

## RESOLUÇÃO-RE Nº 90, DE 16 DE MARÇO DE 2004.

O Adjunto da Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição, que lhe confere a Portaria n.º 13, de 16 de janeiro de 2004, considerando o disposto no art.111, inciso II, alínea "a" § 3º do Regimento Interno, aprovado pela Portaria nº 593, de 25 de agosto de 2000, republicada no DOU de 22 de dezembro de 2000, considerando que a matéria foi submetida à apreciação da Diretoria Colegiada, que a aprovou em reunião realizada em 8 de março de 2004, resolve:

Art. 1º Determinar a publicação da "GUIA PARA A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE TOXICIDADE PRÉ-CLÍNICA DE FITOTERÁPICOS", anexo.

Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

DAVI RUMEL

ANEXO

GUIA PARA A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE TOXICIDADE PRÉ-CLÍNICA DE FITOTERÁPICOS

I.Considerações gerais:

1. Este guia tem por objetivo indicar métodos padronizados para os estudos de toxicologia pré-clínica de acordo com a Resolução vigente para registro e renovação de registro de fitoterápicos.

2. Os estudos de toxicidade devem ser conduzidos com amostras padronizadas do medicamento fitoterápico ou do derivado vegetal a partir do qual é produzido.

II. Toxicidade aguda

Avalia a toxicidade após exposição a uma dose única ou dose fracionada administrada no período de 24 horas

1. Espécie animal - deve ser usada uma espécie de mamífero evitando-se animais com características genéticas especiais.

2. Sexo - devem ser utilizados machos e fêmeas;

3. Grupos e número de animais por teste (controle e tratado): No mínimo 6 machos e 6 fêmeas, por dose do produto;

4. Idade - os animais devem estar em idade adulta;

5. Via de administração - deve ser utilizada a mesma via proposta para o uso do produto.

6. Doses - suficientes para observação de possíveis efeitos adversos e estimativa da DL50

(dose letal 50% - dose que mata 50% dos animais). Se não forem observados efeitos adversos,

utilizar a dose máxima possível.

7. Sinais de toxicidade incluindo tempo de aparecimento, progressão e reversibilidade destes

sintomas devem ser anotados. Deve ser observado o maior número possível de parâmetros,

tais como alteração da locomoção, frequência respiratória, piloereção, diarreia, sialorréia, alteração do tônus muscular, hipnose, convulsões, hiperexcitabilidade do sistema nervoso central, contorções abdominais, número de animais mortos com possível causa de morte e respectivo exames histopatológicos.

8. Período de observação - Durante as primeiras 24 horas, nos períodos de 0, 15, 30 e 60 minutos e a cada 4 horas e diariamente durante 14 dias após administração, prazo que pode ser ampliado dependendo do aparecimento de sinais de toxicidade, visando observar reversão ou não destes sinais. Desde a 24ª hora e até 14 dias após administração da dose, devem ser observados a variação de peso e o consumo de alimentos. Ao fim do período de observação todos os animais sobreviventes devem ser sacrificados e autopsiados. Caso sejam observadas alterações nas autópsias, estudos histopatológicos dos órgãos acometidos devem ser realizados.

### III. Toxicidade de doses repetidas (longa duração)

Avalia a toxicidade após a exposição a doses repetidas.

1. Espécie animal - devem ser usadas pelo menos duas espécies de mamíferos, sendo uma roedora e uma não-roedora. As linhagens devem ser definidas evitando-se animais com características

genéticas especiais.

2 Sexo - devem ser utilizados machos e fêmeas;

3 Grupos e número de animais por teste:

Roedores: No mínimo 10 machos e 10 fêmeas, por dose do produto

Não-roedores: no mínimo 3 machos e 3 fêmeas, por dose do produto.

Para cada estudo incluir um grupo controle com o veículo da formulação.

4 Idade - os animais devem estar em idade adulta jovem

5 Via de administração - deve ser utilizada a mesma via proposta para o uso do produto.

6 O período de administração do produto nos animais segue relação com o período proposto para

utilização terapêutica, conforme tabela abaixo :

Período de uso	Duração mínima do estudo das doses repetidas
Até 30 dias de uso por ano	4 semanas
Acima de 30 dias de uso por ano	12 semanas

7 Doses - no mínimo três, a saber, a dose que produza o efeito terapêutico (menor dose), a maior dose que produza um efeito adverso detectável, limitada pelo volume da dose, e uma

dose intermediária, por exemplo a média geométrica entre a dose maior e menor dose.

8 Parâmetros a serem observados nos grupos experimentais e no grupo controle tratado com o

veículo, tais como : alterações comportamentais, variação do peso corpóreo (semanal), o hemograma completo e análises bioquímicas de sangue (sódio, potássio, gama-glutamiltanspeptidase, aminotransferases, fosfatase alcalina, uréia, creatinina, ácido úrico, colesterol, triglicérides, glicose, proteínas totais e bilirrubina);

9. Exames anatomopatológicos

Exames macroscópicos devem ser realizados em todos os animais para todas as doses. Os

exames histopatológicos devem ser realizados obrigatoriamente nos animais tratados com a

maior dose. O material retirado dos animais deve ser mantido em estado de conservação por até cinco anos. Na ausência de alterações histopatológicas nos animais tratados com a maior

dose e de alterações macroscópicas com as doses menores, torna-se desnecessária a

realização de exames **histopatológicos** para as demais doses baixa e intermediária.

Recomenda-se que sejam analisados macro e microscopicamente os órgãos abaixo relacionados:

fígado, rins, pulmão, coração, esôfago e estômago, intestinos, órgãos sexuais, pâncreas,

adrenal, tireóide.

IV. Estudo especial - Genotoxicidade

Estudo que deve ser efetuado quando houver indicação de uso contínuo ou prolongado do medicamento em humanos.

1. Avaliação in vitro da reversão de mutação em bactérias incluindo ativação metabólica ou de

dano a cromossomas de células de mamíferos ou de linfoma de camundongo;

2. Avaliação in vivo do dano em cromossoma em células hematopoiéticas de roedores (teste de micronúcleo)

V. Avaliação toxicológica de medicamentos fitoterápicos de uso tópico:

Cumprir o disposto nos itens II, III, e quando indicado IV, além de realizar os seguintes testes adicionais:

1. Sensibilização dérmica

2. Irritação cutânea

### 3. Irritação ocular