

Sociedade Brasileira de Profissionais em Pesquisa Clínica

**Roteiro para a elaboração e condução
de Pesquisa Clínica Veterinária
- Guia Prático -**

2022

Este material foi elaborado pelas médicas veterinárias que participam da Comissão de Saúde Animal da Sociedade Brasileira de Profissionais em Pesquisa Clínica. São profissionais que atuam como docentes, pesquisadores e consultores em instituições de ensino e pesquisa públicas ou privadas.

O objetivo com este material é difundir para os acadêmicos e recém egressos dos cursos de medicina veterinária, além de outros da área da saúde, a relevância do processo de elaboração e condução de um ensaio clínico, cujo foco seja registro de um produto veterinário pelo MAPA.

Somente com ensaios clínicos robustos, rastreáveis, desenvolvido por profissionais capacitados e em locais habilitados, teremos a garantia de produtos veterinários seguros, eficazes e com a garantia de qualidade sobre toda a sua rota de produção, distribuição e descarte.

Dessa forma, pets, animais de produção e animais silvestres terão acesso às melhores práticas que a medicina veterinária pode oferecer. Assim, contribuiremos de forma efetiva com a saúde única.

Dra. Greyce Lousana

Profa. Dra. Silvana Lima Gorniak

Profa. Dra. Denise Tabacchi Fantoni

Profa. Dra. Norma V. Labarthe

Dra. Tatiana Gotti

Dra. Thais Sodré

INTRODUÇÃO

Os produtos de uso veterinário compreendem toda substância química, biológica, biotecnológica ou preparação manufaturada cuja administração seja aplicada de forma individual ou coletiva, direta ou misturada com os alimentos, destinada à prevenção, ao diagnóstico, à cura ou ao tratamento das doenças dos animais, incluindo os aditivos, suplementos promotores, melhoradores da produção animal, medicamentos, vacinas, antissépticos, desinfetantes de ambiente e de equipamentos, pesticidas e todos os produtos que, utilizados nos animais ou no seu habitat, protejam, restaurem ou modifiquem suas funções orgânicas e fisiológicas, ou também os produtos destinados ao embelezamento dos animais.

Dada a importância dos produtos veterinários no diagnóstico, na prevenção, no tratamento e na erradicação das enfermidades dos animais, na produção de alimentos e nas questões sobre seu impacto na saúde pública, todo produto deve cumprir com as mais exigentes normas de qualidade, para as quais se tomarão por referência, normas locais e normas internacionalmente reconhecidas.

Os produtos de uso veterinário, produzidos no Brasil ou importados, devem ser registrados no Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), para então, serem destinados ao uso nas diferentes espécies animais.

Para solicitação de registro ao MAPA, o interessado deve comprovar a eficácia, segurança e em alguns casos, o período de carência do produto de uso veterinário para o qual requer licenciamento, o que pode demandar a realização de estudos clínicos com as espécies alvo que serão citadas na bula do produto.

Além disso, alterações de registro em produtos de uso veterinários também podem suscitar a necessidade de realização de tais estudos.

O planejamento, a condução, o monitoramento, o registro de dados provenientes dos estudos clínicos com animais devem seguir um padrão internacional de qualidade ética e científica, a fim de garantir a integridade dos dados produzidos, o bem-estar animal, a manutenção da saúde pública e a proteção do meio ambiente.

Desta forma, o objetivo deste documento é estabelecer um roteiro que permita a verificação das condições mínimas para a elaboração, condução, monitoramento e registro de dados dos estudos clínicos conduzidos com a finalidade de registrar ou alterar o registro dos produtos de uso veterinário.

Este roteiro pode ser utilizado pelos patrocinadores, pesquisadores e demais profissionais que atuam com a condução dos estudos clínicos veterinários, para a garantir a integridade dos dados, o bem-estar dos animais, a aderência ao protocolo, a segurança das equipes envolvidas com os procedimentos do estudo e a preservação do meio ambiente.

As orientações citadas neste material, serão descritas de acordo com o período relacionada à condução do estudo clínico, conforme tópicos abaixo:

- Antes do início do estudo
 - Durante o estudo
 - Após o término do estudo
-

1. GLOSSÁRIO

ALCOA- C: esta sigla se refere a integridade de dados. O dado coletado precisa ser: Atribuível, Legível, Contemporâneo, Original, Acurado e Completo.

Animal: aqui serão considerados os animais vertebrados vivo não humanos, das espécies classificadas no filo *Chordata*, subfilo *Vertebrata*, como disposto na Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008 ou nas disposições normativas do CONCEA.

Bem-estar animal: condição fisiológica e psicológica na qual o animal é capaz de adaptar-se ao entorno, podendo satisfazer suas necessidades básicas e desenvolver suas capacidades conforme sua natureza.

Biotério: conhecido como biotério ou instalação animal, são os locais onde são produzidos, mantidos ou utilizados animais para atividades de ensino ou pesquisa científica. A instalação deve possuir infraestrutura adequada para garantir a condução do estudo conforme o protocolo, o atendimento aos requisitos ambientais sanitários e de bem-estar animal para a espécie utilizada. Exemplos: instalações para roedores e lagomorfos, fazendas experimentais, canil, gatil, granjas, tanques para peixes, baias, galpões etc. Podemos ter biotérios de criação, manutenção ou experimentação.

Boas práticas: padrão de qualidade ética, científica e profissional que pode ser aplicada às boas práticas de fabricação, boas práticas clínicas, boas práticas de laboratório, boas práticas de distribuição, boas práticas de armazenamento, boas práticas regulatórias, boas práticas estatísticas, enfim, ser aderente às boas práticas é garantir que fluxos, processos, pontos críticos, pontos críticos de controle, dentre outros, são definidos em suas diferentes áreas de atuação e seguidos por todos os envolvidos, garantindo integridade dos produtos/serviços gerados, bem como a segurança dos envolvidos, incluindo o meio ambiente, as pessoas e os animais.

CEUA: Comissão de Ética no Uso de Animais, que tem como foco cumprir e fazer cumprir o disposto na Lei nº 11.794/2008 e demais normativos aplicáveis à produção, manutenção ou utilização de animais vertebrados não humanos, das espécies classificadas no filo *Chordata*, subfilo *Vertebrata*, em atividades de ensino ou pesquisa científica. Quando um protocolo de pesquisa utilizando animais é conduzido, ele deve ser aprovado previamente ao seu início.

CIUCA: Cadastro das Instituições de Uso Científico de Animais.

CONCEA: Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal, estabelecido pela Lei 11.794/08, inserido no MCTI, tem como competência, formular e zelar pelo cumprimento das normas relativas à utilização humanitária de animais com finalidade de ensino e pesquisa científica; credenciar instituições para criação ou utilização de animais em ensino e pesquisa científica; monitorar e avaliar a introdução de técnicas

alternativas que substituam a utilização de animais em ensino e pesquisa; estabelecer e rever, periodicamente, as normas para uso e cuidados com animais para ensino e pesquisa, em consonância com as convenções internacionais das quais o Brasil seja signatário; estabelecer e rever, periodicamente, normas técnicas para instalação e funcionamento de centros de criação, de biotérios e de laboratórios de experimentação animal, bem como sobre as condições de trabalho em tais instalações; estabelecer e rever, periodicamente, normas para credenciamento de instituições que criem ou utilizem animais para ensino e pesquisa; manter cadastro atualizado dos procedimentos de ensino e pesquisa realizados ou em andamento no País, assim como dos pesquisadores, a partir de informações remetidas pelas Comissões de Ética no Uso de Animais (CEUAs); apreciar e decidir recursos interpostos contra decisões das CEUAs; elaborar e submeter ao Ministro de Estado da Ciência e Tecnologia, para aprovação, o seu regimento interno e assessorar o Poder Executivo a respeito das atividades de ensino e pesquisa tratadas nesta Lei.

Conflito de Interesse: situação na qual uma pessoa possa se encontrar envolvida de modo a impedir-lhe, ainda que potencialmente, a isenção necessária no exercício de suas funções.

CRF: acrônimo do inglês “*case report form*”, conhecida também como ficha clínica ou formulário de coleta de dados, em papel ou eletrônico.

CRO: acrônimo do inglês “*contract research organization*”, são instituições prestadoras de diferentes tipos de serviços para o setor da pesquisa clínica. Um patrocinador pode contratar uma ou mais CROs para realizar diferentes atividades, no entanto, a responsabilidade final por um estudo é do patrocinador, incluindo o processo de seleção da(s) CRO(s).

Distresse: estado de desconforto no qual o animal não é capaz de se adaptar completamente aos fatores estressores e manifesta respostas comportamentais ou fisiológicas anormais.

Desvio de protocolo: algum descumprimento dos procedimentos ou requisitos definidos na versão do protocolo aprovado pela CEUA, sem implicações significativas na segurança e bem-estar dos animais, na qualidade dos dados gerados e na integridade do protocolo.

Documentos fonte: qualquer documento, em seu original, que contenha informações técnicas, médicas, laboratoriais, demográficas, e outras, referente ao animal participante da pesquisa.

Dor: experiência sensorial e emocional desagradável associada a uma lesão real ou potencial.

Estresse: estado induzido quando condições adversas produzem respostas fisiológicas no indivíduo e esse é incapaz de manter (mesmo que transitoriamente) a sua homeostase, ou seja, o equilíbrio fisiológico normal do corpo.

Estudo clínico: os termos estudo clínico ou pesquisa clínica serão utilizados como sinônimos. Estudos clínicos são aqueles que se utilizam de metodologia científica para responder perguntas relacionadas com o uso de medicamentos inovadores ou não, produtos para a saúde, procedimentos clínicos, cirúrgicos, terapêuticos, testes diagnósticos ou outros relacionados com a saúde humana ou animal. Utilizaremos o termo “pesquisa clínica humana” (estudo clínico humano) ou “pesquisa clínica veterinária” (estudo clínico veterinário) quando estivermos conduzindo estudos com e para seres humanos ou animais, respectivamente.

Estudo do patrocinador: estudo sob a responsabilidade de uma empresa pública ou privada, que assume o papel de patrocinador, logo, deve garantir a elaboração e condução de um protocolo de pesquisa, a seleção e qualificação do pesquisador responsável por assumir a condução do estudo, a seleção do local onde o projeto será conduzido, o monitoramento do projeto, a produção, distribuição, armazenamento e destruição (quando aplicável) do produto investigacional, rastreabilidade, integridade e qualidade dos dados, bem estar dos animais inseridos no projeto, capacitação e segurança dos profissionais envolvidos no projeto. É dado ao patrocinador o direito de terceirizar uma ou mais de uma de suas atribuições. Importante salientar que ao terceirizar, o patrocinador continua responsável pelo projeto, incluindo sua responsabilidade por selecionar a(s) empresa(s) terceira(s).

Eutanásia: modo de matar o animal, sem dor e com mínimo estresse. Para facilitar as recomendações desta Diretriz, o termo eutanásia será utilizado em todos os casos, ou seja, tanto quando se induz a morte para o bem do próprio indivíduo quanto para fins científicos, uma vez que as técnicas são similares.

Evento adverso grave (EAG): para fins deste guia, é qualquer evento que resulte em qualquer um dos seguintes desfechos: Óbito; Evento adverso potencialmente fatal (na opinião do notificante, coloca o animal sob risco imediato de morte devido ao evento adverso ocorrido); Incapacidade/invalidez persistente ou significativa; Exige internação ou cuidados veterinários específicos e de forma continuada ou ainda prolongue uma internação previamente estabelecida; Anomalia congênita ou defeito de nascimento; Evento clinicamente significativo; Suspeita de transmissão de agente infeccioso por meio do produto ou intervenção do estudo.

Evento adverso: qualquer ocorrência médica desfavorável que ocorra nos animais do estudo durante o uso de um produto ou procedimento investigacional, independentemente de ter ou não relação causal com o produto/procedimento. As ocorrências desfavoráveis que ocorram em seres humanos, relacionadas com o manuseio do produto sob investigação, também devem ser consideradas como evento adverso ou ainda como um “problema ou intercorrência”. Essas intercorrências devem ser avaliadas e acompanhadas até resolução.

Instalação animal: neste Guia os termos “instalação animal” ou “biotério” serão utilizados como sinônimos. Instalação animal é aquela na qual são produzidos (instalação de produção), mantidos (instalação de manutenção), ou utilizados (instalação de utilização) animais para atividades de ensino ou pesquisa. A instalação deve possuir infraestrutura adequada para atender aos requisitos ambientais, sanitários e de bem-estar animal para a espécie utilizada. Importante lembrar, que as instalações devem garantir a segurança dos profissionais responsáveis pelo manejo dos animais. Cada biotério, em função das especificidades de cada animal, possui características diferentes e deve atender às normativas aplicáveis.

Na pesquisa clínica veterinária, alguns estudos podem ser conduzidos a campo, ou seja, fora de instalações especificamente preparadas para esse fim ou ainda em instituições de ensino e pesquisa científica. Pesquisa clínica veterinária, pode ocorrer em hospitais, clínicas veterinárias, residência dos responsáveis, organizações não governamentais (ONGs), centros de controle de zoonoses, zoológicos, em locais públicos com animais errantes, em propriedades rurais, enfim, o local pode variar em função das especificidades de cada pesquisa. Quando isso ocorre, normativas específicas devem ser seguidas, incluindo aquelas emitidas pelo CONCEA. Para efeito desse Guia, a instalação animal poderá receber o nome de Centro de Pesquisa.

Monitor: um indivíduo nomeado pelo patrocinador, responsável por acompanhar e relatar o progresso do estudo clínico, verificar a qualidade dos dados coletados e garantir que o estudo clínico seja conduzido, registrado e relatado em conformidade com padrões de qualidade, boas práticas e requisitos regulamentares.

Monitoramento: medidas adotadas para avaliar as condições sanitárias, físicas, ambientais e de bem-estar de animais de acordo com a Lei n. 11.794/2008, com o Decreto n. 6.899/2009 e demais disposições legais pertinentes, especialmente nas resoluções do CONCEA.

Patrocinador: um indivíduo, empresa, instituição pública ou privada, responsável pela implementação, gerenciamento e financiamento de uma pesquisa clínica veterinária. No caso de Agências de Fomento, elas geralmente não assumem o papel de patrocinador, no que se refere às responsabilidades. Tais instituições, apenas financiam as pesquisas, cabendo ao pesquisador e às suas respectivas instituições a responsabilidade de elaboração, condução e garantia de que os processos realizados durante a pesquisa atendem aos requisitos regulatórios locais, e, quando aplicável, internacionais.

Pesquisa clínica veterinária: vide “estudo clínico”. Importante lembrar do uso do termo pesquisa clínica de forma mais genérica, mas devemos avaliar se a expressão faz parte do contexto da pesquisa clínica humana ou da pesquisa clínica veterinária. As pesquisas clínicas veterinárias podem ocorrer em universidades, clínicas, hospitais, fazendas experimentais, laboratórios de medicina diagnóstica, zoológicos, fazendas de

produção, fora de instalações consideradas de saúde ou produção ou qualquer local onde sejam mantidos animais que possam ser inseridos em uma pesquisa.

Pesquisador principal: também denominado “*investigador principal*” ou “*pesquisador responsável*” é o indivíduo que assume a responsabilidade por todos os aspectos relacionados à condução de uma pesquisa clínica veterinária, incluindo, mas não se limitando, a garantir a aderência ao protocolo de pesquisa, a rastreabilidade dos dados, o bem-estar dos animais e a segurança da(s) equipe(s) envolvida(s) no estudo.

Pesquisador: toda e qualquer pessoa qualificada em sua respectiva área de atuação, responsável por uma pesquisa científica. Essa pesquisa pode ser considerada básica ou aplicada, envolvendo ou não animais ou seres humanos.

Pesquisador-Patrocinador: profissional responsável pela condução e coordenação de um estudo clínico realizado mediante a sua direção imediata de forma independente, sem patrocínio ou patrocinado por entidades nacionais ou internacionais de fomento à pesquisa, ou outras entidades com ou sem finalidade lucrativa. As obrigações de um pesquisador-patrocinador incluem, tanto aquelas de um patrocinador como as de um pesquisador.

Procedimento Operacional Padrão (POP): descrição detalhada e padronizada de todas as operações unitárias e atividades realizadas no ambiente de trabalho.

Produto investigacional: qualquer produto avaliado em um estudo clínico, para investigar sua segurança, eficácia, qualidade, depleção de resíduos ou ainda, seus efeitos terapêuticos, diagnóstico, preventivo, nutricional, de embelezamento ou qualquer outro efeito, quando administrado ou aplicado em um ou mais animais. O produto investigacional pode ser novo (não registrado pelo Mapa e não disponível no mercado internacional); registrado pelo Mapa; registrado pelo Mapa para outros usos ou; não registrado pelo Mapa, mas disponível no mercado internacional.

Produto Veterinário: toda substância química, biológica, biotecnológica ou preparação manufaturada cuja administração seja aplicada de forma individual ou coletiva, direta ou misturada com os alimentos, destinada à prevenção, ao diagnóstico, à cura ou ao tratamento das doenças dos animais, incluindo os aditivos, suprimentos promotores, melhoradores da produção animal, medicamentos, vacinas, antissépticos, desinfetantes de uso ambiental ou equipamentos, pesticidas e todos os produtos que, utilizados nos animais ou no seu habitat, protejam, restaurem ou modifiquem suas funções orgânicas e fisiológicas, bem como os produtos destinados ao embelezamento dos animais.

Protocolo de pesquisa: também denominado “projeto de pesquisa”, é um documento assinado e datado pelo pesquisador principal e pelo patrocinador, quando aplicável, que descreve todas as atividades

científicas. São exemplos dos aspectos relacionados ao estudo que devem ser detalhados: justificativa; revisão de literatura; delineamento metodológico; equipe envolvida; considerações estatísticas; cronograma; critérios de inclusão e exclusão dos animais do estudo; métodos e procedimentos a serem utilizados e outras informações pertinentes.

Responsável Técnico: no caso da condução de pesquisa clínica veterinária que ocorre em um biotério, o responsável técnico é, obrigatoriamente, um médico veterinário devidamente inscrito no Conselho Regional de Medicina Veterinária, responsável por garantir o bem-estar dos animais, e a qualidade dos produtos e dos serviços prestados, respondendo ética, civil e penalmente pelos seus atos profissionais uma vez caracterizada sua culpa por negligência, imprudência, imperícia ou omissão. Um RT (Responsável Técnico), assim como qualquer profissional que faça parte da equipe envolvida com uma pesquisa veterinária, deve garantir que os animais de estudo estejam livres de fome e sede, livre de desconforto, livre de dor, ferimentos e doenças, tenham liberdade para expressar os comportamentos naturais da espécie e livre de medo e estresse, o que se conhece como as Cinco Liberdades.

Termo de Consentimento: processo documentado (escrito, datado e assinado) pelo qual o responsável pelo(s) animal(is) do estudo ou seu representante, de forma voluntária, permite que seu(s) animal(is) participe(m) de um estudo. O termo de consentimento deve ser apresentado e aprovado pela CEUA da instituição onde o estudo será conduzido. O termo de consentimento aprovado pela CEUA deve ser obtido antes de qualquer procedimento ser realizado com qualquer animal do estudo. Quando o animal se enquadrar em "*sem responsável*", o termo de consentimento poderá ser dispensado, a critério da CEUA.

Termo de responsabilidade do Responsável Técnico do produto investigacional: processo documentado (escrito, datado e assinado) pelo qual o responsável técnico do produto investigacional declara que o produto cumpriu com as etapas necessárias para o desenvolvimento farmacotécnico e com as provas de segurança e estabilidade aplicáveis para uso na espécie referida.

2. ANTES DO INÍCIO DO ESTUDO

Na fase anterior ao início de um estudo clínico, a elaboração do protocolo e a seleção dos profissionais e estabelecimentos que estarão envolvidos na condução do estudo deve ser realizada pelo patrocinador (quando aplicável) ou pelo próprio pesquisador principal, nos casos em que ele e/ou sua instituição atue(m) como patrocinador(es).

2.1 DA ELABORAÇÃO DO PROTOCOLO DE PESQUISA

O protocolo de pesquisa deve conter vários itens, considerados básicos, em função de conceitos metodológicos. Importante atentar para as necessidades de cada patrocinador e para os requisitos normativos que dão diretrizes para os desenhos de alguns tipos de estudos.

As referências internacionais, tais como guias de entidades científicas e entidades regulatórias internacionais, também devem ser consultadas (ex.: VICH, EMA, FDA, WAAVP).

O desenho do estudo deve atentar para a utilização do princípio dos 3Rs, ou seja, basear-se na Redução (*Reduction*), Refinamento (*Refinement*) e Substituição (*Replacement*).

O bem-estar animal sempre deve prevalecer, logo, é necessário utilizar o conhecimento científico e bases estatísticas para encontrar o melhor desenho do estudo, o número amostral adequado para uma apropriada análise estatística dos dados e justificar eventuais alterações, quando aplicável, baseada em dados de literatura científica reconhecida internacionalmente nos achados de monitoria e nas análises interinas, quando aplicável, que podem estar previstas ao longo de um estudo clínico.

O patrocinador pode terceirizar a elaboração de um protocolo, no entanto, a versão final **deve** ser por ele aprovada.

Itens básicos do protocolo:

- a. Título da pesquisa; número do estudo; código; versão; data
- b. Local(ais) de realização do estudo
- c. Contatos do patrocinador, pesquisador principal, monitores e responsáveis pelo local da condução do estudo
- d. Resumo do protocolo
- e. Cronograma e eventuais “janelas” (quando possível), caso ocorra alguma intercorrência
- f. Procedimentos previstos a cada visita
- g. Justificativas (revisão de literatura) e hipóteses

- h. Objetivos do estudo (primários e secundários)
- i. Critérios de inclusão e exclusão de animais
- j. Critérios para a retirada de um animal do estudo
- k. Parâmetros avaliados
- l. Formas para coleta de material biológico e outros dados e resultados
- m. Análise estatística
- n. Eventos adversos esperados
- o. Mecanismos para notificação de eventos adversos esperados e inesperados
- p. Mecanismos para gradação e acompanhamentos dos eventos adversos até sua resolução
- q. Tipos de tratamentos permitidos diante de eventos adversos
- r. Tratamentos não permitidos diante de eventos adversos
- s. Origem dos animais e, quando aplicável, informações sobre a forma de transporte
- t. Modelo do Termo de Consentimento que será solicitado ao responsável pelo(s) animal(ais)
- u. Compromisso de envio do protocolo para avaliação e aprovação pela(s) CEUA(s)
- v. Tipo de alojamento/manejo dos animais
- w. Formas de fornecimento de alimentação e tipo de alimentação que pode ser disponibilizada aos animais
- x. Caracterização do produto investigacional e do(s) controle(s), se aplicável
- y. Formas de monitoramento do estudo
- z. Destino dos animais pós término do estudo
- aa. Destino dos resíduos gerados durante a condução do estudo e de resíduos dos produtos investigacionais. Isso inclui eventuais animais mortos, carcaças, além de água e rações medicadas.
- bb. Referências

Obs.: os itens citados devem ser pensados para cada estudo, podendo ocorrer alterações em função da especificidade de cada projeto.

2.2 DA SELEÇÃO DE PRESTADORES DE SERVIÇO PARA A CONDUÇÃO DO ESTUDO

Garantir as condições técnicas e científicas, estruturais, de equipamentos, de pessoas, laboratoriais, e outras necessárias para a condução de um estudo são de responsabilidade do patrocinador.

Um patrocinador, geralmente uma indústria detentora do produto veterinário, pode possuir estrutura e equipe próprias ou pode terceirizar uma ou várias das necessidades para a elaboração e condução de um estudo clínico.

É responsabilidade do patrocinador que todos os terceiros contratados sejam previamente selecionados e devidamente monitorados.

De forma geral, utiliza-se o termo CRO ou organização de pesquisa contratada para instituições prestadoras de serviços na pesquisa clínica. Tais instituições podem ou não possuir biotério(s) próprio(s). Cada CRO possui um escopo e compete ao patrocinador avaliar suas necessidades para selecionar uma ou mais CROs que possam atender às características de um estudo.

O patrocinador poderá contratar uma ou mais empresas com as quais deve possuir termo de confidencialidade, definição de tarefas, prazos para execução e formas de acompanhamento para avaliação dos serviços prestados.

A seguir temos roteiros de verificação e avaliação do estabelecimento onde o estudo será conduzido que abordam aspectos éticos, legais, técnicos, de infraestrutura e de rastreabilidade dos dados do estudo.

ROTEIRO PARA AVALIAÇÃO DO ESTABELECIMENTO ONDE O ESTUDO SERÁ CONDUZIDO

O processo de seleção e qualificação dos locais envolvidos em um estudo é fundamental para garantir que os requisitos do protocolo serão atendidos.

I. REFERENTE AOS ASPECTOS ÉTICOS (CIUCA/CEUA)

- a. O estabelecimento possui uma CEUA, bem como o credenciamento (CIAEP) válido emitido pelo CONCEA?
 sim não
- b. Existem notificações da CEUA pedindo esclarecimentos sobre a ausência de relatórios ou qualquer outra não conformidade relacionada aos estudos ou ao(s) pesquisador(res) responsáveis?

sim não

c. Existe(m) membro(s) da CEUA cuja atuação na Comissão caracterize algum conflito de interesse?

sim não

i. Se sim, quais ações a Instituição desenvolve para minimizar tais conflitos?

d. Nome do(a) coordenador(a) da CEUA.

i. Contatos do coordenador da CEUA

e. Nome do(a) secretário(a) da CEUA.

i. Contatos do(a) secretário(a) da CEUA

ii. As formas de contato com o coordenador possibilitam fácil acesso? sim não

f. É possível agendar reuniões extraordinárias para avaliação de projetos considerados urgentes? sim não

g. Havendo alguma necessidade, é possível agendar uma reunião com o colegiado da CEUA para esclarecer algum projeto? sim não

h. Qual o prazo médio para avaliação dos projetos pela CEUA? Até 1 mês entre 1 e 2 meses entre 2 e 4 meses acima de 4 meses não existem indicadores disponíveis

a. O calendário de reuniões está disponível? sim não

b. A CEUA possui indicadores que possam contribuir com o patrocinador para o envio de documentos que minimizem a possibilidade de pendências/exigências? sim não

II. REFERENTE AOS LABORATÓRIOS DE MEDICINA DIAGNÓSTICA E LABORATÓRIO ANALÍTICO

a. Existe laboratório local para realização de exames, tais como:

i. Análises clínicas sim não

ii. Anatomia patológica sim não

iii. Estudos analíticos sim não

iv. Diagnóstico por Imagem sim não

v. Outros, especificar:

Obs.1: Para cada local, o responsável pelo processo de seleção, deve avaliar se ele atende aos requisitos normativos da vigilância sanitária, meio ambiente, uso de água, resíduos, BPL, normas ISO aplicáveis (ex.: 17025), equipamentos, planos de manutenção corretiva, preventiva, planos de contingência, planos de resiliência, programas de qualidade, programas para capacitação, treinamento dos colaboradores, certificações, e nos casos aplicáveis, avaliar se as metodologias analíticas são validadas.

III. REFERENTE AO MATERIAL BIOLÓGICO

- a. Existe local para coleta dos diferentes tipos de material biológico que atenda às necessidades de cada espécie animal, considerando seu bem-estar e a segurança da equipe? sim não
- b. O local está de acordo com as regras da vigilância sanitária, das normativas do CFMV/CRMV, CONCEA, MAPA, MMA? sim não

Obs.:

- c. Existe local para armazenamento de material biológico que atenda às necessidades de cada tipo de material e em conformidade com as regras da vigilância sanitária, normativas do CFMV/CRMV, CONCEA, MAPA, MMA? sim não

Obs.:

- d. Especificar o total de equipamentos
- i. Freezer -20: ____ Não possui
 - ii. Freezer -80: ____ Não possui
 - iii. Geladeira: ____ Não possui
 - iv. Câmara fria: ____ Não possui
 - v. Outros (especificar):
- e. Existe cabine de segurança biológica? sim não
- i. Classe II tipo A1 não se aplica
 - ii. Classe II tipo A2 não se aplica
 - iii. Classe II tipo B2 não se aplica
 - iv. Classe III não se aplica
- f. Existe local para realização de procedimentos, tais como
- i. Eutanásia sim não
 - ii. Cirurgia sim não

- iii. Outros (especificar):
- iv. Especificar as condições de cada uma das estruturas no que se refere às condições estruturais, de equipamentos e de manutenção.

IV. REFERENTE AS ESPÉCIES QUE SÃO MANTIDAS PELA INSTITUIÇÃO:

- a. Cães
- b. Gatos
- c. Suínos
- d. Caprinos
- e. Ovinos
- f. Bovinos
- g. Aves poedeiras Especificar: _____
- h. Aves de corte Especificar: _____
- i. Peixes
- j. Outras (especificar):

Obs.: para cada instalação (canil, gatil, baias, tanques...) deve haver avaliação da estrutura, melhoramento ambiental, bem-estar dos animais, formas de manejo, uso de solo, resíduos, água. Ao selecionar um local para abrigar os animais do estudo, as normativas do CFMV/CRMV, CONCEA, MAPA, MMA devem ser seguidas.

V. REFERENTE AO TRANSPORTE DE ANIMAIS E DE MATERIAL BIOLÓGICO

1. TRANSPORTE DE ANIMAIS

- a. Especificar a maneira como os animais chegam no estabelecimento.
- b. Existe documento que permita rastrear a origem dos animais, o tipo de transporte, temperatura do veículo, temperatura ambiente, nome do responsável pelo transporte, tempo de transporte, forma como os animais foram confinados durante o transporte, se houve alguma intercorrência durante o transporte e em caso positivo qual ou quais ações foram tomadas, forma de identificação de cada animal, registro de origem de cada animal. **Responder sim ou não para cada um dos itens citados.**
- c. Existe guia de trânsito animal (GTA)? sim não
- d. Ao chegar, os animais são mantidos em período de quarentena? sim não
 - i. Em caso afirmativo, onde eles são mantidos durante a quarentena?

- ii. Quem se responsabiliza por esse processo?
- iii. Existem processos/fluxos definidos para esse período?
- e. Todos os animais possuem prontuários devidamente preenchidos com dados ALCOA-C desde a sua chegada ao local onde o estudo será conduzido, incluindo dados sobre seu local de origem, e por todo o período em que residem na instituição? sim não
- f. Como os animais são identificados e rastreados?

2. TRANSPORTE DE MATERIAL BIOLÓGICO

- a. Após a coleta de material, para onde as amostras são enviadas?
 - i. Dentro da própria estrutura: sim não
 - ii. Para um local fora das instalações: sim não
 - 1. Especificar o local para onde as amostras são enviadas.
- b. Especificar a forma de transporte do material
 - i. O tipo de veículo, controle de temperatura, se o condutor possui curso de movimentação operacional de produtos perigosos (MOPP), tipos de caixas para o transporte, controle de temperatura das caixas, tempo para transporte porta a porta, forma de rastrear o veículo, controle de saída e entrega do material biológico no destino final, treinamento das equipes que manuseiam o material em conformidade com as normativas da Agência Nacional de Transporte Terrestre (ANTT) e Agência Nacional de Aviação Civil (ANAC). **Responder sim ou não para cada um dos itens citados.**
- c. Formas de emissão e recebimento dos laudos das amostras processadas pelo laboratório.
- d. Como os resultados dos exames são enviados ao patrocinador?
 - i. Em formulários definidos pelo próprio patrocinador sim não
 - ii. Em formulário específico do laboratório sim não
 - iii. Outras (especificar):
- e. Para o(s) laboratório(s) situado(s) fora do local que mantém os animais incluídos nos estudos, especificar a distância e a forma de transporte.

Obs.: Os laboratórios (analítico e clínico) devem passar por processo de seleção pelo patrocinador.

VI. REFERENTE AOS DADOS DO ESTUDO

- a. Os prontuários dos animais estão disponíveis para avaliação? sim não
- b. Os prontuários seguem padrão ALCOA-C? sim não
- c. Utiliza CRF em papel ou CRF eletrônico?
- d. Os documentos são armazenados por quanto tempo após o término dos estudos?
- e. Quais são os documentos considerados como documento-fonte?
- f. As monitorias realizadas pelo patrocinador precisam ser notificadas com quanto tempo de antecedência?

VII. REFERENTE AO PRODUTO SOB INVESTIGAÇÃO

- a. Quem é ou quem são o(s) responsável(eis) pelo recebimento dos produtos investigacionais?
- b. O serviço possui alguma ferramenta para controle do recebimento desses produtos? sim não
 - i. No caso do serviço possuir uma ferramenta específica para o controle dos produtos sob investigação, avaliar a ferramenta e verificar como é o procedimento para preenchimento e quais são os itens solicitados.

Obs.: No caso do serviço não possuir uma ferramenta específica para o controle dos produtos, a equipe possui condições para preencher uma ferramenta fornecida pelo patrocinador? sim não

c. Itens básicos para o recebimento do(s) produto(s) investigacional(ais):

- i. Data
- ii. Horário
- iii. Temperatura ambiente
- iv. Temperatura do veículo responsável pelo transporte
- v. Condições da embalagem primária
- vi. Condições da embalagem secundária
- vii. Condições da embalagem terciária
- viii. Em caso de não conformidade, quais são as ações tomadas pelo serviço.
- ix. Prazo de validade do(s) produto(s)
- x. Lote

- xi. Forma farmacêutica do(s) produto(s) recebidos
- xii. Total de unidades (especificar: ampolas, blister, pastilhas....)
- xiii. Observar temperatura para manutenção do produto(s) investigacional(ais)

d. Avaliar o local onde o(s) produto(s) investigacional(ais) serão armazenados

- i. Possui controle de temperatura? sim não
- ii. Possui controle de umidade? sim não
- iii. Existe controle de acesso? sim Qual o tipo de controle não
- iv. Existe fluxo para o preparo do(s) produto(s) biológico(s)? sim não
 - 1. Em caso afirmativo, especificar.
- v. Possui geladeira? sim não
 - 1. Se sim, quantas:
 - 2. Possui controle de temperatura na(s) geladeiras? sim não
- vi. Possui freezer -20°C? sim não
 - 1. Se sim, quantos:
 - 2. Possui controle de temperatura no(s) freezer(es) sim não
- vii. Possui gerador? sim não
 - 1. Em caso afirmativo, o gerador possui manutenção preventiva? sim não
 - 2. Especificar a autonomia do gerador:
- viii. Possui nobreak? sim não
 - 1. Em caso afirmativo, qual a autonomia do nobreak:
- ix. Possui plano de contingência para falta de energia? sim não
- x. Possui formas de armazenamento que permitem segregação do(s) produto(s) de cada estudo, possibilitando a identificação rápida e uso adequado, evitando erros? sim não
- xi. Possui processo de segregação de produto(s) ainda sem uso e produto(s) já utilizados? sim não
- xii. Possui local para descarte do(s) produto(s)? sim não

VIII. REFERENTE AO RESPONSÁVEL TÉCNICO (RT)

- a. O profissional está cadastrado no CRMV do seu respectivo Estado? sim não
- b. O profissional estava presente durante a visita de seleção? sim não
- c. Qual a carga horária desse RT?

- d. Seus contatos estão disponíveis e/ou foram disponibilizados para a equipe do patrocinador? sim não
- e. O profissional possui algum curso específico sobre Boas Práticas Clínicas Veterinárias? sim não
- i. Se sim, especificar e verificar autenticidade e qualificação do instrutor.
- f. O profissional conhece as normativas gerais do MAPA para a condução de pesquisa para subsidiar o registro de produtos veterinários? sim não
- g. O profissional conhece o Manual do RT e suas respectivas responsabilidades?
 sim não
- i. Esse Manual está disponível para consulta? sim não
- h. Conhece o Código de Ética do MV? sim não
- i. O Código de Ética está disponível para consulta? sim não
- i. O profissional possui algum tipo de especialização? sim não
- i. Se sim, em qual área?
- j. O profissional possui livro de registro/anotações no CRMV? sim não
- i. Em caso afirmativo, o livro possui anotações sobre eventuais intercorrências? sim não
- k. O profissional declarou ter ocorrido algum evento nos últimos meses com os animais mantidos no local onde o estudo será conduzido? sim não
- l. Em caso de evento adverso, relacionado ou não com o estudo, quem é o médico-veterinário responsável pelo atendimento dos animais?
- m. Os animais acometidos por algum evento adverso serão atendidos em qual local?
- n. Existe ambulatório no próprio local onde o estudo será conduzido?
i. Esse local foi avaliado? sim não
ii. Possui condições adequadas para atender os casos de eventos que possam colocar a vida dos animais em risco? sim não
- o. Caso não exista a possibilidade de atendimento dos animais no próprio local de realização do estudo, para onde são transferidos e qual a forma de transporte?
- p. Quem será o responsável pelo acompanhamento desses animais até a resolução do evento?
- q. Quem faz o seguimento ou *follow-up* (FUP) dos eventos e mantém contato com o patrocinador e CEUA?

Obs.: Faça as considerações que forem relevantes.

IX. REFERENTE À EQUIPE

- a. A equipe envolvida nos estudos, incluindo o pessoal responsável pelo manejo dos animais, recebe treinamento sobre:
- i. Bem-estar animal? sim não
Existe como comprovar esse treinamento? sim não
 - ii. Pesquisa clínica de forma geral? sim não
Existe como comprovar esses treinamentos? sim não
 - iii. Acidentes ocupacionais? sim não
Existe como comprovar esses treinamentos? sim não
 - iv. Cada novo protocolo? sim não
Existe como comprovar esses treinamentos? sim não
- b. Existe um programa de educação continuada? sim não
- c. Existe um profissional responsável pela gestão da qualidade? sim não
- i. Em caso positivo, informar o nome.
- d. O serviço possui procedimentos operacionais padrão sobre seus fluxos?
 sim não
- e. Existe organograma? sim não
- f. Existe descritivo de cargos? sim não
- g. Existem indicadores de desempenho dos profissionais? sim não
- h. Existem indicadores de desempenho do serviço? sim não

X. REFERENTE AO SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE (SGQ)

- a. Existe um SGQ no serviço? sim não
- b. Existe um gerente da qualidade? sim não
- c. Existe um código de conduta? Ele prevê termo de confidencialidade de acordo com a LGPD para a equipe interna, para monitores e terceiros em geral? sim não
- d. Durante as visitas de monitoria realizadas pelo patrocinador, a equipe do serviço possui algum requisito que tenha que ser do conhecimento do monitor previamente ao início de um estudo? sim não
- e. Além do plano de monitoramento do estudo do patrocinador, o serviço possui alguma maneira de acompanhar os estudos de forma regular? sim não
- i. Em caso positivo, especificar:

- f. A alta direção trabalha com indicadores para avaliação de melhoria contínua? sim não
- i. Quais são esses indicadores?

3. DURANTE A CONDUÇÃO DO ESTUDO

Durante um estudo, algumas ações devem ocorrer como parte das responsabilidades do patrocinador, do pesquisador principal e do(s) local(ais) onde o estudo ocorre.

3.1 ROTEIRO PARA AVALIAÇÃO DAS RESPONSABILIDADES DO PATROCINADOR

- a. Ocorreu visita para iniciação do estudo, momento em que o protocolo foi revisado com a equipe responsável pela condução do projeto e eventuais dúvidas foram sanadas? sim não
- i. Em caso afirmativo, existem documentos que possam comprovar esse treinamento? sim não
- b. O patrocinador entregou manuais, guias, procedimentos e demais orientações específicas para a condução do estudo? sim não
- c. Como é a ficha de coleta de dados do estudo? em papel eletrônica
- i. Especificar o prazo para preenchimento dos dados após os procedimentos previstos pelo estudo.
- ii. No caso de ficha em papel, como o patrocinador acessa esses dados?
 somente no dia da visita de monitoria
 os dados são enviados por meio eletrônico. Em quanto tempo após a(s) visita(s) do estudo?
- iii. A ficha de coleta de dados foi produzida pelo patrocinador? sim não
Em caso negativo, quem desenvolveu essa ficha?
- d. Existe um monitor responsável pelo estudo? sim não
- i. Se sim, informar o nome do monitor.
- ii. Especificar a formação do monitor e suas qualificações.
- iii. Caso tenha ocorrido alteração de monitores, todos eles estão devidamente identificados? sim não não se aplica
- e. Existe um plano de monitoramento? sim não
- i. Se sim, ele foi informado ao pesquisador principal e ao local onde o estudo será conduzido? sim não

- ii. O plano de monitoramento está sendo seguido? sim não
 - iii. São emitidos relatórios após as visitas de monitoria? sim não
 - iv. Nos relatórios são apontadas as não conformidades e as ações que devem ser tomadas com seus respectivos prazos? sim não
 - v. Como é feito o acompanhamento das não conformidades?
- f. O(s) produto(s) sob investigação foi(ram) enviado(s) ao local do estudo de acordo com suas especificações, tais como prazo de validade, lote, quantidade, tipo de embalagem, transporte com controle de temperatura e demais características específicas para cada tipo de produto? sim não
- i. Em caso de não conformidade, relatar.
- g. No caso de necessidade de estorno do(s) produto(s) sob investigação, o patrocinador faz a retirada e o inventário desses produtos? sim não
- i. O patrocinador possui autorização para o processo de destruição do(s) produto(s) sob investigação de acordo com as características de cada produto(s)? sim não
 - ii. Em caso positivo, especificar o processo de destruição do produto(s).
- h. O patrocinador é o responsável pela análise do(s) material(ais) biológicos?
 sim não
- i. Em caso afirmativo, para qual local o material foi enviado?
 - 1. Caso o material tenha sido enviado para mais de um local, especificar.
 - ii. Como foi feito o transporte desse(s) material(ais)?
 - iii. Existem documentos que permitem a rastreabilidade desse transporte?
 sim não
- i. Sobre o material biológico, como são enviados os laudos dos exames realizados?
 - i. Especificar.
- j. Diante de relatos de eventos adversos ou eventos adversos graves, o monitor tomou as ações em conformidade com o protocolo? sim não
- k. O patrocinador possui um médico veterinário para eventuais discussões clínicas que possam ser necessárias, durante a condução do estudo com o local onde o protocolo está sendo desenvolvido? sim não
- l. O patrocinador possui acordos previamente estabelecidos com todos os terceiros contratados para a condução do estudo? sim não

- i. Esses acordos não precisam envolver os aspectos financeiros, mas o descritivo de atividade delegado para cada terceiro.

3.2. ROTEIRO PARA AVALIAÇÃO DAS RESPONSABILIDADES DO LOCAL ONDE O ESTUDO ESTÁ SENDO CONDUZIDO

- a. Identificar o responsável legal da instituição.
- b. Identificar o pesquisador principal, responsável pelo estudo.

Identificar o RT.

- i. Os indivíduos acima identificados podem ser a mesma pessoa. Atentar para as responsabilidades compartilhadas.
- c. O pesquisador principal possui qualificação para o estudo? sim não
 - i. Existem documentos que comprovem essa qualificação? sim não
 - ii. Se sim, especificar os documentos
- d. A equipe delegada pelo pesquisador principal possui qualificação? sim não
 - i. Existem documentos que comprovem essa qualificação? sim não
 - 1. Se sim, especificar os documentos
 - ii. Quantos são os profissionais diretamente envolvidos com o protocolo?
 - 1. Identificar os profissionais envolvidos com o protocolo.
- e. Existem documentos que comprovem que a equipe envolvida no protocolo recebeu e recebe treinamento sobre o estudo? sim não
 - i. Se sim, especificar os documentos
- f. Existe treinamento sobre acidentes ocupacionais? sim não
 - i. Se sim, especificar os documentos
- g. Existe treinamento sobre possíveis emergências que possam ocorrer no serviço?
 sim não
 - i. Se sim, especificar os documentos
- h. Os procedimentos estabelecidos pelo local onde o estudo ocorre são compatíveis com os procedimentos do estudo? sim não
 - 1. Em caso negativo, foram feitas as devidas adequações? sim não
- i. As aprovações éticas estão disponíveis e de acordo com as normativas locais?
 sim não
 - i. No caso de haver emendas, elas estão aprovadas pela CEUA? sim não

1. Especificar as emendas e suas aprovações.

- j. A CEUA está com seu registro de acordo com o prazo regulatório estabelecido pelo CONCEA?
 sim não
- i. Estão disponíveis o registro da instituição no CIUCA? sim não
- ii. Algum membro da equipe de pesquisa faz parte da CEUA? sim não
Se sim, existe algum documento que comprove que esse profissional não fez parte das decisões sobre a avaliação do protocolo que está sendo conduzido? sim não
- k. Os relatórios para a CEUA estão de acordo com os prazos estabelecidos pelas normativas locais? sim não
- l. O pesquisador principal e o RT (caso não seja o pesquisador principal) estão alinhados sobre os procedimentos do estudo, preservando o bem-estar animal? sim não
- i. Existem evidências que comprovem esse alinhamento? sim não
Especificar.
- m. Os animais do estudo são identificados e possuem prontuário em conformidade com as normas do CFMV? sim não
- n. Os prontuários e demais documentos-fonte estão disponíveis para avaliação dos monitores?
 sim não
- o. As instalações estão de acordo com as normativas no CONCEA, CFMV e CRMV local? sim não
- i. Especificar qualquer não conformidade.
- ii. No caso do local possuir laboratório, avaliar suas condições e se ele está em conformidade com as BPL.
- p. Os equipamentos possuem calibração, planos de contingência, planos de resiliência e, no caso de quebra, manuais que expliquem seu funcionamento? sim não
- i. Especificar os equipamentos que serão utilizados durante o estudo.
- q. Como é feito o descarte de material contaminado, incluindo carcaças dos animais.
i. Especificar e avaliar se eles estão de acordo com as normativas locais.
- r. Os sistemas informatizados possuem planos para proteção dos dados?
 sim não
- i. Especificar
- s. O pesquisador principal possui procedimentos para acompanhar o desenvolvimento do estudo? sim não

- i. Especificar.
- t. Como o pesquisador principal trata desvios ou violações no protocolo? Especificar.
- u. O produto(s) investigacional(ais) foram recebidos e estão armazenados em conformidade com as recomendações do patrocinador? sim não
 - i. Ele(s) foi(ram) disponibilizados para os animais de acordo com o previsto pelo protocolo? sim não
 - ii. Existem evidências sobre a dispensação do(s) produto(s) para os animais?
 sim não
 - 1. Nos casos de rebanhos, tanques e demais situações em que são avaliados um grupo de animais, avaliar as formas de dispensação e as formas de controle da população avaliada.
- v. Eventuais sobras do produto(s) do estudo possuem qual destino?
- w. No caso de envio de material biológico para laboratórios externos, existem controles sobre a saída desse material (horário da coleta, horário da saída da instalação, tipo de veículo para transporte, horário de recebimento do material pelo laboratório, origem dos frascos para coleta)? sim não
- x. As fichas clínicas estão preenchidas de acordo com as recomendações do patrocinador? sim não
 - i. Especificar.
- y. O arquivo do estudo está disponível para avaliação dos monitores? sim não
 - i. O local é seguro (acesso controlado)? sim não
- z. Durante as visitas de monitoria do patrocinador, o pesquisador principal ou membro da equipe por ele delegado, estava(m) presente(s) para dirimir dúvidas? sim não
- aa. Diante dos relatórios de monitoria, o pesquisador principal tomou as devidas providências, quando aplicável? sim não

Obs.: O patrocinador deve avaliar e monitorar todas as instalações envolvidas com a condução de um estudo. Tais instalações podem estar localizadas em diferentes locais. O importante é que exista sempre um processo de seleção, de qualificação e monitoramento dos estudos. O monitoramento deve ter um planejamento tanto por parte do patrocinador, quanto por parte do responsável pelo local onde o estudo está sendo conduzido.

4. APÓS O TÉRMINO DO ESTUDO

Após a condução de um protocolo, o patrocinador deve providenciar uma visita de encerramento do estudo. O objetivo é garantir que não existem documentos incompletos, eventos adversos não finalizados, dados faltantes, enfim, a visita de encerramento, deve garantir que o estudo foi conduzido de acordo com os requisitos do protocolo, das normativas locais, do patrocinador e do próprio local onde o estudo foi conduzido. Dessa forma, o arquivo do investigador deve ser finalizado e arquivado.

4.1 ROTEIRO PARA O ENCERRAMENTO DO ESTUDO

- a. O patrocinador realizou uma visita de encerramento do estudo no local onde os animais estavam presentes? sim não
- b. Os dados do estudo foram avaliados e não possuem informações faltantes?
 sim não
- c. Foi feito inventário do(s) produto(s) investigacionais e eles(s) foram retirados do local ou descartados na própria instalação, de acordo com as normativas vigentes?
 sim não
- d. Foi enviado um relatório final para a CEUA? sim não
- e. Os documentos-fonte, incluindo os prontuários dos animais estão devidamente armazenados para eventuais inspeções por autoridades regulatórias? sim não
- f. Foi elaborado um relatório final sobre o estudo por parte do pesquisador principal?
 sim não
 - i. O relatório foi avaliado e aprovado pelo patrocinador? sim não
- g. Os animais utilizados no estudo e os resíduos dos produtos investigacionais tiveram qual destinação?
- h. O arquivo do investigador e o arquivo do patrocinador estão completos e podem ser considerados finalizados? sim não

Obs.: caso tenha alguma consideração relevante, fundamental manter registrada. Os itens acima são orientativos. Para cada estudo, temos que adaptar as necessidades das equipes do patrocinador e pesquisador, das instalações e de todos os terceiros envolvidos. Fluxos precisam ser pensados sempre que um protocolo é elaborado e mecanismos para o acompanhamento dos estudos revisto de forma contínua.

5. REFERÊNCIAS

- **DECRETO Nº 5.053/2004** – Fiscalização de produtos veterinários e de estabelecimentos
- **DECRETO Nº 8.448/2015** – Altera o Decreto nº5.053/2004
- **DECRETO Nº 8.840/2016** - Altera o Decreto nº5.053/2004
- **DECRETO-LEI Nº 467/69** - Fiscalização de produtos de uso veterinário, dos estabelecimentos que os fabriquem e outras determinações.
- **GUIA BRASILEIRO DE BOAS PRÁTICAS EM EUTANÁSIA EM ANIMAIS: CONCEITOS E PROCEDIMENTOS RECOMENDADOS -2013**
- **GUIA DE BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS PARA AVALIAÇÃO DE PRODUTOS VETERINÁRIOS - CRMV/SP- 2021**
- **INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 13/2003** - Dispões sobre o Regulamento de Boas Práticas de Fabricação de Produtos de Uso Veterinário e o Glossário.
- **INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 15/2005** - Dispões sobre o Regulamento Técnico para Testes de Estabilidade de Produto Farmacêutico de Uso Veterinário.
- **INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 23/2016** - Dispões sobre o Alterações de registro de produto de uso veterinário de natureza farmacêutica e biológica.
- **INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 26/2005** - Dispões sobre o Regulamento Técnico para Elaboração de Partida-Piloto de Produto de Uso Veterinário de Natureza Farmacêutica.
- **INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 26/2009** - Aprova o Regulamento Técnico Para a Fabricação, o Controle de Qualidade, a Comercialização e o Emprego de Produtos Antimicrobianos de Uso Veterinário.
- **Instrução Normativa nº 50/2019** – Altera a Instrução Normativa nº 29, de 14 de setembro de 2010, que trata de procedimentos pra a importação de produtos veterinários.
- **INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 54/2018-** Dispõe sobre o registro de Aditivos Antimicrobianos Melhoradores de Desempenho e Aditivos Anticoccidianos administrados via alimentação animal.
- **INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº37/2017-** Dispões sobre o Substâncias Sujeitas a Controle Especial
- **LEI Nº 12.689/2012** – Altera a Lei nº467/69.
- **LEI Nº 11.794, DE 08 DE OUTUBRO DE 2008.** Regulamenta o inciso VII do § 1º do art. 225 da Constituição Federal, estabelecendo procedimentos para o uso científico de animais; revoga a Lei nº 6.638, de 8 de maio de 1979; e dá outras providências.
- **LEI Nº 14.187/2021-** Autorização para que estruturas industriais destinadas à fabricação de vacinas de uso veterinário sejam utilizadas na produção de insumos farmacêuticos ativos (IFA) e vacinas contra a covid-19 no Brasil.
- **MANUAL DE RESPONSABILIDADE TÉCNICA E LEGISLAÇÃO- CRMV/SP- 2019**
- **OFÍCIO CIRCULAR Nº 15/2021** - Orientação para execução dos procedimentos de cadastramento de produtos de uso veterinário para higiene e embelezamento.
- **OFÍCIO CIRCULAR Nº 21/2021-** Procedimentos de migração de registro de produtos veterinários de natureza farmacêutica para o SIPEAGRO e renovação de licença de produtos de uso veterinário de natureza biológica e FARMACÊUTICA - SETEMBRO 2021.
- **OFÍCIO CIRCULAR Nº 8/2021** - Adequação de registro de produtos de uso veterinário frente à alteração de Limite Máximo de Resíduos – LMR, em atendimento a Portaria nº 200, de 22 de janeiro de 2021.

- **OFÍCIO CIRCULAR Nº 9/2020** - Trata da manipulação de produtos de uso veterinário contendo em sua formulação “Canabidiol”.
- **PORTARIA Nº 48/1997** - Dispões sobre o Roteiro de Produtos Antiparasitários.
- **PORTARIA Nº 72 /2017** - Estabelece os critérios de priorização de análise de processos de registro e alteração de registro de produtos- inovação radical e inovação incremental.
- **PORTARIA Nº 74/1996** - Dispões sobre o Roteiro de Registro de Produto Veterinário.
- **PORTARIA Nº 196/2021** – Estabelece os níveis de classificação de risco de atividades econômicas dependentes de atos públicos de liberação sob a responsabilidade da Secretaria de Defesa Agropecuária, do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, assim como os prazos para sua aprovação tácita.
- **PORTARIA Nº 200/2021** – Estabelece procedimentos para adequação de registro de produtos de uso veterinário frente à alteração de Limite Máximo de Resíduos - LMR.
- **RESOLUÇÃO Nº 1138, DE 16 DE DEZEMBRO DE 2016** - Dispõe sobre Código de Ética do Médico Veterinário
- **RESOLUÇÃO Nº 1178, de 17 de outubro de 2017.** Dispõe sobre a responsabilidade técnica em estabelecimentos que criem ou utilizem animais em atividades de pesquisa ou ensino.
- **RESOLUÇÃO NORMATIVA CONCEA/MCTI Nº 49, DE 7 DE MAIO DE 2021** - Dispõe sobre a obrigatoriedade de capacitação do pessoal envolvido em atividades de ensino e pesquisa científica que utilizam animais.
- **RESOLUÇÃO NORMATIVA CONCEA/MCTI Nº 50, DE 13 DE MAIO DE 2021** - Dispõe sobre os critérios e procedimentos para emissão, extensão, revisão, suspensão, reativação, renovação e cancelamento do Credenciamento Institucional para Atividades com Animais em Ensino ou Pesquisa - CIAEP das instituições que produzem, mantêm ou utilizam animais em atividades de ensino ou pesquisa científica, a vinculação dos centros públicos ou privados que utilizam animais em atividades de ensino a instituições credenciadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimental Animal - CONCEA.
- **RESOLUÇÃO NORMATIVA CONCEA/MCTI Nº 51, DE 19 DE MAIO DE 2021** - Dispõe sobre a instalação e o funcionamento das Comissões de Ética no Uso de Animais - CEUAs e dos biotérios ou instalações animais.
- **RESOLUÇÃO NORMATIVA CONCEA/MCTI Nº 52, DE 19 DE MAIO DE 2021** - Dispõe sobre os formulários unificados para solicitação de autorização para uso de animais em ensino ou pesquisa científica e sobre a autorização e certificação pelas Comissões de Ética no Uso de Animais - CEUAs.
- **RESOLUÇÃO NORMATIVA CONCEA/MCTI Nº 53, DE 19 DE MAIO DE 2021** - Dispõe sobre restrições ao uso de animais em ensino, em complemento à Diretriz Brasileira para o Cuidado e a Utilização de Animais em Atividades de Ensino ou de Pesquisa Científica - DBCA.
- **RESOLUÇÃO NORMATIVA Nº 15, DE 16 DE DEZEMBRO DE 2013** - Dispõe sobre a Estrutura Física e Ambiente de Roedores e Lagomorfos do Guia Brasileiro de Criação e Utilização de Animais para Atividades de Ensino e Pesquisa Científica.
- **RESOLUÇÃO NORMATIVA Nº 17, DE 3 DE JULHO DE 2014** - Dispõe sobre o reconhecimento de métodos alternativos ao uso de animais em atividades de pesquisa no Brasil e dá outras providências.
- **RESOLUÇÃO NORMATIVA Nº 18, DE 24 DE SETEMBRO DE 2014** - Reconhece métodos alternativos ao uso de animais em atividades de pesquisa no Brasil, nos termos da Resolução Normativa nº 17, de 03 de julho de 2014, e dá outras providências.

- **RESOLUÇÃO NORMATIVA Nº 22, DE 25 DE JUNHO DE 2015** - Dispõe sobre “Estudos conduzidos com animais domésticos mantidos fora de instalações de instituições de ensino ou pesquisa científica do “Guia Brasileiro de Produção, Manutenção ou Utilização de Animais em Atividades de Ensino ou Pesquisa Científica”
- **RESOLUÇÃO NORMATIVA Nº 24, DE 6 DE AGOSTO DE 2015** -Dispõe sobre os procedimentos para abertura de processo administrativo no Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal - CONCEA para apuração de infração administrativa
- **RESOLUÇÃO NORMATIVA Nº 25, DE 29 DE SETEMBRO DE 2015** - Dispõe sobre um Capítulo "Introdução Geral" do Guia Brasileiro de Produção, Manutenção ou Utilização de Animais para Atividades de Ensino ou Pesquisa Científica do Conselho Nacional de Controle e Experimentação Animal - CONCEA
- **RESOLUÇÃO NORMATIVA Nº 28, DE 13 DE NOVEMBRO DE 2015** - Dispõe o Capítulo "Primatas não humanos mantidos em instalações de instituições de ensino ou pesquisa científica" do Guia Brasileiro de Produção, Manutenção ou Utilização de Animais em Atividades de Ensino ou Pesquisa Científica.
- **RESOLUÇÃO NORMATIVA Nº 29, DE 13 DE NOVEMBRO DE 2015** - Dispõe o Capítulo "Anfíbios e serpentes mantidos em instalações de instituições de ensino ou pesquisa científica" do Guia Brasileiro de Produção, Manutenção ou Utilização de Animais em Atividades de Ensino ou Pesquisa Científica.
- **RESOLUÇÃO NORMATIVA Nº 30, DE 02 DE FEVEREIRO DE 2016** - Dispõe a Diretriz Brasileira para o Cuidado e a Utilização de Animais em Atividades de Ensino ou de Pesquisa Científica - DBCA.
- **RESOLUÇÃO NORMATIVA Nº 31, DE 18 DE AGOSTO DE 2016** - Reconhece métodos alternativos ao uso de animais em atividades de pesquisa no Brasil.
- **RESOLUÇÃO NORMATIVA Nº 32, DE 06 DE SETEMBRO DE 2016** - Dispõe a Diretrizes de Integridade e de Boas Práticas para Produção, Manutenção ou Utilização de Animais em Atividades de Ensino ou Pesquisa Científica.
- **RESOLUÇÃO NORMATIVA Nº 33, DE 18 DE NOVEMBRO DE 2016** - Dispõe o Capítulo "Procedimentos - Roedores e Lagomorfos mantidos em instalações de instituições de ensino ou pesquisa científica" do Guia Brasileiro de Produção, Manutenção ou Utilização de Animais em Atividades de Ensino ou Pesquisa Científica.
- **RESOLUÇÃO NORMATIVA Nº 34, DE 27 DE JULHO DE 2017** - Institui o Capítulo "Peixes mantidos em instalações de instituições de ensino ou pesquisa científica para fins de estudo biológico ou biomédico I - Lambari (*Astyanax*), Tilápia (*Tilapia*, *Sarotherodon* e *Oreochromis*) e Zebrafish (*Danio rerio*)".
- **RESOLUÇÃO NORMATIVA Nº 35, DE 11 DE AGOSTO DE 2017** - Dá nova redação ao segundo parágrafo do item VI e ao primeiro parágrafo do item VII do Anexo da Resolução Normativa nº 33, de 18 de novembro de 2016, que baixou o Capítulo "Procedimentos - Roedores e Lagomorfos mantidos em instalações de instituições de ensino ou pesquisa científica", do Guia Brasileiro de Produção, Manutenção ou Utilização de Animais em Atividades de Ensino ou Pesquisa Científica.
- **RESOLUÇÃO NORMATIVA Nº 37, DE 15 DE FEVEREIRO DE 2018** - Dispõe a Diretriz da Prática de Eutanásia do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal - CONCEA
- **RESOLUÇÃO NORMATIVA Nº 40, DE 24 DE JULHO DE 2018** - Dispõe o Capítulo "Estudos conduzidos com animais silvestres mantidos fora de instalações de instituições de ensino ou pesquisa científica" do Guia Brasileiro de Produção, Manutenção ou Utilização de Animais em Atividades de Ensino ou Pesquisa Científica.
- **RESOLUÇÃO NORMATIVA Nº 41, DE 25 DE JULHO DE 2018** - Baixa o Capítulo "Cães e Gatos domésticos mantidos em instalações de instituições de ensino ou pesquisa científica"

- **RESOLUÇÃO NORMATIVA Nº 42, DE 25 DE JULHO DE 2018** - Dispõe o Capítulo "Equídeos mantidos em instalações de instituições de ensino ou pesquisa científica" do Guia Brasileiro de Produção, Manutenção ou Utilização de Animais em Atividades de Ensino ou Pesquisa Científica" - ANEXO DA RESOLUÇÃO NORMATIVA Nº 42, DE 25 DE JULHO DE 2018
 - **RESOLUÇÃO NORMATIVA Nº 44, DE 1º DE AGOSTO DE 2019** - Dispõe o Capítulo "Peixes mantidos em instalações de instituições de ensino ou pesquisa científica - II" do Guia Brasileiro de Produção, Manutenção ou Utilização de Animais em Atividades de Ensino ou Pesquisa Científica.
 - **RESOLUÇÃO NORMATIVA Nº 45, DE 22 DE OUTUBRO DE 2019** - Reconhece método alternativo ao uso de animais em atividades de pesquisa no Brasil.
 - **RESOLUÇÃO NORMATIVA Nº 46, DE 29 DE MAIO DE 2020** - Dispõe sobre a classificação do nível de risco das atividades econômicas sujeitas a atos públicos de liberação pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal - Concea, para os fins da Lei nº 13.874, de 20 de setembro de 2019, regulamentada pelo Decreto nº 10.178, de 18 de dezembro de 2019.
 - **RESOLUÇÃO NORMATIVA Nº 48, DE 18 DE NOVEMBRO DE 2020** - Revoga as Resoluções Normativas CONCEA nº 08, de 27 de setembro de 2012; nº 09, de 08 de janeiro de 2013; e nº 36, de 05 de outubro de 2017, cujos efeitos já se exauriram no tempo, em atendimento ao Decreto nº 10.139, de 28 de novembro de 2019, alterado pelo Decreto nº 10.437, de 22 de julho de 2020.
 - **RESOLUÇÃO NORMATIVA Nº 5, DE 14 DE JUNHO DE 2012** - Baixa recomendação às agências de amparo e fomento à pesquisa científica, na forma prevista no art. 23 da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008.
-