

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM VIGILÂNCIA SANITÁRIA
INSTITUTO NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE EM SAÚDE
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ

Octavio Augusto França Presgrave

**PROPOSTA DE CRIAÇÃO DO CENTRO BRASILEIRO PARA VALIDAÇÃO DE
MÉTODOS ALTERNATIVOS: FORMAÇÃO, ESTRUTURA E FUNCIONAMENTO**

Rio de Janeiro

2012

Octavio Augusto França Presgrave

PROPOSTA DE CRIAÇÃO DO CENTRO BRASILEIRO PARA VALIDAÇÃO DE
MÉTODOS ALTERNATIVOS: FORMAÇÃO, ESTRUTURA E FUNCIONAMENTO

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz como requisito parcial para obtenção do Título de Doutor em Vigilância Sanitária.

Orientadoras: Maria Helena Simões Villas Bôas
Elisabete Pereira dos Santos

Rio de Janeiro
2012

Catálogo na fonte
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde
Biblioteca

Presgrave, Octavio Augusto França

Proposta de criação do Centro Brasileiro para Validação de Métodos Alternativos: formação, estrutura e funcionamento / Octavio Augusto França Presgrave - Rio de Janeiro: INCQS/FIOCRUZ, 2012.

136 f.: il., tab.

Tese (Doutorado em Vigilância Sanitária) – Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária; Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, 2012.

Orientadoras: Maria Helena Simões Villas Bôas; Elisabete Pereira dos Santos

1. Alternativas ao Uso de Animais. 2. Experimentação Animal. 3. Bem-Estar do Animal. Estudos de Validação. I. Título.

Proposal of creation of the Brazilian Center for Validation of Alternative Methods: outline, structure and operation.

Octavio Augusto França Presgrave

**PROPOSTA DE CRIAÇÃO DO CENTRO BRASILEIRO DE VALIDAÇÃO DE
MÉTODOS ALTERNATIVOS: FORMAÇÃO, ESTRUTURA E FUNCIONAMENTO**

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz como requisito parcial para obtenção do Título de Doutor em Vigilância Sanitária

Aprovado em 07 / 05 / 2012

Fábio Coelho Amendoeira (Doutor)
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde

Martha de Luca (Doutor)
Universidade Federal Fluminense

Rita Leal Paixão (Doutor)
Universidade Federal Fluminense

Maria Helena Simões Villas Bôas (Doutora) - Orientadora
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde

Elisabete Pereira dos Santos (Doutora) - Orientadora
Universidade Federal do Rio de Janeiro

À Gabriela e Yasmim

Homenagem especial
À Profa. Dra. Neide Hiromi
in memoriam

“Comece fazendo o necessário, depois o possível e,
de repente, você estará fazendo o impossível.”

São Francisco de Assis

Eis um teste para saber se terminaste a tua missão na Terra:
se estás vivo, não a terminaste.

Richard Bach

TENTE OUTRA VEZ

(Raul Seixas)

Veja!

Não diga que a canção

Está perdida

Tenha fé em Deus

Tenha fé na vida

Tente outra vez!...

Beba! (Beba!)

Pois a água viva

Ainda tá na fonte

Você tem dois pés

Para cruzar a ponte

Nada acabou!

Não! Não! Não!...

Oh! Oh! Oh! Oh!

Tente!

Levante sua mão sedenta

E recomece a andar

Não pense

Que a cabeça aguenta

Se você parar

Não! Não! Não!

Não! Não! Não!...

Há uma voz que canta

Uma voz que dança

Uma voz que gira (Gira!)

Bailando no ar

Uh! Uh! Uh!...

Queira! (Queira!)

Basta ser sincero

E desejar profundo

Você será capaz

De sacudir o mundo

Vai!

Tente outra vez!

Tente! (Tente!)

E não diga

Que a vitória está perdida

Se é de batalhas

Que se vive a vida

Han!

Tente outra vez!...

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter sempre me mostrado os caminhos certos e feito com que eu os seguisse me dando oportunidades que, muitas vezes, eu nem sei se as merecia.

Aos meus pais e avós, pela educação e conselhos que me deram, sabedor que sou que, mesmo quando erraram, estavam tentando acertar.

A minha família, em geral, pelo incentivo e confiança em mim depositados desde criança.

À Rosaura Presgrave, pelo companheirismo de vida e de trabalho, pela força para que eu mudasse o tema da tese e revisão da mesma, além de ser a responsável, não só por tudo que tenho, mas, também, por parte do que sou.

À Gabriela e Yasmim, pelos momentos de alegria e pela oportunidade de ser pai, além da compreensão dos meus momentos de irritação e impaciência. E que me perdoem pelos momentos de completa ausência.

A Cristiane Caldeira, pelo apoio nas atividades, pela compreensão nos meus momentos de fraqueza e pela força para eu seguir em frente.

A João Carlos Borges Rolim de Freitas (Profeta) e Antônio Luis Rocha Cavalcanti (Toninho), que me ensinaram os primeiros passos em Farmacologia e Toxicologia. Em especial ao Profeta pela possibilidade de trocarmos conhecimentos e valores ao longo de todos esses anos de trabalho.

A Eloisa Nunes Alves por todos esses anos de companheirismo e trabalho conjunto, especialmente durante o tempo do Doutorado, em que assumiu o Grupo Técnico de Cosméticos (GT-COS) cobrindo minhas ausências nas atividades de rotina durante as disciplinas, estudos, digitação, etc.

Às Dras. Elisabete Pereira dos Santos e Maria Helena Simões Villas Bôas, por terem acreditado no potencial da proposta da tese e terem aceitado me orientar.

Ao Ronald Santos Silva, por ter ajudado a Eloisa no GT-COS e por toda colaboração nos trabalhos de rotina e desenvolvimento e, também, por ter capitaneado o GT-COS durante a fase final da minha tese.

À Izabela Gimenes e Saulo de Tasso pelo apoio nas minhas atividades e discussões dos diversos trabalhos em conjunto.

Ao Humberto, Ivano, Júnior e Wlamir, companheiros de banda, pelos momentos de relaxamento nos estúdios, que me ajudaram a sublimar as preocupações através da música e dos instrumentos.

À Rosenilda Moura da Silva, amiga dos tempos de escola, que mesmo longe, sempre me apoiou e ajudou.

Aos amigos Jonas Roza e Charles Bezerra, pela ajuda inestimável nas discussões administrativas.

À Giselaïne La Rosa, por ter cuidado da minha saúde mental.

À Ceci Akamatsu, por manter o meu equilíbrio energético.

A Josete Esteves da Costa, que acreditou no meu trabalho e me convidou para trabalhar no Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS).

Ao Dr. Henry Perci Willcox e Sra. Marly de C. Willcox, coordenadores do Curso de Auxiliar Técnico de Pesquisa em Biologia Parasitária, turma de 1981, onde realmente comecei minha vida de laboratório.

Ao Dr. Thomas Hartung, Dra. Chantra Eskes, Dra. Sandra Coecke, Dr. Dermeval de Carvalho, Dra. Ekaterina Rivera, Dr. Jadir Nunes e Dra. Vanessa Sá-Rocha que entenderam e abraçaram a ideia de criação do Centro, contribuindo com propostas e participação direta nos artigos.

À Dra. Neide Hiromi, hoje energia, pelo apoio e pela participação nas bancas de avaliação e apresentação do projeto.

À Prof. Dra. Martha de Luca, que já me conhecia mesmo antes de nos encontrarmos pessoalmente, e que sempre me ajudou nos trabalhos na ANVISA.

Ao Dr. Renato Cordeiro, por ter me convidado para integrar a primeira formação da Comissão de Ética no Uso de Animais, da FIOCRUZ, em 1999, o que me proporcionou maior aproximação com o tema bioética e ideias afins.

Ao Alexandre Medeiros Correia de Sousa, pela verificação e correção da formatação, referências, ficha catalográfica etc.

A todos os Amigos, por tudo que fizeram e por serem parte da minha história de vida.

A todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram para a execução deste trabalho.

RESUMO

A experimentação animal é utilizada desde tempos remotos e tem ajudado no desenvolvimento da ciência ao longo de muitos anos. Através do uso de animais na pesquisa, não só o Homem tem se beneficiado, mas, também a Medicina Veterinária tem obtido grandes êxitos. Entretanto, a consciência ética tem obrigado pesquisadores de diversas áreas a buscarem alternativas à utilização de animais tanto na pesquisa, quanto no ensino. Apesar de filósofos demonstrarem sua preocupação com os experimentos em animais desde os anos 1700, foi somente no século XIX que novas teorias foram implementadas. A partir da introdução do princípio dos 3Rs (Replacement, Reduction and Refinement – Substituição, Redução e Refinamento), em 1959, por Russel e Burch, é que as pesquisas se intensificaram, ganhando força a partir dos anos 1980. Hoje em dia, é muito grande a pressão de grupos protecionistas contrários ao uso de animais não humanos na experimentação e na educação. Apesar de vários estudos estarem em andamento, buscando uma alternativa aos métodos clássicos que utilizam animais, o número de métodos validados ainda é bem pequeno em relação aos estudados. Para que um método possa substituir outro é necessário passar por um processo bem determinado de validação. Entretanto, no Brasil, ainda não existe uma organização no que tange o desenvolvimento e validação de testes. Tomando por base a criação e as atividades de centros internacionais já estabelecidos e a crescente consciência ética sobre o uso de animais, surge, então, a necessidade de se criar um Centro Brasileiro para Validação de Métodos Alternativos, com o objetivo principal de promover pesquisas no nível nacional, bem como com a participação de laboratórios internacionais visando o aprimoramento, desenvolvimento e a validação de métodos alternativos contribuindo, dessa forma, tanto para a redução do uso de animais quanto para a inovação técnico-científica.

Palavras-chave: BraCVAM, Métodos Alternativos; Validação; Experimentação Animal

ABSTRACT

The animal experimentation has been used for a long time and it has helped the development of Science during this time. Benefits of animal use in research are seen not only for human beings but also for Veterinary Medicine. However, the ethical thoughts oblige researchers from different areas to search for alternatives for using animals in experimentation and education. Although philosophers demonstrated their feelings with experimentation since the 1700 years, only in 18th century new theories were developed. From the introduction of the 3Rs Principles (Replacement, Reduction and Refinement), by Russel and Burch in 1959, research has been intensified up to reach a higher level in 1980's. Nowadays, the claim of protection groups for alternatives in experimentation and education is harder. Despite of the great number of groups working on the search of alternative methods, the amount of validated tests is lower than expected. For a method to be considered as a replacement of a classic one it is necessary to pass through a well-defined validation process. Brazil has not adopted an organizing system for validation yet. Taking into account the creation and activities of international validation centers, the need of establishing a Brazilian center for Validation of Alternative Methods is supported. The main objective of this Center is to promote collaborative studies with national and international entities in order to validate some alternative methods.

Keywords: BraCVAM; Alternative Methods; Validation; Animal Experimentation

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1	Levantamento de dados envolvendo trabalhos publicados em métodos alternativos até 30 de junho de 2007 em base de dados Scirus, usando palavras-chave <i>Animal Testing Alternatives & Use of Laboratory Animals & Refinement/Replacement/Reduction</i>25
FIGURA 2	Página da AltWeb mostrando a localização de alguns centros que estudam métodos alternativos.....44
FIGURA 3	Página da AltWeb, mostrando a localização do centro de 3Rs no Brasil, Rio de Janeiro.....44
FIGURA 4	Página da AltWeb, mostrando a localização do INCQS, no Rio de Janeiro, apresentando à direita do mapa um texto explicativo das suas atividades.....45
FIGURA 5	Proposta de estrutura do BraCVAM.....46
FIGURA 6	Relação do BraCVAM com os Comitês Assessores, culminando com a recomendação de aceitação regulatória.....50
FIGURA 7	Exemplos de inter-relações nacionais do BraCVAM.....52
FIGURA 8	A Rede Nacional de Métodos Alternativos (RENAMA), coordenada pelo BraCVAM e pelo INMETRO, com os laboratórios participantes.....53
FIGURA 9	Exemplos de inter-relações internacionais do BraCVAM.....54

FIGURA 10 Proposta de logo para o BraCVAM.....60

FIGURA 11 Fluxograma resumido do processo de validação.....62

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1	Exemplos de entidades que poderão fazer parte do Comitê Nacional de Métodos Alternativos.....	51
-----------------	---	----

LISTA DE SIGLAS, ABREVIações E SÍMBOLOS

3Rs	Reduction, Replacement, Refinement
ABC	Associação Brasileira de Cosmetologia
ABIFARMA	Associação Brasileira das Indústrias Farmacêuticas
ABIHPEC	Associação Brasileira das Indústrias de Produtos de Higiene, Perfumaria e Cosméticos
ABIPLA	Associação Brasileira das Indústrias de Produtos de Limpeza e Afins
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BraCVAM	Brazilian Center for Validation of Alternative Methods
CFBio	Conselho Federal de Biologia
CFE	Conselho Federal de Farmácia
CFMV	Conselho Federal de Medicina Veterinária
COLIPA	The European Cosmetics Association
CONCEA	Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal
ECAVM	European Center for Validation of Alternative Methods
FeSBE	Federação das Sociedades de Biologia Experimental
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
HET-CAM	Membrana cório-alantóide de ovo de galinha embrionado
ICCVAM	Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods
INCQS	Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde
INMETRO	Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial
JaCVAM	Japanese Centre for the Validation of Alternative Methods
JRC	European Commission's Joint Research Centre
LACEN	Laboratório Central de Saúde Pública
MAPA	Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento
MCTI	Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação
MEC	Ministério da Educação
MS	Ministério da Saúde
NCBSR	Japanese National Centre for Biological Safety and Research

NICEATM	Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods
NIEHS	National Institute of Environmental Health Sciences
NIHS	National Institute of Health Sciences
NTP	National Toxicology Program
OECD	Organization for Economic Co-operation and Development
RBC	Red Blood Cell Assay
RENAMA	Rede Nacional de Métodos Alternativos
RIAL	Revista do Instituto Adolpho Lutz
RNLOCQS	Rede Nacional de Laboratórios Oficiais de Controle de Qualidade em Saúde
SBCAL	Sociedade Brasileira de Ciência de Animais de Laboratório
SBFTE	Sociedade Brasileira de Farmacologia e Terapêutica Experimental
SBTox	Sociedade Brasileira de Toxicologia
SNVS	Sistema Nacional de Vigilância Sanitária
ZEBET	Centre for Documentation and Evaluation of Alternatives to Animal Experiments

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	22
1.1 CENTROS INTERNACIONAIS DE VALIDAÇÃO	28
1.2 O USO DE ANIMAIS E A PESQUISA DE ALTERNATIVAS NO BRASIL	30
1.3 A SITUAÇÃO DOS COSMÉTICOS	32
1.4 MÉTODOS ALTERNATIVOS NA EDUCAÇÃO	33
1.5 JUSTIFICATIVA	35
2 OBJETIVOS	37
2.1 OBJETIVO GERAL	37
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	37
3 METODOLOGIA	38
3.1 LEVANTAMENTO DE DADOS ENVOLVENDO A CRIAÇÃO E ATUAÇÃO DOS PRINCIPAIS CENTROS DE VALIDAÇÃO DE MÉTODOS	38
3.2 AVALIAÇÃO DOS DIPLOMAS LEGAIS BRASILEIROS NECESSÁRIOS À CRIAÇÃO DO CENTRO DE VALIDAÇÃO DE MÉTODOS ALTERNATIVOS	38
3.3 ESTRUTURA E FUNCIONAMENTO DO CENTRO DE VALIDAÇÃO DE MÉTODOS ALTERNATIVOS DO BRASIL	39
3.4 LEVANTAMENTO DOS CUSTOS NECESSÁRIOS PARA IMPLANTAÇÃO E MANUTENÇÃO DO CENTRO DE VALIDAÇÃO DE MÉTODOS ALTERNATIVOS DO BRASIL	40
3.5 ESTABELECIMENTO DAS INTER-RELAÇÕES INTERNACIONAIS	40
3.6 LEVANTAMENTO DA SITUAÇÃO DOS LACENs QUANTO A REALIZAÇÃO DE ENSAIOS TOXICOLÓGICOS	41
4 RESULTADOS	42
4.1 CRIAÇÃO DO CENTRO BRASILEIRO PARA VALIDAÇÃO DE MÉTODOS ALTERNATIVOS (BraCVAM)	42
4.1.1 Localização do BraCVAM	43
4.1.2 Estrutura do BraCVAM	45
4.1.3 Comitês Assessores	49
4.1.4 Inter-relações do BraCVAM em nível nacional	51

4.1.5 O BraCVAM e a Rede Nacional de Métodos Alternativos (RENAMA)	52
4.1.6 Inter-relações do BraCVAM no cenário internacional	53
4.1.7 Fontes de recursos orçamentários do BraCVAM	54
4.2 ESTRATÉGIA DE IMPLANTAÇÃO DO BraCVAM	55
4.2.1 Custo de implantação e manutenção do BraCVAM	57
4.2.2 Regimento Interno do BraCVAM	59
4.2.3 Home-page	59
4.2.4 Logo	60
4.3 O PROCESSO DE VALIDAÇÃO	60
4.4 IMPACTO DO BRACVAM NO SISTEMA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA	63
5 DISCUSSÃO	64
6 CONCLUSÕES	70
REFERÊNCIAS	71
APÊNDICE A - ARTIGO PUBLICADO NA ATLA (2008)	85
APÊNDICE B - ARTIGO PUBLICADO NA ALTEX (2009)	91
APÊNDICE C - ARTIGO PUBLICADO ALTEX (2010)	96
APÊNDICE D – D.O.U. – EXTRATO DO ACORDO DE COOPERAÇÃO TÉCNICA FIOCRUZ/ANVISA	102
ANEXO A - PROPOSTA DE REGIMENTO INTERNO	104
ANEXO B - PROPOSTA DE TÓPICOS A CONSTAREM NA HOME PAGE E FICHA DE CADASTRO	113
ANEXO C - ARTIGO SUBMETIDO À RIAL	118
ANEXO D – DADOS ORIGINAIS QUE GERARAM RESULTADOS DO ARTIGO	134

1 INTRODUÇÃO

A experimentação animal data de muitos séculos atrás, quando experimentos utilizando porcos já eram descritos no *Corpus Hippocraticum* (c. 350 a.C.). Apesar de parecer uma idéia recente, a preocupação com o uso de animais na pesquisa científica é muito mais antiga do que se possa imaginar, pois, já em 1760, Fergusson demonstrava sua preocupação com o que ele denominava de métodos bárbaros aplicados aos animais. No século XIX, o filósofo e jurista inglês Jeremy Bentham (1748-1832) lançou o pensamento, no qual ele indagava que “a questão não é se os animais podem raciocinar, nem se eles podem falar, mas, eles sofrem?” (HENDRIKSEN, 1996, PRESGRAVE, 2009a).

Em 1831, o médico e fisiologista inglês Marshall Hall (1790-1857), lançou o que podemos entender como sendo o primeiro “código de ética” na experimentação, onde ele propunha que: 1) nenhum experimento fosse levado a cabo se as informações pudessem ser obtidas através de observações; 2) nenhum experimento deveria ser conduzido sem um objetivo claro, preciso e passível de ser obtido; 3) os cientistas deveriam estar bem informados sobre o trabalho de seus antecessores, para se evitar qualquer tipo de repetição; 4) experimentos justificáveis deveriam ser executados levando-se em conta a menor imposição de dor possível, inclusive devendo se utilizar organismos mais inferiores na escala zoológica, ou seja, menos sencientes; e 5) experimentos deveriam ser feitos de forma a produzirem resultados mais claros, diminuindo a necessidade de repetições (PRESGRAVE, 2009a).

Em 1842 foi fundada, na Inglaterra, a *British Society for the Prevention of Cruelty to Animals*, que mais tarde passaria a se chamar *Royal Society for the Prevention of Cruelty to*

Animals (RSPCA), que pode ser considerada a primeira sociedade protetora dos animais estabelecida no mundo (PRESGRAVE, 2009a).

Durante muito tempo, houve um lapso, onde pouco ou quase nada se falou sobre essa questão do uso de animais em experimentação, até que, em 1959, William M. S. Russell e Rex L. Burch publicaram o livro intitulado *Principles of Humane Experimental Technique*, no qual introduziram o princípio dos 3Rs (*Replacement, Reduction, and Refinement* – Substituição, Redução e Refinamento). A publicação desse conceito, sem dúvida, contribuiu sobremaneira para o início das pesquisas sobre alternativas ao uso de animais. Mesmo assim, um longo período de tempo se passou onde poucos avanços foram conseguidos e os resultados ainda eram incipientes. Entretanto, no final da década de 1970, com a pressão exercida na Europa por grupos contrários ao uso de animais, principalmente coelhos na indústria de cosméticos, as pesquisas buscando alternativas ao uso de animais realmente avançaram, crescendo vertiginosamente (PRESGRAVE, 2009a).

Devemos entender Redução como sendo uma alternativa de se obter níveis comparáveis de informação pelo uso de um número menor de animais ou obter mais dados a partir do mesmo animal. Refinamento se define como a aplicação de métodos os quais aliviam ou minimizam o potencial de dor, sofrimento ou desconforto e pelo qual se aumenta o bem estar dos animais que necessitem ser utilizados. Por Substituição entendemos que é o uso de métodos, os quais permitem que um determinado propósito seja atingido sem que sejam conduzidos experimentos ou outros procedimentos científicos em animais (EXECUTIVE COMMITTEE OF THE CONGRESS, 2000, BALLS, 2009).

Deve-se ressaltar que o termo alternativa, apesar de sugerir a não utilização de animais, deve considerar o princípio dos 3Rs em sua totalidade (WORTH; BALLS, 2002). Isto significa

dizer que um método só é considerado como alternativo em relação a uma metodologia atual, tendo como embasamento as possibilidades de substituição, refinamento e/ou redução.

A busca por métodos alternativos não ocorre somente na área da experimentação animal, sendo também importante na educação. Hoje em dia a substituição de animais no ensino é uma realidade, uma vez que existem diversos meios alternativos, como, por exemplo, uso de CD-ROMs, DVDs, modelos plásticos, simuladores e cadáveres obtidos de forma ética (GREIF, 2003, PRESGRAVE, 2009a). Ao contrário da área de educação, no campo da experimentação ainda não é possível substituir o uso de animais em todas as atividades, dada a diversidade de mecanismos e as diferenças estatísticas, o que aumenta a complexidade do processo de validação (PRESGRAVE, 2009a).

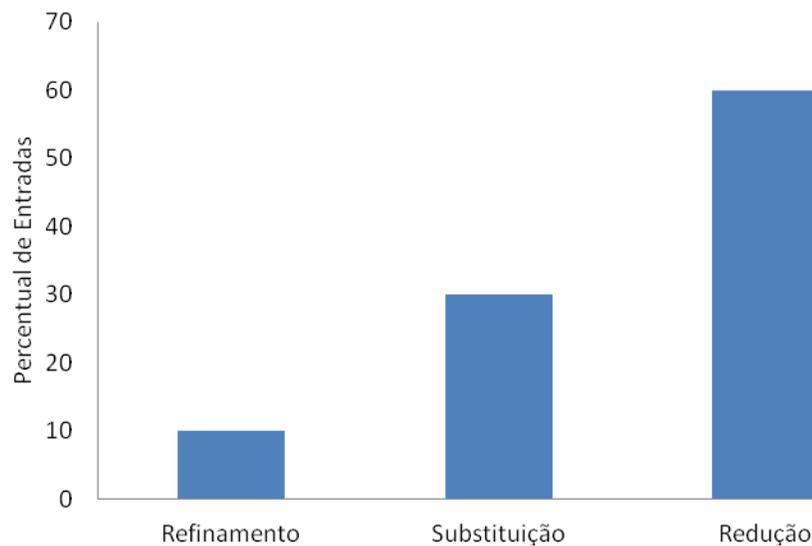
A Figura 1 apresenta um levantamento onde fica demonstrado que cerca de 60% dos trabalhos publicados em métodos alternativos referem-se ao princípio da redução, 30% apresentam estudos sobre substituição, enquanto que somente 10% das publicações versam sobre refinamento (REINHARDT, 2008). Esse fato reflete a dificuldade em se pesquisar, desenvolver e validar um método alternativo, principalmente no que tange a substituição, uma vez que o maior número de artigos publicados versa sobre a redução.

O desenvolvimento de um teste envolve uma série de etapas que se inicia na criação do método propriamente dito e segue até o refinamento do protocolo, o que inclui a garantia da facilidade de transferência da metodologia e a determinação das características do ensaio (ICCVAM, 1997). Somente com um protocolo bem determinado é que é possível submeter um novo método ao processo de validação.

Hoje em dia existe uma necessidade formal de que os testes passem por um processo de validação que garanta a confiabilidade e a relevância dos mesmos para um propósito específico (BALLS *et al.*, 1995, BALLS *et al.*, 2006, CURREN *et al.*, 1995, HARTUNG *et al.*, 2004,

ICCVAM, 1997). No sentido de orientar as Agências Federais a uniformizarem os critérios a serem adotados no processo de validação, dois guias intitulados *Validation and regulatory acceptance of toxicological test methods: a report of the ad hoc Interagency Coordinating Committee of Alternative Methods* e *Guidance Document on the Validation and International Acceptance of New or Updated Test Methods for Hazard Assessment* foram publicados com o objetivo de descreverem os passos a serem seguidos durante a validação de um determinado ensaio (ICCVAM, 1997, OECD, 2005).

Figura 1 – Levantamento de dados envolvendo trabalhos publicados em métodos alternativos até 30 de junho de 2007 em base de dados Scirus, usando palavras-chave *Animal Testing Alternatives & Use of Laboratory Animals & Refinement/Replacement/Reduction* (Reproduzido e adaptado com autorização).



Fonte: REINHART, 2008

Validar significa estabelecer a confiabilidade e a relevância do método para um propósito particular, onde **confiabilidade** é a reprodutibilidade de resultados, intra- e inter-laboratorial, ao longo do tempo. **Relevância** é valor científico e a utilidade prática, enquanto **propósito** é entendido como sendo a aplicação pretendida do procedimento. Cabe ressaltar que esse conceito é aplicável tanto para métodos *in vivo* quanto *in vitro*.

Deste processo surgem, então, os conceitos de método válido e método validado. Os métodos válidos são aqueles não passaram, necessariamente, por um processo completo de validação, mas existe uma quantidade suficiente de dados científicos para mostrar sua relevância e confiabilidade (PAUWELS; ROGIERS, 2004). Isto significa dizer que são métodos ainda em estudo, entretanto, passíveis de serem usados, ou seja, com grande possibilidade de virem a ser validados (PRESGRAVE, 2009a). Enquanto que os métodos validados são aqueles para os quais a relevância e a confiabilidade estão estabelecidas para um propósito particular, de acordo com critérios estabelecidos (PAUWELS; ROGIERS, 2004). Dessa forma, um método validado é aquele que já passou por estudo colaborativo e tem sua metodologia e seus critérios bem definidos e prontos para serem aceitos oficialmente (PRESGRAVE, 2009a).

De uma forma resumida o processo de validação de um método se inicia a partir do momento em que um laboratório propõe que o método desenvolvido por ele seja objeto de validação. Inicia-se, então, a pré-validação que consiste em 3 fases distintas. Na Fase 1, denominada refinamento, é onde o laboratório líder desenvolve e estabelece o protocolo do método. A Fase 2, de transferência, é onde o laboratório líder transfere a metodologia para o “laboratório 2” e, conseqüentemente, este repassa ao “laboratório 3”. O fato da metodologia não ser transferida diretamente para os dois laboratórios faz com que, também nessa fase, se observe a facilidade de entendimento do protocolo e de repasse do mesmo. Na Fase 3, fase de execução, então, os três laboratórios realizam os ensaios seguindo *ipsis litteris* o protocolo. O número de

laboratórios participantes dessa fase pode ser maior e, em geral, utiliza-se um laboratório denominado *naive*, ou seja, um laboratório que não tem nenhum treinamento naquela técnica, com a finalidade de se averiguar as dificuldades de se realizar o método sem conhecimento prévio (OECD, 2005).

Após a pré-validação vem a validação propriamente dita, que é um estudo interlaboratorial em larga escala, desenhado para garantir a confiabilidade e relevância de um método otimizado para um propósito particular. Nesta fase o número de amostras e/ou o número de laboratórios deve ser aumentado (OECD, 2005).

Existe outra modalidade de validação chamada de validação por captura (*catch up validation*) no qual os critérios estruturais e de execução são comparados com aqueles de um método similar, o qual já passou por validação formal e foi aceito como cientificamente válido. Dessa forma, o objetivo é demonstrar que uma determinada modificação ou a observação de outro parâmetro produz o mesmo resultado que o método original (OECD, 2005).

Um método válido não possui reconhecimento oficial, isto é, não pode ser usado para fins regulatórios, entretanto, ele pode ser utilizado em pesquisas básicas. Pode ocorrer de um determinado país reconhecer internamente um método válido, com uma finalidade definida, por exemplo, como *screening* para estudos, mas, estes devem sempre ter seus resultados baseados em métodos validados.

Dessa forma, um método validado possui força legal, podendo ser utilizado para fins regulatórios. Pode acontecer de um ensaio ser considerado validado apenas para determinadas situações ou para grupos específicos de produtos, como foi o caso dos Testes da Ativação de Monócitos que, apesar de integrarem a Farmacopeia Europeia, somente podem ser utilizados para fins regulatórios para a determinação da contaminação de endotoxinas em parenterais de grande volume e nos antibióticos que foram objeto da validação (ICCVAM, 2008a).

Concluído o processo de validação, os dados são analisados pelo Centro responsável pela estruturação de todo processo, através de comitês ou grupos especialmente definidos e, uma vez constatada a validade dos resultados o método é, então, encaminhado para a aceitação regulatória.

A busca por métodos alternativos não se sustenta tão somente pelas implicações éticas relacionadas ao uso de animais, mas, também, pode significar um avanço técnico-científico que resultará na utilização de métodos mais eficazes e menos suscetíveis a erros, o que requer um processo de validação bem estruturado (HARTUNG *et al.*, 2004).

1.1 CENTROS INTERNACIONAIS DE VALIDAÇÃO

Atualmente, existem mais de 20 centros de pesquisa ligados ao conceito dos 3Rs no mundo dedicados à busca e à validação de métodos alternativos. Ainda não existe uma definição oficial para Centro de 3Rs, entretanto, são considerados como tal, as instituições que se dediquem à pesquisa de métodos que venham a substituir, reduzir ou refinar o uso de animais na experimentação (ALTWEB, 2009).

Não há como se ter um valor total dos financiamentos gerenciados por esses Centros, mas, a Comissão da União Europeia disponibilizou, em 2009, 25 milhões de Euros para a pesquisa de métodos alternativos visando à segurança de produtos cosméticos, o que, junto com o suporte financeiro da *The European Cosmetics Association* (COLIPA), totalizou 50 milhões de Euros (EU COMMISSION, 2009, ECVAM, 2009).

Entre os centros de 3Rs existentes no mundo, quatro se destacam pelo período de existência e pelo trabalho que vêm desempenhando ao longo do tempo:

1) *European Centre for the Validation of Alternative Methods (ECVAM)*

Criado em 1991, faz parte do *European Commission's Joint Research Centre (JRC)*, visa cumprir os requerimentos preconizados no Artigo 23 da Diretiva 86/609/EEC, da União Europeia, o qual estimula o desenvolvimento e a validação de métodos alternativos que ofereçam o mesmo nível de informação dos métodos animais disponíveis, mas que reduzam significativamente o número de animais utilizados ou substituam o uso dos mesmos (COMMISSION OF THE EUROPEAN COMUNITIES, 1991).

O ECVAM está localizado no *Joint Research Center*, em Ispra, Itália, uma vez que se trata de um Centro multilíngue com histórico de atuar em cooperação científica internacional. Isto facilitou a estrutura técnica para o trabalho do ECVAM além de expandir a participação do JRC na pesquisa (COMMISSION OF THE EUROPEAN COMUNITIES, 1991).

2) *Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods (ICCVAM)*

O ICCVAM foi criado em setembro de 1994 como um comitê *ad hoc* para apresentar o relatório que sustenta os requerimentos do *1993 NIH Revitalization Act*, no qual o *National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS)* foi incumbido de estabelecer os critérios para validação e aceitação regulatória de métodos alternativos em toxicologia. Este comitê se tornou permanente em dezembro de 2000 e, atualmente, é constituído de cerca de 15 representantes de agências de pesquisa e regulatórias dos Estados Unidos (ICCVAM, 2008b).

Atualmente o ICCVAM recebe suporte científico do *National Toxicology Program (NTP)*, *Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods (NICEATM)*, o qual é parte do NIEHS, localizado no *Research Triangle Park, NC, EUA*. A missão do ICCVAM é promover o desenvolvimento, a validação e a aceitação regulatória de métodos alternativos, enfatizando o princípio dos 3Rs (ICCVAM, 2008b).

3) *Japanese Centre for the Validation of Alternative Methods (JaCVAM)*

O JaCVAM foi criado em novembro de 2005 e está ligado ao *Japanese National Centre for Biological Safety and Research (NCBSR)*, do *National Institute of Health Sciences (NIHS)* (KOJIMA, 2007, OHNO, 2005a).

A missão do JaCVAM é propor e implementar a validação de metodologias alternativas, bem como estabelecer a cooperação internacional na busca de novos métodos (KOJIMA, 2007, OHNO, 2005b).

4) *Centre for Documentation and Evaluation of Alternatives to Animal Experiments (ZEBET)*

O ZEBET foi estabelecido em 1989 e seu objetivo é substituir os métodos em animais existentes por métodos alternativos, reduzir o número de animais usado a um nível estritamente necessário e aliviar a dor e o sofrimento de animais que tenham que ser usados na experimentação. Por este seu modo de ação, o ZEBET é o escritório de informação sobre o uso de alternativas das autoridades oficiais da Alemanha (ZEBET, 2008).

O ZEBET coordena diversos estudos de forma a incluí-los na legislação oficial. Além disso, tem a vantagem de poder contar com orçamento próprio para fomentar pesquisas e promover projetos científicos no que tange o desenvolvimento de métodos alternativos (ZEBET, 2008).

1.2 O USO DE ANIMAIS E A PESQUISA DE ALTERNATIVAS NO BRASIL

No Brasil, não existe um levantamento sobre o número de animais utilizados em experimentação e ensino, como existe na União Europeia, sendo encontrados, apenas, dados

esparcos baseados em trabalhos publicados (FREITAS, 2008, SILLA, 2008). No caso específico do controle da qualidade de produtos sujeitos à ação da Vigilância Sanitária, são utilizados animais, principalmente, para os ensaios toxicológicos de cosméticos, saneantes, produtos biológicos, dispositivos médicos bem como na determinação da potência de medicamentos biológicos.

Atualmente no Brasil existem cerca de 15 a 20 grupos trabalhando em métodos alternativos. Esses grupos provêm de laboratórios oficiais, universidades, indústrias e laboratórios privados. Muitos destes estão buscando validar alternativas para substituição de animais em diversos ensaios nas áreas de irritação ocular e cutânea, teste de pirogênio e determinação da potência de vacinas, enquanto outros grupos vêm trabalhando em alternativas nas áreas de educação, nutrição e enriquecimento ambiental (PRESGRAVE *et al.*, 2010).

No campo do controle da qualidade, o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) já vem, desde 1989, pesquisando e demonstrando, através de inúmeros trabalhos, incluindo dissertações e teses, que é possível o uso de alternativas aos testes convencionais (ABREU *et al.*, 2008).

Na área da toxicologia, o INCQS vem trabalhando na substituição de coelhos nos testes de irritação ocular através dos métodos de Membrana Córion-Alantóide de Ovo de Galinha Embrionado (HET-CAM), captação de vermelho neutro e Red Blood Cell Assay (RBC) (ALVES *et al.*, 2004, ALVES *et al.* 2005, ALVES *et al.*, 2007, ALVES *et al.*, 2008, PRESGRAVE, 2003, PRESGRAVE *et al.*, 2004, PRESGRAVE R *et al.*, 2005).

Nos estudos relacionados com a proposta de substituição de coelhos nos testes de pirogênio, os trabalhos têm se concentrado no uso da metodologia de liberação de citocinas *in vitro* demonstrando que essa técnica pode ser usada, também em soros hiperimunes, os quais não

foram objeto da validação internacional (CALDEIRA *et al.*, 2005, PRESGRAVE O *et al.*, 2005, SILVA *et al.*, 2009).

Quanto ao controle da qualidade de produtos biológicos, os trabalhos têm se concentrado, principalmente, na busca de alternativas ao uso de animais nas determinações de potência de soros hiperimunes e vacinas (ARAÚJO, 2008, BRUCKNER; CORREA DE MOURA, 2009).

No que diz respeito aos demais grupos brasileiros, podemos exemplificar alguns resultados que têm sido apresentados em artigos publicados tanto em revistas científicas quanto em anais de congressos, envolvendo estudos de alternativas aos ensaios de pirogênio (ANDRADE *et al.*, 2003, BARTH *et al.*, 2007), testes de irritação ocular, cutânea, intra-cutânea (CRUZ *et al.*, 1998, DALMORA *et al.*, 2009, PINTO *et al.*, 2000), na área de ensino (MATERA *et al.*, 2009) e na aplicação de enriquecimento ambiental (PERÍS NEVES *et al.*, 2009).

1.3 A SITUAÇÃO DOS COSMÉTICOS

A União Europeia, através da 7ª Emenda à Diretiva que regulamenta os cosméticos, já havia fixado datas para que, gradativamente, fossem deixados de usar animais na fabricação de produtos cosméticos, desenvolvimento de matérias-primas, controle dos produtos etc. Esse cronograma foi publicado em um documento intitulado *Timetables for the phasing-out of animal testing in the framework of the 7th Amendment to the Cosmetics Directive (Council Directive 76/768/EEC)* (COMMISSION OF THE EUROPEAN COMMUNITIES, 2004).

Neste documento fica explícito que os testes de corrosão da pele, fototoxicidade, penetração/absorção cutânea, irritação dérmica e ocular, já teriam ensaios validados substituindo os animais, antes da data limite de março de 2009. Entretanto, o mesmo relatório aponta que os

desfechos toxicológicos avaliados através de ensaios de toxicidade aguda, sensibilização, toxicidade sub-aguda e sub-crônica, genotoxicidade e mutagenicidade, fotoalergia, toxicocinética e metabolismo, carcinogenicidade e toxicidade reprodutiva, não teriam métodos alternativos de substituição aos animais, antes do prazo previsto de março de 2013 (COMMISSION OF THE EUROPEAN COMMUNITIES, 2004).

A legislação brasileira que regulamenta o registro e o controle de produtos cosméticos (dependendo do caso, outros produtos também se enquadram), determina alguns testes em animais para que o produto acabado tenha a garantia da qualidade, eficácia e segurança (ANVISA, 2003). Este fato, invariavelmente, repercute quando uma indústria brasileira necessita exportar um produto para a Europa, em função da proibição do uso de animais em qualquer etapa do desenvolvimento de produtos cosméticos.

Da mesma forma, os estudos envolvendo produtos naturais da flora brasileira, que porventura venham a integrar a composição de um cosmético, necessitam ter asseguradas suas eficácia e segurança, uma vez que, em muitos casos, estudos anteriores são inexistentes. Assim sendo, um processo de validação de métodos alternativos, demonstrando sua aplicação nestes extratos naturais, bem como nos produtos com eles elaborados, é de fundamental importância para o Brasil e outros países.

1.4 MÉTODOS ALTERNATIVOS NA EDUCAÇÃO

No campo da educação a substituição de animais em aulas práticas tem se mostrado mais factível. São vários os exemplos onde diversos assuntos relacionados com anatomia, fisiologia,

técnicas cirúrgicas, entre outros procedimentos, podem ser abordados em salas de aula, sem a utilização direta de animais. Entre eles podemos destacar:

- 1) Vídeos, com procedimentos filmados e que são demonstrados aos alunos, indo do manuseio de animais até técnicas cirúrgicas, além de procedimentos diversos;
- 2) Simuladores – entre estes, os mais importantes são os CD-ROMs que apresentam ao aluno diversas possibilidades de aprendizagem, principalmente nas áreas da farmacologia e fisiologia;
- 3) Modelos – seguindo o exemplo de muitas faculdades de medicina humana, onde o uso de bonecos simulando parto, queimaduras e fraturas são utilizados, diversos modelos semelhantes foram desenvolvidos também para a área de medicina veterinária e experimentação animal;
- 4) Cadáveres – muito utilizado no ensino de anatomia e técnicas cirúrgicas. O uso de cadáveres apresenta como vantagem a manutenção da fidelidade anatômica e possibilita a ocorrência de fatos que podem acontecer no procedimento real, tais como hemorragias, possibilitando o aprendizado de como se deve proceder nestas situações. Neste caso, bombas peristálticas são acopladas aos vasos dos cadáveres, fazendo circular sangue artificial (ou um líquido com corante vermelho) e que, ao corte de um vaso, mimetiza uma hemorragia.

Embora existentes, a aquisição destes recursos ainda é muito difícil no Brasil, em função do alto custo dos mesmos. Neste aspecto, a existência de um Centro Brasileiro também pode contribuir na disseminação e incentivo ao desenvolvimento de alternativas nacionais na área de educação (GREIF, 2003, PRESGRAVE, 2009a).

1.5 JUSTIFICATIVA

Atualmente o Brasil possui a Lei nº 11.794, de 08 de outubro de 2008, que versa sobre o uso de animais na experimentação e no ensino, regulamentada através do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009. Além disso, a referida Lei cria o CONCEA – Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal, que entre suas atribuições tem a responsabilidade de monitorar e avaliar a introdução de métodos alternativos (BRASIL, 2008, BRASIL, 2009, MARQUES *et al.*, 2009). Apesar disso, em seu texto, a Lei não enfatiza a não utilização de animais quando existir uma alternativa de substituição (MACHADO *et al.*, 2009), embora, isso seja mencionado claramente no Artigo 32, da Lei nº 9.605/1998 (Lei de Crimes Ambientais), na qual estão previstas sanções aos infratores (BRASIL, 1998).

No Brasil, o processo de validação não é bem estabelecido. Embora a Resolução nº 899/2003 apresente um “Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos” (BRASIL, 2005), este é limitado, principalmente, a ensaios físico-químicos, não sendo, por isso, tão abrangente quanto o Guia da OECD *Guidance Document on the Validation and International Acceptance of New or Updated Test Methods for Hazard Assessment*, o qual descreve todas as etapas necessárias para se validar uma metodologia (OECD, 2005).

A necessidade de estabelecer e validar alternativas ao uso de animais levou um grande número de laboratórios a intensificarem as pesquisas neste campo. Tendo em vista o número de grupos pesquisando alternativas no Brasil, se faz mister efetivar estudos colaborativos visando a integração dos trabalhos. Entretanto, a falta de fomento e de uma coordenação central dificulta a harmonização de metodologias, estudos colaborativos e, conseqüentemente, a validação desses métodos (PRESGRAVE *et al.*, 2010).

Em virtude de seus trabalhos na área de busca por métodos alternativos, o INCQS, da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) integra a relação dos Centros de 3Rs, o único até o momento, na América Latina (ALWEB, 2009), embora não esteja estabelecido oficialmente como tal.

Todo processo de produção e controle da qualidade de produtos sujeitos à ação de Vigilância Sanitária e que necessitem em alguma de suas etapas, do uso de animais para experimentação, se beneficiará sobremaneira dos estudos de validação levados a cabo pelo Centro Brasileiro, uma vez que os métodos alternativos poderão representar uma maior qualidade e especificidade na determinação de diversos efeitos, bem como uma redução de custo e de número de animais próximo a 70% (FREITAS, 2008), além da óbvia abertura para o mercado internacional.

Diante do exposto faz-se mister a criação de um Centro Brasileiro de Validação de Métodos Alternativos, de forma a coordenar e organizar o processo de validação no Brasil, bem como estabelecer a aceitação regulatória de novas metodologias alternativas (ESKES *et al.*, 2009a, ESKES *et al.*, 2009b, PRESGRAVE, 2008, PRESGRAVE *et al.*, 2009b, PRESGRAVE *et al.*, 2010).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo do presente estudo é propor a criação de um Centro Brasileiro de Validação de Métodos Alternativos no Brasil.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Revisão da literatura relacionada à criação e atuação dos principais Centros de Validação existentes;
- Avaliar quais diplomas legais podem ser utilizados para a criação do Centro de Validação de Métodos Alternativos no Brasil;
- Desenhar a estrutura do Centro de Validação de Métodos Alternativos no Brasil;
- Propor uma base de custo para a implantação e funcionamento do Centro de Validação de Métodos Alternativos no Brasil;
- Verificar a situação dos LACENs quanto à realização de análises toxicológicas com a utilização de animais, visando avaliar o impacto da existência de métodos alternativos para o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS).
- Propor o funcionamento do Centro de Validação de Métodos Alternativos no Brasil e suas inter-relações com as Instituições nacionais e internacionais.

3 METODOLOGIA

3.1 LEVANTAMENTO DE DADOS ENVOLVENDO A CRIAÇÃO E ATUAÇÃO DOS PRINCIPAIS CENTROS DE VALIDAÇÃO DE MÉTODOS

Foi feito um levantamento nas páginas do ECVAM, ICCVAM, JaCVAM e ZEBET de documentos relacionados à criação e funcionamento dos mesmos, bem como, através de artigos publicados que versam sobre suas atividades. Foram realizadas consultas, através de e-mails, à Direção e ao Corpo Técnico dos Centros de Validação internacionais visando o esclarecimento de dúvidas relacionadas aos procedimentos operacionais (estabelecimento, funcionamento, financiamento) necessários à manutenção das atividades executados pelos Centros de Validação (BALLS, 2002, COMBES, 2002, ECVAM, 2012, GARTHOFF, 2002, HENDRIKSEN *et al.*, 2002, ICCVAM, 2012, JaCVAM, 2012, ROI, 2002, SCHECHTMAN; STOKES, 2002, SCHECHTMAN; STOKES, 2004, SLADOWSKI; HALDER, 2002, SPIELMANN, 2009, STOKES *et al.*, 2002, ZEBET, 2012).

3.2 AVALIAÇÃO DOS DIPLOMAS LEGAIS BRASILEIROS NECESSÁRIOS À CRIAÇÃO DO CENTRO DE VALIDAÇÃO DE MÉTODOS ALTERNATIVOS

Foram avaliados os diplomas legais Leis, Decreto, Resolução e Portaria segundo suas definições, abrangência e hierarquia, conforme descrito por Melo *et al.* (1993). Assim objetivou-se verificar qual o melhor meio para a criação do Centro de forma que o mesmo possua força

política para atuar sugerindo quais os métodos devem ser aceito oficialmente pelo Brasil. Estes diplomas são os preconizados no Artigo 59, da Constituição Federal (BRASIL, 1988).

3.3 ESTRUTURA E FUNCIONAMENTO DO CENTRO DE VALIDAÇÃO DE MÉTODOS ALTERNATIVOS DO BRASIL

A estrutura e o funcionamento dos principais 4 principais Centros internacionais foram avaliados tomando como base o descrito nos *sites* dos mesmos:

ECVAM (<http://ecvam.jrc.it/>)

ICCVAM (http://iccvam.niehs.nih.gov/about/about_ICCVAM.htm)

JaCVAM (http://jacvam.jp/en_about/en_about03.html)

ZEBET (http://www.bfr.bund.de/en/zebet___alternative_methods_to_animal_experiments-53868.html#attachments).

A proposta de organização e funcionamento do Centro Brasileiro foi adequada o mais próximo possível à realidade nacional, procurando manter o que pareceu ser mais funcional. Também foi considerada a legislação que rege a experimentação animal no Brasil.

3.4 LEVANTAMENTO DOS CUSTOS NECESSÁRIOS PARA IMPLANTAÇÃO E MANUTENÇÃO DO CENTRO DE VALIDAÇÃO DE MÉTODOS ALTERNATIVOS DO BRASIL

Foi realizado levantamento de custos para o estabelecimento do Centro Brasileiro, de forma que possa contar com os recursos necessários à sua operação e manutenção da infraestrutura, de acordo com a sua organização e funcionamento. O custo foi considerado em função do quadro de funcionários, infra-estrutura, materiais de consumo, equipamento, necessidade de viagens, gastos com documentação para registro, possibilidades de estudos colaborativos, incluindo distribuição de amostras, reuniões e demais atividades inerentes ao funcionamento do Centro.

Para tal, foi realizada consulta a processos de compra recentes realizados pelo INCQS. Valores praticados no mercado foram considerados, através de busca na internet (Google – www.google.com.br), em *sites* de móveis, equipamentos e demais acessórios necessários ao funcionamento administrativo. Nesta consulta, foram usadas palavras-chave referentes ao artigo que se desejava obter o preço, por exemplo, mesa diretor, cadeira secretária, computador (buscando a configuração desejada), armário para escritório etc.

3.5 ESTABELECIMENTO DAS INTER-RELAÇÕES INTERNACIONAIS

Para estabelecer as relações do Centro Brasileiro, com outras instituições e Centros, foi considerada a particularidade de cada um, suas esferas de atuação, possibilidade de intercâmbios e quaisquer outras atividades relacionadas ao seu campo de atuação. Todo esse contexto foi

avaliado pelo contato direto com estes órgãos, bem como através da avaliação de seus estatutos e/ou quaisquer documentos relacionados aos seus funcionamentos, disponíveis em suas páginas.

Foram mantidos contatos com ECVAM, ICCVAM e JaCVAM para atualização de suas formas de trabalho, bem como acompanhamento dos processos de validação em andamento, de forma a orientar a proposta a ser apresentada para o Centro Brasileiro.

3.6 LEVANTAMENTO DA SITUAÇÃO DOS LACENs QUANTO A REALIZAÇÃO DE ENSAIOS TOXICOLÓGICOS EM ANIMAIS

Foi realizado o levantamento dos ensaios realizados pelos 27 LACENs a partir dos dados disponíveis no sítio da ANVISA (2012). Diante da dificuldade de acesso às informações no portal ANVISA, foi feita a busca através do Google mencionando as palavras “LACEN” e “situação dos LACENs”, onde os dados mais atuais encontrados se referem, aparentemente, à situação dos Laboratórios Oficiais em 2005.

Somente foram consideradas as atividades analíticas realizadas em produtos como alimentos, cosméticos, medicamentos e saneantes, uma vez que são estes os que necessitam utilizar animais de laboratório, portanto, passíveis de proposta de uso de métodos alternativos dentro do contexto de controle da qualidade, visando à ação de Vigilância Sanitária.

Os resultados encontrados foram organizados em planilha MS-Excel® servindo de fonte geradora para análise dos dados.

4 RESULTADOS

A proposta que se segue surgiu a partir da avaliação da estrutura e funcionamento de centros internacionais similares, a saber:

- 1 – European Center for the Validation of Alternative Methods;
- 2 – Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods;
- 3 – Japanese Center for the Validation of Alternative Methods; e
- 4 - Centre for the Documentation and Evaluation of Alternatives to Animal Experiments.

Além do que consta nos documentos de criação dos centros internacionais, a proposta de estrutura e funcionamento do Centro Brasileiro foi baseada de forma a atender a legislação nacional, no que diz respeito às atividades envolvendo o uso de animais na experimentação e no ensino.

4.1 CRIAÇÃO DO CENTRO BRASILEIRO PARA VALIDAÇÃO DE MÉTODOS ALTERNATIVOS (BraCVAM)

Estar em consonância com a tendência mundial de substituição do uso de animais nas áreas onde existe essa possibilidade e, onde ainda não é possível deixar de usar animais, direcionar esforços para que o número seja reduzido e os animais sejam tratados da forma mais humanitária possível, por si só, já são justificativas bastante plausíveis para a criação do BraCVAM.

Além do exposto acima, a falta de um processo que direcione a validação de métodos alternativos praticamente obriga ao Brasil a criar o BraCVAM, para que novas metodologias tenham credibilidade e possam ser aceitas mundialmente (APÊNDICES A, B e C).

Assim, a primeira medida que deve ser tomada é a criação oficial do Centro Brasileiro para Validação de Métodos Alternativos, cuja sigla passa a ser BraCVAM, do inglês *Brazilian Center for Validation of Alternative Methods*, mantendo a mesma linha de denominação dos centros europeu, americano e japonês. Esse ato deve se dar através de um diploma legal que dê a legitimidade necessária para o desenvolvimento das suas atividades e garanta a relação entre os

órgãos responsáveis pela aceitação regulatória dos métodos alternativos, uma vez que os mesmos passam a ser os métodos oficiais do Brasil, servindo tanto para nortear as pesquisas, análises e controle, como para definir os parâmetros que devem ser apresentados por empresas que desejem registrar seus produtos no país (MELLO *et al.*, 1993).

A criação ou implantação de um método alternativo, além de ter um componente ético implícito, significa, também, desenvolvimento tecnológico e inovação, uma vez que poderá se demonstrar uma nova aplicação de um conhecimento já existente, ou desenvolver um novo conhecimento, ou ainda, desenvolver uma nova metodologia a ser aplicada.

Dessa forma, o ideal seria que o BraCVAM fosse criado pelo MCTI, considerando uma integração com outros Ministérios, como por exemplo, o da Educação (MEC) e o da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), tendo em vista as questões legais de alternativas à educação e os problemas que envolvem o controle de agrotóxicos, respectivamente.

4.1.1 Localização do BraCVAM

Procurando embasamento na criação e operação dos outros centros internacionais, surgiu a proposta do BraCVAM estar localizado dentro da FIOCRUZ, pois, esta reúne todas as condições de liderança científica, tecnológica e de inovação necessárias que justificam a presença de um centro com o potencial apresentado pelo BraCVAM.

Apesar da FIOCRUZ possuir áreas fora de seu *campus* para a construção de prédio para o funcionamento do BraCVAM, isto seria muito dispendioso no momento e necessitaria de uma série de aprovações internas, o que atrasaria ainda mais o estabelecimento do Centro. Assim sendo, o mesmo pode ser alocado no próprio *campus* de Manguinhos, em uma sala própria, um *container*, ou no INCQS, uma vez que este já desenvolve estudos em metodologias alternativas nas áreas da toxicologia e potência de vacinas, além de estar no sítio da AltWeb, desde 2009 como um Centro de 3Rs (Figuras 2, 3 e 4).

O importante é garantir que o BraCVAM tenha autonomia, possibilidade de integração com diversos órgãos e, principalmente, o reconhecimento de sua atuação no Território Nacional.

Figura 2 – Página da AltWeb mostrando a localização de alguns centros que estudam métodos alternativos. Note-se a marcação no Brasil. (Fonte: http://commprojects.jhsph.edu/altweb/international_alternatives/)

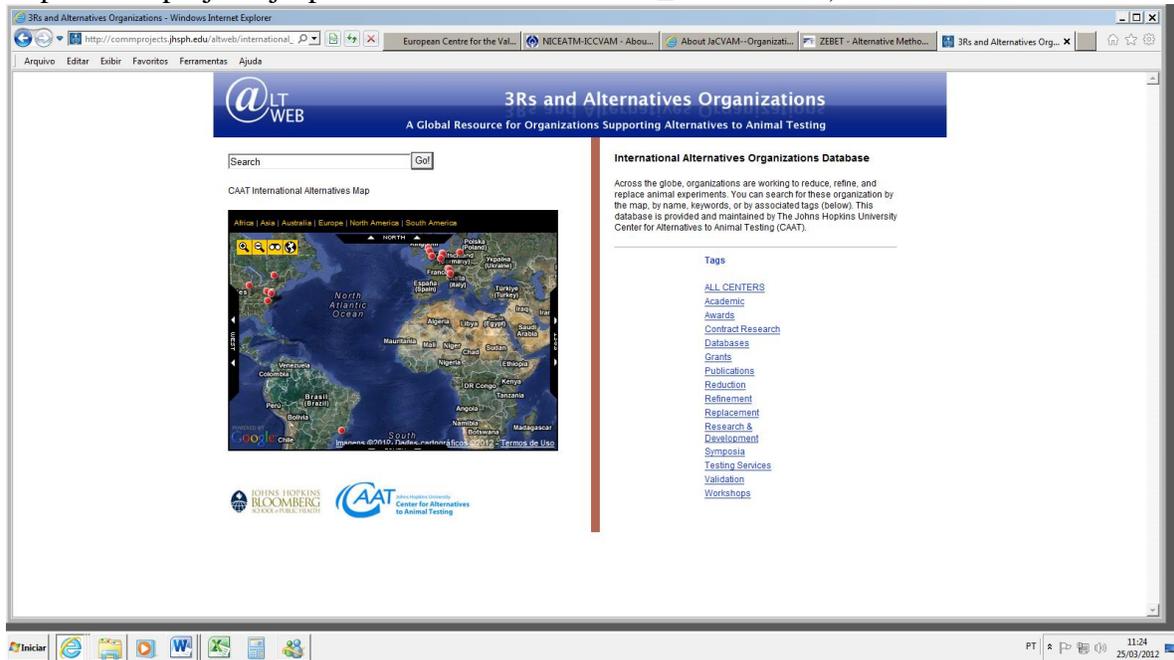


Figura 3 – Página da AltWeb, mostrando a localização do centro de 3Rs no Brasil, Rio de Janeiro. Na coluna à direita do mapa, menciona o INCQS. (Fonte: http://commprojects.jhsph.edu/altweb/international_alternatives/)

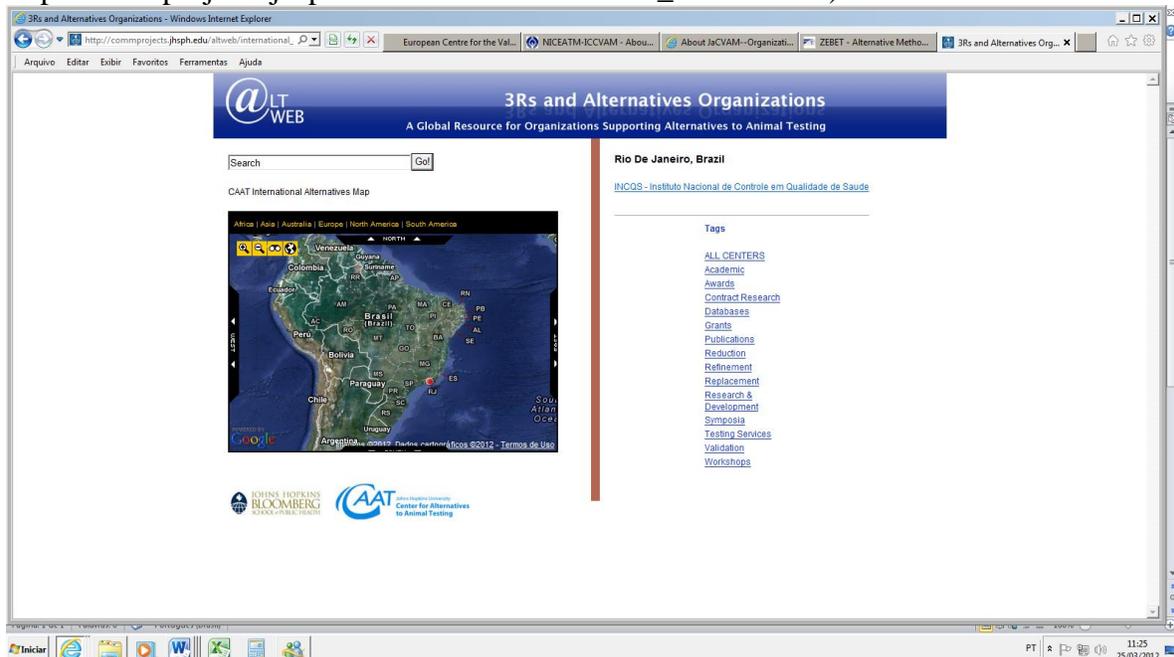
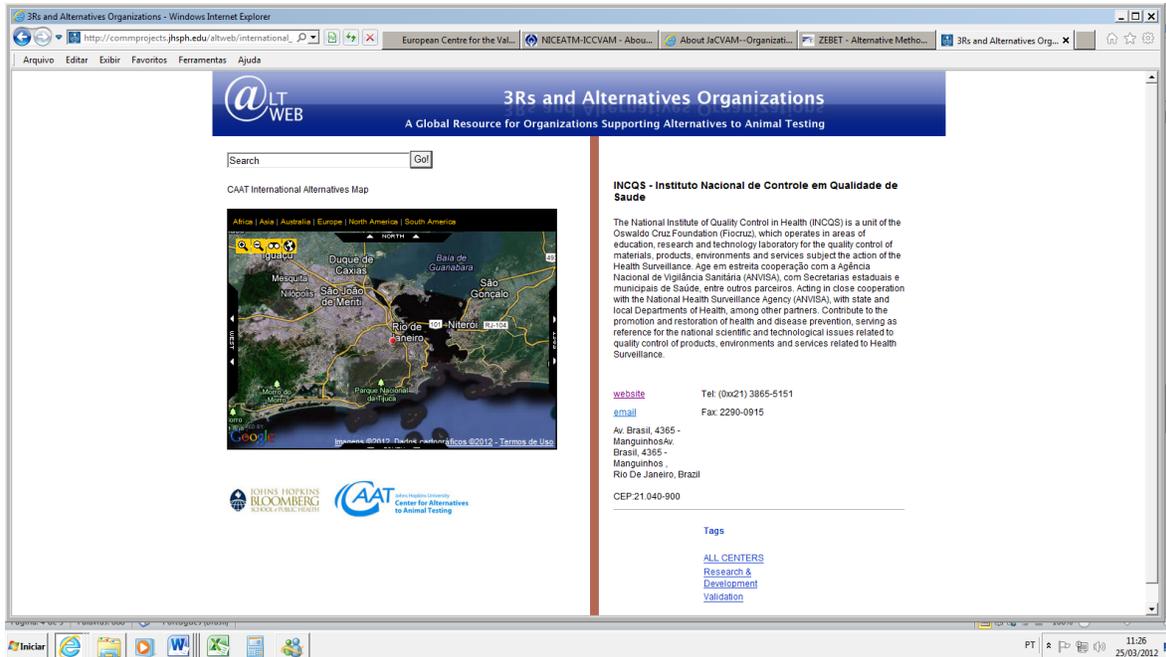


Figura 4 – Página da AltWeb, mostrando a localização do INCQS, no Rio de Janeiro, apresentando à direita do mapa um texto explicativo das suas atividades. (Fonte: http://commprojects.jhsph.edu/altweb/international_alternatives/).

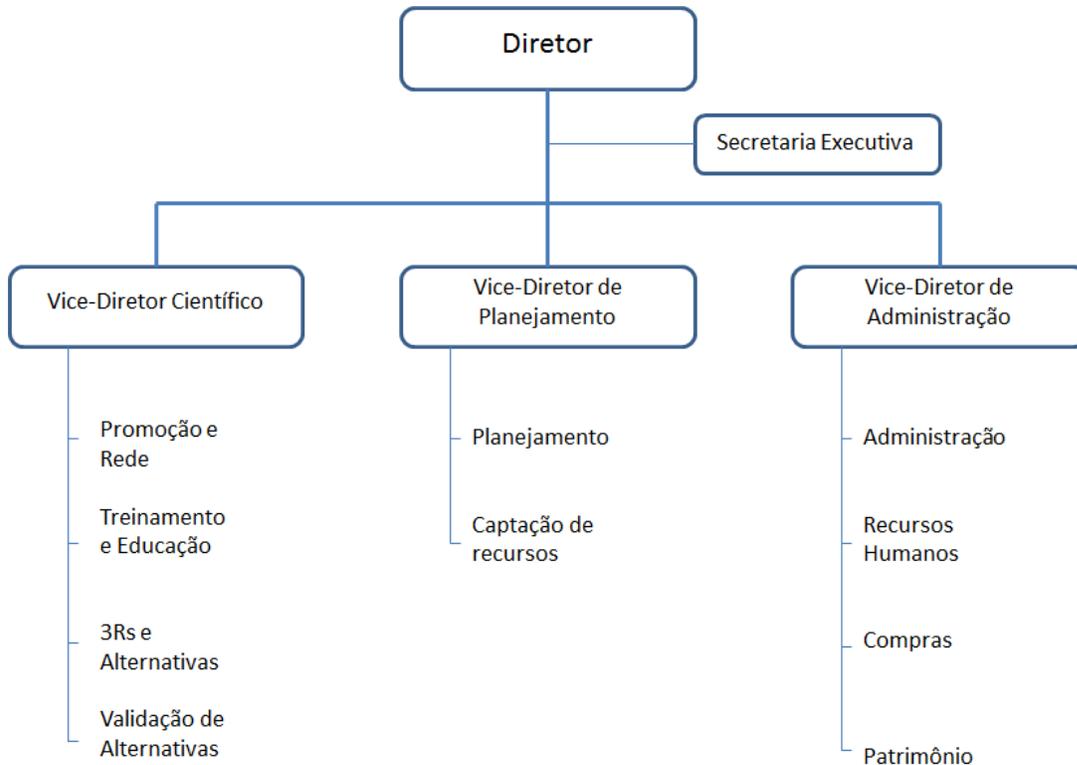


Ao se evitar a construção inicial de um prédio que possa conter laboratórios próprios, além de se reduzir o custo no início da atividade, faz-se a proposta que o BraCVAM trabalhe em sistema de plataforma de acordo com o demonstrado no Apêndice A. Para tal, será utilizada a *expertise* de diferentes laboratórios nacionais, nas suas áreas de atuação, para comporem os estudos de validação específicos para cada método.

4.1.2 Estrutura do BraCVAM

O BraCVAM terá um corpo diretivo constituído por um Diretor e três Vice-Diretores, contando com uma Secretaria Executiva (Figura 5). Cada Vice-Diretoria terá áreas específicas sob a sua supervisão e cada Gerente dessas áreas poderá formar Grupos de Trabalho (GTs) específicos, que serão coordenados por técnicos com *expertise* na área do estudo específico.

Figura 5 – Proposta de estrutura do BraCVAM.



O Diretor é o responsável direto por todas as ações e atividades do BraCVAM. A ele cabe o gerenciamento geral do Centro, lidando diretamente com os Vice-Diretores e, sempre que possível e/ou necessário, participará de reuniões das áreas, GTs etc. Deverá participar das relações externas, sempre que se fizer necessário, podendo estar acompanhado ou não dos Vice-Diretores específicos ou quaisquer representantes.

A Secretaria Executiva é composta de uma secretária e, pelo menos, um auxiliar que, além de ajudar nas tarefas diárias, também será seu substituto em caso de ausência e outros impedimentos, garantindo a contínua atividade do Centro. À Secretaria Executiva caberá:

- Planejar, organizar e executar atividades secretariais específicas;
- Assessorar direta ou indiretamente a Diretoria;
- Participar da discussão de objetivos e metas do BraCVAM;
- Redigir documentos administrativos;
- Organizar e/ou colaborar na organização de eventos;

- Organizar arquivos e controlar documentos e correspondências;
- Filtrar o fluxo de informações a serem levados à Direção, apontando, sempre que possível, as soluções passíveis de aplicação.

A Vice-Diretoria Científica tem sob a sua coordenação as seguintes áreas com as suas principais finalidades:

1) Promoção e Rede

- criar e manter através da *website* e de bancos de dados informações atualizadas sobre os métodos alternativos validados, válidos e os diversos estudos relacionados com a finalidade de prover a comunidade científica e órgãos reguladores de informações atualizadas;
- identificar os laboratórios que pesquisam e desenvolvem métodos alternativos e que possam atuar como parceiros nos estudos de validação, criando e monitorando uma rede composta pelos mesmos;
- organizar seminários, congressos e eventos relacionados aos métodos alternativos;
- auxiliar as publicações decorrentes dos diversos estudos promovidos pelas áreas específicas, bem como divulgá-los no sítio do Centro;
- responsável pela atualização geral do sítio do BraCVAM.

2) Treinamento e Educação

- promover o treinamento sobre o uso e aplicações de métodos alternativos validados;
- promover o treinamento de aspectos relacionados ao processo de validação;
- promover cursos práticos, em conjunto ou não com instituições nacionais e internacionais.

3) 3Rs e Alternativas

- identificar as necessidades por parte das instituições regulatórias, industriais e acadêmicas;
- identificar as alternativas disponíveis aos testes animais;
- identificar as alternativas mais apropriadas a cada área de aplicação (regulatória, pesquisa, educação etc.);
- criar Grupos de Trabalho para o desenvolvimento, validação e aplicação de métodos alternativos específicos, através da criação de plataformas de excelência, nos campos específicos do conhecimento da cada laboratório.

4) Validação de Alternativas

- coordenar estudos de desenvolvimento de métodos alternativos ao uso de animais;
- coordenar os estudos de pré-validação, validação e validação “por captura” (*catch up validation*) de métodos alternativos ao uso de animais;
- propor e avaliar protocolos de testes;
- participar de estudos de validação nacional e internacional;
- realizar as análises estatísticas pertinentes aos estudos;
- publicar relatórios sobre o andamento e progresso destes estudos.

A Vice-Diretoria de Planejamento tem sob a sua coordenação as seguintes áreas com as suas principais finalidades:

1) Planejamento

- planejar todas as estratégias de atuação do BraCVAM;
- auxiliar na definição de metas e prioridades, visando o cumprimento e otimização dos estudos.

2) Captação de Recursos

- interagir com os diversos órgãos de fomento e entidades diversas de forma a buscar recursos necessários ao funcionamento do BraCVAM e desenvolvimento das pesquisas e processo de validação.

A Vice-Diretoria de Administração tem sob a sua coordenação as seguintes áreas com as suas principais finalidades:

1) Administração

- administrar os recursos do BraCVAM e os demais destinados aos estudos de desenvolvimento e/ou validação de métodos alternativos.

2) Recursos Humanos

- coordenar as ações de Recursos Humanos, mantendo atualizadas as fichas cadastrais dos funcionários do BraCVAM, bem como seus colaboradores;

- auxiliar no desenvolvimento e coordenação dos cursos de capacitação de recursos humanos promovidos pelo BraCVAM, gerando certificados e declarações.

3) Compras

- coordenar as compras para o BraCVAM, bem como aquelas que, porventura, se derem por repasse aos laboratórios participantes de estudos promovidos ou coordenados pelo Centro.

4) Patrimônio

- zelar pelo cadastramento dos bens do BraCVAM, através de controle de chegada, recursos, localização etc., bem como cuidar da alienação dos mesmos.

Cabe ressaltar que, dentro da proposta da forma de trabalho do BraCVAM, os membros da Diretoria, bem como os demais Gerentes e colaboradores não necessitam ocupar fisicamente o mesmo local. Todos podem desempenhar suas funções em seus locais de trabalho e, com a frequência necessária se reunir através de vídeo conferência ou presencialmente.

O BraCVAM terá um quadro de consultores *ad hoc* que poderão atuar em suas áreas de conhecimento prestando consultoria ou coordenando atividades específicas.

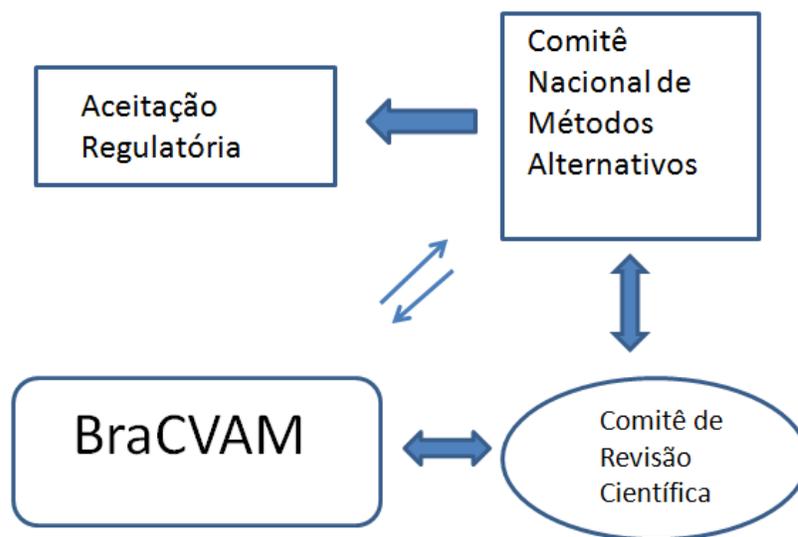
4.1.3 Comitês Assessores

Embora não sejam entidades estruturais definidas, o BraCVAM contará com 2 (dois) comitês assessores (Figura 6):

- 1) Comitê de Revisão Científica: cuja função é a de revisar os estudos de validação. Sua composição é transitória, específica para o fim a que se destina e seus membros são pesquisadores com reconhecido conhecimento na área do ensaio objeto de validação;
- 2) Comitê Nacional de Métodos Alternativos: com as funções de avaliar as necessidades nacionais e do BraCVAM, em termos de métodos e/ou assuntos a serem estudados e interagir com o Comitê de Revisão Científica de forma a avaliar os resultados obtidos nos estudos, sua coerência, pertinência, se todos os aspectos foram abordados etc. e, por fim, recomendar a

aceitação regulatória do método alternativo. A sua composição será de representantes de entidades governamentais, associações de indústrias, sociedades científicas, universidades, organizações de bem-estar animal, etc. (Quadro 1).

Figura 6 – Relação do BraCVAM com os Comitês Assessores, culminando com a recomendação de aceitação regulatória



Quadro 1 – Exemplos de entidades que poderão fazer parte do Comitê Nacional de Métodos Alternativos.

Sigla	Entidade
ABC	Associação Brasileira de Cosmetologia
ABIFARMA	Sociedade Brasileira da Indústrias Farmacêuticas
ABIHPEC	Associação Brasileira das Indústrias de Produtos de Higiene, Perfumaria e Cosméticos
ABIPLA	Associação Brasileira das Indústrias de Produtos de Limpeza e Afins
CFB	Conselho Federal de Biologia
CFF	Conselho Federal de Farmácia
CFMV	Conselho Federal de Medicina Veterinária
FeSBE	Federação das Sociedades de Biologia Experimental
SBCAL	Sociedade Brasileira de Ciência de Animais de Laboratório
SBFTE	Sociedade Brasileira de Farmacologia e Terapêutica Experimental
SBTox	Sociedade Brasileira de Toxicologia

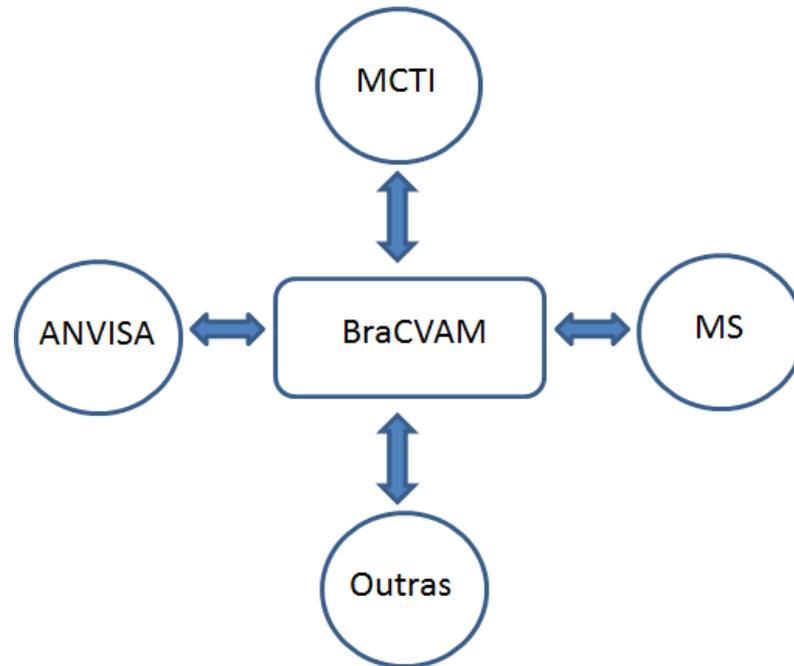
4.1.4 Inter-relações do BraCVAM em nível nacional

O nível de relacionamento do BraCVAM com organismos governamentais e não-governamentais se dará sempre em direção dupla, não só atendendo às demandas nacionais, mas, também, orientando e propondo medidas (Figura 7).

Os principais órgãos de relação serão, indubitavelmente, o Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação (MCTI), no que diz respeito às questões de desenvolvimento tecnológico e inovação científica. A relação com a ANVISA se dará, principalmente, pelo caráter regulatório desta e pelo fato da Farmacopeia Brasileira estar hoje dentro da ANVISA. A Farmacopeia será um importante veículo de monografias de alguns dos métodos alternativos. O relacionamento com o Ministério da Saúde dar-se-á em face da abrangência deste nas questões de saúde e risco, onde uma parte significativa dos métodos alternativos se enquadra (Figura 7).

Entretanto, não se deve abandonar a ideia de possíveis relações com Ministério da Educação, por exemplo, no que tange à substituição de animais no ensino. Neste caso, a atuação do BraCVAM está diretamente ligada ao estímulo para o desenvolvimento de CD-ROMs, modelos e outros métodos por parte de instituições nacionais ou como facilitador de transferência tecnológica e adaptações destes recursos alternativos ao uso de animais às necessidades do Brasil.

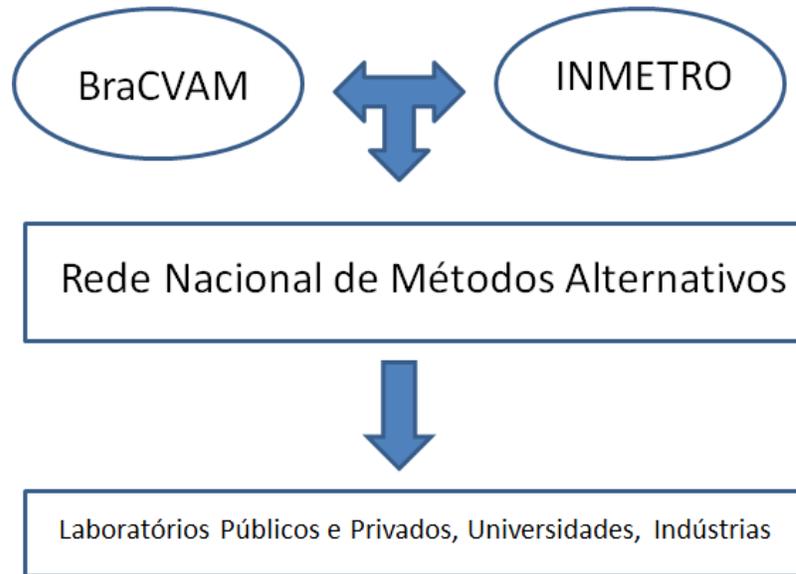
Figura 7 – Exemplos de inter-relações nacionais do BraCVAM. *BraCVAM – Centro Brasileiro para Validação de Métodos Alternativos; ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; MCTI – Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação; MS – Ministério da Saúde.*



4.1.5 O BraCVAM e a Rede Nacional de Métodos Alternativos (RENAMA)

Em setembro de 2011 o MCTI apresentou a proposta de criação da Rede Nacional de Métodos Alternativos (RENAMA), cuja coordenação se daria pelo BraCVAM em conjunto com o INMETRO (Figura 8). A participação do BraCVAM está intimamente ligada ao aspecto técnico da validação propriamente dita, ao passo que o INMETRO figura na coordenação da implantação das Boas Práticas de Laboratório (BPL) nos laboratórios partícipes.

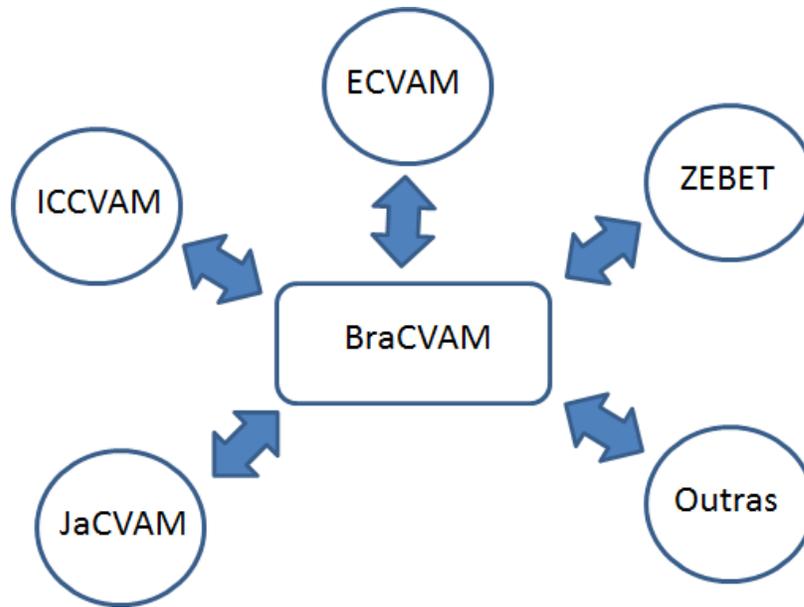
Figura 8 – A Rede Nacional de Métodos Alternativos (RENAMA), coordenada pelo BraCVAM e pelo INMETRO, com os laboratórios participantes.



4.1.6 Inter-relações do BraCVAM no cenário internacional

Da mesma forma que a relação com organismos nacionais, o BraCVAM atuará no sentido de dupla via com seus pares internacionais (Figura 9). Essa interação é no sentido, não só de participar dos estudos colaborativos coordenados por estes, mas, também, atender às demandas desses órgãos no que tange a avaliar seus estudos.

Figura 9 – Exemplos de inter-relações internacionais do BraCVAM. *BraCVAM – Centro Brasileiro para Validação de Métodos Alternativos; JaCVAM – Centro Japonês para Validação de Métodos Alternativos; ICCVAM – Comitê de Coordenação Interagências na Validação de Métodos Alternativos; ECVAM – Centro Europeu para Validação de Métodos Alternativos; ZEBET – Centro para Documentação e Avaliação de Alternativas a Experimentos Animais.*



4.1.7 Fontes de recursos orçamentários do BraCVAM

Para o desenvolvimento de suas atividades, o BraCVAM deverá contar com recursos provenientes do Tesouro Nacional, entretanto, outras fontes poderão ser incluídas seguindo os preceitos legais que regem a obtenção de recursos financeiros por instituições governamentais.

O BraCVAM poderá apresentar projetos aos órgãos de fomento de forma a financiar atividades específicas para a aplicação de métodos alternativos, por exemplo, estudos de validação, implantação de métodos validados, organização de congressos e eventos similares etc.

Da mesma forma, o BraCVAM poderá obter recursos de outras fontes, sendo que um caminho a seguir poderá ser na figura de Parcerias Público-Privadas (PPP), seguindo o disposto na Lei 11.079/2004 (BRASIL, 2004).

4.2 ESTRATÉGIA DE IMPLANTAÇÃO DO BraCVAM

Para a efetiva implantação e conseqüente funcionamento do Centro, é necessário seguir alguns passos, que não necessitam, obrigatoriamente, fluir na ordem apresentada e podem ser executados concomitantemente, sempre que possível.

Assim, os passos propostos para a estratégia da implantação do BraCVAM são:

1 – Oficialização do BraCVAM

- a) Publicação em diário oficial da criação do Centro
- b) Elaboração de Regimento Interno
- c) Inscrição no CNPJ
- d) Abertura de conta bancária

2 – Criação da *home-page*

- a) Contratação de firma para a elaboração e manutenção da *home-page*
- b) Determinação dos itens a constarem da *home-page*
- c) Definição do domínio
- d) Criação de contas de *e-mail* institucionais
- e) Colocação da *home-page* no ar

3 – Implantação física

- a) Determinação do local de funcionamento do BraCVAM
- b) Compra de equipamentos de escritório
 - 2 microcomputadores
 - 1 notebook
 - 1 impressora multifuncional (com fax)
 - 2 mesas de escritório
 - 2 cadeiras (para as mesas de escritório)
 - 1 mesa de reunião com 6 lugares
 - 6 cadeiras (para a mesa de reuniões)

- 2 arquivos
- 2 armários
- 1 fragmentador de papéis
- material de escritório (grampeador, furador, toner, papéis etc.)

4 – Secretaria

- a) Contratação de secretária executiva bilíngue
- b) Contratação de um auxiliar de secretaria

5 – Material de divulgação

- a) Criação e impressão de folder (em 3 línguas: português, inglês e espanhol)
- b) Confecção de blocos, canetas, pins etc. contendo a logomarca do BraCVAM

6 – Viagens

As visitas visam a apresentação do Centro, bem como a aproximação com centros internacionais similares, além de compreender e discutir melhor o funcionamento destes, visando aplicar e/ou adaptar seus modelos à realidade do Brasil. Não afastando a possibilidade de visitas aos demais centros, os principais e primordiais nessa fase inicial, em função de suas experiências são:

- a) Visita ao ECVAM (Itália)
- b) Visita ao ICCVAM (Estados Unidos)
- c) Visita ao ZEBET (Alemanha)
- d) Visita ao JaCVAM (Japão)

7 – Identificação dos laboratórios que realizam ensaios alternativos

Uma vez estabelecido e já iniciando sua fase de atuação, o BraCVAM deve iniciar a identificação dos laboratórios públicos e privados, universidades e indústrias que atuam na pesquisa e desenvolvimento de métodos alternativos, em suas diversas áreas, de maneira a formar um banco de dados. Este banco será formado a partir de dados preenchidos na *home-page*.

Cabe ressaltar que este item está contemplado no projeto da RENAMA, podendo-se aproveitar o mesmo *link* para as duas páginas.

8 – Reuniões com os laboratórios nacionais

As reuniões com os laboratórios dar-se-ão em conjunto ou individualmente, sendo realizadas na sede do BraCVAM ou em um dos laboratórios, em função da melhor adequação orçamentária e disponibilidade de tempo.

Essas reuniões terão caráter de harmonização de metodologias, planejamento dos estudos, avaliação de resultados etc. e terão como participantes, pelo menos, os coordenadores dos GTs e membros das equipes participantes.

4.2.1 Custo de implantação e manutenção do BraCVAM

Sem a avaliação inicial dos laboratórios e o conhecimento de quais áreas serão estudadas é extremamente difícil calcular o montante necessário para o funcionamento do BraCVAM. Considerando que o Centro fosse construído com seus laboratórios, com todas as áreas do conhecimento ativas deveríamos considerar como custos os seguintes itens:

- pessoal
- despesas gerais (reagentes, material de laboratório, material de consumo, material administrativo, entre outros)
- construção e estabelecimento dos laboratórios destinados à realização das atividades
- equipamentos
- manutenção de equipamentos e instalações
- atividades externas relacionadas às pesquisas

Tomando esses itens como base para cada área de atividade, o custo ficaria muito alto e haveria o risco de subutilização da infraestrutura laboratorial.

Assim sendo, o mais prudente é que o Centro inicie as suas atividades de forma a atender às demandas atuais e, aos poucos, ir conquistando espaço, demonstrando a necessidade de expansão. Diante disso, buscar verbas adicionais para o seu crescimento visando adequar sua capacidade técnico-analítica às novas expectativas.

Dentro dessa linha de pensamento e, considerando as facilidades iniciais de contar com estrutura predial e alguma infraestrutura operacional já instalada, a estimativa de custo inicial para que o BraCVAM inicie as suas atividades é de R\$ 170.000,00 (cento e setenta mil reais), conforme resumo abaixo:

1º TRIMESTRE

Elaboração e manutenção da *home-page* e banco de dados – R\$ 25.000,00

Móveis e Equipamentos – R\$ 18.000,00

Material de Consumo – R\$ 5.000,00

Pessoal – R\$ 8.000,00

Passagens aéreas e Diárias – R\$ 10.000,00

2º TRIMESTRE

Compra material bibliográfico – R\$ 5.000,00

Manutenção da *home-page* e banco de dados – R\$ 10.000,00

Pessoal – R\$ 8.000,00

Passagens aéreas e Diárias – R\$ 20.000,00

3º TRIMESTRE

Manutenção da *home-page* e banco de dados – R\$ 5.000,00

Pessoal – R\$ 8.000,00

Passagens aéreas e Diárias – R\$ 20.000,00

4º TRIMESTRE

Compra material bibliográfico – R\$ 5.000,00

Manutenção da *home-page* e banco de dados – R\$ 5.000,00

Pessoal – R\$ 8.000,00

Passagens aéreas e Diárias – R\$ 10.000,00

4.2.2 Regimento Interno do BraCVAM

A proposta de Regimento Interno do BraCVAM encontra-se no Anexo A.

4.2.3 Home-page

É necessário que o BraCVAM possua uma *home-page* interativa e dinâmica. Esta pode ser construída com elementos iniciais e, à medida que as atividades avançam, novas informações e conteúdos serão agregados (ANEXO B).

Mediante o grande número de informações, se faz necessário que a página seja clara e didática, com *frames* ou abas que abordem grandes temas e que, ao serem acessados, remetam a conteúdo mais pormenorizado.

Elementos necessários que devem constar na *home-page*:

- elementos obrigatórios dos órgãos governamentais;
- logo do BraCVAM;
- descrição do Centro, das atividades, propostas, estrutura (incluindo “quem é quem”) e contatos (endereço, telefone, fax, e-mail etc.);
- *links* para instituições similares (Centros da Validação) ou com interesses em comum;
- *links* para páginas da *web* que apresentem conteúdo relevante ao tema métodos alternativos;
- *links* para *sites* de revistas científicas que abordam o tema, bem como para protocolos de métodos validados e disponíveis;
- relação dos laboratórios que trabalham, pesquisam ou desenvolvem métodos alternativos, nas diversas áreas, com *links* para suas respectivas páginas;
- canal de informação (notícias) sobre os progressos atuais no campo de métodos alternativos;
- quaisquer outras informações necessárias ao conhecimento e atualização do tema.

4.2.4 Logo

A proposta para a logo do Centro Brasileiro de Validação de Métodos Alternativos é a de que seja um retângulo de fundo verde bandeira, tendo na parte superior o nome do Centro em português e na parte inferior, em inglês. Ao centro, em destaque, a sigla com o “V” estilizado, simbolizando o triângulo amarelo pela metade e o círculo azul, cheio, para dar volume ao desenho (Figura 10).

Figura 10 – Proposta de logo para o BraCVAM.



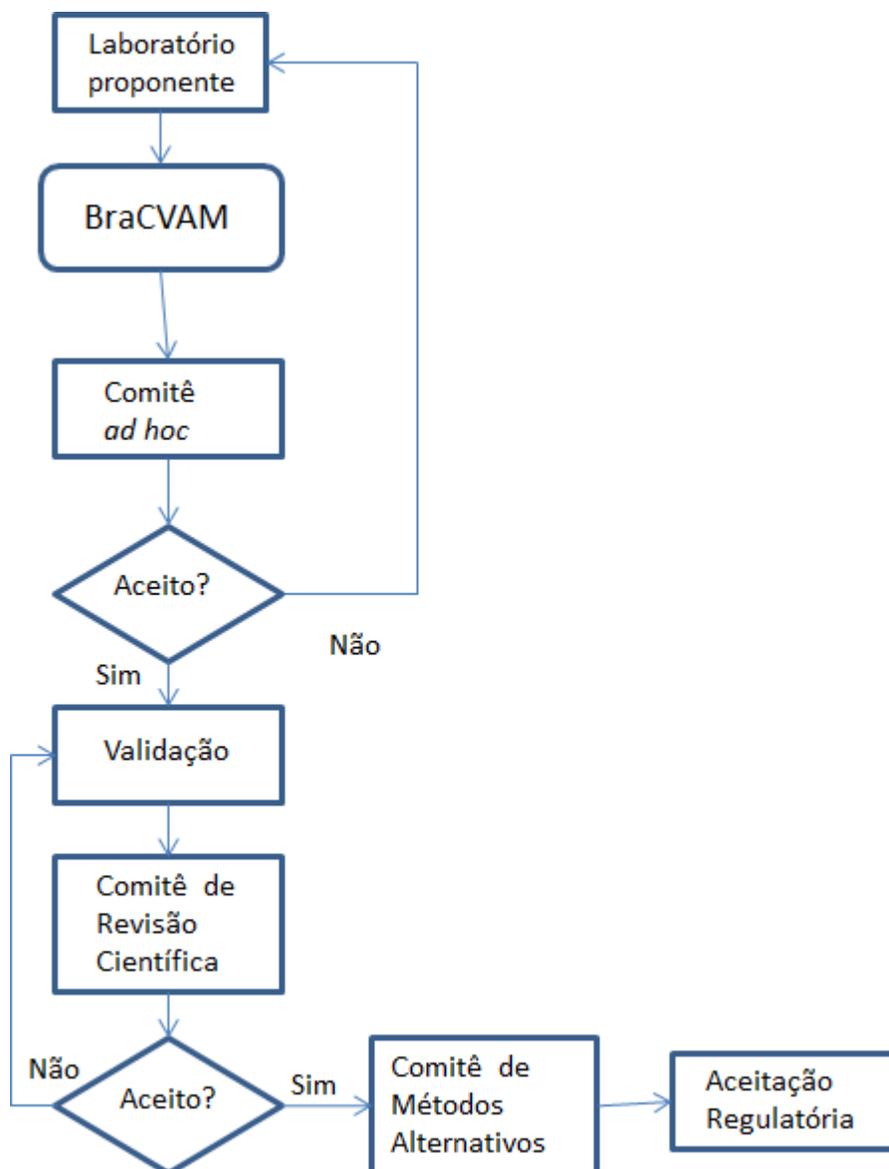
4.3 O PROCESSO DE VALIDAÇÃO

O ideal é que o Brasil oficialize que o processo de validação a ser adotado será o preconizado pela OECD (2005). Este documento é completo e descreve todas as etapas para que um método seja validado e tenha condições para a aceitação regulatória internacional.

Para que um método seja validado se faz necessário que o laboratório que o desenvolveu apresente a proposta de validação ao BraCVAM. Este, após avaliação através de um comitê *ad hoc* retorna ao proponente para adequações ou propõe o estudo de pré-validação. Finda esta primeira parte, segue-se o processo de validação propriamente dito. Uma vez terminado o estudo colaborativo para validação, o BraCVAM encaminha ao Comitê de Revisão Científica (*peer*

review) que decidirá por complementação de dados ou encaminhará ao Comitê Nacional de Métodos Alternativos para avaliação. Este último após avaliar todos os aspectos do estudo, se assim for do seu entendimento, encaminha ao CONCEA para aceitação regulatória (Figura 11), uma vez que, pela Lei 11.794/2008 é o órgão responsável pela oficialização dos métodos alternativos no Brasil. Após a oficialização pelo CONCEA, os métodos poderão ser publicados na Farmacopeia Brasileira, sob a forma de norma pela ABNT, resolução pela ANVISA, MAPA, IBAMA etc. ou qualquer outra medida legalmente estabelecida no país.

Figura 11 – Fluxograma resumido do processo de validação.



4.4 IMPACTO DO BRACVAM NO SISTEMA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

O levantamento das atividades analíticas dos 27 LACENs mostrou que 25 (92,6%) laboratórios realizam algum tipo de análise em produtos sujeitos à ação da Vigilância Sanitária, sendo que, dos 27 LACENs, 25 (92,6%) realizam análises em alimentos, 12 (44,4%) em saneantes, 11 (40,7%) em medicamentos e 6 (22,2%) em cosméticos.

Quase todos os LACENs realizam análises físico-químicas e microbiológicas, entretanto, apenas os LACENs Roraima, São Paulo, Minas Gerais e Rio Grande do Sul declararam realizar análises toxicológicas nos diferentes grupos de produtos.

Assim sendo, a validação de métodos alternativos, principalmente no campo da Toxicologia é fundamental para que mais LACENs possam realizar análises para o SNVS.

Os resultados encontram-se no artigo submetido à Revista do Instituto Adolfo Lutz (ANEXO C) e as tabelas que geraram os resultados apresentados no artigo constam do ANEXO D.

5 DISCUSSÃO

A criação do BraCVAM poderia ter sido facilitada se a mesma tivesse sido contemplada na Lei 11.794/2008, que estabelece os procedimentos para uso científico de animais (BRASIL, 2008), de forma a deixar clara a necessidade de se encorajar a pesquisa e o desenvolvimento de métodos alternativos, como indicado pela Diretiva 86/609/EEC (COMMISSION OF THE EUROPEAN COMMUNITIES, 1991), ou até mesmo apontando, diretamente, a criação de um Centro que proporcionasse o efetivo estudo de métodos alternativos. Considerando que isso não ocorreu, deve-se buscar uma forma mais eficaz para a sua oficialização, tendo em vista agilizar o processo, uma vez que, dependendo do diploma legal escolhido, podem ser necessárias várias etapas de tramitação no Congresso Nacional, Casa Civil e demais instâncias governamentais, o que pode acarretar demora na efetivação do Centro.

O caminho ideal seria a criação pelo MCTI, pois, um método alternativo, além da questão lógica da ética no uso de animais, representa, também, e principalmente, um desenvolvimento tecnológico e inovação, uma vez que novos métodos podem ser criados ou novos parâmetros utilizados para atingir a sua finalidade com maior sensibilidade e precisão do que os obtidos com o uso de animais.

Adequar uma pesquisa básica, por exemplo, fazendo com que a expressão de um marcador específico possa representar um efeito que se conhece no animal inteiro ou utilizar um método químico para determinar um efeito antes só possível de ser estudado em animais, sem dúvida, representa uma inovação tecnológica que, acoplado à ética faz com que uma metodologia alternativa possa ser usada em diversos campos. E esta ideia está intimamente ligada aos preceitos que norteiam o MCTI.

Uma vez que a Lei preconiza que uma das competências do CONCEA é monitorar e implantar os métodos alternativos, o diploma legal ideal para a criação do BraCVAM é o Decreto, pois, regulamenta a Lei, especificamente no campo dos métodos alternativos. Inclusive, esse mesmo dispositivo legal já contemplaria que o Brasil segue o Guia 34 da OECD. Dessa forma, além de citar outros pontos relevantes, o Decreto criaria o BraCVAM e já estabeleceria todo o processo de validação, aceitação regulatória etc., no Brasil.

Entretanto, o caminho encontrado para a criação do BraCVAM foi a assinatura de um Protocolo de Cooperação Técnica entre a FIOCRUZ e a ANVISA (APÊNDICE D), o que pode representar uma aproximação do Centro com o órgão regulador. Por outro lado, devemos ter em mente de que a regulação por parte da ANVISA se dará em determinadas áreas, mais precisamente, da Vigilância Sanitária, enquanto que o escopo de atuação do BraCVAM inclui áreas como a busca de alternativas na educação, tendo, portanto, um caráter muito mais multidisciplinar do que restrito ao universo de atuação da ANVISA.

O importante é que o BraCVAM, a semelhança dos centros internacionais, seja criado através de um ato com força legal suficiente para garantir o trabalho e legitimar suas decisões nas diversas áreas onde caibam pesquisas em métodos alternativos ao uso de animais.

O BraCVAM deve atuar como um Centro que, apesar de não ter um caráter regulatório propriamente dito, será o responsável em indicar aos órgãos responsáveis pela aceitação regulatória quais são os métodos alternativos, dentro do princípio dos 3 Rs, que o Brasil deverá adotar como sendo oficial. Dessa forma, estar hospedado na FIOCRUZ garante a parceria de uma instituição de reconhecida competência científica e tecnológica, além de grande relação com ensino.

O fato do BraCVAM não começar existindo como um prédio, com laboratórios para pesquisas em diversas áreas etc., facilita sua implantação a um custo bem mais baixo, se comparado ao que poderia ser diante da construção, compra de equipamentos e pagamento de pessoal. Além disso, o trabalho em forma de plataforma está dentro de uma filosofia que vem sendo utilizada pela FIOCRUZ através do Programa de Desenvolvimento Tecnológico em Insumos para Saúde (PDTIS). O JaCVAM, por exemplo, desenvolve seus estudos de validação com o suporte dos laboratórios do *National Institute of Health Sciences* (NIHS). A diferença seria que o BraCVAM trabalharia com laboratórios públicos e privados, universidades e indústrias nos estudos de validação de alternativas.

Os atos de criação do ECVAM, ICCVAM, JaCVAM e ZEBET não contemplam a parte administrativa, exceto no que se refere aos trabalhos de secretaria, entretanto, é importante ter essa estrutura estabelecida para que todas as atividades estejam descritas e devidamente organizadas.

O Comitê de Revisão Científica tem sua atividade voltada na avaliação do conjunto científico do estudo. Por esta razão a sua composição é de profissionais com reconhecida atuação

na área do estudo, sem, entretanto, estarem envolvidos no mesmo. A sua função é orientar os aspectos técnicos e científicos do estudo de validação. Dessa forma, é responsável por montar a estratégia do estudo de validação.

O Comitê Nacional de Métodos Alternativos cuja função é avaliar o estudo final de validação, tem a sua formação por representantes dos setores (cosméticos, medicamentos, saneantes etc.), sociedades científicas (p. ex.: SBTox, FeSBE e SBCAL), conselhos de classes etc. tendo em vista a necessidade de representatividade. Isso faz com que todos os setores se sintam comprometidos com a avaliação e aceitação dos ensaios validados.

É importante que o BraCVAM se relacione com órgãos nacionais que detenham o poder decisório nas suas diversas áreas de atuação. Assim sendo, o relacionamento direto com MCTI, Ministério da Saúde, MAPA, ANVISA e outros órgãos afins servirão não somente para propor os ensaios a serem oficializados por estes, como para reconhecer e atender às demandas provenientes de cada uma dessas grandes áreas, de modo a organizar estudos de validação específicos para cada problema.

A relação com organismos internacionais é de suma importância para manter os pesquisadores e interessados brasileiros atualizados quanto aos avanços que ocorrem a nível mundial. Também, esse relacionamento propiciará a participação do Brasil em estudos internacionais, facilitando a aceitação regulatória nas duas vias.

Para qualquer órgão público, a questão de orçamento é sempre delicada e sujeita a cortes e diversos problemas. O BraCVAM, como vários outros organismos, tem seu trabalho de grande importância, devendo manter a continuidade e as possibilidades de diversos estudos. É necessário que não dependa somente da verba proveniente do Tesouro e, para isso, deverá apresentar projetos aos órgãos de fomento, bem como, poderá ter um fundo mantido por patrocinadores, através de Parceria Público Privada. O importante é que todas as movimentações tenham suas contas prestadas publicamente.

Implantar um Centro com o vulto a que se propõe o BraCVAM é uma tarefa extremamente difícil. É necessário planejamento e foco determinado nas questões principais. É preciso oficializar a criação do Centro e determinar seus dirigentes, estatuto, as relações institucionais e demais medidas necessárias ao seu estabelecimento e funcionamento. Iniciar com as questões mais práticas e com uma estrutura atuante e autônoma é imprescindível para o sucesso inicial.

A decisão de que o BraCVAM se situe na FIOCRUZ é de suma importância dado o destaque que esta instituição possui no cenário técnico-científico nacional e mundial. Entretanto, deve ser determinado de forma que o Centro esteja inserido na estrutura, por exemplo, como uma Unidade, um departamento ou outra denominação, pois, isso acarretará alterações no Regimento Interno, bem como necessitará de aprovação em diferentes níveis de poder decisório. É importante estar ligado à Presidência da FIOCRUZ, pois isso garante maior autonomia, além de representar um apoio institucional de grande importância para o desenvolvimento das atividades do Centro.

O apoio logístico e estrutural é vital para que o Centro inicie suas atividades, da mesma forma é necessário que o Diretor do BraCVAM inicie visitas aos Centros internacionais objetivando apresentar o Centro, mostrar a proposta de trabalho, conhecer melhor a estrutura de seus similares para avaliar a necessidade de adequações e se mostrar disposto a formar parcerias internacionais objetivando estudos colaborativos nas diversas áreas.

Há de se pensar que, dependendo da inserção do BraCVAM dentro da estrutura, isto implica em disponibilização de DAS (Diretoria de Assessoramento Superior), divisão/repasso de verbas etc. Alguns destes itens somente são possíveis através de aprovação no Senado, Congresso Nacional ou outras instâncias de Governo, seguindo os trâmites necessários para a implantação. Mesmo que o seu início se dê uma forma mais simples, não podemos afastar a possibilidade de que, o crescer de suas atividades e importância dentro do cenário nacional e mundial, leve o BraCVAM a ocupar um lugar de maior destaque dentro da instituição.

O principal trabalho durante o início das atividades do BraCVAM será a identificação dos laboratórios, universidades e empresas que atuam nos estudos e desenvolvimento de métodos alternativos, bem como aqueles com potencial para tal. A formação de um banco de dados com os testes realizados e/ou estudados por estes, bem como o treinamento em novas técnicas será de vital importância para o sucesso das validações porventura realizadas no Brasil.

A acreditação dos laboratórios partícipes em BPL, pelo INMETRO, é crucial para que os mesmos possam participar dos estudos de validação. O papel a ser desenvolvido pelo INMETRO é importante no sentido de orientar o caminho a ser seguido para a acreditação e, depois, pelas inspeções decorrentes deste processo.

O ideal seria um estudo sobre o custo total de implantação do BraCVAM, como tendo um prédio próprio, com laboratórios atuantes em diversas áreas e equipamentos específicos para os

diversos ensaios, o que incluiria cromatógrafos, microscópios, estufas, biblioteca própria etc, entre outros exemplos. Entretanto, a falta de um diagnóstico mais preciso atualmente, sugere que a forma ideal de iniciar as atividades do Centro é atuar através da *expertise* de laboratórios, em cada área, de forma a iniciar gradualmente o seu desenvolvimento. Deve-se ressaltar que a avaliação da necessidade de expansão deverá ser realizada e incentivada. Devemos ter em mente que, apesar do ECVAM ter iniciado de uma forma mais completa, com prédio etc., o JaCVAM iniciou suas atividades da mesma maneira como se propõe que o BraCVAM inicie.

A forma mais atual de mostrar suas atividades e se fazer conhecer é, sem dúvida, através de uma página na *internet*. Este também servirá de instrumento para a identificação dos laboratórios, bem como, servir de forma de comunicação com as diversas instituições e o público em geral. Faz-se necessário que a página seja dinâmica e sempre atualizada. Isso garantirá a credibilidade e respeito ao trabalho do Centro.

Embora os principais centros possuam suas logos sem qualquer alusão ao país de origem e até mesmo sem, necessariamente, mencionar qualquer relação com métodos alternativos, a proposta da logo do BraCVAM, tal como concebida, visa identificar claramente sua origem brasileira.

O Brasil não possui um processo de validação definido. Apesar da ANVISA ter publicado a Resolução nº 899/2003 (BRASIL, 2003), esta trata da validação de métodos analíticos e bioanalíticos somente sob a óptica dos ensaios químicos. Embora até cite ensaios biológicos, os parâmetros são muito vagos e carecem de um direcionamento melhor. Assim sendo, o Brasil deve determinar o uso do Guia 34 da OECD, podendo, por exemplo, fazer uma tradução transformando-se numa NBR publicada pela ABNT.

Ressalta-se que o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, através dos LACENs, apresenta uma deficiência quanto à realização de ensaios toxicológicos, uma vez que a sua quase totalidade é realizada em animais. Assim sendo, a validação de métodos alternativos pode contribuir sobremaneira para a maior eficiência do SNVS, tendo em vista possibilitar que um número maior de LACENs possa executar esses ensaios. Obviamente, não existe a necessidade de que todos os LACENs realizem todos os ensaios. Pode-se eleger que cada região possua certo número de laboratórios realizando os ensaios, ou, testes referentes ao controle de alguns produtos específicos. Por exemplo, uma região pode ter dois laboratórios executando os mesmos ensaios toxicológicos ou, um deles realiza os métodos alternativos para o controle toxicológico de

cosméticos, saneantes e medicamentos tópicos (irritação), enquanto que o outro realiza os ensaios para avaliar o potencial de contaminação pirogênica em produtos injetáveis. Dessa forma, um número maior de produtos poderá ser controlado, proporcionando uma descentralização dos ensaios e contribuindo para uma maior eficiência do SNVS, bem como maior agilidade, uma vez que não será necessário enviar para um LACEN que esteja longe do local de apreensão do produto.

Em resumo, a criação do BraCVAM se justifica, como mencionado na parte introdutória dessa Tese, pelo fato de existirem no Brasil diversos grupos, entre laboratórios oficiais e privados, indústrias e universidades que vêm realizando atividades direcionadas ao estudo, desenvolvimento e validação de métodos alternativos nos campos da experimentação e ensino.

A participação de pesquisadores brasileiros em congressos internacionais tem crescido não só através da apresentação de pôsteres, mas, também, com palestras e como membros de comitês organizadores.

A condição hoje ocupada pelo Brasil em termos de exportação de produtos cosméticos, por exemplo, frente à proibição do uso de testes animais nestes produtos, também justifica a necessidade de investimentos na busca de métodos alternativos, aliada ao fato do crescente número de produtos naturais provenientes da Floresta Amazônica que vem sendo utilizada como matéria-prima, necessitando estudos complementares quanto à sua eficácia e segurança.

A necessidade de estudos nestas matérias-primas se baseia no fato de que, muitas vezes, os produtos testados durante o processo de validação não cobrem toda a gama de ingredientes, fazendo-se imperioso testar se o método alternativo proposto se presta a testar uma nova matéria-prima ou se precisa de adaptações, tais como, diluições etc.

O ideal seria que o Centro fosse oficialmente criado através de uma Lei. Porém como a Lei 11.794/2008 que estabelece procedimentos para o uso científico de animais e o Decreto 6.899/2009 que dispõe sobre a composição do CONCEA já citam e definem métodos alternativos, além de estabelecerem que o CONCEA possui, entre outras, a competência de monitorar a implantação dos mesmos, será necessária a elaboração de um Decreto que regulamente a criação e definição dos campos de atuação do BraCVAM, de modo a legitimar sua existência e competências.

6 CONCLUSÕES

O presente estudo permite as seguintes conclusões:

- a) A criação do Centro Brasileiro para Validação de Métodos Alternativos (BraCVAM) é de suma importância para elevar o Brasil à um nível de similaridade com outros países na pesquisa sobre métodos alternativos;
- b) O BraCVAM deverá seguir os preceitos dos 3Rs nas áreas de pesquisa, análise e educação, bem como em quaisquer outras áreas em que se faça necessária a busca de alternativas ao uso de animais;
- c) A localização do BraCVAM na FIOCRUZ seria de grande importância, em função da posição que esta Instituição ocupa dentro do cenário científico mundial;
- d) A validação de métodos alternativos poderá contribuir de forma relevante para a melhoria das ações do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, bem como ações relacionadas ao MEC, MCTI, MAPA, MS e todas as atividades de experimentação, produção, controle e ensino que envolvam o uso de animais.

REFERÊNCIAS

ABREU, C. L. C.; PRESGRAVE, O. A. F.; DELGADO, I. F. Metodologias alternativas à experimentação animal: aplicação no controle da qualidade de produtos sujeitos à ação da Vigilância Sanitária. *Rev. CFMV (Brasília)*, v. 45, p. 20-27, 2008.

ALTWEB. *International alternatives organizations database*. Disponível em: <http://caat.jhsph.edu/international%5Falternatives/> (Acessado em 01/11/2009).

ALVES, E. N.; PRESGRAVE, R. F.; PRESGRAVE, O. A. F.; CORRADO, A. P. Red Blood Cell (RBC) - Teste de hemólise: uma alternativa ao teste de Draize na avaliação do potencial de irritação ocular de produtos cosméticos. In: 18º CONGRESSO BRASILEIRO DE COSMETOLOGIA. *Cosmetics & Toiletries (Edição em Português)*, v. 16, p. 88-89, 2004.

ALVES, E. N.; PRESGRAVE, R. F.; PRESGRAVE, O. A. F.; SABAGH, F. P.; FREITAS, J. C. B. R.; DELGADO, I. F.; CORRADO, A. P. Evaluation of two alternative methods for assessing the ocular irritancy of hair products. In: Abstracts of the 5th WORLD CONGRESS ON ALTERNATIVES & ANIMAL USE IN THE LIFE SCIENCES; 2005 Aug 21-25; Berlin, Germany. *ALTEX*, v. 22, n. Spec. Issue, p. 176, 2005.

ALVES, E.; PRESGRAVE, R.; CUNHA, C.; SILVA, R.; PRESGRAVE, O. The use of HET-CAM for assessing the potential of skin irritation of surfactants. In: Abstracts of the 7th WORLD CONGRESS ON ALTERNATIVES & ANIMAL USE IN THE LIFE SCIENCES; 2009 Aug 30-Sep03; Rome, Italy. *ALTEX*, v. 26, n. Spec. Issue, p. 303, 2007.

ALVES, E. N.; PRESGRAVE, R. F.; PRESGRAVE, O. A. F.; SABAGH F. P.; FREITAS J. C. B. R.; CORRADO, A. P. A reassessment of the *in vitro* RBC haemolysis assay with defibrinated sheep blood for the determination of the ocular irritation potential of cosmetic products: comparison with the *in vivo* Draize Test. *ATLA*, v. 36, :p.75-284, 2008.

ANDRADE, S. S.; SILVEIRA, R. L.; SCHMIDT, C. A.; BRUM JÚNIOR, L.; DALMORA, S. L. Comparative evaluation of the human whole blood and human peripheral blood monocytes tests for pyrogens. *Int. J. Pharm.*, v. 265, p.115-124, 2003.

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Guia para a avaliação de segurança de produtos cosméticos*. 2003. ANVISA, Brasília, DF.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Laboratórios Centrais de Saúde Pública*. <<http://www.anvisa.gov.br/reblas/lacens/index.htm>>. Acesso em 02/02/2012.

ARAÚJO, H. P. *Avaliação de metodologia oficial in vivo e desenvolvimento de metodologia de inibição da citotoxicidade in vitro para a determinação de potência de soro antibiótico*. 2008. Tese (Doutorado em Vigilância Sanitária – Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro. 2008.

BALLS, M.; BLAAUBOER, B. J.; FENTEM, J. H.; BRUNER, L.; COMBES, R. D.; EKWALL, B.; FIELDER, R. J.; GUILOUZO, A.; LEWIS, R. W.; LOVELL, D. P.; REINHARDT, C. A.; REPETTO, G.; SLADOWSKI, D.; SPIELMANN, H.; ZUCCO, F. Practical aspects of the validation of toxicity test procedures. *ATLA* 23:129-147, 1995.

BALLS, M. The establishment of ECVAM and its progress since 1993. *ATLA*, v. 30, Suppl. 2, p. 5-11, 2002

BALLS, M.; AMCOFF, P.; BREMER, S.; CASATI, S.; COECKE, S.; CLOTHIER, R.; COMBES, R.; CORVI, R.; CURREN, R.; ESKES, C.; FENTEM, J.; GRIBALDO, L.; HALDER, M.; HARTUNG, T.; HOFFMANN, S.; SCHECTMAN, L.; SCOTT, L.; SPIELMANN, H.; STOKES, W.; TICE, R.; WAGNER, D.; ZUANG, V. The principles of weight of evidence validation of test methods and testing strategies. The report and recommendations of ECVAM workshop 58. *ATLA*, v. 34, p. 603-20, 2006.

BALLS, M. *The Three Rs and the Humanity Criterion*. Nottingham, UK: FRAME, 2009.

BARTH, T.; DALMORA, V. J.; D'AVILA, F. B.; DALMORA, S. L. Avaliação de pirogênios em produtos de uso veterinário pelos testes da hipertermia em coelhos e do lisado de amebócitos do *Limulus*. *Ciência Rural (Santa Maria)*, v.37, p. 190-194, 2007.

BRASIL. *Constituição da República Federativa do Brasil*. 1988

BRASIL. *Lei n. 9.605, de 12 de fevereiro de 1998*. Dispõe sobre as sanções penais e administrativas derivadas de condutas e atividades lesivas ao meio ambiente, e dá outras providências. *Diário Oficial [da República Federativa do Brasil]*, de 13 de fevereiro de 1998, Brasília, Brasil: República Federativa do Brasil.

BRASIL. *Resolução n. 899, de 29 de maio de 2005*. Determina a publicação do “Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos”. *Diário Oficial [da República Federativa do Brasil]*, de 02 de junho de 2005, Brasília, Brasil: República Federativa do Brasil.

BRASIL. *Lei n. 11.079, de 30 de dezembro de 2004*. Institui normas gerais para licitação e contratação de parceria público-privada no âmbito da administração pública. *Diário Oficial [da República Federativa do Brasil]*, de 31 de dezembro de 2004, Brasília, Brasil: República Federativa do Brasil.

BRASIL. *Lei n. 11.794, de 08 de outubro de 2008*. Regulamenta o inciso VII de parágrafo 1º do art. 225 da Constituição Federal, estabelecendo procedimentos para o uso científico de animais; revoga a Lei n. 6.638, de 8 de maio de 1979; e dá outras providências. *Diário Oficial [da República Federativa do Brasil]*, de 09 de outubro de 2008, Brasília, Brasil: República Federativa do Brasil.

BRASIL. *Decreto n. 6.899, de 15 de julho de 2009*. Dispõe sobre a composição do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal - CONCEA, estabelece as normas para o seu funcionamento e de sua Secretaria-Executiva, cria o Cadastro das Instituições de Uso Científico de Animais - CIUCA, mediante a regulamentação da Lei no 11.794, de 8 de outubro de 2008, que dispõe sobre procedimentos para o uso científico de animais, e dá outras providências.. *Diário Oficial [da República Federativa do Brasil]*, de 16 de julho de 2009, Brasília, Brasil: República Federativa do Brasil.

BRUCKNER, L.; CORREA DE MOURA, W. Potency testing of rabies vaccine for human and veterinary use, possibilities for alternatives. In: Abstracts of the 7th WORLD CONGRESS ON

ALTERNATIVES & ANIMAL USE IN THE LIFE SCIENCES; 2009 Aug 30-Sep03; Rome, Italy. *ALTEX*, v. 26, n. Spec. Issue, p. 163, 2009.

CALDEIRA, C.; GIMENES, I. C.; FREITAS, J. C. B. R.; PRESGRAVE, O. A. F. The use of Mono Mac 6 cells as indicators of endotoxin contamination in the quality control of injectable products. In: Abstracts of the 5th WORLD CONGRESS ON ALTERNATIVES & ANIMAL USE IN THE LIFE SCIENCES; 2005 Aug 21-25; Berlin, Germany. *ALTEX*, v. 22, n. Special Issue, p. 213, 2005.

COMBES, R. D. The ECVAM workshops: a critical assessment of their impact on the development, validation and acceptance of alternative methods. *ATLA*, v. 30, Suppl. 2, p. 151-165, 2002.

COMMISSION OF THE EUROPEAN COMMUNITIES. *Establishment of a European Centre for the Validation of Alternative Methods (CEVMA)*. 1991. Communication from the Commission to the Council and the European Parliament, 29 October 1991. *SEC (91) 1794 final*, 6pp. Brussels, Belgium: Commission of the European Communities.

COMMISSION OF THE EUROPEAN COMMUNITIES. *Timetables for the phasing-out of animal testing in the framework of the 7th Amendment to the Cosmetics Directive (Council Directive 76/768/EEC)*. 2004. Brussels, 1.10.2004, SEC(2004) 1210.

CRUZ, A. S.; FIGUEIREDO, C. A.; IKEDA, T. I.; VASCONCELOS, A. C.; CARDOSO, J. B.; DE SALLES-GOMES, L. F. Comparison of methods to test the "in vitro" cytotoxicity of biocompatible materials. *Rev Saude Publica*, v.32, n. 2, p.153-9, 1998.

CURREN, R. D.; SAUTHEE, J. A.; SPIELMANN, H.; LIEBSCH, M.; FENTEM, J. H.; BALLS, M. The role of prevalidation in the development, validation and acceptance of alternative methods. *ATLA*, v.23, p. 211-217, 1995.

DALMORA, S.; ZIMMERMANN, E.; CANTO, G.; MACEDO, R.; SILVA, L.; D'AVILA, F. Biological reactivity and cytotoxicity evaluation of pharmaceutical materials. In: Abstracts of the 7th WORLD CONGRESS ON ALTERNATIVES & ANIMAL USE IN THE LIFE SCIENCES; 2009 Aug 30-Sep03; Rome, Italy. *ALTEX*, v. 26, n. Spec. Issue, p. 314, 2009.

ECVAM. European Center for Validation of Alternative Methods. *Validated Methods*. Disponível em: <http://ecvam.jrc.it/> (Acessado em 15/02/2012).

ESKES, C.; NUNES, J.; PRESGRAVE, O.; RIVERA, E.; COECKE, S.; SÁ-ROCHA, V. Draft proposal for a Brazilian center on alternative test methods. In: Abstracts of the 7th WORLD CONGRESS ON ALTERNATIVES & ANIMAL USE IN THE LIFE SCIENCES; 2009 Aug 30-Sep03; Rome, Italy. *ALTEX*, v. 26, n. Spec. Issue, p. 235, 2009a.

ESKES, C.; SÁ-ROCHA, V. M.; NUNES, J.; PRESGRAVE, O.; DE CARVALHO, D.; MASSON, P.; RIVERA, E.; COECKE, S.; KREYSA, J.; HARTUNG, T. Proposal for a Brazilian centre on alternative test methods. *ALTEX*, v. 26, p. 295-298, 2009b.

EU COMMISSION. The European Commission and the cosmetic industry match research funds to develop alternative solutions to animal testing (Brussels, 31 August 2009). *Alertas sobre notícias de investigação da EU*. Disponível em: <http://ec.europa.eu/research/index.cfm?lg=pt&pg=newsalert&cat=x&year=2009&na=na-310809> (Acessado em 27/11/2009).

EXECUTIVE COMMITTEE OF THE CONGRESS. Background to the Three Rs Declaration of Bologna, as adopted by the 3rd World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences, Bologna, Italy, on 31 August 1999. *ATLA*, v. 28, p. 1-5, 2000.

FREITAS, J. C. B. R. *A reutilização de coelhos submetidos ao teste de pirogênio com soros hiperimunes sujeitos à Vigilância Sanitária*. 2008. Dissertação (Mestrado Profissional em Vigilância Sanitária – Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro. 2008.

GARTHOFF, B. Dialogue and collaboration with ECVAM: the view of the EFPIA. *ATLA*, v. 30, p. 195-198, 2002.

GREIF, S. *Alternativas ao uso de animais vivos na educação: pela ciência responsável*. São Paulo: Instituto Nina Rosa, 2003.

HARTUNG, T.; BREMER, S.; CASATI, S.; COECKE, S.; CORVI, R.; FONTANER, S.; GRIBALDO, L.; HALDER, M.; HOFFMANN, S.; ROI, A. J.; PRIETO, P.; SABBIONI, E.;

SCOTT, L.; WORTH, A.; ZUANG, V. A modular approach to the ECVAM principles on test validity. *ATLA*, v. 32, p. 467-472, 2004.

HENDRIKSEN, C. F. M. A short history of the use of animals in vaccine development and quality control. *In*: Brown F, Cussler K, Hendriksen C (Eds). *Replacement, reduction and refinement of animal experiments in the development and control of biological products*. *Dev. Biol. Stand.*, v. 86, p. 3-10, 1996.

HENDRIKSEN, C.; CUSSLER, K.; HALDER, M. ECVAM's role in the implementation of the three Rs concept in the field of biological. *ATLA*, v. 30, Suppl. 2, p. 41-46, 2002.

ICCVAM. *Validation and regulatory acceptance of toxicological test methods: a report of the ad hoc Interagency Coordinating Committee of Alternative Methods*. 1997. NIH Publication No: 97-3981, National Institutes of Health, March 1997.

ICCVAM – Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods. Validation status of five in vitro test methods proposed for assessing potential pyrogenicity of pharmaceuticals and other products. ICCVAM test method evaluation report. NIH publication number 08-6392; 2008a.

ICCVAM. *About the Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods (ICCVAM)*. Research Triangle Park, NC, USA: Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods. Disponível em: http://iccvam.niehs.nih.gov/about/about_ICCVAM.htm (Acessado em 06.11.2008); 2008b

ICCVAM. Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods. Disponível em: http://iccvam.niehs.nih.gov/about/about_ICCVAM.htm (Acessado em 15/02/2012)

JaCVAM. Japanese Center for Validation of Alternative Methods. Disponível em: http://jacvam.jp/en_about/en_about03.html (Acessado em 15/02/2012)

KOJIMA, H. JaCVAM: an organization supporting the validation and peer review of new alternatives to animal testing. *AATEX*, v. 14, p. 483-485, 2007.

MACHADO, C. J. S.; FILIPECKI, A. T. P.; TEIXEIRA, M. Current Brazilian law on animal experiments. *Science*, v. 324, p. 1643-1644, 2009.

MARQUES, R. G.; MORALES, M. M.; PETROIANU, A. Brazilian law for scientific use of animals. *Acta Cirurg. Brasil.*, v. 24, p. 69-74, 2009.

MATERA, J.; GUIMARÃES SILVA, R. M.; COPPI MACIEL RIBEIRO, A. A. Is a academic absurd a substitutive method to teach surgical techniques? In: Abstracts of the 7th WORLD CONGRESS ON ALTERNATIVES & ANIMAL USE IN THE LIFE SCIENCES; 2009 Aug 30-Sep03; Rome, Italy. *ALTEX*, v. 26, n. Spec. Issue, p. 223, 2009.

MELLO, A. L. Tipos e Hierarquia dos Atos Legais. In: Melo, A. L. Vigilância Sanitária de medicamentos e correlatos. Qualitymark, 1993. Disponível em www.visbrasil.org.br/biblioteca/Tiposehierarquiadosatoslegais.pdf (Acessado em 17/02/2012)

OECD. *Guidance Document on the Validation and International Acceptance of New or Updated Test Methods for Hazard Assessment*. 2005. *OECD Series on Testing and Assessment, Number 34. ENV/JM/MONO(2005)14*, 96pp. Paris, France: Organisation for Economic Co-operation and Development.

OHNO, Y. Significance of Japanese Center for the Validation of Alternative Methods (JaCVAM) establishment. *AATEX*, v. 11, p.1–3, 2005.

OHNO, Y (2005). Organization and mission of JaCVAM (Presentation). Disponível em: http://ntp.niehs.nih.gov/files/JaCVAM_SACATM.pdf (Acessado em 06.11.08).

PAWELS, M; ROGIERS V. Safety evaluation of cosmetics in the EU: Reality and challenges for the toxicologist. *Toxicology Letters*, v. 151, p. 7-17, 2004.

PERÍS NEVES, S.; SPALLUTO FONTES, R.; PRATES ONG, F.; ALVES SANTOS, R.; COLLI, C. Enhancing laboratory rodents' well-being by introducing environmental enrichment. In: Abstracts of the 7th WORLD CONGRESS ON ALTERNATIVES & ANIMAL USE IN THE LIFE SCIENCES; 2009 Aug 30-Sep03; Rome, Italy. *ALTEX*, v. 26, n. Spec. Issue, p. 336, 2009.

PINTO, T. J.; DE AZEVEDO, J. C.; CRUZ, A. S. Comparative study of epithelial and fibroblastic cell lines as an alternative cytotoxicity test to the Draize method. *JAOC Int.*, v. 83, n. 3, p.665-668, 2000.

PRESGRAVE, O. A. F. Métodos alternativos no controle toxicológico de cosméticos. *Cosmetics and Toiletries (Edição em Português)*, v. 15, p. 52-54, 2003.

PRESGRAVE, O. A. F.; ALVES, E. N.; PRESGRAVE, R. F.; FERREIRA, T. C. G.; DELGADO, I. F. Uso da membrana corioalantóide de ovo embrionado (HET-CAM) em substituição ao teste de irritação ocular em coelhos (Draize) na avaliação do potencial tóxico de produtos cosméticos. In: 18º CONGRESSO BRASILEIRO DE COSMETOLOGIA, *Cosmetics & Toiletries (Edição em Português)*, v. 16, p. 89-90, 2004.

PRESGRAVE, O. A. F.; SABAGH, F. P.; FARIA, L. F.; CALDEIRA, C.; FREITAS, J. C. B. R.; GIMENES, I. C.; FARIA NETO, H. C. C.; BOZZA, P. T.; DIETERICH, I.; KINDINGER, I.; HARTUNG, T. The use of cytokine release (whole blood assay) for detecting pyrogens in anti-venom sera. Abstracts of the 5th WORLD CONGRESS ON ALTERNATIVES & ANIMAL USE IN THE LIFE SCIENCES; 2005 Aug 21-25; Berlin, Germany. *ALTEX*, v. 22, n. Special Issue, p. 221, 2005.

PRESGRAVE, O. A. F. The need of the establishment of a Brazilian Centre for the Validation of Alternative Methods (BraCVAM). *ATLA*, v. 36, p. 705-708, 2008.

PRESGRAVE, O. A. F. Métodos alternativos. In: Lapchik, V. B. V.; Mattaraia, V. G. M.; Ko, G. M. (Org.). *Cuidados e Manejo de Animais de Laboratório*. São Paulo: Atheneu Editora, 2009a.

PRESGRAVE, O. A proposal of establishing a Brazilian center for validation of alternative methods (BraCVAM). In: Abstracts of the 7th WORLD CONGRESS ON ALTERNATIVES &

ANIMAL USE IN THE LIFE SCIENCES; 2009 Aug 30-Sep03; Rome, Italy. *ALTEX*; 26 (Spec. Issue):19, 2009b.

PRESGRAVE, O.; ESKES, C.; PRESGRAVE, R.; ALVES, E.; FREITAS, J. C. B. R.; CALDEIRA, C.; GIMENES, I.; SILVA, R.; NOGUEIRA, S.; NUNES, J.; RIVERA, E.; SÁ-ROCHA, V.; COECKE, S.; HARTUNG, T. A proposal to establish a Brazilian Center for Validation of Alternative Methods (BRACVAM). *ALTEX*, v. 27, n. Spec. Issue, p. 47-51, 2010.

PRESGRAVE, R. F.; MACHADO, D. O. S.; SABAGH, F. P.; ALVES, E. N.; PRESGRAVE, O. A. F. A proposal for classifying shampoos as irritant or non irritant using the Neutral Red Uptake assay. In: Abstracts of the 5th WORLD CONGRESS ON ALTERNATIVES & ANIMAL USE IN THE LIFE SCIENCES; 2005 Aug 21-25; Berlin, Germany. *ALTEX*, v. 22, n. Spec. Issue, p. 172, 2005.

REINHARDT, V. *Taking better care of monkeys and apes: refinement of housing and handling practices for caged nonhuman primates*. Washington, DC: Animal Welfare Institute, 2008.

ROI, A. J. The ECVAM Scientific Information Service (SIS). *ATLA*, v. 30, Suppl. 2, p. 141-143, 2002.

SCHECHTMAN, L. M; STOKES, W. S. ECVAM-ICCVAM: prospects for future collaboration. *ATLA*, v. 30, Suppl. 2, p.227-236, 2002.

SCHECHTMAN, L. M.; STOKES, W. S. The FDA's regulatory role in the ICCVAM process. *ATLA*, v. 32, Suppl. 1, p.663-668, 2004.

SILLA, V. C. B. *O uso de animais em pesquisa no Estado do Paraná*. 2008. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) - Universidade Federal do Paraná, Curitiba. 2008.

SILVA, C.; PRESGRAVE, O.; GIMENES, I.; MOURA, E.; SIGEL, S.; DANESHIAN, M.; VON AULOCK, S.; HARTUNG, T. Cryopreserved whole blood cytokine release assay for determining endotoxin contamination of hyperimmune sera. In: Abstracts of the 7th WORLD CONGRESS ON ALTERNATIVES & ANIMAL USE IN THE LIFE SCIENCES; 2009 Aug 30-Sep03; Rome, Italy. *ALTEX*, v. 26, n. Spec. Issue, p. 19, 2009.

SLADOWSKI, D.; HALDER, M. ECVAM's activities in the EU Candidate Countries. *ATLA*, v. 30, Suppl. 2, p. 203-205, 2002.

SPIELMANN, H. Collaboration between ZEBET, FRAME and ECVAM: FRAME's contribution to establishing the three Rs in Europe. *ATLA*, v. 37, Suppl. 2, p.23-27, 2009.

STOKES, W. S.; SCHECHTMAN, L. M.; HILL, R. N. The Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods (ICCVAM): a review of the ICCVAM test method evaluation process and current international collaborations with the European Centre for the Validation of Alternative Methods (ECVAM). *ATLA*, v. 30, Suppl. 2, 23-32, 2002.

WORTH, A. P.; BALLS, M. (2002). Alternative (non-animal) methods for chemical testing: current status and future prospects. *ATLA*, v. 30, Supl. 1, p.13-19, 2002.

ZEBET. *About the Centre for Documentation and Evaluation of Alternatives to Animal Experiments (ZEBET)*. BfR – Federal Institute for Risk Assessment. Disponível em: <http://www.bfr.bund.de/cd/1591> (Acessado em 06.11.2008).

ZEBET. Centre for Documentation and Evaluation of Alternatives to Animal Experiments. Disponível em: http://www.bfr.bund.de/en/zebet___alternative_methods_to_animal_experiments-53868.html#attachments (Acessado em 15/02/2012)

APÊNDICE A - ARTIGO PUBLICADO NA ATLA (2008)



Presgrave Comment ATLA BraCVAM.pdf (Linha de comando)

APÊNDICE B - ARTIGO PUBLICADO NA ALTEX (2009)



Eskes et al - BraCVAM - Altex 2009.pdf

APÊNDICE C - ARTIGO PUBLICADO ALTEX (2010)



Presgrave et al - 2010 - Altex - Proposal of BraCVAM.PDF

APÊNDICE D - D.O.U. – EXTRATO DO ACORDO DE COOPERAÇÃO TÉCNICA

FIOCRUZ/ANVISA



DOUS3-180112 122 - Termo BraCVAM.PDF

ANEXO A - PROPOSTA DE REGIMENTO INTERNO

PROPOSTA

REGIMENTO INTERNO DO CENTRO BRASILEIRO PARA VALIDAÇÃO DE MÉTODOS ALTERNATIVOS

CAPÍTULO 1 DA ORIGEM E FINALIDADE

Art. 1º. O Centro Brasileiro para Validação de Métodos Alternativos, cuja sigla passa a ser BraCVAM do seu nome em inglês *Brazilian Center for Validation of Alternative Methods*, fica estabelecido através do _____(Ato)_____, sendo integrante da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), tendo como finalidades principais:

I – contribuir para a introdução e validação de métodos alternativos ao uso de animais, seguindo o preceito dos 3Rs (*Replacement, Reduction and Refinement* – Substituição, Redução e Refinamento), nas áreas de pesquisa básica, ensaios, regulação, educação e demais áreas onde se fizer necessário;

II – coordenar estudos, redes, laboratórios e quaisquer atividades relacionadas à sua área de atuação;

III – emitir pareceres sobre estudos nacionais e ou internacionais, sempre que se fizer necessário;

III - cooperar nos níveis nacional e internacional em assuntos relacionados aos métodos alternativos ao uso de animais;

IV – atuar como ponto focal para intercâmbio de informações sobre o desenvolvimento de métodos alternativos;

V – construir, manter e gerenciar bancos de dados relacionados aos procedimentos alternativos;

VI – promover o diálogo entre legisladores, indústrias, pesquisadores, organizações de consumidores e grupos de defesa do bem-estar animal de forma a desenvolver, validar e reconhecer internacionalmente os testes alternativos;

VII – recomendar a adoção, pelo Brasil, de métodos alternativos sempre que estes estiverem disponíveis.

Art. 2º. Compete ao BraCVAM:

I - desenvolver novos métodos;

II - coordenar estudos para o desenvolvimento de métodos alternativos;

III - coordenar a validação de métodos alternativos;

IV - propor e avaliar protocolos de testes;

V - analisar e avaliar os resultados obtidos nos estudos;

VI - participar de cooperação internacional;

VII - criar, manter e gerenciar bancos de dados de procedimentos técnicos, substâncias, matérias-primas, produtos acabados e quaisquer outros aspectos relevantes aos métodos alternativos;

VIII - promover encontros, congressos, oficinas ou quaisquer outras formas de disseminação de informação científica aos órgãos regulatórios, indústrias, academia e quaisquer outras instituições relacionadas aos métodos alternativos;

IX - publicar relatórios sobre o progresso dos estudos;

X - implementar qualquer procedimento que possa ajudar no desenvolvimento de métodos alternativos.

Art. 3º. O BraCVAM reger-se-á pelo Estatuto da FIOCRUZ, pelo Regimento Interno da FIOCRUZ, por este Regimento e pela legislação específica e relacionada ao tema de sua abrangência.

CAPÍTULO II DA ORGANIZAÇÃO

Art. 4º. O BraCVAM é constituído por:

I – Diretoria

- a) Diretor
- b) Vice-Diretor Científico
- c) Vice-Diretor de Planejamento
- d) Vice-Diretor de Administração

II – Secretaria Executiva

III – Comitês Assessores

- a) Comitê de Revisão Científica
- b) Comitê Nacional de Métodos Alternativos

CAPÍTULO III DA NOMEAÇÃO, MANDATO E SUBSTITUIÇÕES

Art. 5º. O BraCVAM será gerenciado por um Diretor, indicado pelo Presidente da FIOCRUZ a partir de nomes da comunidade científica com reconhecida atuação na área de atuação do Centro.

Art. 6º. O mandato do Diretor será de 4 (quatro) anos, podendo ser reconduzido por igual período.

Art. 7º. Os Vice-Diretores são indicados pelo Diretor e homologados pelo Presidente da FIOCRUZ.

Art. 8º. - O mandato dos Vice-Diretores acompanhará o do Diretor.

Art. 9º. O Diretor será substituído, na sua ausência ou impedimentos, pelo Vice-Diretor Científico, Vice-Diretor de Administração ou Vice-Diretor de Planejamento, na sequencia que se apresenta.

CAPÍTULO IV

DAS COMPETÊNCIAS

Art. 10. Compete ao Diretor:

- I – representar o BraCVAM;
- II - dirigir e supervisionar todas as atividades do Centro, definindo, em conjunto com os Vice-Diretores e/ou os Comitês Assessores as prioridades dos estudos a serem implementados;
- III - conduzir a elaboração e implementação dos planos estratégicos e operacionais do Centro, assegurando o seu desenvolvimento, crescimento e continuidade;
- IV - definir as políticas e os objetivos específicos, coordenando a execução dos planos de ação, de forma a facilitar e integrar o trabalho das equipes, otimizando os esforços para atingir os objetivos do Centro;
- V - manter contatos com os laboratórios partícipes e demais entidades afins visando a identificação das oportunidades de novos estudos;
- VI - promover o engajamento de entidades afins garantindo a consolidação de uma cultura organizacional orientada para a contínua busca da qualidade e de altos padrões de desempenho individual e coletivo, nos assuntos relativos aos métodos alternativos;
- VII - coordenar os convênios e intercâmbios com entidades afins, nacionais e internacionais, visando ao desenvolvimento, validação e aceitação regulatória dos métodos;
- VIII - manter contatos com representantes de empresas, laboratórios, universidade, entidades de classe, órgãos governamentais e organizações não-governamentais, visando a harmonizar esforços que se traduzam em benefícios para a ciência, a ética e a comunidade em geral;
- IX – zelar pelo cumprimento deste Regimento;
- X – prestar esclarecimentos à sociedade dos ator e decisões do BraCVAM, sempre que for solicitado;
- XI – prestar contas das atividades científicas e orçamentárias do Centro;
- XII – delegar suas funções.

Art. 11. É competência do Vice-Diretor Científico:

- I – substituir o Diretor nas suas ausências e impedimentos;
- II – assessorar o Diretor nos assuntos técnico-científicos;

III – representar o BraCVAM nos fóruns de discussão e decisão pertinentes à sua área de atuação;

IV – garantir o cumprimento das metas estabelecidas para o desenvolvimento, validação e aceitação regulatória decorrentes dos estudos efetuados;

V – formar Grupos de Trabalho (GTs) em áreas específicas, para realizar estudos colaborativos visando a validação de métodos alternativos;

VI – interagir com os Grupos de Trabalho, orientando e supervisionando os estudos de validação.

Art. 12. A Vice-Diretoria Científica possui sob sua coordenação as seguintes áreas com suas respectivas atividades:

I – À área de Promoção e Rede cabe:

a) criar e manter através da website e de bancos de dados informações atualizadas sobre os métodos alternativos validados, válidos e diversos estudos relacionados com a finalidade de prover a comunidade científica e órgãos reguladores informações atualizadas;

b) identificar os laboratórios que pesquisam e desenvolvem métodos alternativos e que possam atuar como parceiros nos estudos de validação, criando e monitorando uma rede composta pelos mesmos;

c) organizar seminários, congressos e eventos relacionados aos métodos alternativos;

d) auxiliar as publicações decorrentes dos diversos estudos promovidos pelas áreas específicas, bem como divulgá-los no sítio da Centro;

e) responsável pela atualização geral do sítio do BraCVAM.

II – À área de Treinamento e Educação cabe:

a) promover o treinamento sobre o uso e aplicações de métodos alternativos validados;

b) promover o treinamento de aspectos relacionados ao processo de validação;

c) promover cursos práticos, em conjunto ou não com instituições nacionais e internacionais.

III – à área de 3Rs e Alternativas cabe:

a) identificar as necessidades por parte das instituições regulatórias, industriais e acadêmicas;

- b) identificar as alternativas disponíveis aos testes animais;
- c) identificar as alternativas mais apropriadas a cada área de aplicação (regulatória, pesquisa, educação etc.);
- d) criar Grupos de Trabalho para o desenvolvimento, validação e aplicação de métodos alternativos específicos, através da criação de plataformas de excelência, nos campos específicos do conhecimento da cada laboratório.

IV – à área de Validação de Alternativas cabe:

- a) coordenar estudos de desenvolvimento de métodos alternativos ao uso de animais;
- b) coordenar os estudos de pré-validação, validação e validação “por captura” (catch up validation) de métodos alternativos ao uso de animais;
- c) propor e avaliar protocolos de testes;
- d) participar de estudos de validação nacional e internacional;
- e) realizar as análises estatísticas pertinentes aos estudos;
- f) publicar relatórios sobre o andamento e progresso destes estudos.

Art. 13. É competência do Vice-Diretor de Planejamento:

- I – substituir o Diretor nas suas ausências e impedimentos;
- II – assessorar o Diretor nos assuntos relativos ao planejamento;
- III – representar o BraCVAM nos fóruns de discussão e decisão pertinentes à sua área de atuação;
- IV – garantir o cumprimento das metas estabelecidas para o desenvolvimento, validação e aceitação regulatória decorrentes dos estudos efetuados;
- V – captar recursos para o funcionamento do BraCVAM e suas atividades relacionadas.

Art. 14. A Vice-Diretoria de Planejamento possui sob sua coordenação as seguintes áreas com suas respectivas atividades:

I - À área de Planejamento cabe:

- a) planejar todas as estratégias de atuação do BraCVAM;
- b) auxiliar na definição de metas e prioridades, visando o cumprimento e otimização dos estudos.

II - Captação de Recursos

a) interagir com os diversos órgãos de fomento e entidades diversas de forma a buscar recursos necessários ao funcionamento do BraCVAM e desenvolvimento das pesquisas e processo de validação.

Art. 15. É competência do Vice-Diretor de Administração:

I – substituir o Diretor nas suas ausências e impedimentos;

II – assessorar o Diretor nos assuntos relativos a compras, recursos humanos e demais áreas pertinentes à administração do Centro;

III – representar o BraCVAM nos fóruns de discussão e decisão pertinentes à sua área de atuação;

IV – garantir o cumprimento das metas estabelecidas para o desenvolvimento, validação e aceitação regulatória decorrentes dos estudos efetuados;

V – coordenar as atividades relativas à administração do BraCVAM.

Art. 16. A Vice-Diretoria Administrativa possui sob sua coordenação as seguintes áreas com suas respectivas atividades:

I – À área de Administração cabe:

a) administrar os recursos do BraCVAM e os demais destinados aos estudos de desenvolvimento e/ou validação de métodos alternativos;

II – À área de Recursos Humanos cabe:

a) coordenar as ações de Recursos Humanos, mantendo atualizadas as fichas cadastrais dos funcionários do BraCVAM, bem como seus colaboradores;

b) auxiliar no desenvolvimento e coordenação dos treinamentos promovidos pelo BraCVAM, gerando certificados e declarações.

III – À área de Compras cabe:

a) coordenar as compras para o BraCVAM, bem como aquelas que, porventura, se derem por repasse aos laboratórios participantes de estudos promovidos ou coordenados pelo Centro.

IV – À área de Patrimônio cabe:

b) zelar pelo cadastramento dos bens do BraCVAM, através de controle de chegada, recursos, localização etc., bem como cuidar da alienação dos mesmos.

Art. 17. É competência da Secretaria Executiva:

I - Planejar, organizar e executar atividades secretariais específicas;

II - Assessorar direta ou indiretamente a Diretoria, inclusive, servindo aos Comitês Assessores em suas atividades;

III - Participar da discussão de objetivos e metas do BraCVAM;

IV - Redigir documentos administrativos;

V - Organizar e/ou colaborar na organização de eventos;

VI - Organizar arquivos e controlar documentos e correspondências;

VIII - Filtrar o fluxo de problemas a serem levados à Direção, apontando, sempre que possível, as soluções passíveis de aplicação.

Art. 18. Cabe ao Comitê de Revisão Científica revisar os estudos de validação. Sua composição é transitória, específica para o fim a que se destina e seus membros são pesquisadores com reconhecido conhecimento na área do ensaio objeto de validação, bem como na área estatística, e que não tenham contribuído direta ou indiretamente com o estudo a ser analisado.

Art. 19. É da competência do Comitê Nacional de Métodos Alternativos:

I - avaliar as necessidades nacionais e do BraCVAM;

II - interagir com o Comitê de Revisão Científica de forma a avaliar os resultados obtidos nos estudos quanto à coerência e abrangência, bem como todos os aspectos relevantes para considerar o estudo válido;

III - recomendar ao órgão competente a aceitação regulatória do método alternativo.

Art. 20. O Comitê Nacional de Métodos Alternativos é composto por representantes de entidades governamentais, associações de indústrias, sociedades científicas, universidades, organizações de bem-estar animal, etc.

CAPÍTULO V

DO FUNCIONAMENTO E DO PROCESSO DE VALIDAÇÃO

Art. 21. A Diretoria do BraCVAM reunir-se-á, em caráter ordinário, a cada 2 (dois) meses, visando avaliar o andamento das atividades do Centro e necessidade de atendimento às demandas.

Parágrafo único. Reuniões extraordinárias poderão ocorrer, sempre que houver necessidade.

Art. 22. As reuniões com os Comitês Assessores ocorrerão ordinariamente a cada 6 (seis) meses ou em caráter extraordinário sempre que assim for necessário.

Art. 23. O processo de validação seguirá o determinado através de Guia reconhecido internacionalmente e, salvo melhor juízo, seguirá os seguintes princípios:

- a) Recebimento de demanda de testes novos ou sob revisão, para avaliação;
- b) Recebimento das aplicações;
- c) Seleção dos testes a serem avaliados;
- d) Execução dos estudos de validação pelos laboratórios partícipes;
- e) Avaliação dos documentos pelo Comitê de Revisão Científica;
- f) Avaliação dos documentos encaminhados através do Comitê de Revisão Científica, pelo Comitê Nacional de Métodos Alternativos;
- g) Encaminhamento de relatório para o órgão responsável pela aceitação regulatória.

Art. 24. O BraCVAM atuará como facilitador na divulgação dos métodos validados através de cursos administrados por pessoal próprio ou originários de parceiros das diversas áreas afins.

CAPÍTULO VI DAS DISPOSIÇÕES GERAIS

Art. 25. Os casos omissos serão dirimidos pela Diretoria do BraCVAM, podendo, segundo seu entendimento, convocar os Comitês Assessores.

ANEXO B - PROPOSTA DE TÓPICOS A CONSTAREM NA *HOME PAGE* E FICHA DE CADASTRO

PROPOSTA DE INFORMAÇÕES A CONSTAREM DA HOME PAGE DO BraCVAM

Página inicial

- Logos (Brasil, FIOCRUZ, MCTI, BraCVAM)

- opções de idiomas: português, inglês e espanhol

- Sobre o BraCVAM

O Centro Brasileiro para Validação de Métodos Alternativos (BraCVAM – Brazilian Center for Validation of Alternative Methods) foi criado em agosto de 2011, através da iniciativa entre a Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), com a finalidade de reunir as instituições (laboratórios oficiais e privados, universidades e indústrias) que pesquisem metodologias alternativas no uso de animais nas áreas de experimentação, análise e educação, objetivando realizar estudos colaborativos para a validação de métodos alternativos ao uso de animais.

O BraCVAM coordena, em conjunto com o Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial (INMETRO) *[link]*, a Rede Nacional de Métodos Alternativos (RENAMA) *[link]*.

- Missão do BraCVAM

Promover os 3Rs (Replacement, Reduction and Refinement – Substituição, Redução e Refinamento) no uso de animais na experimentação, ensaios, avaliação da segurança de substâncias químicas e ensino no Brasil, bem como, através de colaboração internacional.

- Links úteis

RENAMA

INMETRO

ECVAM

ICCVAM

JaCVAM

ZEBET

BPL

- Documentos sobre o BraCVAM

Artigos publicados sobre a criação do BraCVAM

D.O.U. com assinatura do Termo de Cooperação entre FIOCRUZ e ANVISA

Regimento Interno

Demais documentos

- Estrutura

Organograma

Quem é quem

Comitês

Laboratórios partícipes (com *links*)

- Cadastro de laboratórios

Os laboratórios interessados em participarem de estudos colaborativos ou terem suas atividades divulgadas deverão preencher o cadastro [*link*] (anexo).

CADASTRO

Instituição:

privada

pública

Endereço: (aqui teriam cortinas com UF, Cidade etc.)

Telefone:

Fax:

Nome do responsável:

CNPJ:

E-mail:

Home page:

Possui acreditação S N

Qual? ISO 9000 ISO 17025 BPL Outras: _____

1 – Em qual área atua?

Produção

Controle

Ensino

() outras: _____

2 – Com quais produtos trabalha?

- () Água para hemodiálise
- () Alimentos
- () Ambientes
- () Cosméticos
- () Dispositivos médicos
- () Medicamentos
- () Saneantes
- () Sangue e hemoderivados
- () Soros e Vacinas
- () Outros (especificar):

3 – Realiza ensaios em animais?

- () Sim () Não

4a – Em caso afirmativo, quais?

- () Irritação ocular
- () Irritação cutânea
- () Irritação de mucosas (oral, vaginal e peniana)
- () Pirogênio em coelhos
- () Toxicidade inespecífica
- () Toxicidade específica
- () Potência de soros
- () Potência de vacinas
- () Outros (especificar):

4b – No caso de instituição de ensino, em quais áreas utiliza animais?

- () Farmácia
- () Medicina

- Biologia
- Psicologia
- Odontologia
- Outras: _____

5 - Usa ou estuda métodos alternativos?

- Sim Não

6 – Em caso afirmativo, quais?

- Captação de vermelho neutro
- Citotoxicidade
- LAL
- Testes de Ativação de Monócitos
- HET-CAM
- RBC
- ToBI
- Potência de soros e vacinas
- Cadáveres
- CD-ROMs
- Modelos
- Videos
- Outros (especificar):

7 – Quais as principais dificuldades na implantação, uso ou pesquisa em métodos alternativos ao uso de animais?

- Falta de conhecimento
- Falta de apoio (filosófico)
- Falta de apoio financeiro
- Outros: _____

8 – Favor descrever quaisquer outras informações que julgar necessárias.

ANEXO C - ARTIGO SUBMETIDO À RIAL

A BAIXA CAPACIDADE ANALÍTICA DOS LABORATÓRIOS CENTRAIS DE SAÚDE PÚBLICA É UM DOS FATORES QUE INTERFERE NA EXPANSÃO E MELHORIA DO SISTEMA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

THE LOW ANALYTICAL CAPACITY OF OFFICIAL LABORATORIES OF PUBLIC HEALTH IS ONE OF THE FACTORS INFLUENCING THE EXPANSION AND IMPROVEMENT OF THE NATIONAL SYSTEM OF HEALTH SURVEILLANCE

Octavio Augusto França PRESGRAVE¹ – octavio.presgrave@incqs.fiocruz.br

Rosaura de Farias PRESGRAVE¹ – rosaura.presgrave@incqs.fiocruz.br

Eloisa Nunes ALVES¹ – eloisa.alves@incqs.fiocruz.br

Cristiane CALDEIRA¹ – cristiane.caldeira@incqs.fiocruz.br

Izabela GIMENES¹ – izabela.gimenes@incqs.fiocruz.br

Ronald Santos SILVA¹ – ronald.silva@incqs.fiocruz.br

João Carlos Borges Rolim de FREITAS¹ – joão.freitas@incqs.fiocruz.br

Elisabete Pereira dos Santos² – bete@pharma.ufrj.br

Maria Helena Simões VILLAS BÔAS³ – maria.villas@incqs.fiocruz.br

¹ Departamento de Farmacologia e Toxicologia, INCQS/FIOCRUZ, Rio de Janeiro

² Faculdade de Farmácia, UFRJ, Rio de Janeiro

³ Departamento de Microbiologia, INCQS/FIOCRUZ, Rio de Janeiro

Correspondência:

Octavio Augusto França Presgrave

Departamento de Farmacologia e Toxicologia – INCQS/FIOCRUZ

Avenida Brasil, 4362 – Manguinhos

21045-900 – Rio de Janeiro – RJ – Brasil

E-mail: octavio.presgrave@incqs.fiocruz.br

Resumo

O Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) exige que os produtos que se encontram no mercado sejam controlados de forma a comprovar a sua conformidade com o relatório apresentado para registro. Para tal, o SNVS se utiliza da Rede Nacional de Laboratórios Oficial de Controle de Qualidade em Saúde (RNLOCQS). Entretanto, o controle da qualidade toxicológico de produtos sujeito à ação da Vigilância Sanitária ainda utiliza animais em uma parte bastante significativa dos ensaios realizados. Dos 27 laboratórios oficiais, somente 4 realizam testes toxicológicos, uma vez que a infra-estrutura necessária para a manutenção de animais é muito grande. Com a pressão de grupos preservacionistas contrários ao uso de animais, a busca por métodos alternativos tem se intensificado. Dessa forma, a validação de ensaios sem o uso de animais com emprego no controle de produtos é de extrema importância, já que poderá possibilitar que mais laboratórios executem os ensaios, aprimorando o SNVS, de forma que um maior número de amostras seja fiscalizado. Assim sendo, a criação do Centro Brasileiro de Validação de Métodos Alternativos contribuirá sobremaneira neste processo de validação.

Palavras-chave: métodos alternativos, Centro Brasileiro de Validação, validação, vigilância sanitária, controle de qualidade, toxicologia

Abstract

The National System of Health Surveillance (SNVS) requires that products in the market be controlled in order to assure their composition conforms to that one presented for registration. For this purpose the SNVS uses the National Official Quality Control in Health Laboratories (RNLOCQS). Toxicological quality control of products under Health Surveillance still performs animal assays for assessing the safety of these products. From the 27 official laboratories, only 4 perform toxicological assays, since a very special structure for keeping animals is needed. Due to pressure of antivivisection groups, the search of alternative methods has been intensified. So, the validation of assays without using animals in for controlling products possesses a extreme importance since it can become possible for a higher number of laboratories to perform toxicological assays, which may improve the SNVS and, consequently, it will allow that a greater amount of products to be controlled. By this way, the creation of the Brazilian Center for Validation of Alternative Methods Will contribute in the process of validation of methods.

Keywords: alternative methods, Brazilian Center for Validation, validation, health surveillance, quality control, toxicology

Introdução

O Artigo 6º, parágrafo 1º, da Lei nº 8.080/90 define Vigilância Sanitária como sendo “um conjunto de ações capaz de eliminar, diminuir ou prevenir riscos à saúde e de intervir nos problemas sanitários decorrentes do meio ambiente, da produção e circulação de bens e da prestação de serviços de interesse da saúde”¹. Para que se desenvolva esse conjunto de ações, especificamente na área de controle da qualidade de produtos ou bens de consumo que, direta ou indiretamente, se relacionem com a saúde, diversas etapas têm que ser realizadas, envolvendo desde a coleta das amostras até a ação de Vigilância propriamente dita, passando principalmente pelas análises laboratoriais².

Como a Vigilância Sanitária objetiva a promoção, a proteção, a recuperação e a reabilitação da saúde ela atua sobre diversos fatores de risco associados a produtos, insumos e serviços relacionados com a saúde, ambiente, transportes, cargas e pessoas. Para essa atuação tão diversificada, a Vigilância Sanitária se vale de uma multidisciplinaridade que envolve diversas áreas do conhecimento técnico científico que inclui a química, a farmacologia, a engenharia civil, a epidemiologia, a biossegurança e a bioética, entre outras³.

Compete à União coordenar o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), além de prestar cooperação técnica e financeira aos Estados e Municípios. Estes, por sua vez, coordenam e implementam os serviços de Vigilância Sanitária. Uma das bases de atuação do SNSV se dá através da Rede de Laboratórios Oficiais de Controle da Qualidade em Saúde, da qual fazem

parte os Laboratórios Centrais de Saúde Pública (LACENs), situados em cada um dos Estados brasileiros⁴.

Em relação aos produtos e insumos, o SNVS de baseia em 4 pilares: 1) registro – realizado antes dos mesmos serem postos no comércio; 2) inspeção – com a finalidade de verificar o cumprimento das Boas Práticas e Fabricação; 3) controle da qualidade ; e 4) monitoramento – realizado após a colocação dos mesmos no mercado².

A legislação brasileira preconiza que os produtos que se encontram no comércio devem ser fiscalizados e controlados por órgãos competentes de Vigilância Sanitária. Para tal, existem três tipos de análises previstas na legislação atual: **Análise Prévia**, a que é realizada antes do produto ir para o mercado. Esta modalidade determina se o registro será ou não concedido; **Análise de Controle**, após a colocação do produto no mercado, para verificação da conformidade do mesmo em relação aos dados apresentados para registro; e **Análise Fiscal**, que é aquela realizada para apurar infração ou verificar ocorrência fortuita ou eventual. Esta pode ser originária de uma denúncia ou fazer parte de um programa de monitoramento de produtos^{5,6}.

O SNVS conta com 27 LACENs, cada um pertencente a uma das Unidades Federativas, além do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) que é a Unidade da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) que atua como laboratório de referência para a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)⁷.

Os Laboratórios Oficiais, quer seja a nível federal ou a nível estadual, têm um importante papel no sentido de procederem as análises laboratoriais que irão, de acordo com a legislação, subsidiar as ações de Vigilância Sanitária pelos órgãos competentes. No caso de análise fiscal, o produto é coletado conforme preconizado na Lei 6.437/77 e enviado ao Laboratório Oficial. Este procede às análises conforme descrito nos compêndios, Farmacopeias, Portarias ou quaisquer outros dispositivos oficiais, de acordo com a natureza do produto e com a denúncia feita, se for o caso. Dessa análise laboratorial é emitido um Boletim Analítico (laudo) que será enviado aos órgãos de Vigilância Sanitária competentes (Secretarias Municipais e Estaduais de Saúde e ANVISA), para que estes procedam à ação de Vigilância Sanitária cabível².

O Decreto nº 4.725, de 9 de junho de 2003, que aprova o Estatuto e o Quadro Demonstrativo dos Cargos em Comissão e das Funções Gratificadas da FIOCRUZ e dá outras providências, preconiza em seu Artigo 28 que são competências do INCQS⁸:

I - controle da qualidade de produtos para consumo humano, compreendendo alimentos, medicamentos, sangue e hemoderivados, imunobiológicos, cosméticos, domissanitários, reativos para diagnóstico, equipamentos e artigos de saúde em geral;

II - estabelecimento de normas e metodologias de controle da qualidade para a rede de laboratórios do Sistema Único de Saúde;

III - capacitação de profissionais em sua área de competência para o sistema de saúde e de ciência e tecnologia do País;

IV - promoção de ações regulatórias em parceria com o órgão de vigilância sanitária; e

V - assessoria técnica, como unidade de referência, à rede nacional de laboratórios de controle de qualidade em saúde.

Alguns métodos aplicados no controle de qualidade toxicológico de produtos ainda utilizam animais, como no caso dos testes de irritação (ocular, cutânea e mucosas oral, vaginal e peniana), dermossensibilização, pirogênio e toxicidade^{9,10}. Em determinados casos, mesmo testes alternativos já validados podem necessitar um novo processo de validação para que possam ser aplicáveis a produtos não contemplados no estudo original, como é o caso dos métodos de liberação de citocinas para a detecção de contaminação pirogênica em produtos injetáveis. Este ensaio, publicado na Farmacopeia Europeia com o nome de Testes da Ativação de Monócitos, somente pode substituir os testes de coelho ou Lisado de Amebocitos de *Limulus* (LAL) quando validados para cada produto em questão¹¹.

O Brasil não possui um sistema de validação estabelecido, com uma instituição responsável pelo processo, como existe na União Europeia (European Centre for the Validation of Alternative Methods – ECVAM), nos Estados Unidos (Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods - ICCVAM) e no Japão (**Japanese Center for the Validation of Alternative Methods – JaCVAM**), entre outros países. Dessa forma, fica extremamente difícil elaborar um programa envolvendo os diversos grupos que trabalham na pesquisa de métodos alternativos ao uso de animais, em diversas áreas específicas^{12, 13, 14}.

Tendo em vista a importância da validação de métodos alternativos ao uso de animais, a possibilidade de um futuro recente onde não sejam usados animais nas análises laboratoriais e a necessidade de implantação de um Centro Brasileiro de Validação de Métodos Alternativos (BRACVAM), foi realizado um levantamento da situação atual dos LACENs quanto aos testes realizados principalmente, no que diz respeito às análises toxicológicas, principais focos da busca

de alternativas ao uso de animais. Esse estudo tem também por objetivo mostrar as condições analíticas de um dos componentes do SNVS, isto é, os LACENs, através da análise de dados relacionados aos tipos de análises realizadas.

Material e métodos

Levantamento de dados das atividades laboratoriais de controle da qualidade dos LACENs

Foi realizado o levantamento da situação dos LACENs a partir dos dados disponíveis no sítio da ANVISA⁷. Para tal, diante da dificuldade de se acessar as informações no portal ANVISA, foi feita a busca através do Google mencionando as palavras “LACEN” e “situação dos LACENs”. Assim, os dados mais atuais encontrados se referem, aparentemente, à situação dos Laboratórios Oficiais em 2005.

Para efeito deste artigo, somente foram consideradas as atividades analíticas realizadas em produtos como alimentos, cosméticos, medicamentos e saneantes, pois, são os que de alguma forma podem necessitar o uso de animais de laboratório, portanto, passíveis de proposta de uso de métodos alternativos dentro do contexto de controle da qualidade, visando à ação de Vigilância Sanitária.

Os resultados encontrados foram organizados em planilha MS-Excel® servindo de fonte geradora dos dados analisados no presente trabalho.

Resultados

O levantamento das atividades analíticas dos LACENs mostrou que 25 laboratórios realizam algum tipo de análise nos produtos sujeitos à ação da Vigilância Sanitária. O LACEN Goiás não realiza ensaios em nenhum dos produtos selecionados e o LACEN Maranhão não apresenta nenhum dado sobre suas atividades. Apenas o LACEN Roraima assinalou realizar análises em dispositivos médicos. As regiões Sul e Sudeste apresentam os LACENs mais capacitados a realizarem análises nos produtos selecionados (Tabela 1).

Dos 27 LACENs, 25 realizam análises em alimentos, 12 em saneantes, 11 em medicamentos e 6 em cosméticos (Figura 1).

Quase todos os LACENs realizam análises físico-químicas e microbiológicas, entretanto, apenas os LACENs Roraima, São Paulo, Minas Gerais e Rio Grande do Sul declararam realizar análises toxicológicas nos diferentes grupos de produtos (Figura 2).

Cabe ressaltar que o INCQS realiza todas as análises em todos os tipos de produtos. Também deve ser apontado que, nas planilhas disponíveis, não estão citados os nomes dos ensaios que são realizados para cada tipo de produto.

Discussão

A análise dos dados disponíveis demonstra uma realidade difícil de ser resolvida. O Brasil é um país de dimensões continentais, apresenta um mercado consumidor crescente e seu parque industrial reflete justamente essa realidade. O controle da qualidade de produtos destinados à saúde deveria ser acompanhado por Políticas Públicas que possibilitassem a garantia da qualidade, e a segurança na utilização desses produtos disponíveis à venda.

Quase todos os LACENs realizam análises em alimentos, porém poucos têm condições técnico-analíticas e de infra-estrutura que possibilitem a inclusão em seus escopos analíticos de outros produtos. A região com maior desenvolvimento econômico também possui os LACENs com maior capacidade analítica. Somente o LACEN-RO declarou realizar análises em dispositivos médicos.

Em relação aos tipos de análise, os LACENs realizam principalmente ensaios microbiológicos, e poucos realizam ensaios toxicológicos. Esse fato pode ser plenamente compreendido pela necessidade de grande infra-estrutura necessária à criação e manutenção de animais de laboratório^{15,16}.

Os Laboratórios Oficiais não deveriam existir somente para a realização de análises laboratoriais de forma isolada. Tanto seus gestores quanto as Políticas Públicas deveriam estar alinhados com o desenvolvimento tecnológico e a capacitação de recursos humanos possibilitando a incorporação dos últimos avanços tecnológicos bem como da necessidade de atualização técnico-científica que aumente a especificidade, a reprodutibilidade e a sensibilidade dos resultados obtidos, garantindo a confiabilidade dos mesmos, de forma a subsidiar às ações de Vigilância Sanitária. Deve fazer parte de seu escopo, também, a participação em estudos inter-

laboratoriais que permitem não só a validação de novas metodologias, mas também, a avaliação de suas *performances* analíticas.

Nesse aspecto, o INCQS tem uma grande responsabilidade por ser o único laboratório oficial federal de controle de qualidade, já que possui grande capacidade analítica e atuação próxima aos LACENs e demais laboratórios, o que poderia facilitar a transferência de *expertise* em relação não somente as análises de rotina, mas também as metodologias que implanta ou desenvolve.

A implantação dos métodos alternativos ao uso de animais de laboratório por todos os laboratórios do SNVS deverá ser realizada de forma gradativa, respeitando-se a viabilidade econômica de cada instituição do sistema. No Departamento de Toxicologia do INCQS vários métodos alternativos já foram implantados (refs), o que inclusive contribuiu para que a criação do BRACVAM esteja vinculada a instituição. Assim naturalmente, o INCQS seria o principal centro de capacitação de recursos humanos, transmitindo aos LACENs conhecimentos que possibilitassem o desenvolvimento de seus próprios métodos alternativos, de forma a poderem participar de estudos colaborativos visando à validação desses métodos no País.

Para o SNVS, o fato de alguns LACENs se tornarem capacitados na realização de métodos alternativos na área de toxicologia implicaria numa maior possibilidade de distribuição de amostras, o que poderia proporcionar um controle da qualidade de produtos mais abrangente, eficaz e rápido. E talvez até mais descentralizado, se a aplicação de recursos elegesse laboratórios distribuídos em todas as regiões geográficas do País. Dessa forma, as Secretarias de Saúde enviariam as amostras para análises nos LACENs de suas regiões o que daria maior agilidade às ações de Vigilância Sanitária.

Uma vez com os métodos em pleno funcionamento nos laboratórios oficiais, o BRACVAM contaria com a experiência de vários LACENs, além de indústrias, universidade, laboratórios particulares e o próprio INCQS, no processo de validação de métodos alternativos ao uso de animais de laboratório. Com isso, não só novos métodos seriam validados, mas, também, metodologias já validadas internacionalmente, mas que precisam ser validadas para a realidade nacional. Por exemplo, produtos naturais da Amazônia, muito utilizados em cosméticos ou, até mesmo, soros anti-venenos específicos de animais brasileiros e que não foram ainda objeto de validação nos estudos internacionais.

Conclusão

A capacidade analítica dos LACENs é pouco desenvolvida levando a problemas como a demora na liberação de respostas ao SNVS, já que algumas amostras podem necessitar de um deslocamento de dimensões continentais para serem analisadas. Essa morosidade interfere diretamente na efetividade das ações de Vigilância Sanitária, tornando todo sistema lento e ineficaz. Centros de estudos metodológicos que lidem com a implantação e validação de metodologias, como o BraCVAM podem ser importantes ferramentas para disseminação de conhecimento e capacitação de recursos humanos. O Centro Brasileiro de Validação de Métodos Alternativos é de grande importância para o Brasil, considerando que:

- 1 – maior número de LACENs teriam condições de executarem análises fortalecendo o SNVS;
- 2 – novas metodologias ou produtos de interesse nacionais poderiam ser validados; e
- 3 – reuniria os grupos, incluindo os LACENs, que já desenvolvem estudos na área de forma a interagir tanto no nível nacional como internacional, no processo de validação.

Referências

¹ Brasil. Ministério da Saúde. Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes, e dá outras providências. **Diário Oficial [da República Federativa do Brasil]**. Brasília, 20 de setembro de 1990.

² Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde. **Manual de coleta de amostras de produtos sujeitos a Vigilância Sanitária**. Rio de Janeiro: INCQS/FIOCRUZ; 1998.

³ Costa E A, Rozenfeld S. Constituição da Vigilância Sanitária no Brasil. In: Rozenfeld S (org). **Fundamentos da Vigilância Sanitária**. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ; 2000.

⁴ Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.565/MS/GM, 26 de agosto de 1994. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária e sua abrangência, esclarece a competência das três esferas de governo e estabelece as bases para a descentralização da execução de serviços e ações de vigilância em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde. **Diário Oficial [da República Federativa do Brasil]**. Brasília, 29 de agosto de 1994.

⁵ Brasil. Ministério da Saúde. Lei nº 6.360, 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências. **Diário Oficial [da República Federativa do Brasil]**. Brasília, 24 de setembro de 1976.

⁶ Brasil. Ministério da Saúde. Decreto nº 79.094, 05 de janeiro de 1977. Regulamenta a Lei nº 6.360 de 23 de janeiro de 1976, que submete ao Sistema de Vigilância Sanitária, os medicamentos, insumos farmacêuticos, drogas correlatos, cosméticos, produtos de higiene, saneantes e outros. **Diário Oficial [da República Federativa do Brasil]**. Brasília, 07 de janeiro de 1977.

⁷ Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Laboratórios Centrais de Saúde Pública*. <<http://www.anvisa.gov.br/reblas/lacens/index.htm>>. Acesso em 02/02/2012.

⁸ Brasil. Ministério da Saúde. Decreto nº 4.725, de 9 de junho de 2003. Aprova o Estatuto e o Quadro Demonstrativo dos Cargos em Comissão e das Funções Gratificadas da Fundação Oswaldo Cruz - FIOCRUZ, e dá outras providências. **Diário Oficial [da República Federativa do Brasil]**. Brasília, 10 de junho de 2003.

⁹ ISO 10993-10 – Biological Evaluation of Medical Devices – Part 10 – Test for Irritation and Sensitization. First Edition, 1995.

¹⁰ Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. *Guia para Avaliação de Segurança de Produtos Cosméticos*. Brasília: ANVISA, 2003.

¹¹ Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods - ICCVAM. Validation status of five in vitro test methods proposed for assessing potential pyrogenicity of pharmaceuticals and other products. *ICCVAM test method evaluation report. NIH publication number 08-6392*; 2008.

¹² Presgrave, O. A. F. The need of the establishment of a Brazilian Centre for the Validation of Alternative Methods (BraCVAM). *ATLA*, v. 36, p. 705-708, 2008.

¹³ Eskes, C.; Sá-Rocha, V. M.; Nunes, J.; Presgrave, O.; de Carvalho, D.; Masson, P.; Rivera, E.; Coecke, S.; Kreysa, J.; Hartung, T. Proposal for a Brazilian centre on alternative test methods. *ALTEX*, v. 26, p. 295-298, 2009.

¹⁴ Presgrave, O.; Eskes, C.; Presgrave, R.; Alves, E.; Freitas, J. C. B. R.; Caldeira, C.; Gimenes, I.; Silva, R.; Nogueira, S.; Nunes, J.; Rivera, E.; Sá-Rocha, V.; Coecke, S.; Hartung, T. A proposal to establish a Brazilian Center for Validation of Alternative Methods (BRACVAM). *ALTEX*, v. 27, n. Spec. Issue, p. 47-51, 2010.

¹⁵ Andrade A, Pinto SC, de Oliveira RS (Org.). *Animais de laboratório: criação e experimentação*. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2002.

¹⁶ Lapchik, V. B. V.; Mattaraia, V. G. M.; Ko, G. M. (Org.). *Cuidados e Manejo de Animais de Laboratório*. São Paulo: Atheneu Editora, 2009.

Tabela 1 – Grupos de produtos sujeitos à ação de Vigilância Sanitária analisados por cada LACEN, distribuídos por regiões do Brasil.

Região	Estado	Alim	Cos	San	Med	Disp
Norte	AC	x	-	x	-	-
	AM	x	-	-	-	-
	PA	x	x	x	x	-
	RO	x	x	x	x	x
	RR	x	-	-	-	-
	AP	x	-	x	x	-
Nordeste	MA	sd	sd	sd	sd	sd
	PI	x	-	-	-	-
	CE	x	-	x	x	-
	RN	x	-	-	-	-
	AL	x	-	-	-	-
	SE	x	-	-	-	-
	BA	x	-	-	-	-
	PB	x	-	-	-	-
	PE	x	-	x	x	-
Centro-Oeste	MT	x	-	-	-	-
	MS	x	-	-	-	-
	GO	-	-	-	-	-
	TO	x	-	-	-	-
	DF	x	x	x	x	-
	ES	x	-	-	-	-

Sudeste	SP	x	x	x	x	-
	MG	x	x	x	x	-
	RJ	x	-	x	x	-
Sul	PR	x	x	x	x	-
	SC	x	-	-	-	-
	RS	x	-	x	x	-

Fonte: referência 6

Alim = alimentos; Cos = cosméticos; San = Saneantes; Med = medicamentos; Disp = dispositivos médicos; x = realiza análise; - = não realiza análise; sd = sem dados disponíveis

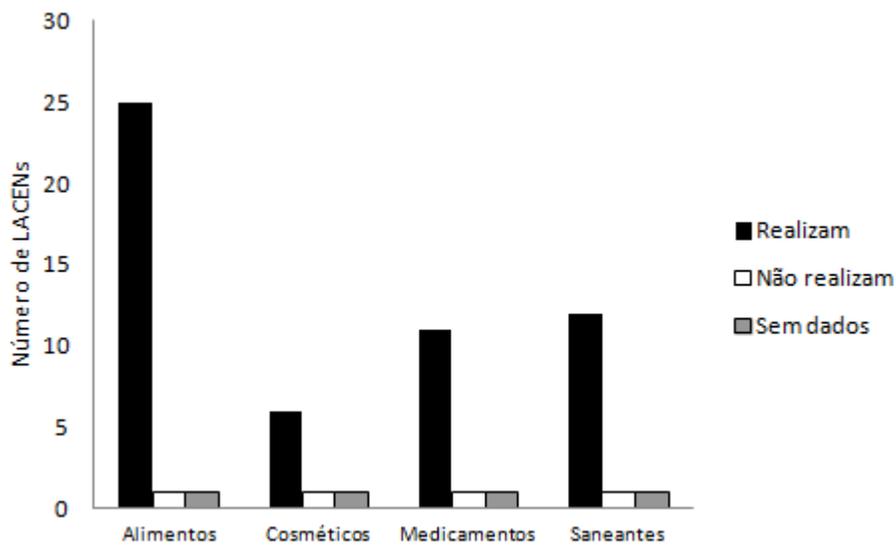


Figura 1 – Total de Laboratórios Centrais de Saúde Pública (LACENS) que realizam análises em produtos sujeitos à ação da Vigilância Sanitária. Os resultados foram gerados a partir dos dados disponíveis no sítio da ANVISA⁷.

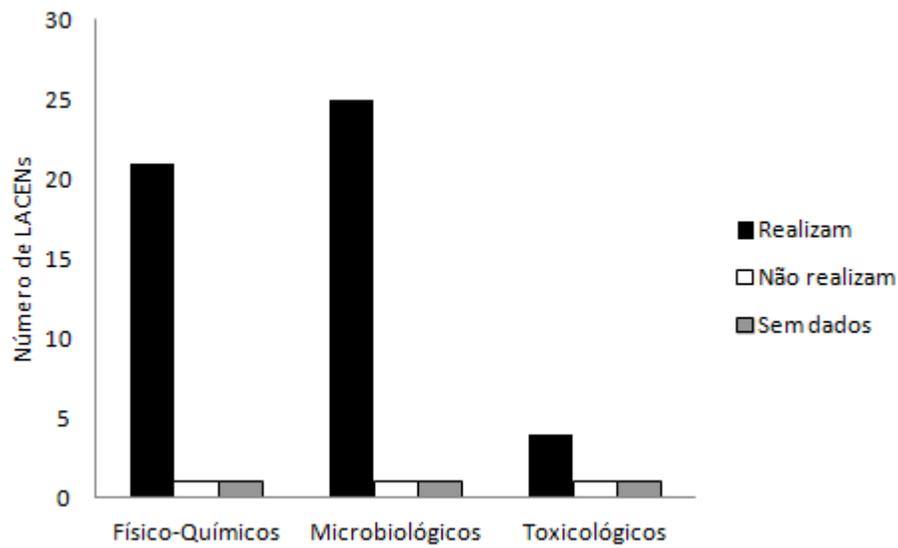


Figura 2 – Total de Laboratórios Centrais de Saúde Pública (LACENs) que realizam ensaios físico-químicos, microbiológicos e toxicológicos em produtos sujeitos à ação da Vigilância Sanitária. Os resultados foram gerados a partir dos dados disponíveis no sítio da ANVISA⁷.

ANEXO D – DADOS ORIGINAIS QUE GERARAM RESULTADOS DO ARTIGO

D1 – Tabela dos LACENs que realizam análises nos diversos programas, por região. Alim = Alimentos; Cos = Cosméticos; San = Saneantes; Med = Medicamentos; Disp Med + Dispositivos Médicos.

		Alim	Cos	San	Med	Disp Med
Norte	AC	x		x		
	AM	x				
	PA	x	x	x	x	
	RO	x	x	x	x	x
	RR	x				
	AP	x		x	x	
Nordeste	MA	sd	sd	sd	sd	sd
	PI	x				
	CE	x		x	x	
	RN	x				
	AL	x				
	SE	x				
	BA	x				
	PB	x				
	PE	x		x	x	
Centro-Oeste	MT	x				
	MS	x				
	GO	nr	nr	nr	nr	nr
	TO	x				
	DF	x	x	x	x	
Sudeste	ES	x				
	SP	x	x	x	x	
	MG	x	x	x	x	
	RJ	x		x	x	
Sul	PR	x	x	x	x	
	SC	x				
	RS	x		x	x	

nr = não realiza

sd = sem dados

D2 – Tabela dos LACENs que realizam análises laboratoriais, por região. FisQui = Análises Físico-Químicas; Micro = Análises Microbiológicas; Tox = Análises Toxicológicas.

		FisQui	Micro	Tox
Norte	AC	x	x	
	AM	x	x	
	PA	x	x	
	RO	x	x	x
	RR	x	x	
	AP	x	x	
Nordeste	MA	sd	sd	sd
	PI	x	x	
	CE	x	x	
	RN		x	
	AL	x	x	
	SE		x	
	BA		x	
	PB		x	
	PE	x	x	
Centro-Oeste	MT	x	x	
	MS	x	x	
	GO	nr	nr	nr
	TO	x	x	
	DF	x	x	
Sudeste	ES	x	x	
	SP	x	x	x
	MG	x	x	x
	RJ	x	x	
Sul	PR	x	x	
	SC	x	x	
	RS	x	x	x

nr = não realiza

sd = sem dados

D3 – Endereços eletrônicos das páginas consultadas para obtenção dos dados organizados nas tabelas acima.

Inicial <http://www.anvisa.gov.br/reblas/lacens/index.htm>
AC <http://www.anvisa.gov.br/reblas/lacens/controle/acre.htm>
AM <http://www.anvisa.gov.br/reblas/lacens/controle/amazonas.htm>
PA <http://www.anvisa.gov.br/reblas/lacens/controle/para.htm>
RO <http://www.anvisa.gov.br/reblas/lacens/controle/rondonia.htm>
RR <http://www.anvisa.gov.br/reblas/lacens/controle/roraima.htm>
AP <http://www.anvisa.gov.br/reblas/lacens/controle/amapa.htm>
MA <http://www.anvisa.gov.br/reblas/lacens/controle/maranhao.htm>
PI <http://www.anvisa.gov.br/reblas/lacens/controle/piaui.htm>
CE <http://www.anvisa.gov.br/reblas/lacens/controle/ceara.htm>
RN http://www.anvisa.gov.br/reblas/lacens/controle/riog_norte.htm
AL <http://www.anvisa.gov.br/reblas/lacens/controle/alagoas.htm>
SE <http://www.anvisa.gov.br/reblas/lacens/controle/sergipe.htm>
BA <http://www.anvisa.gov.br/reblas/lacens/controle/bahia.htm>
PB <http://www.anvisa.gov.br/reblas/lacens/controle/paraiba.htm>
PE <http://www.anvisa.gov.br/reblas/lacens/controle/pernambuco.htm>
MT <http://www.anvisa.gov.br/reblas/lacens/controle/matog.htm>
MS http://www.anvisa.gov.br/reblas/lacens/controle/matog_sul.htm
GO <http://www.anvisa.gov.br/reblas/lacens/controle/goias.htm>
TO <http://www.anvisa.gov.br/reblas/lacens/controle/tocantins.htm>
DF <http://www.anvisa.gov.br/reblas/lacens/controle/df.htm>
ES http://www.anvisa.gov.br/reblas/lacens/controle/espírito_santo.htm
SP <http://www.anvisa.gov.br/reblas/lacens/controle/saopaulo.htm>
MG <http://www.anvisa.gov.br/reblas/lacens/controle/minas.htm>
RJ <http://www.anvisa.gov.br/reblas/lacens/controle/rio.htm>
PR <http://www.anvisa.gov.br/reblas/lacens/controle/parana.htm>
SC <http://www.anvisa.gov.br/reblas/lacens/controle/santac.htm>
RS http://www.anvisa.gov.br/reblas/lacens/controle/riog_sul.htm

Acessos em 12/03/2011