mais eficiente, que tais produtos, quando aprovados, sejam seguros e eficazes (NATIONAL ARCHIVES, 2022b; FDA, 2023c).

A AGDUFA III, publicada em 2018, estabelece as bases de cálculo para os anos fiscais de 2019 a 2023 e, assim como a ADUFA, promove reajustes baseados na inflação, aplicáveis à folha de pagamento e a despesas não relacionadas aos recursos humanos, e na carga de trabalho. A AGDUFA III determina a cobrança de três tipos de taxa pela Agência: taxas para certos tipos de solicitações de aprovação para produtos genéricos; taxas anuais para produtos de uso veterinário genéricos; e taxas anuais para interessados que solicitaram aprovação ou

investigações de produtos genéricos de uso veterinário (NATIONAL ARCHIVES, 2022b; FDA, 2023c).

As taxas de 2022 e 2023 relacionadas a solicitação de aprovação de produto de uso veterinário da AGDUFA estão retratadas no Quadro 4 (FDA, 2023c; FDA, 2023l).

Quadro 4 - Taxas de 2022 e 2023 da AGDUFA

TIPO DE TAXA	ANO FISCAL DE 2023	ANO FISCAL DE 2022
Taxa de submissão de solicitações de aprovação de produtos de uso veterinário genéricos	\$494,983	\$548,628

Fonte: FDA, 2023l

Interessados podem solicitar redução ou isenção das taxas preconizadas na ADUFA e na AGDUFA, em algumas circunstâncias (FDA, 2023l):

- a) quando a taxa é um obstáculo a inovação. Neste caso há duas situações. A primeira é quando o produto objeto da solicitação é inovador ou o interessado está em busca de um produto ou tecnologia inovadora. A segunda é quando a taxa é uma barreira significativa para o interessado desenvolver, fabricar ou comercializar um produto ou tecnologia inovadora. Dentro dessa segunda possibilidade também estão inclusos os casos nos quais há políticas públicas ou intenções do Congresso em garantir isenções para certos produtos ou tecnologias;
- b) quando a taxa excede os custos para análise da solicitação. Neste caso a taxa paga pelo interessado excede, antecipadamente, os gastos presentes e futuros do FDA para conduzir o processo de análise da solicitação de aprovação do produto de uso veterinário;
- c) quando a solicitação de aprovação é referente a produtos que serão utilizados somente em rações medicadas que não serão consumidas isoladamente ou como única fonte de alimentação do animal;
- d) quando a solicitação de aprovação é referente a produtos destinados somente a usos menores ou espécies menores;

- e) quando o interessado tem um negócio pequeno e está submetendo sua primeira solicitação de aprovação de produto de uso veterinário para análise.

MAPA

Submissão eletrônica

Atualmente, uma solicitação de registro inicial de um produto de uso veterinário no MAPA deve ser submetida por meio de um sistema informatizado denominado SIPEAGRO, sendo que outro sistema informatizado, denominado ATHENA, é utilizado para complementação do processo de submissão e para análise (BRASIL, 2023b; MAPA, 2015; MAPA, 2023a).

Essa é uma fase de transição na qual se utiliza os dois sistemas. Entretanto, o ATHENA substituirá o SIPEAGRO, visto que tem mais funcionalidades que tornam a gestão de dados e a avaliação da solicitação mais eficiente (BRASIL, 2023b; MAPA, 2023a).

O ATHENA é um sistema de gerenciamento, avaliação e automação de processos que tem por finalidade (BRASIL, 2023b):

- a) auxiliar na coordenação e gestão de dados de processos de Insumos Pecuários;
- b) promover a integração com o banco de dados único do MAPA;
- c) automatizar as solicitações de emissão de certificados e autorizações;
- d) gerar indicadores analíticos para acompanhamento e gestão de dados de processos de Insumos Pecuários.

A implementação do sistema ATHENA se deu por meio da publicação da Portaria SDA Nº 779, de 5 de abril de 2023 (BRASIL, 2023b; MAPA, 2023b).

O sistema possibilita o acompanhamento pelos interessados, em tempo real, da tramitação de processos, a padronização das análises com base em repositórios de referências, a emissão de relatórios gerenciais, e o gerenciamento e controle dos documentos relacionados à produção, importação, exportação, comercialização de produtos de uso veterinário, bem como a disponibilização, à população, de informações sobre produtos e estabelecimentos registrados (MAPA, 2023b).

O MAPA não aceita solicitações encaminhadas fisicamente (MAPA, 2023a).

Documentos e estudos a serem encaminhados na solicitação de registro de produtos de uso veterinário

Os documentos a serem encaminhados por meio da solicitação de registro são listados no Quadro 5 (BRASIL, 2004; CORDEIRO; KINDLEIN; SCHAPER, 2022; MAPA, 1996; MAPA, 2005b; MAPA, 2005c).

Quadro 5 – Documentos e estudos da solicitação de registro ao Ministério da Agricultura e Pecuária (MAPA).

Documento	Características
Requerimento;	O requerimento deve conter as seguintes informações: a) razão social da firma requerente; b) finalidade do registro; c) número de registro do estabelecimento requerente; d) nome completo do produto; e) nome, qualificação e número de registro do responsável técnico pelo produto.
Relatório técnico;	O relatório técnico é um documento que contém os dados principais do produto assim como informações provenientes dos resultados dos estudos clínicos e laboratoriais.
Modelo de rotulagem;	O modelo de rotulagem deve possuir as informações que constam no Artigo 39 do Decreto nº 5053/2004.
Declaração do responsável técnico assumindo a responsabilidade pela fabricação do produto no Brasil;	Aplicável aos produtos de fabricação nacional.
Declaração do importador assumindo a responsabilidade sobre o produto importado;	Aplicável aos produtos importados
Cópia da documentação original de registro, que comprove as	Aplicável aos produtos importados

informações do relatório técnico do produto importado;	
--	--

Continua

Documento	Características
Documento legal emitido pelo proprietário no país de origem, redigido em língua portuguesa, que comprove a representação do produto e que responsabilize seu representante pelo cumprimento das exigências da legislação vigente;	Aplicável aos produtos importados
Certificado de habilitação oficial do estabelecimento proprietário e fabricante, no país de origem;	Aplicável aos produtos importados
Certificado de registro, autorização de venda livre, no país de origem, ou certificado de fabricação exclusiva para exportação, especificada a fórmula completa ou a composição, as indicações e a validade;	Aplicável aos produtos importados
Ordens de produção de 3 partidas-piloto ou comerciais;	Documentos que fazem parte da avaliação do processo produtivo. A partida piloto trata-se de uma partida representativa da partida comercial (industrial), produzida nas mesmas condições, equipamentos e instalações, com a finalidade de se avaliar a reprodutibilidade do processo e o atendimento às especificações farmacotécnicas. Para produtos importados podem ser encaminhadas ordens de produção de partidas comerciais. A ordem de produção contém informações relativas a todo o processo produtivo, incluindo especificações e controle de qualidade de matérias-primas e embalagens, registro de estágios da fabricação, controles em processo, controle de qualidade de produtos acabados e desvios.
Estudo de similaridade das partidas-piloto e comerciais;	A similaridade será caracterizada pela avaliação das especificações físico-químico-microbiológicas das partidas.

Relatório de elaboração da partida piloto;	A legislação que requer a apresentação deste documento é a Instrução Normativa nº 26, de 16 de setembro de 2005. Algumas das informações que devem constar no relatório de elaboração da Partida Piloto podem estar presentes nos documentos referentes as ordens de produção.
--	--

continua

Documento	Características
Estudo de estabilidade;	O estudo de estabilidade definirá o prazo de validade do produto. Geralmente, na submissão da solicitação, é apresentado um estudo de estabilidade acelerada, conduzido em condições forçadas de umidade e temperatura, com a finalidade de definição de um prazo de validade provisório. O prazo de validade definitivo só será concedido após apresentação do estudo de estabilidade de longa duração. Também há estudos de estabilidade para definição do prazo de utilização, que definem o período de tempo durante o qual uma preparação multidoso (recipiente único contendo mais de uma dose), reconstituída, administrada adicionada à ração ou dissolvida em água (solvente) pode ser utilizada mantendo sua estabilidade.
Estudo de segurança;	Tem como finalidade comprovar a inocuidade de um produto para a espécie alvo, seguindo as condições de uso preconizadas na rotulagem.
Estudo de eficácia;	Tem como finalidade comprovar a eficácia do produto para a indicação pretendida.
Estudo de depleção de resíduos;	Realizado para definição do período de carência que é o tempo necessário à progressiva eliminação de resíduos de relevância toxicológica até os limites toleráveis. Aplicáveis aos produtos que serão indicados para animais de produção.
Validações de metodologia analítica;	Para avaliação do desempenho dos métodos analíticos desenvolvidos na condução dos estudos e testes apresentados na solicitação de registro.

Fonte: BRASIL, 2004; CORDEIRO, KINDLEIN, SCHAPER, 2022; MAPA, 1996; MAPA, 2005b; MAPA, 2005c.

FDA versus MAPA

No processo de submissão de solicitação de aprovação de um produto de uso veterinário no FDA nota-se um contato estreito entre profissionais da Agência e o interessado desde o período de investigação do produto.

No caso de novos produtos, é definido até mesmo um gerente de projeto dentro da Agência para atuar como interlocutor e coordenar trâmites administrativos. O interessado, por exemplo, é encorajado a sempre requisitar uma conferência pressubmissão para realização de discussões técnicas e acordos quanto ao número e tipos de estudos a serem conduzidos.

Embora não haja qualquer impedimento para um contato prévio à submissão da solicitação de registro entre o interessado e o corpo técnico do MAPA, não há menção da necessidade ou importância dessa interação na regulamentação ou outros documentos emitidos pelo Órgão.

O FDA, de acordo com o que consta em seus guias, aceita submissões de solicitações de aprovação de produtos de uso veterinário por via eletrônica e física. O MAPA só aceita submissões por via eletrônica.

No FDA, os documentos e dados encaminhados por meio da solicitação de aprovação do produto são divididos em sessões técnicas. Cada sessão técnica se refere a um determinado assunto e cada assunto é avaliado por uma determinada divisão dentro do CVM. O interessado pode encaminhar os dados de todas as sessões técnicas de uma só vez por meio de submissão completa ou encaminhar os dados de cada sessão ainda na fase de investigação, previamente a submissão propriamente dita. Este último procedimento é o mais recomendado pela Agência, pois permite maior interação entre o CVM e o interessado, o que é, particularmente, crítico para o desenvolvimento de um novo produto.

No MAPA, a solicitação de registro de produtos de uso veterinário deve ser encaminhada de uma só vez pelo interessado, contendo todos os estudos, documentos e dados requeridos pela legislação vigente. Não há previsão de encaminhamento parcial de dados. Também não há nenhuma menção a algo equivalente às sessões técnicas dos procedimentos do FDA, embora a análise da solicitação de registro seja dividida, extraoficialmente, de acordo com os

estudos e informações encaminhadas entre os profissionais farmacêuticos e médicos-veterinários.

4.6 PROCEDIMENTOS DE ANÁLISE DA SOLICITAÇÃO DE APROVAÇÃO OU REGISTRO DE PRODUTOS DE USO VETERINÁRIO

FDA

Trâmites de análise

As submissões relacionadas a cada uma das sessões técnicas devem ser avaliadas por uma unidade específica do CVM (FDA, 2018a), conforme informações contidas no Quadro 6.

Quadro 6 – Sessão Técnica e respectiva divisão de avaliação no Coordenação de Produtos Veterinários (CVM) do FDA.

Sessão Técnica	Divisão de avaliação
Eficiência, Segurança na espécie alvo e para o usuário, rotulagem e outras informações;	Baseado no uso pretendido do produto: Divisão de produtos de uso veterinários terapêuticos para animais que não são de produção (<i>Division of Therapeutic Drugs for Non-Food Animals</i>); Divisão de produtos de uso veterinários Terapêuticos para Animais de Produção (<i>Division of Therapeutic Drugs for Food Animals</i>).
Bioequivalência, Patente e Exclusividade de Venda e rotulagem;	Divisão de Produtos de Uso Veterinário Genéricos (<i>Division of Generic Animal Drugs</i>).
Química, manufatura e controles;	Divisão de Tecnologias de Manufatura (<i>Division of Manufacturing Technologies</i>);
Segurança para alimentação humana (toxicologia, química de resíduos e segurança alimentar microbiológica);	Divisão de Segurança alimentar para humanos (<i>Division of Human Food Safety</i>).

Impacto ambiental	Divisão de Suporte Científico (<i>Division of Scientific Support</i>).
-------------------	--

Fonte: (FDA, 2018a)

Após a avaliação dos documentos apresentados em cada sessão técnica, a divisão responsável pela avaliação irá notificar o interessado sobre sua conclusão a respeito da análise, que pode se dar pela aceitação ou não aceitação dos dados submetidos (FDA, 2018a).

Se os documentos apresentados preencherem os requisitos necessários, a divisão correspondente irá emitir uma carta completa da sessão técnica (FDA, 2018a). De posse das cartas completas de cada sessão, o interessado deve submeter o que é designado como (A) NADA ou (A) ANADA, ou seja, um NADA ou ANADA administrativo. O (A) NADA ou (A) ANADA é o resultado da conclusão do processo de revisão em fases (FDA, 2018a).

O (A) ANADA deve ser submetido em até 90 dias após a expedição da carta completa da sessão denominada Outras Informações, visto que este documento é válido somente por este período (FDA, 2018a).

A decisão final sobre um (A) NADA ocorre após o CVM avaliar se os dados de todas as sessões técnicas, avaliados como um todo, subsidiam a aprovação do produto (FDA, 2018a).

Após a aprovação de um produto de uso veterinário, o FDA torna público um documento denominado Resumo de Informações Públicas (*Freedom of Information Summary – FOI*). Este documento contém informações gerais sobre o produto, tais como indicação, forma farmacêutica, via de administração, regime de tratamento, assim como informações resumidas sobre os estudos de segurança e eficácia na espécie alvo e, em caso de produtos destinados a animais de produção, são incluídas informações sobre os estudos de depleção de resíduos. A conclusão da Agência sobre a aprovação do produto também está descrita no documento (FDA, 2023m).

Utilização de Referências

Conforme mencionado anteriormente, a legislação base para adoção de procedimentos e condução de análises de solicitações de aprovação de produtos

de uso veterinário é a Lei Federal de Alimentos, Medicamentos e Cosméticos (*Federal Food, Drug and Cosmetic Act – FD&C Act*) (FDA, 2018e). Mas o FDA elabora guias que traduzem sua interpretação sobre tópicos específicos, respeitando-se sempre o que está determinado na legislação em vigor (FDA, 2023o).

Os guias tratam de assuntos diversos tais como: propaganda e rotulagem, testes de eficácia em determinadas classes de produtos; resistência antimicrobiana, aquicultura, biotecnologia, processo produtivo, métodos analíticos e de controle, políticas de conformidade, submissões eletrônicas, segurança ambiental, medicamentos genéricos; segurança alimentar humana, processo de investigação de um novo produto de uso veterinário, rotulagem, usos menores e espécies menores, solicitações de aprovação de novos produtos de uso veterinário, relatórios de pós-aprovação, taxas, entre outros (FDA,2023af).

O FDA também utiliza guias da Cooperação Internacional de Harmonização de Requerimentos Técnicos para o Registro de Produtos Veterinários (*International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products – VICH*) como diretrizes técnicas para análise de solicitações de aprovação de produtos. O VICH é um programa trilateral entre EUA, Japão e União Europeia, cujo objetivo é harmonizar requerimentos técnicos para o registro de produtos veterinários (FDA, 2023ad, VICH, [s.d.]b).

Esses requerimentos devem atender a altos padrões de qualidade, segurança e eficácia e devem buscar minimizar o uso de animais teste e os custos de desenvolvimento de produtos (VICH, [s.d.]b). Um dos objetivos do programa também é prover a base para uma harmonização internacional mais ampla de requerimentos para registro (VICH, [s.d.]b).

Os guias do VICH tratam de assuntos como validação analítica, testes de estabilidade, análise de impacto ambiental, estudos de eficácia, boas práticas clínicas, segurança na espécie alvo, estudos de resíduos de produtos de uso veterinário, farmacovigilância, bioequivalência, entre outros (FDA, 2023ccc).

Como país membro, os EUA, por meio do FDA, têm obrigação de adotar os guias do VICH como requerimentos técnicos para aprovar produtos de uso veterinários (VICH, [s.d.]d).

MAPA

Trâmites de análise

O grupo de analistas de solicitações de registro do MAPA é composto de dois tipos de profissionais: farmacêuticos e médicos veterinários (MAPA, 2023a). Todos atuam na Divisão de Registro de Produtos Veterinários (DIRPV) (MAPA, 2023a).

A divisão da análise dos documentos ou estudos pelos profissionais MAPA, se dá, conforme apresentado no Quadro 7.

Quadro 7 - Divisão da análise de documentos/estudos entre os analistas na Divisão de Registro de Produtos Veterinários (DIRPV).

Documento/Estudo	Analista responsável
Requerimento;	Analista farmacêutico ou médico veterinário.
Relatório técnico;	Analista farmacêutico e médico veterinário: cada profissional analisa a parte técnica compatível com sua expertise profissional.
Modelo de rotulagem;	Analista farmacêutico e médico veterinário: cada profissional analisa a parte técnica compatível com sua expertise profissional.
Declaração do responsável técnico assumindo a responsabilidade pela fabricação do produto no Brasil;	Analista farmacêutico ou médico veterinário.
Declaração do importador assumindo a responsabilidade sobre o produto importado;	Analista farmacêutico ou médico veterinário.
Cópia da documentação original de registro, que comprove as informações do relatório técnico do produto importado;	Analista farmacêutico e médico veterinário: cada profissional analisa a parte técnica compatível com sua expertise profissional.
Documento legal emitido pelo proprietário no país de origem, redigido em língua portuguesa,	Analista farmacêutico ou médico veterinário.

que comprove a representação do produto e que responsabilize seu representante pelo cumprimento das exigências da legislação vigente;	
---	--

continua

Documento/Estudo	Analista responsável
Certificado de habilitação oficial do estabelecimento proprietário e fabricante, no país de origem;	Analista farmacêutico ou médico veterinário.
Certificado de registro, autorização de venda livre, no país de origem, ou certificado de fabricação exclusiva para exportação, especificada a fórmula completa ou a composição, as indicações e a validade;	Analista farmacêutico ou médico veterinário.
Ordens de produção de 3 partidas-piloto ou comerciais;	Analista farmacêutico.
Estudo de similaridade das partidas-piloto e comerciais;	Analista farmacêutico.
Relatório de elaboração da partida piloto;	Analista farmacêutico.
Estudo de estabilidade;	Analista farmacêutico.
Estudo de segurança;	Analista médico veterinário.
Estudo de eficácia;	Analista médico veterinário.
Estudo de depleção de resíduos;	Analista médico veterinário.
Validações de metodologia analítica.	Analista farmacêutico.

Fonte: (MAPA, 2023a)

Um analista farmacêutico e um analista médico-veterinário ficam responsáveis pela análise de uma solicitação. Após a conclusão, cada analista emite um Parecer Técnico sobre a parte que avaliou (MAPA, 2023a). Ambos os Pareceres serão analisados pelo Chefe da DIRPV e pelo Coordenador da CPV para emissão do despacho de conclusão pela Coordenação (MAPA, 2023a).

Estando o produto apto ao registro, ele recebe um certificado de registro com número específico. O MAPA publica em seu sítio eletrônico, após a aprovação do produto, informações sobre nome do produto, número e data de concessão do registro (MAPA, 2023a).

Utilização de Referências

Conforme mencionado anteriormente, a legislação base para definição de procedimentos e a elaboração de regulamentações complementares relacionadas aos produtos de uso veterinário é o Decreto-Lei nº 467, de 13 de fevereiro de 1969 (BRASIL, 1969). Como forma de regulamentar temas relacionados a legislação principal, atos normativos complementares são publicados para definir diretrizes pormenorizadas (BRASIL, 1969). Entretanto, visto que há assuntos mais específicos que não são tratados nas regulamentações, o MAPA adota conceitos e requerimentos de referências internacionalmente reconhecidas para que os produtos aprovados cumpram com as mais exigentes normas de qualidade (BRASIL, 2004; CORDEIRO; KINDLEIN; SCHAPER, 2022).

Isso pode ser notado ao se avaliar os roteiros de análise disponibilizados ao público pelo MAPA. Esses roteiros demonstram, de maneira objetiva, baseado em referências internacionalmente reconhecidas, os requisitos avaliados durante a análise da solicitação de registro (MAPA, 2019).

Os roteiros disponibilizados tratam dos seguintes assuntos: triagem de documentos, estudo de depleção de resíduos, eficácia – neste caso incluindo eficácia antimicrobiana e antiparasitária –, estabilidade, partida piloto e segurança na espécie alvo (MAPA, 2019).

Além de referenciar legislações específicas relacionadas a cada tema, quando estas existem, os roteiros referenciam guias do VICH (MAPA, 2020a1; MAPA 2020b; MAPA, 2020c) e da Agência de Medicamentos da União Europeia (EMA – *European Medicine Agency*) (MAPA, 2020a; MAPA 2020b).

Visto que a própria legislação do MAPA permite a utilização de referências internacionalmente reconhecidas, há outras entidades científicas, cujos guias também podem ser aceitos como referência (BRASIL, 2004).

Os guias da Associação para o Avanço da Parasitologia Veterinária (*World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology - WAAVP*), por exemplo, podem ser utilizados em tópicos relacionados a parasitologia. A WAAVP é organização sem fins lucrativos composta por cientistas que estudam helmintologia, protozoologia e entomologia que elaboram guias relacionados a prevenção, patologia, epidemiologia, tratamento e controle de parasitas (WAAVP, [s.d]).

Também podem ser citados como referências os guias do Comitê Americano para Produtos de Uso Veterinário (*The American Committee for Veterinary Medicines - CAMEVET*). O CAMEVET é um projeto regional americano que objetiva facilitar a harmonização de procedimentos, registro e controle de produtos de uso veterinário entre seus países membros. Os comitês técnicos do CAMEVET são formados por representantes de diferentes países da América, tanto do governo quanto do Setor privado. Estes comitês produzem guias técnicos (WHO, [s.d.]).

FDA versus MAPA

A divisão da solicitação de aprovação de um produto de uso veterinário em sessões técnicas no FDA permite que as unidades do ONADE sejam especializadas em analisar um tipo específico de assunto.

No MAPA, a existência de apenas uma divisão, a DIRPV, dedicada a análise de solicitações de registro de produtos de uso veterinário, não permite essa especialização, embora haja um procedimento interno de divisão da análise entre tópicos que serão avaliados pelos farmacêuticos e tópicos que serão avaliados pelos médicos-veterinários.

No geral, os assuntos das sessões técnicas do FDA também são tratados na análise realizada pelo MAPA nas solicitações de registro de produtos de uso veterinário. Entretanto, destaca-se que há uma sessão específica no CVM para o tópico “impacto ambiental”, cujas informações são analisadas pela Divisão de Suporte Científico. O MAPA não realiza análise de impacto ambiental nas solicitações de registro de produtos de uso veterinário.

Para realização das análises das solicitações de aprovação de produtos, o FDA utiliza as diretrizes contidas na legislação vigente, nos guias elaborados pela

própria agência e nos guias do VICH. Pela expressiva quantidade de guias e documentos oficiais é garantida uma amplitude de informações e orientações sobre os mais variados assuntos, tanto para os profissionais atuantes na Agência, quanto para os interessados e a população em geral.

O MAPA também utiliza as legislações vigentes do país e referências internacionais como base para realização das análises de solicitações de registro. No sítio eletrônico do MAPA há nove roteiros que descrevem os documentos, informações, estudos e dados requisitados e as referências que embasam tais requisições, sejam elas dispositivos legais ou diretrizes de guias internacionais. Nota-se que o MAPA utiliza referências internacionais elaboradas por diferentes entidades.

Visando garantir a previsibilidade de conclusão das análises de solicitações de aprovação de produtos de uso veterinário e acelerar a disponibilidade de novos produtos ou produtos genéricos seguros e eficazes, o FDA foi autorizado legalmente a recolher taxas dos interessados, a fim de complementar o financiamento fornecido pela autoridade orçamentária do Congresso.

O MAPA não cobra taxas para realização de análise de solicitações relacionadas aos produtos de uso veterinário, seja para solicitações de registro de produtos, alterações de registro, registro de estabelecimentos, etc.

4.7 PRAZO PARA ANÁLISE DE SOLICITAÇÕES

FDA

A ADUFA e a AGDFUFA foram projetadas para fornecer maior previsibilidade do período de análise das solicitações de aprovação de produtos de uso veterinário e para acelerar a disponibilidade de novos produtos ou produtos genéricos seguros e eficazes. Para tanto, fornece financiamento suplementar para condução de tais atividades pelo FDA (FDA, 2023c; FDA, 2022a).

Dentro deste contexto, para cada ADUFA e AGDUFA, que compreende cinco anos fiscais, são acordadas metas específicas sob as diretrizes da regulamentação vigente (FDA, 2018b; FDA, 2018f).

As metas acordadas podem ser compreendidas da seguinte forma (FDA,2018b): I) Referente as solicitações relacionadas aos novos produtos de uso veterinário; e II) Relacionado as solicitações de produtos genéricos.

I) Referente as solicitações relacionadas aos novos produtos de uso veterinário:

- a) solicitações de aprovação de novos produtos (NADA): Analisar 90% (noventa por cento) das solicitações submetidas no prazo de 180 (cento e oitenta) dias;
- b) solicitações NADA resubmetidas: As solicitações resubmetidas compreendem as solicitações que se apresentavam incompletas e que, para continuação de sua análise, a Agência requisitou dados ou informações adicionais para finalizar uma avaliação compreensível e emitir uma decisão a respeito do pleito. A Agência deve analisar 90% (noventa por cento) das solicitações resubmetidas:
 - dentro do prazo de 180 (cento e oitenta) dias se as deficiências detectadas inicialmente na solicitação são substanciais;
 - dentro do prazo de 135 (cento e trinta e cinco) dias depois da data de resubmissão se as deficiências detectadas não forem substanciais e a se a resubmissão ocorreu dentro de um prazo de 120 (cento e vinte dias) após a data de emissão do Parecer da Agência a respeito das deficiências;
 - dentro do prazo de 180 (cento e oitenta) dias da data de resubmissão se esta data ocorreu depois de 120 (cento e vinte) dias da data de emissão do Parecer da Agência a respeito das deficiências;
- c) solicitação (A) NADA proveniente de uma revisão em fases: analisar 90% (noventa por cento) das solicitações dentro do prazo de 60 dias da data de submissão, considerando que o (A) NADA foi submetido com todas as decisões científicas emitidas como parte do processo de investigação de um novo produto;
- d) solicitações de Investigação de um novo produto (INAD) com submissão de estudos: analisar 90% (noventa por cento) das solicitações submetidas no prazo de 180 (cento e oitenta) dias;
- e) solicitações INAD resubmetidas: As solicitações resubmetidas compreendem as solicitações que se apresentavam incompletas e que, para

continuação de sua análise, a Agência requisitou dados ou informações adicionais para finalizar uma avaliação compreensível e emitir uma decisão a respeito do pleito. A Agência deve analisar 90% (noventa por cento) das solicitações ressubmetidas:

- dentro do prazo de 180 (cento e oitenta) dias se as deficiências detectadas inicialmente na solicitação são substanciais;
 - dentro do prazo de 60 (sessenta) dias depois da data de ressubmissão se as deficiências detectadas não forem substanciais e a se a ressubmissão ocorreu dentro de um prazo de 120 (cento e vinte dias) após a data de emissão do Parecer da Agência a respeito das deficiências;
 - dentro do prazo de 180 (cento e oitenta) dias da data de ressubmissão se esta data ocorreu depois de 120 (cento e vinte) dias da data de emissão do Parecer da Agência a respeito das deficiências.
- f) solicitações relacionadas a caracterização do risco de segurança microbiológica alimentar: analisar 90% (noventa por cento) das dentro do prazo de 100 (cem) dias depois da data de submissão;
- g) solicitações de Investigação de um novo produto (INAD) para avaliação de protocolo: neste caso incluem-se as solicitações de avaliação apenas dos protocolos, sem outros dados. O protocolo é considerado uma parte essencial da solicitação que irá embasar a decisão de aprovar ou não uma solicitação de aprovação de produto. Neste caso a meta é avaliar 90% (noventa por cento) da INAD dentro de 50 (cinquenta) dias da data de submissão.
- h) solicitações INAD de protocolos ressubmetidas: As solicitações ressubmetidas compreendem as solicitações que se apresentavam incompletas e que, para continuação de sua análise, a Agência requisitou dados ou informações adicionais para finalizar uma avaliação do protocolo. A Agência deve analisar 90% (noventa por cento) das solicitações ressubmetidas:
- dentro do prazo de 50 (cinquenta) dias se as deficiências detectadas inicialmente na solicitação são substanciais;
 - dentro do prazo de 20 (vinte) dias depois da data de ressubmissão se as deficiências detectadas não forem substanciais e a se a

ressubmissão ocorreu dentro de um prazo de 120 (cento e vinte dias) após a data de emissão do Parecer da Agência a respeito das deficiências;

- dentro do prazo de 50 (cinquenta) dias da data de ressubmissão se esta data ocorreu depois de 120 (cento e vinte) dias da data de emissão do Parecer da Agência a respeito das deficiências.

II) Relacionado as solicitações de produtos genéricos (FDA, 2018f):

- a) solicitações ANADA: Analisar 90% (noventa por cento) das solicitações submetidas no prazo de 240 (duzentos e quarenta) dias;
- b) solicitações ANADA ressubmetidas: As solicitações ressubmetidas compreendem as solicitações que se apresentavam incompletas e que, para continuação de sua análise, a Agência requisitou dados ou informações adicionais para finalizar uma avaliação compreensível e emitir uma decisão a respeito do pleito. A Agência deve analisar 90% (noventa por cento) das solicitações ressubmetidas:
 - dentro do prazo de 240 (duzentos e quarenta) dias se as deficiências detectadas inicialmente na solicitação são substanciais;
 - dentro do prazo de 120 (cento e vinte) dias depois da data de ressubmissão se as deficiências detectadas não forem substanciais.
- c) Solicitação (A) ANADA proveniente de uma revisão em fases: analisar 90% (noventa por cento) das solicitações dentro do prazo de 60 dias da data de submissão, considerando que o (A) NADA foi submetido com todas as decisões científicas emitidas como parte do processo de investigação de um novo produto.
- d) Solicitações de Investigação de um produto genérico (JINAD) com submissão de estudos: Analisar 90% (noventa por cento) das solicitações submetidas no prazo de 180 (cento e oitenta) dias;
- e) Solicitações INAD ressubmetidas: As solicitações ressubmetidas compreendem as solicitações que se apresentavam incompletas e que, para continuação de sua análise, a Agência requisitou dados ou informações adicionais para finalizar uma avaliação compreensível e emitir uma decisão a respeito do pleito. A Agência deve analisar 90% (noventa por cento) das solicitações ressubmetidas:

- dentro do prazo de 180 (cento e oitenta) dias se as deficiências detectadas inicialmente na solicitação são substanciais;
 - dentro do prazo de 60 (sessenta) dias depois da data de ressubmissão se as deficiências detectadas não forem substanciais.
- f) solicitações de Investigação de um produto genérico (JINAD) para avaliação de protocolo: neste caso estão as solicitações de avaliação apenas dos protocolos sem outros dados. O do protocolo é considerado uma parte essencial da solicitação que irá embasar a decisão de aprovar ou não uma solicitação de aprovação de produto. A meta é avaliar 90% (noventa por cento) da INAD dentro de 75 (setenta e cinco) dias da data de submissão.

A Agência não requer que o interessado submeta protocolos para avaliação. Entretanto, caso o interessado queira fazer isso voluntariamente, o FDA irá emitir um Parecer sobre a análise do protocolo. Se a Agência determinar que o protocolo é aceitável, isto representará um acordo no qual o FDA se compromete a não alterar sua perspectiva das questões relativas ao delineamento, execução ou análise do documento, a menos que haja uma explicação oficial de que um aspecto científico essencial para a avaliação do estudo ou preocupações relacionadas a saúde pública ou animal, desconhecidas até então, surgiram após a avaliação do protocolo (FDA,2018b; FDA, 2018f).

Ainda relacionado a prazo, a legislação do FDA determina que dentro de 30 dias após a data da submissão de uma solicitação de aprovação de produto de uso veterinário, seja ele genérico ou não, o FDA pode recusar esse pleito caso detecte falhas ou erros que possam interferir na qualidade de todo o dossiê apresentado, não permitindo que a solicitação seja razoavelmente revisada (FDA,2018b; FDA, 2018f; FDA, 2023xy). Exemplos de tais casos são solicitações que apresentam: traduções incompletas e imprecisas das partes pertinentes; documentações desorganizadas; produto fabricado em estabelecimento não registrado; com relação a cada estudo laboratorial, ausência de declaração de que o estudo foi conduzido em conformidade com as Boas Práticas de Laboratório; ausência de avaliação ambiental ou avaliação ambiental incompleta (NATIONAL ARCHIVES, 2023b).

A Agência sempre ressalta que em casos de ressubmissões de solicitações sempre buscará atender o menor prazo de análise definido, se for possível (FDA,2018b; FDA, 2018f).

Pequenas informações podem ser solicitadas pelo FDA sem isso caracterizar uma ressubmissão. Neste caso, a Agência irá definir, a seu critério, um prazo para conclusão da análise (FDA,2018b; FDA, 2018f).

MAPA

De acordo Art. 3º, § 4º do Decreto-Lei nº 467/69, quando o MAPA não se manifesta em 45 (quarenta e cinco) dias quanto a análise de solicitações de registro, a licença provisória do produto será emitida, salvo em casos especiais (BRASIL, 1969). Dentre os casos especiais, estão inclusos a maior parte dos produtos submetidos ao registro, tais como produtos da classe dos antimicrobianos, da classe dos antiparasitários, os que possuem substâncias sujeitas a controle especial em sua fórmula, dentre outros produtos (BRASIL, 2004).

Para os produtos que não são passíveis de serem licenciados provisoriamente, a legislação estipula um prazo para análise por meio da Portaria nº 196, de 8 de janeiro de 2021. Segundo esta regulamentação, o MAPA dispõe de 720 (setecentos e vinte) dias para manifestação conclusiva a respeito de solicitações de registro de produtos de uso veterinário (MAPA, 2021). A contagem do prazo inicia-se na data da apresentação de todos os elementos necessários à instrução do processo e, caso o prazo estipulado na legislação tenha decorrido sem manifestação conclusiva do MAPA, o pleito será aprovado tacitamente (MAPA, 2021).

A liberação concedida por meio de aprovação tácita não exime o interessado de cumprir as legislações vigentes pertinentes, nem tampouco afasta a sujeição à exigência de adequações emanadas do MAPA (MAPA, 2021).

FDA versus MAPA

A existência de taxas cobradas pelo FDA, suscita a definição de metas para realização de análises de solicitação de aprovação de produtos, visto que um dos objetivos da cobrança é garantir previsibilidade.

Todas as metas estipuladas garantem um prazo específico para análise de 90% dos respectivos tipos de solicitações. O prazo para análise de solicitações de aprovação de novos produtos de uso veterinário é de 180 dias e o prazo para avaliação de solicitação de aprovação de produtos genéricos de uso veterinário é de 240 dias. O FDA detalha metas para os diferentes tipos de solicitações e etapas de análise em documentos oficiais. São estipulados prazos para solicitações ressubmetidas de acordo com o prazo praticado pelo interessado para ressubmissão, prazos para análise de protocolos, prazos para análise de documentos da fase de investigação.

Embora não pratique a cobrança de taxas de análise de solicitações de registro, a legislação vigente do MAPA estipula prazos para análise. Caso o Órgão não se manifeste em 45 (quarenta e cinco) dias após a submissão de solicitações de registro de produtos, o MAPA emitirá a licença provisória, salvo em casos especiais. Além disso, um prazo de 720 (setecentos e vinte) dias é determinado para manifestação conclusiva a respeito de solicitações de registro de produtos de uso veterinário que não se enquadrem em casos especiais.

As tabelas 1 e 2 apresentam dados de demanda do FDA e do MAPA, respectivamente, relativa a 2020 e 2021 de solicitações referentes a aprovação ou registro de produtos de uso veterinário (FDA, 2022a; FDA, 2022c; SIPEAGRO [s.d]).

Levando-se em consideração as solicitações de aprovação de registro de produtos propriamente ditas no FDA [NADAs, ANADAs, (A) NADAs e (A) ANADAs], os dados seriam muito pequenos em relação ao MAPA, sendo 50 e 40 solicitações no FDA contra 114 e 110 solicitações no MAPA, respectivamente, nos anos de 2020 e 2021.

Tabela 1: Solicitações relacionadas a aprovação de produtos de uso veterinário – FDA

Tipo de solicitação	Ano	
	2020	2021
NADAs (<i>New Animal Drug Application</i> - Solicitação de um novo produto de uso veterinário)	9	4

(A)NADAs (<i>Administrative New Animal Drug Application</i> – Solicitação de um novo produto de uso veterinário administrativa) *	11	7
INAD (<i>Investigational New Animal Drug</i> - Novo produto de uso veterinário em investigação) com estudos	160	170
INAD com protocolos	259	158
ANADA (<i>Abbreviated New Animal Drug Application</i> - Solicitação abreviada de um novo produto de uso veterinário)	20	10
(A)ANADA (<i>Administrative Abbreviated New Animal Drug Application</i> – Solicitação abreviada de um novo produto de uso veterinário administrativa)*	10	19
JINAD (<i>Generic investigational new animal drug</i> - Novo produto de uso veterinário genérico em investigação) com estudos	149	216
JINAD com protocolos	78	52

Fonte: FDA, 2022a; FDA, 2022c

Legenda: (*) solicitações resultantes de uma submissão em fases (*phased review*)

Tabela 2: Solicitações de registro de produtos de uso veterinário – MAPA

Tipo de solicitação	Ano	
	2020	2021
Registro Inicial de produto	114	110

Fonte: SIPEAGRO [s.d]

Entretanto, visto que no FDA há a análise de solicitações em fases, que prevê submissão de documentos previamente a submissão propriamente dita, também há de se considerar o que é realizado na fase de investigação, o que inclui a avaliação de estudos e protocolos (INAD com estudos, INAD com protocolos, JINAD com estudos e JINAD com protocolos).

4.8 PROPOSTA DE POSSÍVEIS ADAPTAÇÕES DOS TRÂMITES DE REGISTRO DE PRODUTOS DE USO VETERINÁRIO NO MAPA BASEADO NOS PROCEDIMENTOS DO FDA

Inicialmente, considerando uma avaliação adequada a respeito das diferenças entre os trâmites regulatórios adotados no Brasil e nos EUA, as quais possibilite sugerir adaptações do modelo brasileiro, cabe ressaltar que a instituição de um sistema de cobrança de taxas pelo FDA é apontada como o principal recurso para que a Agência pudesse alcançar melhor performance em relação a previsibilidade e agilidade das análises de solicitações de aprovação de produtos de uso veterinário.

A receita adquirida por meio da instituição da ADUFA e AGDUFA (FDA, 2021b; FDA, 2021c), impacta diretamente na disponibilização de uma adequada estrutura administrativa e de pessoal comprometido em cumprir prazos e metas acordadas anualmente.

A complexidade técnica envolvida na realização da análise de solicitações de aprovação de produtos de uso veterinário demanda uma organização de serviços e áreas que contemple a multidisciplinariedade, com profissionais que desenvolvam uma expertise em tópicos específicos dentro de tantas variáveis avaliadas no processo de registro de um produto.

Isso é observado na capilaridade das áreas do FDA destinadas a tratar de assuntos relacionados aos produtos de uso veterinário. Os profissionais são distribuídos dentro de unidades para trabalhar com tópicos específicos. Há profissionais envolvidos na análise da solicitação propriamente dita e outros atuantes em unidades de suporte para que as avaliações ocorram com a devida acurácia.

Para exemplificar, as informações dos relatórios estatísticos dos estudos clínicos e laboratoriais é de fundamental relevância para aceitação ou não das conclusões apresentadas pelo interessado. Por se tratar de um assunto de elevada especificidade, o ONADE possui uma Divisão que conta com profissionais que avaliam este tópico em específico.

Além disso, há outras Unidades cuja atividade de suporte são de elevada importância para realização de análises de solicitações de aprovação de produtos, tais como as divisões responsáveis pela condução ou coordenação de pesquisas.

Avanços científicos e tecnologias emergentes, desde a inteligência artificial até terapia com células-tronco, proporcionam maiores oportunidades para prever, prevenir, diagnosticar e tratar doenças animais com mais rapidez, precisão e

segurança, entretanto, a análise de solicitações relacionadas a produtos inovadores se torna mais desafiadora (HEALTH FOR ANIMALS, [s.d.]).

Embora o MAPA adote procedimentos internos para que a expertise de cada profissional seja aproveitada de maneira a otimizar a análise dos processos, é importante avaliar se a existência de mais unidades técnicas não seria apropriada. Pelo modelo hoje adotado no MAPA, um mesmo profissional realiza análises de estudos de segurança, eficácia, depleção de resíduos, incluindo toda as inferências estatísticas provenientes da realização desses estudos.

Relacionado ao apoio científico, considerando-se a disponibilização de recursos humanos que o MAPA possui atualmente, uma alternativa plausível seria a realização de parcerias sólidas e oficializadas com Instituições de Pesquisa reconhecidas ou até mesmo com grupos de *experts* qualificados que poderiam prestar apoio técnico-científico especializado aos profissionais analistas.

Há de se notar ainda que, no FDA, assuntos não relacionados as análises das solicitações, mas que são de grande relevância para manutenção da saúde animal e pública e que demandam considerável carga de trabalho são tratados em Unidades próprias. O Departamento de Vigilância e Conformidade, por exemplo, realiza atividades relacionadas a Farmacovigilância.

A farmacovigilância é o processo pelo qual determinadas informações são coletadas e analisadas para identificar e evitar efeitos adversos inesperados e indesejados após o uso de produtos de uso veterinário, a fim de garantir a segurança e eficácia de produtos que já estão disponíveis no mercado. Esses efeitos não se restringem somente aos animais, mas também aos seres humanos a depender do grau de exposição, natureza e propriedade farmacológica da substância (BRITO, D.M.; S. BRESLAU, 2022; WOA, 2019).

As principais Agências Regulatórias do mundo possuem um sistema de farmacovigilância instituído e, inclusive, compartilham dados reportados entre si. Há vários guias do VICH que tratam de farmacovigilância, desde a definição de conceitos relacionados ao tema até a estruturação de sistemas informatizados de compartilhamento de dados (VICH, [s.d]c).

Entretanto, no Brasil, o histórico da farmacovigilância ainda é recente e o ato normativo que estabelece os critérios e os procedimentos a respeito do tema encontra-se em fase final de elaboração pelo MAPA (Brasil, 2021; BRITO, D.M.; BRESLAU, S, 2022).

Desta forma, prevendo o amadurecimento do sistema de farmacovigilância a ser implementado no Brasil, cabe avaliar se não seria adequado a criação de uma Unidade específica no MAPA para tratar deste tópico e que não seja a Unidade, cujos recursos humanos já são utilizados para análise de solicitações de registro de produtos.

Uma estrutura organizacional mais robusta exige aporte de recursos humanos compatível. Dentre o grupo de profissionais atuantes no CVM, percebe-se que há um considerável número de pessoas e tipos de qualificação profissional, sendo esta composição subsidiada por suporte financeiro proveniente de taxas, o que impacta nos prazos de análise praticados pela Agência.

Entende-se que os recursos humanos disponíveis para as áreas dedicadas aos assuntos relacionados aos produtos de uso veterinário do MAPA são incomparáveis aos do FDA. Cabe a necessidade de avaliação se o número e a qualificação dos profissionais atuantes na área estão adequados para desenvolvimento das atividades de acordo com os prazos estipulados na legislação.

Para aumentar a disponibilidade de produtos, o FDA utiliza outros recursos, além da robusta estrutura organizacional que possui. Relacionado aos MUMS, o Congresso dos EUA reconheceu que os mercados para produtos destinados a esta indicação são tão pequenos que há pouco incentivo econômico para os patrocinadores buscarem a aprovação de novos produtos de uso veterinários desta categoria. Também reconheceu que, como algumas populações de espécies menores são muito pequenas e as condições de manejo animal podem variar amplamente, muitas vezes é difícil projetar e conduzir estudos para estabelecer a segurança e a eficácia de medicamentos que atendam aos requisitos do processo tradicional de aprovação de novos medicamentos para animais (FDA, 2020g).

Desta forma, incentivos ao desenvolvimento destes tipos de produtos foram criados, tais como aprovação condicional, a designação, a indexação, a isenção de taxas, a criação de guia para uso *off-label* de ração medicada em espécies menores e o incentivo a programas de pesquisa de produtos.

A realidade de escassez de produtos destinados ao MUMS no Brasil não é diferente (SINDAN, 2023). E a implementação de algumas medidas alternativas, como as adotadas pelo FDA, poderiam trazer bons resultados (FDA, 2022i).

O início das ações implementadas pelo FDA se deu com a elaboração de uma legislação específica, o que pode ser avaliado pelo MAPA como instrumento base para adoção de medidas complementares sobre o tema posteriormente.

Outra medida que poderia agilizar a análise de solicitações de registro e permitir maior disponibilidade de produtos de uso veterinário no mercado, seria um maior incentivo para que os interessados solicitassem o registro de produtos de uso veterinário genéricos. Entretanto, há que se considerar a necessidade de alteração da legislação brasileira que exige a realização de estudos para comprovar a equivalência terapêutica nas espécies animais a que se destina o produto de uso veterinário genérico, o que não é exigido pelo FDA.

Nota-se que o FDA, no ano de 2021, recebeu 501 solicitações referentes a produtos genéricos (FDA, 2021c). O Brasil ainda não tem produtos de uso veterinário genéricos registrados (MAPA, 2023a). Enquanto a primeira legislação do FDA referente ao tema data do ano de 1988, a do MAPA foi publicada em 2015 (BRASIL, 2015; FDA, 2023n).

Desta forma, entende-se que o processo de desenvolvimento e submissão de solicitações de produtos de uso veterinário genéricos no Brasil ainda é incipiente, mas pode ser amadurecido por meio da adoção de medidas iniciais do MAPA, tal como a definição dos denominados medicamentos de referência.

Relacionado às etapas de submissão e avaliação das solicitações de aprovação de produtos de uso veterinário, nota-se que há interação constante entre o FDA e o interessado, isso, inclusive, é estimulado pela própria Agência. Somente no ano de 2021 foram realizadas 80 conferências pressubmissão pelo CVM (FDA, 2021c). Ainda nesse contexto, o FDA atesta que análises mais eficientes são desenvolvidas quando o encaminhamento dos dados relacionados a cada sessão técnica é apresentado previamente a submissão da solicitação propriamente dita, pois permite uma maior interação entre a Agência e o interessado.

Levando-se em consideração a complexidade técnica e o recurso financeiro aportado para a condução de estudos clínicos e laboratoriais, principalmente aqueles relacionados aos produtos novos, a supervisão contínua do Órgão Regulador, desde a fase de investigação do produto, pode ser produtiva. A avaliação do protocolo, por exemplo, é uma etapa crítica que pode impedir a

condução de estudos inapropriados, evitando o uso indevido de animais, desperdício de tempo e recursos, tanto da Agência quanto do interessado.

Entretanto, destaca-se, novamente, a necessidade de avaliação se há um aporte adequado de recursos humanos no MAPA, para que a interlocução entre a Órgão e o interessado possa ser estimulada.

Em geral, as sessões técnicas avaliadas nas solicitações de aprovação de um produto de uso veterinário pelo FDA correspondem aos mesmos dados e informações requeridos e avaliados no processo de registro submetido no MAPA. Entretanto destaca-se que o MAPA não requer apresentação de uma avaliação ambiental.

O impacto do emprego de produtos de uso veterinário no meio ambiente é real e preocupante, principalmente no que diz respeito a poluição da água, do solo e também aos danos causados aos animais silvestres (SEBESTYÉN; MONOSTORY; HIRKA, 2018). E dentro do contexto de Saúde Única, é necessário preservar a saúde ambiental que está interligada a saúde animal e humana. Desta forma, seria prudente o MAPA contemplar, dentre os requerimentos para o registro do produto, dados e informações que possam atestar que a formulação possa ser utilizada de maneira sustentável ao meio ambiente.

Inúmeros guias são elaborados pelo FDA para delineamento dos mais diversos procedimentos a serem seguidos durante os trâmites de submissão, avaliação e aprovação de solicitações de produtos de uso veterinário. É notável a abordagem minuciosa dos tópicos envolvidos na atividade, sejam eles administrativos ou técnicos. Isto garante a disponibilização de orientações de maneira completa aos profissionais e a população em geral, além de promover a transparência de informações.

Visto que os guias não têm efeito de lei, não demandando, para sua implementação e publicação, o atendimento de todos os aspectos relacionados as boas práticas regulatórias, o MAPA poderia avaliar a possibilidade de utilização sistemática deste tipo de documento para traduzir sua interpretação sobre tópicos específicos, respeitando-se o que consta na legislação vigente.

Além disso, a internalização das diretrizes ou adoção oficial de guias elaborados por Agências ou Entidades internacionais reconhecidas, tal como o FDA adota os guias do VICH, poderia padronizar requisitos e recomendações,

norteando de maneira mais clara e objetiva os interessados e os próprios profissionais atuantes no Órgão Regulador.

Cabe ressaltar que as principais organizações internacionais ligadas a Saúde Animal tal como Organização Mundial para a Saúde Animal (OMSA – *World Organisation for Animal Health*) estimula e recomenda a harmonização de requerimentos internacionais para o registro de produtos de uso veterinário, visto que isto promove a simplificação do processo de aprovação entre os países, já que as decisões são baseadas em requisitos padronizados, evitando a realização de estudos desnecessários e disponibilizando maior número de produtos seguros e eficazes (VICH, [s.d]a).

Por fim, embora não se discuta que prazos de análise mais curtos são desejáveis, tanto para a Agência Regulatória quanto para o interessado, as metas estipuladas pelo FDA são baseadas em acordos firmados por conta da existência da ADUFA e AGDUFA. Uma demonstração do impacto da implementação das taxas nos prazos praticados pela Agência é a notável redução do tempo gasto atualmente para avaliação de solicitação de aprovação de produtos genéricos que passou de 700 (setecentos) dias para 240 (duzentos e quarenta) dias (FDA, 2021c). Ressalte-se que os acordos relacionados as metas não contemplam a possibilidade de aprovações tácitas ou emissão de licenciamentos provisórias caso a avaliação não ocorra dentro do período previsto.

Seria prudente que o MAPA reavaliasse os riscos envolvidos na possibilidade de aprovação tácita de produtos de uso veterinário, considerando-se a importância e o impacto deste tipo de produto na saúde animal, humana e ambiental. O acordo de uma meta factível, compatível com os recursos humanos e a estrutura do Órgão poderia ser implementado a exemplo do que ocorre no FDA. Inclusive, se em conjunto com a sociedade e setores interessados, o MAPA pudesse concluir que a relação custo benefício da implementação da cobrança de taxas fosse positiva, poderiam ser envidados esforços para a criação de um arcabouço legal nesse sentido.

5 CONCLUSÕES

Na comparação dos trâmites regulatórios para o registro de produtos de uso veterinário no MAPA e no FDA, conclui-se que há vários aspectos no modelo adotado por esta última Agência, os quais poderiam ser adaptados pelo MAPA, com possíveis resultados positivos para agilizar a análise de solicitações de registro de produtos de uso veterinário.

Entretanto, boa parte dessas adaptações envolve incremento na estrutura organizacional, o que inclui maior número de unidades técnicas e de recurso humanos; ressalte-se que no FDA, isto só foi alcançado pela instituição de um sistema de taxas.

Portanto, quando se pontua a necessidade de maior número de divisões técnicas especializadas; maior interação entre o Órgão regulador e o interessado – a existência de mais unidades técnicas de suporte que conduzam atividades administrativas, de farmacovigilância e de pesquisa –; a necessidade de atuação profissional multidisciplinar, entende-se que isto demandará maior aporte financeiro pela entidade orçamentária.

Entretanto há outras medidas que poderiam contribuir para agilizar a análise de solicitações de registro de produtos de uso veterinário e que, não necessariamente, demandam maiores recursos financeiros.

Dentre elas pode-se citar, a elaboração de legislações que permitam procedimentos de análise que incentive a oferta de produtos para espécies e uso menores ou para mercados pequenos; a alteração da legislação referente aos medicamentos genéricos, visando simplificar os tipos de estudos a serem apresentados, assim como a definição de medicamentos de referência pelo MAPA; a elaboração de guias técnicos para cobertura de assuntos que não são tratados ou não estão claros nas regulamentações, a adoção oficial de diretrizes de guias internacionais específicos e a consolidação de parcerias com Instituições de pesquisa para suporte científico.

Por fim, cabe ao MAPA avaliar se resultados mais expressivos poderiam ser alcançados caso se instituísse, a exemplo do FDA, um sistema de cobrança de

taxas acompanhada da definição de metas factíveis no sentido de garantir agilidade e previsibilidade.

REFERÊNCIAS

ABINPET. Associação Brasileira da Indústria de Produtos para Animais de Estimação. **Mercado PET BRASIL 2022**. Disponível em: https://abinpet.org.br/wp-content/uploads/2022/08/abinpet_folder_dados_mercado_2022_draft3_web.pdf. Acesso em: 28 ago 2022.

ABPA. Associação Brasileira de Proteína Animal. **Relatório anual**. 2022. Disponível em: <https://abpa-br.org/wp-content/uploads/2023/01/abpa-relatorio-anual-2022.pdf>. Acesso em: 20 ago. 2022.

ARAGÃO, Adalberto e CONTINI, Elisio. **O agro no Brasil e no mundo: uma síntese do período de 2000 a 2020**. Embrapa Sire. 2021. Disponível em: <https://www.embrapa.br/documents/10180/62618376/O+AGRO+NO+BRASIL+E+N+O+MUNDO.pdf>. Acesso em: 20 ago. 2022.

BRASIL. **Decreto-Lei nº 467, de 13 de fevereiro de 1969**. Dispõe sobre a fiscalização de produtos de uso veterinário, dos estabelecimentos que os fabriquem e dá outras providências. 1969. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto-lei/del0467.htm. Acesso em: 01 set. 2022.

BRASIL. **Decreto nº 10.411 de 30 de junho de 2020**. Regulamenta a análise de impacto regulatório, de que tratam o art. 5º da Lei nº 13.874, de 20 de setembro de 2019, e o art. 6º da Lei nº 13.848, de 25 de junho de 2019. 2020a. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/Decreto/D10411.htm. Acesso em: 17 mai. 2023.

BRASIL. **Decreto nº 11.243, de 21 de outubro de 2022**. Dispõe sobre as medidas a serem adotadas para a promoção de boas práticas regulatórias no âmbito do Poder Executivo federal para atender ao Anexo II ao Protocolo ao Acordo de Comércio e Cooperação Econômica entre o Governo da República Federativa do Brasil e o Governo dos Estados Unidos da América Relacionado a Regras Comerciais e de Transparência, promulgado pelo Decreto nº 11.092, de 8 de junho de 2022, e altera o Decreto nº 10.139, de 28 de novembro de 2019, e o Decreto nº 10.411, de 30 de junho de 2020. 2022a. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2022/Decreto/D11243.htm#art8. Acesso em: 17 maio 2023.

BRASIL. **Decreto Nº 11.332, de 1º de janeiro de 2023**. Aprova a Estrutura Regimental e o Quadro Demonstrativo dos Cargos em Comissão e das Funções de Confiança do Ministério da Agricultura e Pecuária e remaneja cargos em comissão e funções de confiança. 2023a. Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/acesso-a-informacao/institucional/documentos/D11332PDF.pdf> Acesso em: 28 abr. 2023.

BRASIL. **Decreto nº 5.053, de 22 de abril de 2004.** Aprova o Regulamento de Fiscalização de Produtos de Uso Veterinário e dos Estabelecimentos que os Fabriquem ou Comerciem, e dá outras Providências. 2004. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2004-2006/2004/Decreto/D5053.htm. Acesso em 23 out. 2022.

BRASIL. **Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999.** Texto compilado. Regulamento Conversão da Medida Provisória nº 1.791, de 1998 Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. 1999. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L9782.htm. Acesso em 20 jun. 2023.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA). **Missão e Visão.** 2022b. Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/lfda/quem-somos/missao-visao-e-valores>. Acesso em: 02 out. 2022.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA). **Portaria SDA nº 779, de 5 de abril de 2023.** Institui, no âmbito do Ministério da Agricultura e Pecuária - MAPA, o uso do Sistema Eletrônico de gerenciamento, avaliação e automação de processos relacionados a Insumos Pecuários - ATHENA. 2023b. Disponível em: <https://www.in.gov.br/web/dou/-/portaria-sda-n-779-de-5-de-abril-de-2023-475696206> Acesso em: 03 jun. 2023.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA). **Secretaria de Defesa Agropecuária (SDA).** 2023c. Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/acesso-a-informacao/institucional/quem-e-quem-novo/secretaria-de-defesa-agropecuaria>. Acesso em: 27 abr. 2023.

BRASIL. Portaria nº 43, de 21 de fevereiro de 2020. Estabelece os prazos para aprovação tácita para os atos públicos de liberação de responsabilidade da Secretaria de Defesa Agropecuária, do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, conforme caput do art. 10 do Decreto nº 10.178, de 18 de dezembro de 2019. **Diário Oficial da União:** seção 1, Brasília, DF, pág. 4, de 27 fev. 2020. 2020b. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-n-43-de-21-de-fevereiro-de-2020-244958254>. Acesso em: 17 jul. 2023.

BRASIL. Serviços Informações do Brasil. **Consulta pública sobre farmacovigilância veterinária vai até 30 de novembro.** 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/pt-br/noticias/agricultura-e-pecuaria/2021/11/consulta-publica-sobre-farmacovigilancia-veterinaria-vai-ate-30-de-novembro>. Acesso em: 29 jun. 2023.

BRASIL. Serviços e informação do Brasil. **Órgãos do governo.** 2019a. Disponível em: <https://www.gov.br/pt-br/orgaos-do-governo>. Acesso em: 02 out. 2022.

BRASIL. Constituição da República Federativa do Brasil de 1988. Presidência da República. 1988. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/constituicao/constituicao.htm Acesso em 16 mai. 2023.

BRAZILIAN BEEF; ABIEC; APEX BRASIL. Perfil da Pecuária no Brasil. **Beef Report**. 2022. Disponível em: http://www.abiec.com.br/wp-content/uploads/Beef-Report-2022_atualizado_jun2022.pdf. Acesso em: 20 ago. 2022.

BRITO, D.M. BRESLAU, S. Farmacovigilância Veterinária, Diego Menezes de Brito Suzana Breslau in SPINOSA, Helenice de Souza, GORNIK, Silvana Lima e BERNARDI, Maria Martha. **Farmacologia Aplicada à Medicina. Veterinária**. 7. ed. Rio de Janeiro. Editora: Guanabara. 2022.

BUNK, Amy. **Federal Register 101**. 2010. Disponível em: https://www.federalregister.gov/uploads/2011/01/fr_101.pdf. Acesso em: 27 abr. 2023.

CDC. Centers for Disease Control and Prevention. **One Health Basics**. 2022. Disponível em: <https://www.cdc.gov/onehealth/basics/history/index.html>. Acesso em: 31 ago. 2022.

CENTER FOR VETERINARY MEDICINE. Program Policy and Procedures Manual. Office of New Animal Drug Evaluation Reviewer's Chapter. **Determining Technical Section Requirements for New Animal Drug Product Approval**. 2021a. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/80673/download>. Acesso em: 11 abr. 2023.

CENTER FOR VETERINARY MEDICINE. Program Policy and Procedures Manual. Office of New Animal Drug Evaluation Reviewer's Chapter. **Submission and Review of Early Information (EI) to Presubmission Conferences and Protocol Review**. 2021b. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/92524/download>. Acesso em: 11 abr. 2023

CENTER FOR VETERINARY MEDICINE. Program Policy and Procedures Manual. **Processing a request to open an investigational (INAD) or generic investigational new animal drug (JINAD) file**. 2023. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/78318/download>. Acesso em 07 abr. 2023.

CORDEIRO, B.A.B.; KINDLEIN, G.; e SCHAPER, L.C. Registro de Produto de Uso Veterinário. In: SPINOSA, Helenice de Souza, GORNIK, Silvana Lima e BERNARDI, Maria Martha. **Farmacologia Aplicada à Medicina**. Veterinária. 7. ed. Rio de Janeiro. Editora: Guanabara. 2022. p.23-46.

DCGCA. Division of Therapeutic Drugs for Food Animals. FDA Staff Manual Guides, Volume 1 – Organization and Functions Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Veterinary Medicine. Office of New Animal Drug Evaluation. **Division of Therapeutic Drugs for Food Animals**. 2018. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/82409/download>. Acesso em: 31 dez. 2022.

DCGCC. Division of Therapeutic Drugs for Non-Food Animals. FDA Staff Manual Guides, Volume 1 – Organization and Functions Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Veterinary Medicine. Office of New Animal Drug Evaluation. **Division of Therapeutic Drugs for Non-Food**

Animals. 2018. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/82400/download>. Acesso em: 31 dez. 2022.

DCGCD. Division of Human Food Safety. FDA Staff Manual Guides, Volume 1 – Organization and Functions Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Veterinary Medicine. Office of New Animal Drug Evaluation. **Division of Human Food Safety.** 2018. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/82416/download>. Acesso em 06 jan. 2023.

DCGCE. Division of Manufacturing Technologies. FDA Staff Manual Guides, Volume 1 – Organization and Functions Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Veterinary Medicine. Office of New Animal Drug Evaluation. **Division of Manufacturing Technologies.** 2018. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/82419/download>. Acesso em: 01 out 2023.

DCGCF. Division of Scientific Support. FDA Staff Manual Guides, Volume 1 – Organization and Functions Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Veterinary Medicine. Office of New Animal Drug Evaluation. **Division of Scientific Support.** 2018. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/82439/download>. Acesso em: 06 jan. 2023.

DCGCG. Division of Generic Animal Drugs. FDA Staff Manual Guides, Volume 1 – Organization and Functions Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Veterinary Medicine. Office of New Animal Drug Evaluation. **Division of Generic Animal Drugs.** 2018. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/81858/download>. Acesso em: 05 jan. 2023.

DCGCH. Division of Business Information Science and Management. FDA Staff Manual Guides, Volume 1 – Organization and Functions Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Veterinary Medicine. Office of New Animal Drug Evaluation. **Division of Business Information Science and Management.** 2018. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/95212/download>. Acesso em: 06 jan. 2023.

DCGCI. Division of Animal Bioengineering and Cellular Therapies. FDA Staff Manual Guides, Volume 1 – Organization and Functions Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Veterinary Medicine. Office of New Animal Drug Evaluation. **Division of Animal Bioengineering and Cellular Therapies.** 2018. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/138317/download?attachment>. Acesso em: 05 jan. 2023.

DCGDC. Division of Drug Compliance. FDA Staff Manual Guides, Volume 1 – Organization and Functions. Food and Drug Administration. Center for Veterinary Medicine. Office of Surveillance and Compliance. **Division of Drug Compliance.** 2022. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/82444/download>. Acesso em: 05 dez. 2022.

EPA. U.S. ENVIRONMENT PROTECTION AGENCY. **Basic Information about Pesticide Ingredients.** 2023. Disponível em: <https://www.epa.gov/ingredients->

used-pesticide-products/basic-information-about-pesticide-ingredients. Acesso em: 04 mar. 2023.

EPA. U.S. ENVIRONMENT PROTECTION AGENCY. **National Environmental Policy Act Review Process**. 2022. Disponível em: <https://www.epa.gov/nepa/national-environmental-policy-act-review-process>. Acesso em: 09 abr. 2023.

FDA. Food and Drug Administration. **Abbreviated New Animal Drug Applications**. 2023a. Disponível em: <https://www.fda.gov/animal-veterinary/development-approval-process/abbreviated-new-animal-drug-applications> Acesso em: 10 ago. 2023.

FDA. Food and Drug Administration. **Animal Drug User Fee Act FY 2022. Performance Report to Congress**. 2022a. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/164703/download>. Acesso em: 18 jun. 2023.

FDA. Food and Drug Administration. **Administrative Applications and the Phased Review Process**. 2018a. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/70029/download>. Acesso em: 16 mar. 2023.

FDA. Food and Drug Administration. **Animal Drug Compounding**. 2022b. Disponível em: <https://www.fda.gov/animal-veterinary/unapproved-animal-drugs/animal-drug-compounding>. Acesso em: 14 mar. 2023.

FDA. Food and Drug Administration. **Animal Drug User Fee Act (ADUFA)**. 2023b. Disponível em: <https://www.fda.gov/industry/fda-user-fee-programs/animal-drug-user-fee-act-adufa>. Acesso em: 14 abr. 2023.

FDA. Food and Drug Administration. **Animal Drug User Fee Act Reauthorization Performance Goals and Procedures – Fiscal Years 2019 Through 2023**. 2018b. Disponível em: <https://www.fda.gov/files/about%20fda/published/ADUFA-Reauthorization-Performance-Goals-and-Procedures-%E2%80%93-FYs-2019-thru-2023.pdf>. Acesso em: 17 jun. 2023.

FDA. Food and Drug Administration. **Animal Generic Drug User Fee Act FY 2022. Performance Report to Congress**. 2022c. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/165242/download?attachment>. Acesso em: 14 ago. 2023.

FDA. Food and Drug Administration. **Animal Generic Drug User Fee Act (AGDUFA)**. 2023c. Disponível em: <https://www.fda.gov/industry/fda-user-fee-programs/animal-generic-drug-user-fee-act-agdufa>. Acesso em: 14 abr. 2023.

FDA. Food and Drug Administration. **Animal Generic Drug User Fee Act Reauthorization Performances Goals and Procedures – Fiscal Years 2019 Through 2023**. 2018c. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/116328/download>. Acesso em: 24 jun. 2023.

FDA. Food and Drug Administration. **Center for Veterinary Medicine**. 2023d. Disponível em: <https://www.fda.gov/about-fda/fda-organization/center-veterinary-medicine>. Acesso em: 09 mar. 2023.

FDA. Food and Drug Administration. **Center for Veterinary Medicine Organization Chart**. 2023e. Disponível em: <https://www.fda.gov/about-fda/fda-organization-charts/center-veterinary-medicine-organization-chart> Acesso em: 10 mar. 2023.

FDA. Food and Drug Administration. Center for Veterinary Medicine. Program Policy and Procedures Manual. Office of New Animal Drug Evaluation Reviewer's Chapter. **Processing Suitability Petitions**. 2022d. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/69895/download?attachment>. Acesso em: 01 out 2023.

FDA. Food and Drug Administration. Center for Veterinary Medicine. Program Policy and Procedures Manual. Office of New Animal Drug Evaluation Reviewer's Chapter. **Requirements for Investigational New Animal Drug Exemptions**. 2022e. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/75922/download>. Acesso:01 jun. 2023.

FDA. Food and Drug Administration. **CFR - Code of Federal Regulations Title 21**. 2023f. Disponível em:<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm?CFRPart=25&showFR=1&subpartNode=21:1.0.1.1.18.3>. Acesso em: 09 abr. 2023.

FDA. Food and Drug Administration. **Compounding Animal Drugs from Bulk Drug Substances. Guidance for Industry**. 2022f. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/132567/download>. Acesso em: 15 mar. 2023.

FDA. Food and Drug Administration. **Conditional Approval Explained: a Resource for Veterinarians**. 2020a. Disponível em: <https://www.fda.gov/animal-veterinary/resources-you/conditional-approval-explained-resource-veterinarians#drugs>. Acesso em: 07 mar. 2023.

FDA. Food and Drug Administration. **CVM eSubmitter Quick Guide**. [s.d.]. Disponível em: <https://www.fda.gov/files/for%20industry/published/CVM-eSubmitter-Quick-Guide.pdf>. Acesso em: 02 mar. 2023.

FDA. Food and Drug Administration. **CVM eSubmitter Programs**. 2023g. Disponível em: <https://www.fda.gov/industry/fda-esubmitter/cvm-esubmitter-programs>. Acesso em: 02 mar 2023.

FDA. Food and Drug Administration. **CVM GFI #261 - Eligibility Criteria for Expanded Conditional Approval of New Animal Drugs**. 2021a. Disponível em: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/cvm-gfi-261-eligibility-criteria-expanded-conditional-approval-new-animal-drugs>. Acesso em: 07 mar.2023.

FDA. Food and Drug Administration. **CVM Offices**. 2022g. Disponível em: <https://www.fda.gov/about-fda/center-veterinary-medicine/cvm-offices>. Acesso em: 09 out. 2022.

FDA. Food and Drug Administration. **Drug Indexing**. 2023h. Disponível em: <https://www.fda.gov/animal-veterinary/minor-use/minor-species/drug-indexing>
Acesso em: 10 mar. 2023.

FDA. Food and Drug Administration. **Eligibility Criteria for Expanded Conditional Approval of New Animal Drugs. Guidance for Industry. Draft Guidance**. 2019a. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/130706/download>. Acesso em: 07 mar. 2023.

FDA. Food and Drug Administration. **ESG Chapter 1 Introduction**. 2018d. Disponível em: <https://www.fda.gov/industry/about-esg/esg-chapter-1-introduction#toc>. Acesso em: 08 jan. 2023.

FDA. Food and Drug Administration. **Emergency Use Authorization** 2023i. Disponível em: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization>. Acesso em: 11 mar. 2023.

FDA. Food and Drug Administration. **Environmental Impact Evaluation Process**. 2023k. Disponível em: <https://www.fda.gov/animal-veterinary/development-approval-process/environmental-impact-evaluation-process> Acesso em: 09 abr. 2023.

FDA. Food and Drug Administration. **FDA 101: An Overview of FDA's Regulatory Review and Research Activities. Veterinary Products – Diane Heinz, DVM, MBA Recording: start-time: 4:17:54**. 2022h. Disponível em: <https://collaboration.fda.gov/p77go4xi5alh/>. Acesso em: 01 out. 2023.

FDA. Food and Drug Administration. **FDA Announces FY 2023 Animal Drug User Fee Rates for ADUFA and AGDUFA** 2023l. Disponível em: <https://www.fda.gov/animal-veterinary/cvm-updates/fda-announces-fy-2023-animal-drug-user-fee-rates-adufa-and-agdufa> Acesso em: 14 abr 2023.

FDA. Food and Drug Administration. **FDA Organization**. 2020b. Disponível em: <https://www.fda.gov/about-fda/fda-organization>. Acesso em: 02 out. 2022.

FDA. Food and Drug Administration. **Federal Food, Drug and Cosmetic Act**. 2018e. Disponível em: <https://www.fda.gov/regulatory-information/laws-enforced-fda/federal-food-drug-and-cosmetic-act-fdc-act>. Acesso em: 03 mar. 2023.

FDA. Food and Drug Administration. **Freedom of Information (FOI) Summaries for Approved Animal Drugs**. 2023m. Disponível em: <https://www.fda.gov/animal-veterinary/approved-animal-drug-products-green-book/freedom-information-foi-summaries-approved-animal-drugs> Acesso em: 20 jun. 2023.

FDA. Food and Drug Administration. **From an Idea to the Marketplace: The Journey of an Animal Drug through the Approval Process**. 2020c. Disponível em: <https://www.fda.gov/animal-veterinary/animal-health-literacy/idea-marketplace>

journey-animal-drug-through-approval-process#definitions. Acesso em: 06 mai. 2023.

FDA. Food and Drug Administration. **From an Idea to the Marketplace: The Journey of an Animal Drug through the Approval Process.** 2020d. Disponível em: <https://www.fda.gov/animal-veterinary/animal-health-literacy/idea-marketplace-journey-animal-drug-through-approval-process#puzzle>. Acesso em: 11 abr. 2023.

FDA. Food and Drug Administration. **From an Idea to the Marketplace: The Journey of an Animal Drug through the Approval Process.** 2020e. Disponível em: <https://www.fda.gov/animal-veterinary/animal-health-literacy/idea-marketplace-journey-animal-drug-through-approval-process#beginning>. Acesso: 11 abr. 2023.

FDA. Food and Drug Administration. **FY 2021. Performance Report to Congress for the Animal Drug User Fee Act.** 2021b. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/155796/download>. Acesso em: 29 jun. 2023.

FDA. Food and Drug Administration. **FY2021. Financial Report to Congress for the Animal Generic Drug User Fee Act.** 2021c. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/156587/download>. Acesso em: 29 jun. 2023.

FDA. Food and Drug Administration. **Generic Animal Drug and Patent Term Restoration Act (GADPTRA).** 2023n. Disponível em: <https://www.fda.gov/animal-veterinary/guidance-regulations/generic-animal-drug-and-patent-term-restoration-act-gadptra>. Acesso em: 06 mar. 2023.

FDA. Food and Drug Administration. **Generic Animal Drugs: Approved or Unapproved?.** 2018f. Disponível em: <https://www.fda.gov/animal-veterinary/unapproved-animal-drugs/generic-animal-drugs-approved-or-unapproved>. Acesso em: 06 mar. 2023.

FDA. Food and Drug Administration. **Guidances.** 2023o. Disponível em: <https://www.fda.gov/industry/fda-basics-industry/guidances>. Acesso em: 16 mar. 2023.

FDA. Food and Drug Administration. **How to Get a New Animal Drug Approved and First Steps to Get Started.** 2023p. Disponível em: <https://www.fda.gov/animal-veterinary/resources-you/how-get-new-animal-drug-approved-and-first-steps-get-started>. Acesso em: 13 abr 2023.

FDA. Food and Drug Administration. **Lions and Tigers and Bears! OMUMS!.** 2023q <https://www.fda.gov/animal-veterinary/animal-health-literacy/lions-and-tigers-and-bears-omums#purpose>. Acesso em: 14 mar. 2023.

FDA. Food and Drug Administration. **List of Bulk Drug Substances for Compounding Drugs for Use in Food-Producing Animals or Free-Ranging Wildlife Species.** 2023r. Disponível em: <https://www.fda.gov/animal-veterinary/animal-drug-compounding/list-bulk-drug-substances-compounding-drugs-use-food-producing-animals-or-free-ranging-wildlife> Acesso em: 14 abr. 2023.

FDA. Food and Drug Administration. **List of Bulk Drug Substances for Compounding Office Stock Drugs for Use in Nonfood-Producing Animals.** 2023s. Disponível em: <https://www.fda.gov/animal-veterinary/animal-drug-compounding/list-bulk-drug-substances-compounding-office-stock-drugs-use-nonfood-producing-animals> Acesso em: 14 abr. 2023.

FDA. Food and Drug Administration. **MCMi History.** 2023t. Disponível em: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/about-mcmi/mcmi-history>. Acesso em: 14 mar. 2023.

FDA. Food and Drug Administration. **Minor Use/Minor Species.** 2022i. Disponível em: <https://www.fda.gov/animal-veterinary/development-approval-process/minor-use-minor-species#MUMS>. Acesso em: 29 jun. 2023.

FDA. Food and Drug Administration. **Minor Use/Minor Species.** 2023u. Disponível em: <https://www.fda.gov/animal-veterinary/development-approval-process/minor-use-minor-species>. Acesso em: 10 mar. 2023.

FDA. Food and Drug Administration. **MOU 225-73-8010.** 2017. Disponível em: <https://www.fda.gov/about-fda/domestic-mous/mou-225-73-8010>. Acesso em: 04 mar. 2023.

FDA. Food and Drug Administration. **Office of Applied Science.** 2023v. Disponível em: <https://www.fda.gov/about-fda/cvm-offices/office-applied-science>. Acesso em: 01 out. 2023.

FDA. Food and Drug Administration. **Office of New Animal Drug Evaluation.** 2023x. Disponível em: <https://www.fda.gov/about-fda/cvm-offices/office-new-animal-drug-evaluation>. Acesso em: 14 mar. 2023.

FDA. Food and Drug Administration. **Office of New Animal Drug Evaluation Contact Information - January 2023.** 2023y. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/135338/download>. Acesso em 27 abr 2023.

FDA. Food and Drug Administration. **Office of Regulatory Affairs.** 2023w. Disponível em: <https://www.fda.gov/about-fda/fda-organization/office-regulatory-affairs>. Acesso em: 24 jun. 2023.

FDA. Food and Drug Administration. **Office of Surveillance and Compliance.** 2023z. Disponível em: <https://www.fda.gov/about-fda/cvm-offices/office-surveillance-and-compliance>. Acesso em: 14 mar. 2023.

FDA. Food and Drug Administration. **Organization Charts.** 2019b. Disponível em: <https://www.fda.gov/about-fda/fda-organization/fda-organization-charts>. Acesso em: 09 out. 2022.

FDA. Food and Drug Administration. **Principal Investigators.** 2023i. Disponível em: <https://www.fda.gov/animal-veterinary/science-research/principal-investigators>. Acesso em: 14 mar. 2023.

FDA. Food and Drug Administration. **Regulation of Animal Drugs**. 2023n. Disponível em: <https://www.fda.gov/animal-veterinary/resources-you/fda-regulation-animal-drugs> Acesso em: 03 mar. 2023.

FDA. Food and Drug Administration. **Rules and Regulations**. 2020f. Disponível em: <https://www.fda.gov/regulatory-information/fda-rules-and-regulations>. Acesso em: 03 mar. 2023.

FDA. Food and Drug Administration. **Suitability Petitions**. 2023ab. **Disponível em:** <https://www.fda.gov/animal-veterinary/abbreviated-new-animal-drug-applications/suitability-petitions>. Acesso em: 09 mar.2023.

FDA. Food and Drug Administration. **The History of Veterinary Product Regulation**. 2018g. Disponível em: <https://www.fda.gov/about-fda/histories-fda-regulated-products/history-veterinary-product-regulation>. Acesso em: 01 out. 2022.

FDA. Food and Drug Administration. Title 21. Food and Drugs. Chapter 1. Food and Drug Administration. Department of Health and Human Services. Subchapter A – General. Part 25 – **Environmental Impact Considerations**. 2023ac. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=25.42>. Acesso em: 09 abr. 2023.

FDA. Food and Drug Administration. **Veterinary International Conference on Harmonisation (VICH) Guidance Documents**. 2023ad. Disponível em: <https://www.fda.gov/animal-veterinary/guidance-industry/veterinary-international-conference-harmonization-vich-guidance-documents>. Acesso em: 16 jun. 2023.

FDA. Food and Drug Administration. **What are Medical Countermeasures?** 2023ae. Disponível em: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/about-mcmi/what-are-medical-countermeasures> Acesso em: 11 mar. 2023.

FDA. Food and Drug Administration. **What does FDA regulate?** 2022j. Disponível em: <https://www.fda.gov/about-fda/fda-basics/what-does-fda-regulate>. Acesso em: 04 mar. 2023.

FDA. Food and Drug Administration. **What We Do**. 2018h. Disponível em: <https://www.fda.gov/about-fda/what-we-do#approval>. Acesso em 01 out. 2022.

FDA. Food and Drug Administration. **Guidances/Drugs**. 2023af. Disponível em: <https://www.fda.gov/animal-veterinary/guidance-regulations/guidance-industry>. Acesso em: 26 mar. 2023.

FDA. Food and Drug Administration. **Special Considerations, Incentives, and Programs to Support the Approval of New Animal Drugs for Minor Uses and for Minor Specie. Guidance for Industry. Draft Guidance**. 2020g. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/70157/download>. Acesso em: 30 jun 2023.

GPO. Autenticated U.S. Government Information. **Federal Food, Drug, and Cosmetic Act [As Amended Through P.L. 117–328, Enacted December 29, 2022]**. 2023. Disponível em: <https://www.govinfo.gov/content/pkg/COMPS-973/pdf/COMPS-973.pdf>. Acesso em: 04 out. 2023.

HEALTH FOR ANIMALS. Global Animal Health Association. Reports. **New Frontiers in Animal Care**. [s.d.]. Disponível em: <https://www.healthforanimals.org/pages/innovation-report/>. Acesso em: 29 jun. 2023.

MAPA. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Roteiros de análise e referências técnicas**. 2019. Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-pecuarios/produtos-veterinarios/produtos/farmaceuticos/produtos-registrados/roteiros-de-analise-e-referencias-tecnicas>. Acesso em: 17 jun. 2023.

MAPA. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA). Secretaria Executiva. Biblioteca Nacional de Agricultura (BINAGRI). **Regimentos Internos do MAPA**. 2018. Disponível em: https://www.gov.br/agricultura/pt-br/aceso-a-informacao/institucional/documentos/RegimentosInternosMAPA_compilaoBinagri27042018.pdf. Acesso em: 03 maio 2023.

MAPA. Coordenação de Produtos Veterinários. **Informação nº 23/2023/CPV/CGIPE-DSA/DSA/SDA/MAPA**. 2023a. Disponível em: https://sei.agro.gov.br/sei/controlador.php?acao=procedimento_trabalhar&acao_origem=protocolo_pesquisa_rapida&id_protocolo=43722544&infra_sistema=100000100&infra_unidade_atual=110001292&infra_hash=e95ea886377866a011ca39b97c3287ef010cbbbad775a47a4751e9755fc17a50. Acesso em: 01 out 2023.

MAPA. Ministério da Agricultura e do Abastecimento. Secretaria de Defesa Agropecuária. **Portaria nº 74, de 11 de junho de 1996**. Aprova os roteiros para elaboração de relatórios técnicos visando o registro de produtos biológicos, farmacêuticos, farmoquímicos, e de higiene e/ou embelezamento de uso veterinário. 1996. Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-pecuarios/produtos-veterinarios/legislacao-1/portaria/portaria-sda-mapa-no-74-de-11-06-1996.pdf>. Acesso em: 04 de jun. 2023.

MAPA. Ministério da Agricultura, Pecuária e do Abastecimento. **Portaria SDA/MAPA nº 72, de 02 de junho de 2017**. Estabelece, no âmbito deste Ministério, os critérios para a priorização de análise de processos de registro e alteração de registro de produtos de uso veterinário. 2017. Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-pecuarios/produtos-veterinarios/legislacao-1/portaria/portaria-sda-mapa-no-72-de-2-06-2017.pdf/@@download/file>. Acesso em: 01 jun. 2023.

MAPA. Ministério da Agricultura e Pecuária. **Sistema eletrônico para gerenciamento e automação de processos relacionados a insumos pecuários é implementado no Mapa**. 2023b. Disponível em:

<https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/noticias/sistema-eletronico-para-gerenciamiento-e-automacao-de-processos-relacionados-a-insumos-pecuarios-e-implementado-no-mapa>. Acesso em: 03 jun. 2023.

MAPA. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA). **Instrução normativa nº 11, de 08 de junho de 2005**. Estabelece os regulamentos, roteiro e tabela na forma dos seguintes anexos: (Redação dada pela Instrução Normativa 41/2014/MAPA). 2005a. Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-pecuarios/produtos-veterinarios/legislacao-1/instrucoes-normativas/instrucao-normativa-mapa-no-11-de-08-06-2005.pdf>. Acesso em: 17 maio 2023.

MAPA. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Gabinete da Ministra. **Instrução Normativa nº 34, de 21 de outubro de 2015**. Institui no âmbito do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento - MAPA o Sistema Eletrônico Integrado de Produtos e Estabelecimentos Agropecuários - SIPEAGRO. 2015. Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-pecuarios/produtos-veterinarios/legislacao-1/instrucoes-normativas/instrucao-normativa-mapa-no-34-de-21-10-2015.pdf/@download/file>. Acesso: 10 ago. 2023.

MAPA. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Portaria nº 196, de 08 de janeiro de 2021**. Estabelece os níveis de classificação de risco de atividades econômicas dependentes de atos públicos de liberação sob a responsabilidade da Secretaria de Defesa Agropecuária, do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, assim como os prazos para sua aprovação tácita. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, pág. 5, 11 jan. 2021. 2021. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-n-196-de-8-de-janeiro-de-2021-298352982>. Acesso em: 19 de jun. 2023.

MAPA. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Secretaria de Defesa Agropecuária. **Instrução Normativa nº 15, de 09 de maio de 2005**. Aprova o Regulamento Técnico para testes de estabilidade de produto farmacêutico de uso veterinário, constante do Anexo, que poderá ser utilizado como referência pelas empresas, para fins de registro desses produtos no Departamento de Fiscalização de Insumos Pecuários. 2005b. Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-pecuarios/produtos-veterinarios/legislacao-1/instrucoes-normativas/instrucao-normativa-sda-mapa-ndeg-15-de-9-05-2005.pdf>. Acesso em: 04 jun. 2023.

MAPA. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Secretaria de Defesa Agropecuária. **Instrução Normativa nº 26, de 16 de setembro de 2005**. Aprova o Regulamento Técnico para elaboração de partida-piloto de produto de uso veterinário de natureza farmacêutica. 2005c. Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-pecuarios/produtos-veterinarios/legislacao-1/instrucoes-normativas/instrucao-normativa-sda-mapa-no-26-de-16-09-2005.pdf/@download/file>. Acesso em: 10 ago. 2023.

MAPA. Ministério da agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Instrução Normativa nº 37, de 8 de julho de 1999.** 1999. Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-pecuarios/produtos-veterinarios/legislacao-1/instrucoes-normativas/instrucao-normativa-sda-mapa-no-37-de-08-07-1999.pdf> Acesso em: 01 jun 2023.

MAPA. Ministério da agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Roteiro para análise de estudos de depleção de resíduos –etapa clínica e conclusão – matriz tecidos. versão 01 – 31/01/2020.** 2020a Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-pecuarios/produtos-veterinarios/produtos/farmaceuticos/produtos-registrados/arquivos/roteiro-de-deplecao-de-residuo-matriz-tecidos-etapa-clinica-e-conclusao.doc>. Acesso em 17 jun. 2023.

MAPA. Ministério da agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Roteiro para análise de estudos de eficácia antimicrobiana - determinação da concentração inibitória mínima das bactérias. Versão 2 – 17/01/2020. 2020b.** Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-pecuarios/produtos-veterinarios/produtos/farmaceuticos/produtos-registrados/arquivos/roteiro-de-eficcia-antimicrobiana-determinao-cim.doc>. Acesso em: 26 jun. 2023.

MAPA. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Roteiro para análise de estudos de segurança na espécie-alvo versão 2 – 31/01/2020.** 2020c. Disponível: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-pecuarios/produtos-veterinarios/produtos/farmaceuticos/produtos-registrados/arquivos/roteiroestudodesegurana.doc>. Acesso em: 26 jun. 2023.

MARRANA, Mariana. Epidemiology of disease through the interactions between humans, domestic animals, and wildlife. **One Health**, chapter 3, pp. 73-111.2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-822794-7.00001-0>. Acesso em: 31 ago. 2022.

MIRANDA, Luciene. Brasil torna-se o segundo maior mercado de produtos pet. **Forbes**. 2020. Disponível em: <https://forbes.com.br/principal/2020/08/brasil-torna-se-o-segundo-maior-mercado-de-produtos-pet/>. Acesso em: 28 ago. 2022.

NATIONAL ARCHIVES. **Code of Federal Regulations. A point in time eCFR system.** Title 21, Chapter 1, Subchapter E. 2023a. Disponível em: <https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-1/subchapter-E>. Acesso em: 03 mar. 2023.

NATIONAL ARCHIVES. Federal Register. Animal Drug User Fee Rates and Payment Procedures for Fiscal Year 2023. **The Daily Journal of the United States Government.** 2022a. Disponível em: <https://www.federalregister.gov/documents/2022/07/28/2022-16176/animal-drug-user-fee-rates-and-payment-procedures-for-fiscal-year-2023>. Acesso em: 14 abr. 2023.

NATIONAL ARCHIVES. Federal Register. Animal Generic Drug User Fee Rates and Payment Procedures for Fiscal Year 2023. **The Daily Journal of the United States Government**. 2022b. Disponível em: <https://www.federalregister.gov/documents/2022/07/28/2022-16174/animal-generic-drug-user-fee-rates-and-payment-procedures-for-fiscal-year-2023>. Acesso em: 14 abr. 2023.

NATIONAL ARCHIVES. Title 21. Chapter 1. Subchapter E. Part 514 – **New Animal Drug Applications**. 2023b. Disponível em: <https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-E/part-514>. Acesso em: 17 jun. 2023.

OECD/FAO. **OECD-FAO Agricultural Outlook 2022-2031**. 2022. OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/f1b0b29c-en> Acesso em: 16 mai. 2022.

OVERGAAUW, Paul A. M.; WINKE, Claudia M.; HAGEN, Marjan A. E. van; LIPMAN, Len J. A. One Health Perspective on the Human-Companion Animal Relationship with Emphasis on Zoonotic Aspects. **Int. J. Environ. Res. Public Health** 2020, 17, 3789. <https://doi.org/10.3390/ijerph17113789>. Acesso em: 16 mai. 2022.

QUEIROZ, A. A. O que é e para que serve a Constituição de um país. **Revista Consultor Jurídico**. 2018. Disponível em: <https://www.conjur.com.br/2018-out-03/antonio-queiroz-serve-constituicao>. Acesso em: 16 mai 2022.

SEBESTYÉN I.; MONOSTORY, K.; HIRKA, G. Environmental risk assessment of human and veterinary medicinal products - Challenges and ways of improvement. **Microchemical Journal**. Volume 136, January 2018, Pages 67-70. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0026265X17307889#preview-section-introduction>. Acesso em: 30 jun. 2023.

SENADO FEDERAL. **Manual de Padronização de Atos Administrativos Normativos**. Ed. Preliminar Brasília. 2012. Disponível em: <https://www2.senado.leg.br/bdsf/bitstream/handle/id/496338/000960587.pdf?sequence=1>. Acesso em: 16 mai. 2023.

SINDAN. Anuário 2023. **Editora Gazeta**. 2023. Disponível em: https://www.editoragazeta.com.br/sitewp/wp-content/uploads/2023/02/ANUARIO-SINDAN_NEW.pdf. Acesso em: 29 jun. 2023.

SIPEAGRO. Sistema Integrado de Produtos e Estabelecimentos Agropecuários. **Sipeagro-produtos_veterinarios**. [s.d]. Disponível em: <https://sistemasweb.agricultura.gov.br/pages/SIPEAGRO.html>. Acesso em: 01 out. 2023.

TRINDADE, J. **O que é a Constituição?**. Senado Federal. Jovem Senador. Brasília, DF. [s.d.]. Disponível em: <https://www12.senado.leg.br/jovensenador/home/arquivos/textos-consultoria/o-que-e-a-constituicao>. Acesso em: 15 maio 2023.

U.S.A. GOV. **Branches of the U. S. Government.** 2023. Disponível em: <https://www.usa.gov/branches-of-government#item-214495>. Acesso em: 04 out. 2023.

USC. United State Code. **Federal Food, Drug, and Cosmetic Act from Title 21.** Food and Drugs. Chapter 9. [s.d.]. Disponível em: <https://uscode.house.gov/view.xhtml?path=/prelim@title21/chapter9&edition=prelim>. Acesso em: 03 mar. 2023.

USDA. Animal and Plant Health Inspection Service. **Veterinary Biologics.** 2022a. Disponível em: <https://www.aphis.usda.gov/aphis/ourfocus/animalhealth/veterinary-biologics> Acesso em: 04 mar. 2023.

USDA. United States Department of Agriculture. **Agricultural Projections to 2031.** Office of the Chief Economist. World Agricultural Outlook Board. U. S. Department of Agriculture. Prepared by Interagency Agricultural Projections Committee. Long Term Projections Report OCE-2022-1, 106 p. 2022b. Disponível em: <https://www.usda.gov/sites/default/files/documents/USDA-Agricultural-Projections-to-2031.pdf>. Acesso em: 20 ago. 2022.

VICH. VETERINARY INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION. **Harmonising the Global Processes for Authorising Veterinary Medicines.** [s.d]a. Disponível em: <https://www.vichsec.org/component/attachments/attachments/351.html?task=download>. Acesso em: 30 jun. 2023

VICH. VETERINARY INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION. **International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products.** [s.d.]b. Disponível em: <https://www.vichsec.org/en/>. Acesso em: 16 jun. 2023.

VICH. VETERINARY INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION. **Guidelines. Pharmacovigilance.** [s.d.]c. Disponível em: <https://www.vichsec.org/en/guidelines/pharmacovigilance/vich-gl30.html>. Acesso em: 16 jun. 2023.

VICH. VETERINARY INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION. **How to Implement VICH Guidelines?.** [s.d.]d. Disponível em: <https://vichsec.org/en/about/vich-outreach-forum/how-to-implement.html>. Acesso em: 16 jun. 2023.

WAAVP. **World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology.** [s.d.]. Disponível em: <https://www.waavp.org/>. Acesso em: 17 jun. 2023.

WHO. World Health Organization. **One health.** [s.d.] Disponível em: https://www.who.int/health-topics/one-health#tab=tab_1 Acesso em: 01 set. 2022.

WHO. World Health Organization. **Zoonoses.** 2020. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/zoonoses>. Acesso em: 21 ago. 2022.

WHO; FAO; WOAAH; UNEP. **One health joint plan of action (2022–2026): working together for the health of humans, animals, plants and the environment.** 2022. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/363518>. Licença: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Acesso em: 01 out. 2022.

WOAH. Regional Representation for the Americas. **How to set up a Pharmacovigilance system for Veterinary medicinal products.** Version 1, June 2019. Disponível em: <https://rr-americas.woah.org/wp-content/uploads/2021/06/how-to-set-up-pharmacovigilance-final-v1-27-06-2019-online.pdf>. Acesso em: 29 Jun. 23.

WOAH. World Organization for Animal Health. **CAMEVET (American Committee for Veterinary Medicines.** [s.d.] Disponível em: <https://rr-americas.woah.org/en/projects/comevet/>. Acesso em: 17 de junho de 2023.