**RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 194 , de 8 de julho de 2002.**

**(Publicada no DOU nº 132, de 11 de julho de 2002)**

**(Revogada pela Instrução Normativa Conjunta nº 03, de 10 de março de 2006)**

**~~A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária~~**~~, no uso da atribuição que lhe confere o art. 11, inciso IV, do Regulamento da ANVISA aprovado pelo Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999, c/c o § 1º do art. 111, do Regimento Interno, aprovado pela Portaria nº 593, de 25 de agosto de 2000, republicada em 22 de dezembro de 2000, em reunião realizada em 3 de junho de 2002.~~

~~considerando o art. 6º, do Decreto nº 4.074, de 4 de janeiro de 2002,~~ **~~resolve:~~**

~~REGULAMENTAÇÃO DE PRODUTOS MICROBIOLÓGICOS:~~

**~~Art. 1º~~** ~~Estabelecer procedimentos a serem adotados para fins de avaliação toxicológica e da patogenicidade de agentes microbiológicos, empregados no controle de uma população ou de atividades biológicas de um outro organismo vivo considerado nocivo.~~

~~§ 1º Para os efeitos desta Resolução entende-se por:~~

~~I - agentes microbiológicos de controle - os microrganismos vivos de ocorrência natural, bem como aqueles resultantes de técnicas que impliquem na introdução direta, num organismo, de material hereditário, desde que não envolvam a utilização de moléculas de ácido desoxirribonucléico (ADN) e/ou de ácido ribonucléico (ARN) recombinante ou organismo geneticamente modificado (OGM).~~

~~II – infectividade – habilidade do microrganismo para atravessar ou escapar das barreiras naturais, colonizando o hospedeiro.~~

~~III – patogenicidade – habilidade do microrganismo para causar danos (doença) ao hospedeiro após a infecção.~~

~~IV – toxicidade – injúria ou dano causada ao hospedeiro, por um veneno ou toxina, independente da infecção, da replicação ou da viabilidade do microrganismo.~~

~~V – toxina – substância tóxica, gerada por um microrganismo, planta ou animal, capaz de causar injúria ou dano ao interagir com as células do hospedeiro.~~

~~§ 2º Os produtos abrangidos pelas presentes disposições, quando provenientes de outros países, estarão também sujeitos à legislação específica relativa a requisitos quarentenários.~~

~~§ 3º A obrigatoriedade de apresentação do certificado de registro do produto técnico será analisada caso a caso levando-se em conta a caracterização da composição qualitativa e quantitativa da formulação apresentada.~~

~~§ 4º Na Marca comercial dos produtos formulados considerados Não Agrícolas, deverá constar aposto aos nomes as iniciais “N.A.”.~~

~~Art. 2º Para efeito de avaliação toxicológica e da patogenicidade de agentes microbiológicos referidos no artigo 1º, a serem registrados junto aos demais órgãos federais competentes, deverá ser fornecida à ANVISA:~~

~~a) Uma via do requerimento previsto no Decreto 4.074, item de 1 a 10 e item 14, além dos dados estabelecidos no Anexo I desta Resolução;~~

~~b) Relatório Técnico previsto no Decreto 4.074 Anexo II, acrescidos das instruções do anexo II desta Resolução;~~

~~c) Modelo de rótulo, conforme Decreto 4.074 Anexo VIII;~~

~~d) Modelo de bula, conforme Decreto 4.074 Anexo IX.~~

~~Art. 3º Na impossibilidade de apresentação de algum teste ou informação, bem como no caso de pedido de isenção da apresentação, o requerente deverá apresentar justificativa técnica, a qual será avaliada pela ANVISA.~~

~~§ 1º Os testes, informações, e justificativas deverão ser identificadas uma a uma e ordenadas segundo os anexos I, II e III desta Resolução.~~

~~§ 2º A não apresentação de justificativa técnica por escrito pela empresa, ou a não aceitação da mesma, pela ANVISA, implicará em arquivamento do processo por despacho fundamentado, seguido de comunicação à empresa.~~

~~Art. 4º Os testes e informações condicionalmente requeridos constantes do Anexo II, bem como quaisquer outros documentos ou testes adicionais poderão ser solicitados à empresa a qualquer tempo, na forma e prazo estabelecidos na legislação em vigor.~~

~~§ 1º O não atendimento ou atendimento parcial do requerente sem justificativa técnica, no prazo estabelecido na notificação encaminhada à empresa, implicará no arquivamento do processo ou suspensão do registro.~~

~~§ 2º A não apresentação de justificativa ou não aceitação da mesma implicará em indeferimento do pleito.~~

~~Art. 5º Os produtos microbiológicos destinados ao uso em ambientes hídricos deverão atender ao especificado nesta Resolução e em Norma específica.~~

~~Parágrafo Único : Na marca comercial do produto formulado, deverá constar aposto ao nome, as iniciais “ A.Q.”~~

~~Art. 6º Os testes exigidos pela presente Resolução, estabelecidos no Anexo II deverão ser realizados em laboratórios credenciados pela Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde - REBLAS.~~

~~Art. 7º Os testes a serem desenvolvidos para a avaliação toxicológica e da patogenicidade relacionados no anexo II, deverão seguir as metodologias internacionalmente reconhecidas, bem como aquelas constantes em protocolos de avaliação de agentes microbianos recomendados pela ANVISA.~~

~~§ 1º Metodologias distintas das anteriormente referidas, desde que descritas detalhadamente, em português, e acompanhadas de informações sobre seu reconhecimento científico, poderão ser aceitas a critério da ANVISA.~~

~~§ 2º Cópia de estudos científicos publicados poderão ser aceitos para efeito de avaliação a critério da ANVISA.~~

~~Art. 8º Para a elaboração de laudos de avaliação da toxicidade e patogenicidade, as amostras de agentes microbiológicos de controle ou formulações encaminhadas a laboratórios deverão ser acompanhadas de declaração da concentração do agente microbiológico emitida pela empresa contratante. O laboratório executor deverá providenciar a determinação da concentração de agente microbiológico na amostra a ser testada, a qual será parte integrante do relatório de cada teste.~~

~~Art. 9º Os casos omissos nesta Resolução serão decididos pela Presidência da ANVISA.~~

~~Art. 10 Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.~~

~~GONZALO VECINA NETO~~

# ~~ANEXO I~~

~~A) Informações :~~

~~1) estratégia de uso, por exemplo: Introdução inoculativa, inundativa, etc.~~

~~2) organismo (s) visado (s), modo de ação, incluindo a dose infectiva, transmissão e informações epizootiológicas;~~

~~3) comprovante de que a empresa requerente está registrada em órgão competente do Estado, Distrito Federal ou do Município;~~

~~4) certificado de análise física do produto;~~

~~5) certificado da classificação taxonômica do organismo e nome comum, obtido junto ao fornecedor;~~

~~6) informações sobre o registro e autorização de uso do produto em outros países, inclusive no país de origem do produto (no caso de importados), ou as razões do contrário;~~

~~B) Relatório contendo os documentos exigidos pela ANVISA, para fins de avaliação e classificação toxicopatológica do produto quanto ao aspecto de saúde humana, contendo os dados e informações estabelecidas no Anexo II da presente Resolução;~~

~~D) Relatório Técnico exigido pelo IBAMA para a Avaliação Ambiental do produto;~~

~~G) Comprovante de recolhimento de Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária – TFVS, conforme Regulamentação da ANVISA;~~

~~H) Cópia do(s) certificado(s) de Registro Especial Temporário (RET) do produto.~~

# ~~ANEXO II~~

##### ~~RELATÓRIO TÉCNICO PARA AVALIAÇÃO TOXICOLÓGICA E DA PATOGENICIDADE~~

~~1 - CONTEÚDO DO RELATÓRIO~~

~~As tabelas 1, 2 e 3 apresentadas a seguir contemplam os testes e informações necessários à avaliação toxicológica e da patogenicidade, que deverão compor o Relatório Técnico.~~

~~Os testes e informações da TABELA 1 são de apresentação obrigatória para qualquer produto.~~

~~As exigências constantes das TABELAS 2 e 3 terão suas aplicações definidas a critério da ANVISA, a partir da pré-análise do produto, assim como pela avaliação dos testes apresentados.~~

~~1.1 - ANÁLISE DO PRODUTO~~

~~Os requisitos incluem dados e informações necessários para identificar o agente microbiológico de controle e qualquer outra substância que tenha sido adicionada ou formada durante a produção da formulação e também para detectar contaminações químicas ou biológicas.~~

###### ~~TABELA 1~~

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ~~INFORMAÇÕES / TESTES~~ | ~~PRODUTO(S) A SER(EM) TESTADO(S)~~ | ~~OBSERVAÇÕES~~ |
| ~~A – IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO~~ | | |
| ~~A.1.Registrante~~ | ~~PT e PF~~ | ~~Nome e endereço completo.~~ |
| ~~A.2.Fabricante / Fornecedor~~ | ~~PT e PF~~ | ~~Nome e endereço completo.~~ |
| ~~A.3.Nome comercial do produto~~ | ~~PT e PF~~ |  |
| ~~A.4.Composição quali-quantitativa~~ | ~~PT e PF~~ | ~~Declaração da composição completa, indicando função específica de todos componentes. Anexar laudos.~~ |
| ~~A.5.Quantidade do agente biológico presente~~ | ~~PT e PF~~ | ~~Expressa em unidade infectiva reconhecida.~~ |
| ~~A.6.Limites de variação do teor dos componentes~~ | ~~PT e PF~~ | ~~Declaração dos teores limites máximos e mínimos dos componentes.~~ |
| ~~A.7.Informações sobre possíveis contaminantes presentes~~ | ~~PT e PF~~ | ~~Identificação e quantificação.~~ |
| ~~B – INFORMAÇÕES SOBRE O INGREDIENTE ATIVO~~ | | |
| ~~B.1.Posição taxonômica~~ | ~~IA~~ | ~~Classificação completa.~~ |
| ~~B.2.Nome comum~~ | ~~IA~~ |  |
| ~~B.3.Local e referência da cultura depositada em coleção~~ | ~~IA~~ | ~~Instituição, endereço e código do depósito.~~ |
| ~~B.4.Testes e procedimentos para identificação do i.a.~~ | ~~IA~~ | ~~Morfologia, bioquímica, sorologia, molecular.~~ |
| ~~B.5.História natural do~~  ~~Organismo~~ | ~~IA~~ | ~~Ocorrência, distribuição geográfica, local de isolamento.~~ |
| ~~B.6. Descrição detalhada da obtenção da linhagem ou cepa do microrganismo utilizado~~ | ~~IA~~ |  |
| ~~B.7.Ciclo de vida do organismo~~ | ~~IA~~ |  |
| ~~B.8.Relação filogenética com patógenos de organismos não – visados~~ | ~~IA~~ |  |
| ~~B.9.Organismo(s) alvo, modo de ação~~ | ~~IA~~ | ~~Possibilidade de transmissão, informações sobre ocorrência de epizootia.~~ |
| ~~B.10. Toxicidade para Organismo Alvo~~ | ~~IA~~ | ~~CL50 para o organismo alvo.~~ |
| ~~B.11.Especificidade e efeitos~~  ~~Sobre não-visados~~ | ~~IA~~ | ~~Especificidade hospedeira.~~ |
| ~~B.12.Susceptibilidade a agrotóxicos~~ | ~~IA~~ |  |
| ~~C – INFORMAÇÕES SOBRE O PROCESSO DE FABRICAÇÃO~~ | | |
| ~~C.1.Descrição básica do processo de produção~~ | ~~PT e PF~~ |  |
| ~~C.2.Materiais (inicial e intermediário)~~ | ~~PT e PF~~ | ~~Listagem~~ |
| ~~C.3.Procedimentos para limitar contaminações~~ | ~~PT e PF~~ | ~~Procedimentos p/ garantir a integridade dos materiais e limitar contaminações químicas ou biológicas em níveis aceitáveis.~~ |
| ~~C.4.Pureza da cultura estoque~~ | ~~PT~~ | ~~Identificação e quantificação.~~ |
| ~~C.5.Procedimentos para uniformidade e padronização~~ | ~~PT e PF~~ |  |
| ~~C.6.Possibilidade de formação de não intencionais~~ | ~~PT e PF~~ | ~~Relato sobre a possibilidade de presença de toxinas microbianas e outros metabólitos, estirpes mutantes, substs. Alergênicas, etc.~~ |
| ~~C.7.Métodos analíticos usados~~  ~~Para caracterização dos ingredientes não intencionais~~ | ~~PT~~ | ~~Para assegurar a pureza do agente microbiano não formulado.~~ |
| ~~D – PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS~~ | | |
| ~~D.1.Cor~~ | ~~PT e PF~~ |  |
| ~~D.2.Estado físico~~ | ~~PT e PF~~ |  |
| ~~D.3.Odor~~ | ~~PT e PF~~ |  |
| ~~D.4.Miscibilidade~~ | ~~PT e PF~~ |  |
| ~~D.5.Ph~~ | ~~PT e PF~~ |  |
| ~~D.6.Densidade~~ | ~~PT e PF~~ |  |
| ~~D.7.Estabilidade~~ | ~~PT e PF~~ | ~~À luz solar, pH 5, 7, 9; ar, temperatura, metais e seus íons.~~ |
| ~~D.8.Estabilidade durante a armazenagem~~ | ~~PT e PF~~ | ~~Condições para manutenção do produto.~~ |
| ~~D.9.Viscosidade~~ | ~~PT e PF~~ | ~~Apenas p/ líquido a temperatura ambiente.~~ |
| ~~D.10.Características corrosivas~~ | ~~PT e PF~~ | ~~Em relação a materiais de acondicionamento.~~ |
| ~~E-OUTRAS INFORMAÇÕES~~ |  |  |
| ~~E.1.Classe do produto~~ | ~~PF~~ | ~~Fungicida, herbicida, etc.~~ |
| ~~E.2.Finalidade de uso~~ | ~~PF~~ | ~~Campo, casa-de-vegetação, etc.~~ |
| ~~E.3.Restrição de uso~~ | ~~PF~~ |  |
| ~~E.4.Métodos/precauções na manipulação~~ | ~~PF~~ | ~~Incluindo estocagem e transporte.~~ |
| ~~E.5.Estratégia de uso~~ | ~~PF~~ | ~~Forma de liberação: inoculativa ou inundativa.~~ |

~~Legenda: IA: ingrediente ativo; PT: produto técnico; PF: produto formulado.~~

~~1.2 - AVALIAÇÃO TOXICOLÓGICA E DA PATOGENICIDADE~~

~~O objetivo é avaliar efeitos adversos do produto técnico e/ou formulado sobre mamíferos. Os principais aspectos a serem considerados são:~~

~~(1) patogenicidade do agente microbiológico de controle e de contaminantes microbianos;~~

~~(2) infectividade/persistência do agente microbiológico de controle e de contaminantes microbianos;~~

~~(3) toxicidade do agente microbiológico de controle, de contaminantes microbianos e de seus subprodutos.~~

~~As avaliações toxicológicas e da patogenicidade são feitas através de uma série de testes, dividida em três fases distintas:~~

~~A Fase I consiste em uma bateria de testes de curta duração, onde o organismo teste (mamífero) recebe uma dose máxima única do agente de controle com o objetivo de se obter a máxima chance do agente de controle causar toxicidade, infectividade e patogenicidade. Se nenhum efeito adverso for observado na Fase I, não há necessidade de se realizar nenhum dos testes da Fase II e Fase III.~~

~~A Fase II, foi elaborada para avaliar uma situação particular, quando se observa toxicidade ou infectividade na Fase I, sem evidências de patogenicidade. Quando for observada a patogenicidade na Fase I, devem ser realizados os estudos da Fase III.~~

~~Nas Fases II e III, estudos adicionais para avaliar efeito de toxicidade de preparações do agente biológico de controle deverão ser realizados de acordo com protocolos apropriados. Os testes exigidos nas Fases I, II e III para Avaliação da Toxicidade e da Patogenicidade estão contemplados nas Tabelas 2, 2.1 e 2.2, respectivamente.~~

~~FASE I~~

~~TABELA 2~~

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| ~~INFORMAÇÕES / TESTES~~  ~~FASE I~~ | ~~EE~~ | ~~PRODUTO(S) A SER(EM) TESTADO(S)~~ | ~~OBSERVAÇÕES~~ |
| ~~1.Toxicidade/Patogenicidade Oral Aguda~~ | ~~R~~ | ~~IA ou PT~~ |  |
| ~~2.Toxicidade/Patogenicidade~~  ~~Pulmonar Aguda~~ | ~~R~~ | ~~IA ou PT~~ |  |
| ~~3.Toxicidade/Patogenicidade Intravenosa Aguda~~ | ~~CR~~ | ~~IA ou PT~~ | ~~Requerido quando o IA for bactéria ou vírus~~ |
| ~~4. Toxicidade/Patogenicidade Intraperitoneal~~ | ~~CR~~ | ~~IA ou PT~~ | ~~Requerido quando o IA for fungo ou protozoário~~ |
| ~~5. Sensibilização Dérmica~~ | ~~R~~ | ~~PT e PF~~ |  |
| ~~6.Cultura de células~~ | ~~CR~~ | ~~IA~~ | ~~Requerido quando o IA for vírus.~~ |
| ~~7.Toxicidade Dérmica Aguda~~ | ~~R~~ | ~~PF~~ |  |
| ~~8.Irritação/Infecção ocular primária~~ | ~~R~~ | ~~PF~~ |  |
| ~~9.Irritação dermal primária~~ | ~~CR~~ | ~~PF~~ | ~~Requerido quando o microrganismo for taxonomicamente relacionado com outro sabidamente irritante.~~ |

~~Legenda: EE: especificação da exigência; R: requerido; CR: condicionalmente requerido; IA: ingrediente ativo; PT: produto técnico; PF: produto formulado.~~

~~FASE II~~

~~TABELA 2.1~~

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| ~~INFORMAÇÕES / TESTES~~  ~~FASE II~~ | ~~EE~~ | ~~PRODUTO(S) A SER(EM) TESTADO(S)~~ | ~~OBSERVAÇÕES~~ |
| ~~1.~~~~Toxicidade Oral Aguda – DL50~~ | ~~CR~~ | ~~IA ou PT~~ | ~~Requerido quando toxicidade oral, mas não patogenicidade ou infectividade significativa for observada nos estudos agudos da Fase I.~~ |
| ~~2.~~  ~~Toxicidade Inalatória Aguda – CL50~~ | ~~CR~~ |  | ~~Requerido quando toxicidade pulmonar, mas não patogenicidade ou infectividade significativa for observada nos estudos agudos da Fase I.~~ |
| ~~3.~~  ~~Toxicidade/Patogenicidade Subcrônica~~ | ~~CR~~ | ~~IA ou PT~~ | ~~Requerido quando infectividade e/ou persistência anormal forem observados, na ausência de patogenicidade e/ou toxicidade dos estudos da Fase I; as vias de exposição devem corresponder àquelas em que efeitos adversos foram observados. Também pode ser exigido para avaliar efeitos adversos devido a contaminantes microbianos ou subprodutos tóxicos, independente de qualquer efeito na Fase I.~~ |

~~FASE III~~

~~TABELA 2.2~~

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| ~~INFORMAÇÕES / TESTES~~  ~~FASE III~~ | ~~EE~~ | ~~PRODUTO(S) A SER(EM) TESTADO(S)~~ | ~~OBSERVAÇÕES~~ |
| ~~1. Efeitos Sobre Reprodução e prole~~  ~~- Teratogenicidade~~ | ~~CR~~ | ~~IA ou PT~~ | ~~Requerido quando qualquer das situações seguintes forem observadas: infectividade significativa do agente de controle em animais no estudo subcrônico da Fase II, porém nenhum sinal significativo de patogenicidade ou toxicidade; se o agente de controle for vírus que possa persistir ou replicar em cultura de células de mamíferos; o agente microbiano não é totalmente conhecido taxonomicamente e é relacionado a organismos parasíticos a células de mamíferos; quando existam indicações de que possam conter contaminantes que são parasitos de animais.~~ |
| ~~2.Oncogenicidade~~ | ~~CR~~ | ~~IA ou PT~~ | ~~Requerido p/ produtos que contém ou sejam suspeitos de conter vírus oncogênicos.~~ |
| ~~3.Imunodeficiência~~ | ~~CR~~ | ~~IA ou PT~~ | ~~Requerido p/ produtos que contém ou sejam suspeitos de conter vírus que possam interagir adversamente sobre componentes do sistema imunológico de mamíferos.~~ |

~~Legenda: EE: especificação da exigência; R: requerido; CR: condicionalmente requerido; IA: ingrediente ativo; PT: produto técnico; PF: produto formulado.~~

~~1.3 – ESTUDOS DE RESÍDUOS~~

~~O objetivo é descrever quantidades do agente microbiológico ou de suas toxinas remanescentes em produtos utilizados na alimentação. Os resultados de análises de resíduos serão exigidos sempre que os produtos forem avaliados nas Fases II ou III, e quando uma das seguintes situações ocorrer: 1 – Quando o produto for indicado para uso em culturas para fins de alimentação humana ou animal, 2 – Quando o uso do produto puder resultar na presença de resíduos em alimento humano ou animal.~~

~~1.4 – CLASSIFICAÇÃO DOS PRODUTOS~~

~~Os produtos serão classificados de acordo com a legislação vigente para agrotóxicos e afins. Aqueles que apresentarem infectividade ou patogenicidade serão avaliados na Fase III, e serão julgados caso a caso.~~