

MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO.
SECRETARIA DE DEFESA AGROPECUÁRIA

PORTARIA nº 88, DE 06 DE NOVEMBRO. DE 2015

O SECRETARIO DE DEFESA AGROPECUÁRIA DO MINISTERIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO, no uso da atribuição que lhe confere a alínea c, inciso II do art. 13 do Decreto nº 8.492, de 13 de julho de 2015 e tendo em vista o que consta do Processo nº 21000.000063/2009-82, resolve:

Art. 1º. Submeter à consulta pública, pelo prazo de 60 (sessenta) dias, contados a partir da data de publicação, o projeto de Instrução Normativa em anexo que aprova o Regulamento Técnico Sobre Produtos Antiparasitários de Uso Veterinário, com os critérios e os procedimentos para o registro para efeito de licenciamento para comercialização no País.

Parágrafo único. O Regulamento citado no *caput* estará disponível na rede mundial de computadores, no site do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, durante o período da consulta pública, através do endereço <http://www.agricultura.gov.br/legislacao/consultas-publicas>.

Art. 2º A consulta pública de que trata o art. 1º tem por objetivo a ampla divulgação da proposta de Regulamento Técnico sobre Antiparasitários de Uso Veterinário e busca receber sugestões, tecnicamente fundamentadas, e comentários de pessoas físicas e jurídicas interessadas no assunto, as quais devem utilizar o formulário constante do Anexo.

Parágrafo único. O formulário preenchido com as sugestões e comentários deve ser encaminhado para o endereço eletrônico dfip@agricultura.gov.br.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

DECIO COUTINHO

ANEXO

Consulta Pública

Portaria SDA nº 88, de 6 de novembro de 2015

Projeto de Instrução Normativa
REGULAMENTO TÉCNICO SOBRE ANTIPARASITÁRIOS DE USO VETERINÁRIO

FORMULÁRIO PARA SUGESTÕES E COMENTÁRIOS

Encaminhar para dfip@agricultura.gov.br.

Identificação (<i>pessoa física ou jurídica</i>)	
Endereço	UF
Fone ()	E-mail:
Segmento de atuação:	
Texto publicado	Nova redação/exclusão de texto/inclusão de novo texto (<i>indicar a alternativa</i>)
1.	1.
2.	2.
3.	3.
...	...
...	...

Fundamentação técnica para as sugestões apresentadas

1.
2.
3.
...
...

Comentários

PROJETO DE INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº _____, DE _____ DE _____ DE 2015.

A MINISTRA DE ESTADO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO, no uso das atribuições que lhe confere o art. 87, parágrafo único, inciso II, da Constituição, tendo em vista o disposto no Decreto-Lei nº 467, de 13 de fevereiro de 1969, no Decreto nº 5.053, de 22 de abril de 2004, e o que consta do Processo nº 21000.000063/2009-82, resolve:

Art. 1º Fica aprovado o Regulamento Técnico dos Produtos Antiparasitários de Uso Veterinário constante do Anexo I e os dispositivos complementares constantes dos Anexos II e III, contendo os critérios e os procedimentos para o registro no Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento - MAPA, para efeito de licenciamento para comercialização no País.

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

Art. 3º Ficam revogadas a Portaria MAPA nº 301, de 19 de abril de 1996, e a Portaria SDA nº 48, de 12 de maio de 1997.

KÁTIA ABREU

ANEXO I

REGULAMENTO TÉCNICO DOS PRODUTOS ANTIPARASITÁRIOS DE USO VETERINÁRIO

CAPÍTULO I

OBJETIVO E ÂMBITO DE APLICAÇÃO

1. Objetivo

Estabelecer os critérios e os procedimentos para registro de produtos antiparasitários de uso veterinário, para fins de licenciamento para comercialização no país, incluindo os dispositivos para avaliação da eficácia e da segurança dos produtos a fim de garantir um nível adequado de proteção aos animais, à saúde pública e ao meio ambiente.

2. Âmbito de Aplicação

Este Regulamento aplica-se a todos os produtos antiparasitários de uso veterinário elaborados no país ou importados.

CAPÍTULO II

DA CLASSIFICAÇÃO

3. Classificação

Para efeito deste Regulamento os antiparasitários de uso veterinário são classificados como:

I- anti-helmínticos: produtos que se destinam ao tratamento ou prevenção das helmintoses dos animais;

II – anticoccidianos: produtos que se destinam ao tratamento da coccidiose nos animais;

III – bernicidas: produtos que se destinam ao tratamento ou prevenção do berne nos animais;

IV carrapaticidas: produtos que se destinam ao tratamento ou prevenção dos carrapatos dos animais;

V – hemoparasiticidas: produtos que se destinam ao tratamento das hemoparasitoses dos animais;

VI - mata-bicheiras: produtos que se destinam ao tratamento ou prevenção das bicheiras dos animais (miíases);

VII – mosquicidas: produtos que se destinam ao controle ou prevenção das moscas dos animais;

VIII – piolhicidas: produtos que se destinam ao controle dos piolhos dos animais;

IX – sarnicidas: produtos que se destinam ao tratamento ou controle das sarnas dos animais; e

X- pulguicidas: produtos que se destinam ao controle das pulgas dos animais.

CAPÍTULO III

DA COMERCIALIZAÇÃO E USO

4. Os produtos antiparasitários de uso veterinário só podem ser comercializados ao usuário sob prescrição de médico veterinário.

4.1 O Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento - Mapa definirá em ato normativo os produtos submetidos à prescrição, de acordo com a espécie animal alvo e, de igual forma, os dispensados de prescrição.

CAPÍTULO IV

DOS ENSAIOS

5. Ensaio de Eficácia

Os estudos de eficácia devem demonstrar que o produto antiparasitário de uso veterinário, na posologia recomendada, possui eficácia contra todos os agentes etiológicos indicados na bula e em todas as espécies animais para as quais o produto é indicado.

5.1. Os estudos de eficácia de produto antiparasitário de uso veterinário devem ser realizados *in vivo* com animais infectados/infestados natural ou experimentalmente ou, ainda, quando couber, por meio de estudos a campo, conforme as disposições do Anexo II.

5.2. O ensaio de eficácia clínica de um produto antiparasitário de uso veterinário deve ser conduzido obrigatoriamente no território nacional, com populações de parasitas endêmicas, observadas as normas para utilização de animais em experimentos.

5.2.1 Em caráter excepcional, quando o solicitante do registro comprovar a impossibilidade de realização do ensaio no Brasil, poderá ser aceito relatório de ensaio clínico conduzido em outro país.

5.3 Salvo as exceções previstas no Anexo II, todos os testes de eficácia devem adotar parâmetros que possibilitem o cumprimento de metodologia controlada, aleatória e, preferencialmente, duplo-cega.

5.4. O relatório do estudo de eficácia de produto antiparasitário de uso veterinário deve conter informações pormenorizadas, abrangendo, no mínimo: sumário, local de realização, pesquisador principal, patrocinador, partida do produto utilizada, descrição do método de criação e da alimentação fornecida aos animais, características dos animais estudados, origem e destino dos animais estudados, delineamento experimental, parâmetros avaliados, análise estatística, resultados, discussão e conclusão. O detentor do registro do antiparasitário de uso veterinário deve manter em arquivo os dados brutos obtidos nos ensaios, os quais devem estar disponíveis para o Mapa.

5.5. Para o produto antiparasitário de uso veterinário a ser administrado misturado ao alimento ou à água de bebida, a estabilidade do produto na mistura ou na solução deve ser estabelecida.

5.6. Quando houver indicação do produto para uso em populações animais resistentes a um determinado parasito, a indicação deve estar amparada por estudos específicos *in vitro* e por estudos *in vivo* na população alvo.

5.7. Quando a eficácia do produto puder ser demonstrada através dos testes controlados com infestação artificial descritos no Anexo II, os relatórios dos estudos de campo, realizados no Brasil em três regiões geográficas diferentes, devem ser apresentados até trinta e seis meses após a data de concessão da licença.

5.8. Quando a eficácia de produto não puder ser demonstrada através dos testes controlados com infestação artificial descritos no Anexo II, a licença somente será concedida com apresentação de pelo menos um teste de campo, o qual deve ser complementado posteriormente por mais dois testes de campo, realizados em regiões geográficas diferentes, até trinta e seis meses após a data de concessão da licença.

5.9. Os resultados dos testes de campo serão utilizados pelo Mapa para avaliação epidemiológica do uso do produto relacionado com a resistência dos parasitos.

6. Ensaio sobre a segurança,

Os ensaios de segurança de produto antiparasitário de uso veterinário devem avaliar, por intermédio de exames clínicos e laboratoriais, se a administração do produto, na posologia recomendada, causa efeitos nocivos nos animais, além daqueles já previstos nos estudos toxicológicos.

6.1. Os ensaios de segurança de produto antiparasitário de uso veterinário devem ser realizados nas espécies animais para as quais o produto é indicado, considerando o tipo de exploração e a fase do ciclo da produção animal, quando couber.

6.2. O tamanho da amostra utilizada nos ensaios de segurança de produto antiparasitário de uso veterinário deve ser justificado estatisticamente ou por intermédio de referências internacionalmente reconhecidas.

6.3. Todos os testes de segurança devem adotar parâmetros que possibilitem o cumprimento de metodologia controlada, aleatória e preferencialmente duplo-cega.

6.4. Os ensaios de segurança de produto antiparasitário de uso veterinário devem conter informações pormenorizadas, abrangendo, no mínimo: sumário, local de realização, pesquisador principal, patrocinador, lote do produto utilizado, descrição do método de criação e alimentação fornecida aos animais, características, origem e destino dos animais avaliados, delineamento experimental, parâmetros avaliados, análise estatística, resultados,

discussão e conclusão. O detentor do registro do produto antiparasitário de uso veterinário deve manter em arquivo os dados brutos obtidos nos ensaios, os quais devem estar disponíveis para o Mapa.

7. Ensaios para Determinação do Período de Carência

Os ensaios para a determinação do período de carência de produto antiparasitário de uso veterinário devem ser realizados com a formulação pretendida do antiparasitário, nas espécies-alvo e nas matrizes recomendadas, utilizando a maior posologia indicada.

7.1. Nos ensaios para a determinação do período de carência de produto antiparasitário de uso veterinário são aceitos os Limites Máximos de Resíduos (LMRs) estabelecidos em norma interna específica, e, na ausência desta, os reconhecidos internacionalmente e aceitos pelo Mapa.

7.2. Quando ocorrerem alterações nos LMRs já estabelecidos, a empresa deve refazer os estudos de forma a determinar o novo período de carência do produto antiparasitário de uso veterinário.

7.3. Quando houver evidência de que o período de carência aprovado não é suficiente para atender ao LMR recomendado, a empresa detentora do registro deverá refazer os estudos para a determinação do período de carência do produto antiparasitário de uso veterinário.

7.4. O tamanho da amostra utilizada nos ensaios para a determinação do período de carência de antiparasitário de uso veterinário deve ser justificado estatisticamente ou por intermédio de referências internacionalmente reconhecidas e aceitas pelo Mapa.

7.5. O cálculo do período de carência de produto antiparasitário de uso veterinário deve ser feito por interpolação dos dados da curva do gráfico resíduo *versus* tempo, não sendo permitido cálculo por extrapolação.

7.6. Todos os dados relativos ao ensaio clínico e análises laboratoriais para a determinação do período de carência de produto antiparasitário de uso veterinário devem ser apresentados, contendo: sumário, protocolo experimental, local de realização, lote do produto utilizado, pesquisador principal, patrocinador, descrição do método de criação e alimentação fornecida aos animais, características, origem e destino dos animais avaliados, delineamento experimental, parâmetros avaliados, análise estatística, resultados (com o auxílio de tabelas, gráficos, relatório de validação analítica, laudos analíticos e cromatogramas), discussão e conclusão. O detentor do registro do antiparasitário de uso veterinário deve manter em arquivo os dados brutos obtidos nos ensaios, os quais devem estar disponíveis ao Mapa.

8. Ensaios sobre Longa Ação ou Ação Prolongada

Uma formulação de um produto antiparasitário de uso veterinário é considerada de longa ação ou ação prolongada quando, comparada com outra formulação registrada com o(s) mesmo(s) ativo(s), concentração, via de administração e forma farmacêutica, de ação convencional (não prolongada).

8.1. Deve-se demonstrar, segundo os critérios dispostos no Anexo II, que o uso do produto resulta em concentração plasmática e eficácia mínima, por um período mínimo de tempo 50% (cinquenta por cento) superior ao obtido pela formulação registrada e que esse período não seja inferior a 21 dias.

CAPÍTULO V DA EFICÁCIA

9. Níveis de Eficácia

Para o registro e licenciamento de produtos antiparasitários de uso veterinário são requeridos os seguintes níveis de eficácia:

9.1 para os produtos antiparasitários de uso veterinário classificados no Capítulo II com indicação contra miíases (bicheiras), metacestóides de tênias, hemoparasitas, dirofilariose e sarna, eficácia de 100%;

9.2 para os produtos antiparasitários de uso veterinário classificados no Capítulo II como carrapaticidas, eficácia de 95%; e

9.3 para os demais produtos antiparasitários de uso veterinário classificados no Capítulo II será requerido nível de eficácia mínimo de 80%.

CAPÍTULO VI DA REALIZAÇÃO DE ENSAIOS

10. Comunicação da realização de ensaios

A realização de ensaios de eficácia e segurança com produtos antiparasitários licenciados, não licenciados ou em análise deve ser comunicada ao Mapa pelo responsável técnico pelo produto até trinta dias do seu início, com os seguintes dados:

- a) identificação do produto em investigação, incluindo a quantidade e os lotes de produção;
- b) identificação do centro clínico que realizará os ensaios;
- c) cronograma de atividades e data provável de início e término dos ensaios;
- d) descrição resumida do protocolo experimental, devidamente aprovado pelo patrocinador e investigador;
- e) documento de aprovação do protocolo experimental pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) competente; e
- f) quando se tratar de produto importado, a autorização de importação das amostras de produtos antiparasitários de uso veterinário para fins de testes para registro.

CAPÍTULO VIII DISPOSIÇÕES FINAIS

11. O produto antiparasitário de uso veterinário com associação de duas ou mais substâncias antiparasitárias deve apresentar comprovada melhoria da eficácia ou ampliação do espectro de ação antiparasitária, quando comparado ao uso isolado dos fármacos.

11.1. Nos casos de associação de fármacos antiparasitários, a demonstração da melhoria da eficácia ou ampliação do espectro deve ser efetuada utilizando-se metodologia contida no Anexo II ou por metodologia previamente aceita pelo Mapa.

11.2. Não será permitido o registro de produtos antiparasitários de uso veterinário cuja formulação contenha associação com substâncias antimicrobianas, anti-inflamatória, vacinas, vitaminas, aminoácidos, minerais e outros grupos de substâncias desprovidas de ação antiparasitária.

11.2.1. Os detentores do registro de produtos antiparasitários de uso veterinário contendo associações não permitidas, descritos no item 11.3, dispõem do prazo de até dezoito meses, a contar da data da publicação deste Regulamento, para adequação de suas formulações mediante solicitação de alteração do registro.

11.3. Exclui-se da restrição de que trata o item 11.2 a associação com antimicrobiano de uso tópico para produto antiparasitário de uso veterinário indicado para tratamento de miíases (matabicheira).

11.4. Os detentores do registro de produtos antiparasitários de uso veterinário contendo associações de substâncias antiparasitárias dispõem do prazo de até vinte e quatro meses, a contar da data de publicação deste Regulamento, para demonstrarem a melhoria da eficácia ou ampliação do espectro de ação da associação existente, para adequarem a formulação do produto às exigências deste Regulamento.

11.5 Os registros de produtos antiparasitários de uso veterinário com período de carência acima de quarenta dias serão reavaliados pelo Mapa quanto à eficácia terapêutica frente a formulações com menor período de carência, no prazo de até doze meses a contar data de publicação deste Regulamento.

11.6. Todos os ensaios de que trata este Regulamento devem ser realizados em conformidade com as boas práticas clínicas veterinárias e de acordo com as normas de bem-estar animal.

11.7. Quando da renovação da licença de produtos antiparasitários de uso veterinário, além do estabelecido nos artigos 30 e 32 do Decreto nº 5.053, de 22 de abril de 2004, os detentores do registro destes produtos devem apresentar novos estudos de eficácia a campo, tendo como base as metodologias descritas no Anexo II.

11.8. A segurança e a eficácia clínica dos produtos antiparasitários de uso veterinário serão avaliadas e monitoradas continuamente no país pelo sistema de Farmacovigilância.

11.9. A rotulagem dos produtos antiparasitários, além do exigido no Regulamento aprovado pelo Decreto nº 5.053, de 22 de abril de 2004 e nos atos normativos complementares, deve conter as informações constantes do Anexo III, no que couber.

ANEXO II

TESTES DESTINADOS A COMPROVAÇÃO DE EFICÁCIA PARA REGISTRO DE PRODUTOS ANTIPARASITÁRIOS DE USO VETERINÁRIO

TESTES DE EFICÁCIA

1. Ectoparasiticidas
 - 1.1. Bernicidas;
 - 1.2. Carrapaticidas, repelentes e reguladores de crescimento em bovinos;
 - 1.3. Carrapaticidas em equinos;
 - 1.4. Carrapaticidas e pulguicidas em caninos e felinos;
 - 1.5. Mata-bicheiras;
 - 1.6. Mosquicidas e repelentes;
 - 1.7. Piolhidas;
 - 1.8. Sarnicidas;
2. Endoparasiticidas
 - 2.1. Anti-helmínticos em ruminantes;
 - 2.2. Anti-helmínticos em eqüídeos;
 - 2.3. Anti-helmínticos em suínos;
 - 2.4. Anti-helmínticos em aves produtoras de alimentos para consumo humano;
 - 2.5. Anti-helmínticos em aves ornamentais e canoras;
 - 2.6. Anti-helmínticos em cães e gatos;
3. Anti-coccidianos;
4. Hemoparasiticidas;
5. Giardicidas em cães e gatos;
6. Isosporicidas em suínos;
7. Da ação prolongada;
8. Outras indicações.

1- ECTOPARASITICIDAS

1.1- TESTES DE EFICÁCIA PARA BERNICIDAS EM BOVINOS

A eficácia bernicida deve ser demonstrada por meio de testes com infestações artificiais ou testes de campo com infestações naturais.

Independente do método de infestação adotado, a eficácia bernicida será determinada comparando-se a mortalidade ou expulsão das larvas em período entre 7 (sete) a 14 dias após o tratamento de acordo com a seguinte fórmula:

% de Eficácia = (média de larvas vivas nos animais do grupo controle - média de larvas vivas nos animais do grupo tratado) ÷ (média de larvas vivas nos animais do grupo controle) x 100.

1.1.1- TESTE DE CAMPO COM INFESTAÇÃO NATURAL

Um mínimo de 20 bovinos infestados com larvas de *Dermatobia hominis* deve ser selecionado. Antes do tratamento, o número de larvas em todo o corpo do animal deve ser registrado e representado graficamente com precisão num desenho com formato de bovino. Os 2 (dois) animais com a contagem mais elevada devem ser alocados por sorteio, sendo um ao grupo controle (não tratado) e o outro ao grupo tratado. Deve se repetir o procedimento até que cada grupo contenha 10 (dez) animais.

1.1.2- TESTE DE ESTÁBULO COM INFESTAÇÃO ARTIFICIAL

Um mínimo de 6 (seis) bovinos deve ser infestado, individualmente com 25 larvas de primeiro instar de *Dermatobia hominis*. Outros 6 (seis) bovinos, infestados de modo similar, sem tratamento, serão considerados como grupo controle. Após 12 a 16 dias da infestação e antes do tratamento, o número de larvas em todo o corpo de todos os animais deve ser registrado e representado graficamente com precisão em desenho com formato de bovino. Os dois animais com a contagem mais elevada devem ser alocados por sorteio, sendo um ao grupo controle (não tratado) e o outro ao grupo tratado. Deve se repetir o procedimento até que cada grupo contenha 6 (seis) animais.

1.1.3- DETERMINAÇÃO DE EFEITO BERNICIDA RESIDUAL

A determinação do período de efeito bernicida residual é opcional. Deve ser demonstrada por meio de teste com infestação natural ou artificial, até que a eficácia observada seja inferior a 80%. Em todos os grupos, deve-se realizar avaliações individuais do número de larvas vivas nos animais medicados e controle, em intervalos regulares de 7 (sete) dias. No caso de infestações artificiais, as áreas do corpo onde serão colocadas as larvas de primeiro instar devem ser distintas para cada desafio semanal.

1.2- TESTES DE EFICÁCIA PARA CARRAPATICIDAS EM BOVINOS

O produto deve ser avaliado em dois testes distintos: o teste controlado (teste de estábulo) e os testes de campo. Testes de avaliação de eficácia residual são opcionais. No caso de produtos que apresentem grupamentos químicos diferentes dos convencionais (piretróides, organofosforados, carbamatos, amidinas) em sua fórmula, deve-se apresentar protocolo específico com base em publicações científicas e ou experimentações prévias. Produtos não convencionais, que necessitem de períodos superiores a 4 (quatro) dias após o tratamento para atingir os níveis aceitáveis de eficácia, além das justificativas técnicas pertinentes, devem estabelecer claramente o período que após o tratamento atingem os níveis mínimos estabelecidos de eficácia para registro.

1.2.1- TESTE DE ESTÁBULO

A unidade experimental deve ser constituída de no mínimo 6 (seis) bovinos por tratamento. Cada um dos animais deve ser infestado com 2.500 a 5.000 larvas (idade entre 7 (sete) a 21 dias), de uma estirpe identificada de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*, em 12 ocasiões (entre os dias -25 a -1). Sugerem-se os seguintes intervalos: nos dias: -25; -23, -21, -19, -17, -15, -11, -9, -7, -5, -3, -1, considerando-se o dia 0 (zero) como o dia do tratamento.

Coletas totais de carrapatos desprendidos do corpo dos animais devem ser efetuadas a partir do dia -3 até o dia +23 do ensaio. Para efeito de alocação, os animais devem ser listados em ordem decrescente, de acordo com a contagem total de teleóginas colhidas nos dias -3, -2, -1 antes do tratamento. Os 2 (dois) animais com a contagem mais elevada devem ser alocados por sorteio, sendo um ao grupo controle e o outro ao grupo tratado. Deve se repetir o procedimento até que cada grupo contenha 6 (seis) animais. Para o cálculo da eficácia do tratamento deve se comparar as médias dos números de teleóginas recuperadas dos animais medicados, com os animais controle. Para tanto, pode se empregar a seguinte fórmula:

$$[1 - (Ta \times Cb) \div (Tb \times Ca)] \times 100$$

onde:

Ta = número médio de teleóginas recuperadas dos animais tratados, após a medicação (dias +1 a +23);

Tb = número médio de teleóginas recuperadas dos animais tratados nos 3 dias anteriores ao tratamento;

Ca = número médio de teleóginas recuperadas dos animais controle no período pós-tratamento (dias +1 a +23);

Cb = número médio de teleóginas recuperadas dos animais controles nos 3 dias anteriores ao dia do tratamento.

Dados relacionados à eficácia diária do produto em teste também devem ser reportados. Para tanto, recomenda-se a adoção da equação anterior e o emprego de dados diários, após a data do tratamento, com relação ao número médio de teleóginas recolhidas do grupo controle e do grupo medicado (Ca e Ta), para os dias =+1 a +23.

Para a determinação da eficácia do tratamento na viabilidade reprodutiva de teleóginas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*, deve ser empregada a seguinte fórmula: % de inibição de reprodução = (índice de reprodução do grupo testemunha - índice de reprodução do grupo tratado) ÷ (índice de reprodução do grupo testemunha) x 100, sendo o índice de reprodução = (média do peso da massa de ovos ÷ média do peso das teleóginas) x (% de eclosão dos ovos) x 20.000. Recomenda-se utilizar entre 10 e 20 teleóginas por dia, por tratamento, quando disponíveis. Este procedimento experimental é opcional e somente deve ser realizado nos casos onde há interesse em indicar o produto para a inibição da reprodução de teleóginas.

1.2.2- TESTE DE CAMPO

A eficácia deve ser determinada em pelo menos 3 (três) estudos, por pesquisadores distintos e em 3 (três) regiões político-geográficas diferentes. Deve ser feito um registro histórico da propriedade que sediou o experimento, no que se refere à sua localização, tipo de exploração, estimativa das populações bovina e outras, bem como a descrição de antecedentes de uso e problemas com carrapaticidas, descrevendo-se o tipo e a qualidade das instalações. Os animais devem ser identificados antecipadamente.

No mínimo 10 (dez) animais em um grupo tratado e outros 10 (dez) animais em um grupo controle devem ser utilizados para a contagem. Ao critério do investigador, a contagem pode ser realizada apenas de um lado ou em todo o corpo do animal e deve incluir todos os indivíduos de tamanho \geq 4,5mm de comprimento, antes e

depois do tratamento. Os 2 (dois) animais com a contagem mais elevada devem ser alocados por sorteio, sendo um ao grupo controle (não tratado) e o outro ao grupo tratado. Deve se repetir o procedimento até que cada grupo contenha 10 (dez) animais. Os grupos devem ser mantidos separadamente.

A eficácia do tratamento será calculada a partir do dia + 7 (sete) e em intervalos semanais, comparando-se as médias das contagens de teleóginas efetuadas em ambos os grupos e utilizando também as contagens pré-tratamento (duas contagens entre os dias -7 e o dia do tratamento). Para efeito de avaliação da persistência da eficácia carrapaticida, considerar os critérios mínimos de aprovação, em intervalos semanais.

Para formulações de uso em banho de imersão, deve-se estimar a exaustão do produto e testar as propriedades físico-químicas do preparado ao longo do tempo, após a diluição, armazenamento e uso do preparado. Identificar e descrever as respostas toxicológicas dos animais frente ao preparado e em especial de animais jovens. Para os produtos destinados ao uso em banheiros de imersão o experimento deverá ter a duração mínima de um ano, e serem empregados no mínimo 2.500 bovinos. As indicações de reforço ou recargas deverão vir acompanhadas das respectivas análises do princípio ativo.

1.2.3- EFICÁCIA RESIDUAL DE PROTEÇÃO CONTRA REINFESTAÇÃO

Utilizar o modelo experimental do item 1.2.1. A partir do dia +7 após o tratamento, todos os animais, devem ser infestados, individualmente com cinco mil larvas em intervalos semanais. O ensaio será encerrado quando a eficácia média for inferior a 80%. A determinação dos níveis de eficácia deve ser calculada empregando-se as médias recuperadas de teleóginas desprendidas de ambos os grupos nos períodos entre 20 a 24 dias após cada reinfestação. Deve-se empregar a fórmula descrita no item 1.1. Desta forma a indicação do período residual de proteção a reinfestação deverá ser expresso em intervalos semanais ou seja, 7 (sete) dias, 14 dias, 21 dias, etc.

1.3- TESTES DE EFICÁCIA PARA CARRAPATICIDAS EM EQUÍDEOS

Para a demonstração de eficácia contra *Amblyomma cajennense*, exige-se a realização de testes controlados ou testes críticos. Para *Anocentor nitens*, provas controladas com infestação artificial, bem como testes de campo.

No caso de produtos que apresentem grupamentos químicos diferentes dos convencionais (piretróides, organofosforados, carbamatos, amidinas) em sua fórmula, deve-se apresentar protocolo específico com base em publicações científicas e ou experimentações prévias. Produtos não convencionais, que necessitem de períodos superiores a 4 (quatro) dias após o tratamento para atingir os níveis aceitáveis de eficácia, além das justificativas técnicas pertinentes, devem estabelecer claramente o período que após o tratamento atingem os níveis mínimos de eficácia estabelecidos para registro.

1.3.1- TESTE DE EFICÁCIA PARA AMBLYOMMA CAJENNENSE

Deve ser considerada a avaliação apenas contra partenóginas e teleóginas, empregando-se a avaliação crítica em que cada animal é seu próprio controle. Larvas e ninfas podem ser empregadas para avaliação, desde que justificadas. Deve-se incluir no mínimo 10 (dez) equinos, podendo ser efetuada com diversas repetições, desde que seja efetuada na mesma propriedade ou instituição de pesquisa, pelos mesmos investigadores, no prazo de até 60 dias. Todos os carrapatos adultos (machos e fêmeas) de *Amblyomma cajennense* devem ser registrados no dia -1 e nos dias +2 e +4 após o tratamento. O segundo tratamento com o mesmo produto, dose e forma de aplicação pode ser repetido no dia +7, sendo então efetuada nova contagem de carrapatos no dia +10 da data do primeiro tratamento. Para efeito de cálculo da eficácia carrapaticida será empregada a seguinte equação: eficácia = (número de carrapatos antes do tratamento) x (número de carrapatos após o tratamento / número de carrapatos antes do tratamento) x 100.

1.3.2- TESTE DE PERSISTÊNCIA DA EFICÁCIA CARRAPATICIDA NO CONTROLE DE AMBLYOMMA CAJENNENSE EM EQUÍDEOS

Na avaliação da eficácia residual ou persistência de proteção à reinfestação por *A. cajennense* em equinos, devem ser utilizados estudos controlados. Neste caso, devem ser incluídos 10 (dez) animais no grupo controle e 10 (dez) animais no grupo medicado, sendo as contagens de carrapatos (necessariamente partenóginas e teleóginas. Larvas e ninfas podem ser também empregadas para a avaliação, desde que justificadas), efetuadas em ambos os grupos, no dia -1 e a cada 7 (sete) dias após a data do tratamento, até que o nível de eficácia seja inferior a 80%. O ensaio pode ser subdividido em diversas repetições, com igual número de testemunhas e medicados em cada repetição. A eficácia (em porcentagem) será calculada por meio da equação: (número médio de carrapatos do grupo controle – número médio de carrapatos do grupo medicado) ÷ (número médio de carrapatos do grupo controle) x 100.

1.3.3- TESTES DE EFICÁCIA CARRAPATICIDA PARA O CONTROLE DE *ANOCENTOR NITENS* EM EQUIDEOS

1.3.3.1- TESTE DE ESTÁBULO

A unidade experimental deverá ser constituída de no mínimo seis equinos por grupo, controle e medicado. Os animais devem ser infestados com 1.500 a 3.000 larvas de uma estirpe identificada de *Anocentor nitens*, com idade entre 7 (sete) a 21 dias, no mínimo em 11 ocasiões entre os dias -32 a -2, sugere-se os seguintes intervalos : nos dias: -32, -29, -26, -23, -20, -17, -14, -11, -8, -5, -2, considerando-se o dia 0 (zero) como o dia do tratamento. Coletas totais de carrapatos desprendidos do corpo dos animais deverão ser efetuadas a partir do dia -3 até o dia +32 do ensaio. Para efeito de alocação, os animais devem ser listados em ordem decrescente, de acordo com a contagem total de teleóginas colhidas em 3 (três) ocasiões antes do tratamento.

Os 2 (dois) animais com a contagem mais elevada devem ser alocados por sorteio, sendo um ao grupo controle (não tratado) e o outro ao grupo tratado. Deve se repetir o procedimento até que cada grupo contenha 6 (seis) animais. Para o cálculo da eficácia do tratamento serão comparadas as médias dos números de teleóginas recuperadas dos animais medicados, com os animais controle. Para tanto, pode ser empregada a fórmula descrita no item 1.2.1.

Dados relacionados à eficácia diária do produto em teste também devem ser reportados. Para tanto poderá ser utilizada a equação mencionada, empregando dados diários após a data do tratamento, com relação ao número médio de teleóginas recolhidas do grupo controle e do grupo medicado, para os dias =+1 a +32. Para a determinação da eficácia do tratamento na viabilidade reprodutiva de teleóginas de *Anocentor nitens* , poderá ser empregada a fórmula inserida no item 1.2.1. Recomenda-se utilizar 10 a 20 teleóginas por dia, por tratamento, quando disponíveis (avaliação opcional).

1.3.3.2- TESTE DE EFICÁCIA CARRAPATICIDA EM EQUIDEOS A CAMPO

A eficácia contra *Anocentor nitens* deve ser determinada em pelo menos 3 (três) estudos, por pesquisadores distintos e em três regiões político-geográficas diferentes. Os estudos têm como objetivo quantificar a eficácia do carrapaticida nas condições de campo. O interessado deve indicar o tipo de estirpe (sensível/resistente) que foi confrontada com o seu produto, assim como a dose e o modo de aplicação.

No mínimo 10 (dez) animais em um grupo tratado e outros 10 (dez) animais em um grupo controle devem ser utilizados para a contagem de partenóginas e teleóginas com tamanho igual ou superior a 4,5 mm antes e depois do tratamento. As contagens devem ser efetuadas no interior do pavilhão auditivo de cada animal. Avaliações em outras partes do corpo podem ser inclusas, devendo ser reportadas e analisadas separadamente, incluindo, ainda, uma terceira possibilidade de avaliação específica sobre a presença de *Anocentor nitens* no interior das fossas nasais. Para efeito de alocação, os 2 (dois) animais com a contagem mais elevada devem ser alocados por sorteio, sendo um ao grupo controle e o outro ao grupo tratado. Deve se repetir o procedimento até que cada grupo contenha 10 (dez) animais. Os animais de ambos os grupos devem ser mantidos em pastagem ou baias separadas.

As contagens devem ser realizadas no mínimo nos dias -3 ou -2 ou -1 (antes do tratamento) e nos dias +7, +14, +21, +28 e + 35 (após o tratamento). O ensaio pode ser encerrado quando o nível de eficácia for inferior a 80%. A eficácia do tratamento será calculada comparando-se as médias das contagens de carrapatos efetuadas em ambos os grupos e utilizando também a contagem ou contagens pré-tratamento. Desta forma é possível utilizar a mesma formula citada para o teste de estábulo, com ajustes relacionados a contagens antes e após o tratamento dos animais testemunhas e medicados.

1.4- TESTES DE EFICÁCIA PARA PULGAS E CARRAPATOS EM CÃES E GATOS

Exige-se a realização de dois tipos de testes: os testes controlados com infestação artificial e os testes clínicos de campo. Recomenda-se a utilização de *Ctenocephalis felis felis*, espécie de maior frequência em cães e gatos no Brasil e de *Rhipicephalus sanguineus* para o cão. Os ensaios podem envolver mais de um ectoparasito por repetição, ou serem específicos para pulgas ou carrapatos.

1.4.1- TESTE COM ANIMAIS INFESTADOS ARTIFICIALMENTE

A unidade experimental deverá ser constituída de no mínimo 6 (seis) cães ou gatos, livres de parasitoses, por tratamento. Os animais devem ser infestados utilizando, no mínimo 100 pulgas (50:50 de machos e fêmeas), recém emergidas e não alimentadas de colônia mantida em gatos ou cães. Não devem ser empregadas pulgas mantidas em sistema de alimentação por membrana. Cinquenta carrapatos (50:50 de machos e fêmeas) adultos e não alimentados, com idade entre 7 (sete) e 21 dias, devem ser empregados nas infestações, não impedindo, porém ensaios específicos para avaliação da eficácia contra estágio de larva ou ninfa. Os animais devem ser penteados com pente fino com aproximadamente 11 a 13 dentes por cm, de forma a cobrir toda a superfície o corpo. O

número de pulgas presentes pode ser registrado no momento da avaliação, porém é recomendada a conservação em álcool 70°. A escovação de cada animal deve ser finalizada somente após 5 (cinco) minutos do registro da última pulga.

Nas infestações por carrapatos, recomenda-se localizar, pelo auxílio do tato manual, os carrapatos fixados à pele. Para tanto, se deve empregar luva descartável, trocada após o exame e manipulação de cada animal. Os carrapatos podem ser removidos com pente fino ou com o auxílio de pinça. As orelhas, espaços interdigitais, ou seja, todo o corpo deve ser examinado detalhadamente.

As avaliações para efeito da determinação da eficácia do produto deverão ser efetuadas entre 24 e 48 horas após o tratamento, ou em intervalo distinto conforme justificativa a ser apresentada pelo fabricante. A eficácia o produto no controle de infestações por pulgas e carrapatos será determinada pelo emprego da equação:

% de Eficácia = (média de carrapatos/pulgas vivas nos animais do grupo controle – média de carrapatos/pulgas vivas nos animais do grupo tratado) ÷ (média de carrapatos/pulgas vivas nos animais do grupo controle) x 100.

Para efeito de determinação da eficácia residual o produto em teste, deve se estipular no protocolo os intervalos de interesse. Entretanto, para efeito de inclusão em bula, os intervalos mínimos serão de 7 (sete) dias, e as infestações e avaliações realizadas conforme descritas anteriormente.

1.4.2- TESTE DE CAMPO

Ensaio de campo devem ser conduzidos em, no mínimo, 3 (três) regiões climáticas e geográficas distintas do país e serem realizados por investigadores diferentes. O número mínimo sugerido de animais medicados será de 30 cães por ensaio e a avaliação deve ser realizada sempre por mesmo avaliador. Os experimentos devem ser realizados com animais domiciliados. Para a contagem de parasitos, deve-se adotar o critério descrito no item 1.4.1 ou, alternativamente, adotar o sistema individual de escore quali-quantitativo em que: 0 = nenhuma pulga ou carrapato; 1 = 1 a 5 pulgas ou 1 a 3 carrapatos; 2 (infestação moderada) = 6 a 20 pulgas ou 4 a 10 carrapatos; 3 (infestação elevada) = >20 pulgas ou > 10 carrapatos. Os resultados esperados devem indicar uma diferença estatisticamente significativa, entre o resultado 0 e o resultado 1, de 90%. As contagens pré-tratamento devem ser empregadas para o cálculo da eficácia, de acordo com a fórmula inscrita no item 1.4.1.

1.4.3- EFICÁCIA OVICIDA E LARVICIDA EM PULGAS

Números idênticos de ovos colhidos recentemente (20 a 100 ovos), devem ser contados e distribuídos em replicatas em placas de Petri com meio de desenvolvimento, conforme a literatura. Podem ser empregados números diferentes de ovos desde que a eficácia seja calculada com a fórmula a seguir. Após o acondicionamento e incubação indicada em câmara climatizada os adultos emergidos serão quantificados e a percentagem de inibição da emergência calculada pela adequação da fórmula disponibilizada no item 1.1.

1.5- TESTES DE EFICÁCIA MATA-BICHEIRAS

Pode ser demonstrada por meio de infestação em feridas induzidas (experimental ou natural) ou ainda em testes com infestações naturais sem feridas induzidas. A comprovação da repelência não é obrigatória e deve ser avaliada em teste específico, descrito no item 1.5.4. Quando o produto for de uso tópico, o experimento em uma espécie servirá como base de indicação para outras espécies susceptíveis.

1.5.1- TESTE COM INFESTAÇÃO EXPERIMENTAL EM FERIDAS INDUZIDAS

Deve-se utilizar no mínimo 6 (seis) animais com 1 (uma) mífase induzida artificialmente. A mífase deve ser estabelecida por meio de incisão cutânea de aproximadamente 4 (quatro) centímetros de diâmetro, seguida pela infestação de cada ferida com 50 larvas de 1^o instar de *Cochliomyia hominivorax*. O procedimento deve ser realizado sob anestesia local e com os animais sedados. Paralelamente, 3 (três) animais infestados sob as mesmas condições deverão ser mantido como grupo controle. Até 2 (dois) dias após a infestação, de acordo com o desenvolvimento das lesões, o produto deve ser administrado.

Deve-se proceder com o exame dos animais após 24 e 48 horas da aplicação e os resultados registrados. É permitida a limpeza das feridas. No caso da presença de larvas vivas, 48 horas após a primeira administração, permite-se a reaplicação do produto tópico apenas nas feridas positivas. Em tratamentos sistêmicos não é permitida a reaplicação do produto, sendo que as avaliações devem efetuadas 24, 48 e 72 horas em todos os grupos. Ao término do estudo, todos os animais devem ser tratados e acompanhados até a completa cicatrização das feridas.

1.5.2- TESTE COM INFESTAÇÃO NATURAL EM FERIDAS INDUZIDAS

Em relação ao número de feridas e a realização de excisões nos animais, realizar a metodologia proposta no item 1.5.1. Os animais devem ser mantidos a campo na mesma pastagem e as feridas examinadas 2 vezes por dia até a verificação da presença de larvas de 1º, 2º e 3º instares de *C. hominivorax*, sendo possível também a observação de posturas nas bordas das feridas. O produto em teste deve ser administrado nos animais do grupo tratado e as observações e registros necessários devem ser anotados nos dois grupos de interesse.

1.5.3- TESTE COM INFESTAÇÃO NATURAL SEM INDUÇÃO DE FERIDAS

Os testes para mata-bicheiras podem ser realizados com base no tratamento de miíases não induzidas, ou seja, registrando-se e documentando-se casos de ocorrência natural em ferimentos, castrações, descorna, miíases umbilicais e outros. Neste caso cada animal será considerado como seu próprio controle, com base nos exames pré e pós-tratamento. As observações e registros necessários serão os mesmos estabelecidos para os itens 1.5.1 e 1.5.2. O número mínimo de animais medicados é crítico para assegurar a eficácia do produto nestas condições, desta forma sugere-se a utilização de no mínimo 30 animais.

Em todos os métodos descritos nos itens 1.5.1 e 1.5.2, a eficácia do mata-bicheiras será determinada pela visualização nas feridas de larvas vivas nos animais tratados e testemunhas nas primeiras 48 horas após o tratamento tópico. Para tanto, deve-se empregar a fórmula do item 1.1.

1.5.4- AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE DE REPELÊNCIA DE MATA-BICHEIRAS

Para a demonstração da atividade repelente deve-se empregar o método descrito no item 1.5.1. Após a indução das lesões e tratamento dos animais de ambos os grupos, estes devem ser alojados em piquetes separados, porém próximos. Deve-se registrar o número de posturas de *Cochliomyia hominivorax* nas bordas das feridas em intervalos de 24, 48 e 72 horas após a indução das mesmas. Findas as avaliações, todos os animais devem ser tratados e o ensaio encerrado. Para efeito de cálculo da atividade de repelência do produto serão comparados os números de posturas registradas nos animais testemunhas e nos medicados durante o período total de 72 horas. Para inclusão da indicação como repelente será necessário uma atividade mínima de 95% em comparação com o grupo testemunha.

1.6- TESTES DE EFICÁCIA PARA MOSQUICIDAS

1.6.1- TESTE EM INSTALAÇÕES RURAIS

O inseticida será aplicado sobre paredes internas e externas de madeira e alvenaria de instalações rurais. O número de moscas será registrado antes do tratamento e a intervalos semanais após o teste até que o efeito do inseticida tenha desaparecido. Observações similares serão realizadas nas instalações não tratadas (controle). Para determinar o número de moscas se recomenda contar o número de moscas que pousam durante um minuto sobre uma superfície de 0,25m². A eficácia do inseticida será avaliada comparando-se as populações de moscas nas instalações tratadas com as não tratadas, por meio da fórmula: (número de moscas nas instalações não tratadas – número de moscas mortas nas instalações tratadas) ÷ (número de moscas mortas nas instalações tratadas) x 100.

A metodologia alternativa a seguir também pode ser empregada: As moscas são contadas em uma grade (grade de Scudder) colocada sobre uma concentração natural de moscas. A grade, 16-24 ripas de madeira colocadas a intervalos regulares em uma área de 0.8 m² (grade maior) até 0.2 m² (grade menor). A grade maior é destinada somente ao uso externo. Para contagem de moscas, baixa-se a grade sobre uma concentração de moscas. As moscas se movem mas retornam ao que as atrai, e ficam temporariamente na grade. O número de moscas que pousam durante 30 segundos são então contadas. Em cada local as contagens serão feitas 3 (três) ou mais vezes, nas áreas de concentrações mais elevadas de moscas, se obtendo uma média do resultado. Em cada área poderá existir estações fixas e móveis. Para efeito de comparação, as contagens em estações fixas devem ser feitas no mesmo período do dia.

1.6.2- TESTE PARA ISCAS MOSQUICIDAS

Determinada a quantidade de isca (sólida ou líquida), a mesma deverá ser colocada numa placa de Petri, a qual deve ser colocada no centro de uma superfície de 1 m² (usar papelão, papel ou similar). Sobre outra superfície de 1 m², em outra placa de Petri, situada até 2 metros, no máximo, da primeira, deve-se colocar isca sem o ingrediente ativo (placebo). Trinta minutos após, todas as moscas mortas devem ser contadas e retiradas em cada uma das superfícies e a posição das placas invertidas. Após 30 minutos adicionais, nova contagem deverá ser realizada, repetindo-se este procedimento até um total de 4 (quatro) vezes.

A percentagem de eficácia deverá ser calculada de acordo com a fórmula: (número de moscas mortas nas áreas não tratadas – número de moscas mortas nas áreas tratadas) ÷ (número de moscas mortas nas áreas tratadas)

1.6.3- TESTE PARA PRODUTOS APLICADOS SOBRE OS ANIMAIS

A eficácia deve ser determinada em pelo menos 3 (três) estudos, por pesquisadores distintos e em 3 (três) regiões político-geográficas diferentes. Deve ser feito um registro histórico da propriedade que sediou o experimento, no que se refere à sua localização, tipo de exploração, estimativa das populações bovina e outras, bem como a descrição de antecedentes de uso e problemas com carrapaticidas, descrevendo-se o tipo e a qualidade das instalações.

Em cada estudo, no mínimo 15 (dez) animais em um grupo tratado e outros 15 (dez) animais em um grupo controle devem ser utilizados para a contagem. No caso específico de ensaios de eficácia contra a mosca do chifre (*Haematobia irritans*), mosca doméstica (*Musca domestica*) e mosca do estábulo (*Stomoxys calcitrans*), os animais tratados e testemunhas deverão ser mantidos em pastagens separadas. O número médio mínimo de moscas nos ensaios com *H. irritans* deve ser de 50 moscas. No dia 0 (zero), os bovinos devem ser listados em ordem decrescente de acordo com a soma de 2 (duas) contagens estimadas da população da mosca conduzidas antes do tratamento, e alocados em, no mínimo, 15 pares (um para cada grupo). Os pastos devem ser alocados por sorteio aos grupos tratado e testemunha.

Estimativas do número de moscas infestando cada animal serão feitas por pessoal devidamente treinado. As estimativas serão feitas em duas ocasiões antes do tratamento para servir como base de alocação dos animais aos grupos de tratamentos e, sob condições de pasto, no dia 0 (zero) (antes do tratamento) e dias +1, +3, +7, +14, +21, +28, +35 e +42 (pós-tratamento). Em caso de persistência de eficácia, as avaliações devem prosseguir semanalmente até que atinja valores inferiores a 80%. Produtos não convencionais, que necessitem de períodos superiores a três dias após o tratamento para atingir os níveis aceitáveis de eficácia, além das justificativas técnicas pertinentes, devem estabelecer claramente o período mínimo de eficácia.

A eficácia deve ser calculada por meio da fórmula: (média aritmética de moscas nos animais controle – média aritmética de moscas nos animais tratados) ÷ (média aritmética de moscas nos animais controle) x 100.

1.7- TESTES DE EFICÁCIA PARA PIOLHICIDAS

Um número mínimo de 6 (seis) animais, natural ou artificialmente infestados, deve ser submetido ao tratamento, sendo que um número igual deve ser mantido como controle. Para aves, o número mínimo deverá ser de 20 animais. Avaliações antes e após o tratamento devem ser realizadas. A metodologia para contagem ou estimativa dos piolhos deve ser justificada. As leituras após o último tratamento devem ocorrer, no mínimo, nos dias 3, 7, 15, 21 e 28.

1.8- TESTES DE EFICÁCIA PARA SARNICIDAS

Um mínimo de 6 (seis) animais infestados natural ou artificialmente deve ser tratado com o produto em avaliação. Um grupo similar deve ser mantido como controle, exceto para sarna demodécica. Antes do tratamento, os animais devem ser listados em ordem decrescente de acordo com a contagem de ácaros, e alocados por sorteio, um ao grupo controle (não tratado) e o outro ao grupo tratado, até que cada grupo contenha, no mínimo, 6 (seis) animais.

Em ovinos, no dia -30, um mínimo de 50 ácaros adultos (40 fêmeas e 10 machos) deve ser colhido de um animal doador e aplicado a cada um dos animais a serem testados. Os ácaros devem ser colocados na linha média superior da cernelha. A lã ou pelo devem ser protegidos de forma a evitar que o animal coce o local. Alguns ovos e estádios larvais podem ser incluídos com os adultos. Se a condição climática for quente e seca, o local da infestação deve ser molhado diariamente. Após 7 (sete) dias a lesão deve ser inspecionada. Se necessário, uma segunda infestação deve ser efetuada nos animais que não apresentarem infestação adequada. A contagem de ácaros deve ser pelo seguinte procedimento: Ácaros vivos devem ser identificados e contados em raspagens cutâneas realizadas nos dias -2 ou -1 e +3, e a intervalos semanais a partir do dia 0 (zero) até o dia +28. Em cada ocasião, 2 áreas de cada animal, de no mínimo 1 cm², devem ser raspadas. Estas áreas devem ser selecionadas a partir dos locais onde os ácaros são mais frequentes e que, aparente ou previamente, se apresente como lesão ativa. Os locais das raspagens, devem ser marcados graficamente em uma silhueta de animal, descritos e registrados fotograficamente em cada exame. As leituras após o último tratamento serão feitas, no mínimo nos dias +3, +7, +14, +21 e +28. Após o primeiro resultado negativo de cada animal, este deve ser confirmado em pelo menos mais duas raspagens cutâneas, realizadas a cada 12 horas, em um total de três resultados negativos consecutivos.

Para o caso específico de indicação para sarna demodécica em cães, protocolo específico deverá ser desenvolvido. Além de levar em conta a presença ou não de ácaros em raspado de pele após o tratamento deve

adotar critérios de escore em relação a avaliações clínicas. Neste caso específico não é utilizado grupo controle. Produtos com indicações do fabricante para tratamento em aplicação única ou múltipla têm a sua avaliação realizada após o último tratamento, obedecendo os mesmos critérios. Para avaliação da eficácia contra sarna otodéica em cães e gatos, a comprovação de positividade bem como as avaliações posteriores ao tratamento, deve ser realizada por meio de exames otoscópicos.

2- ENDOPARASITICIDAS

2.1- TESTES DE EFICÁCIA ANTI-HELMÍNTICA EM RUMINANTES

O produto deve ser avaliado em dois testes distintos: o teste controlado (com infecção artificial ou natural) e os testes a campo, descritos no item 2.1.2. Testes anti-helmínticos são realizados com infecções induzidas artificialmente (para avaliação dos estádios de larvas e adultos) ou em animais portadores de infecções naturalmente adquiridas (usualmente avaliados quanto ao estágio adulto). Infecções naturais são desejáveis porque os animais naturalmente infectados abrigarão, provavelmente, a variedade e a quantidade de parasitas nativos do local. Testes com infecções induzidas artificialmente e infecções adquiridas naturalmente propiciarão, certamente, a avaliação simultânea de uma ampla variedade de helmintos.

A comprovação de eficácia contra parasitas resistentes exige a realização de testes cujos métodos se encontram, descritos no item 2.1.1.4. Os testes a seguir descritos aplicam-se a todos os ruminantes, devendo ser específico para cada hospedeiro.

2.1.1- TESTES CONTROLADOS

2.1.1.1- TESTE COM ANIMAIS ARTIFICIALMENTE INFECTADOS

Para realização do teste controlado deve-se utilizar, em cada grupo de estudo, no mínimo, 6 (seis) animais infectados com cada uma das espécies de parasitas cuja eficácia do produto seja pretendida. Os animais devem ser distribuídos de forma homogênea, quanto a carga parasitária resultante da infecção artificial. Devem ser utilizadas tantas repetições quantas necessárias para o atendimento desta exigência. Recomenda-se utilizar os números de larvas viáveis de terceiro estágio descritos abaixo:

Bovinos

<i>Haemonchus placei</i>	5000-10000
<i>Ostertagia ostertagi</i>	10000-20000
<i>Trichostrongylus axei</i>	10000-15000
<i>Cooperia oncophora</i>	10000-15000
<i>Cooperia pectinata</i>	10000-15000
<i>Cooperia punctata</i>	10000-15000
<i>Nematodirus spathiger</i>	3000-6000
<i>Nematodirus helvetianus</i>	3000-6000
<i>Bunostomum phlebotomum</i>	1000
<i>Oesophagostomum radiatum/O. venulosum</i>	1000-2500
<i>Chabertia ovina</i>	1000
<i>Strongyloides papillosus</i>	200000

Ovinos/Caprinos

<i>Haemonchus contortus</i>	2500-4000
<i>Teladorsagia circumcincta</i>	5000-10000
<i>Trichostrongylus axei</i>	3000-6000
<i>Trichostrongylus colubriformis</i> e <i>T. vitrinus</i>	3000-6000
<i>Cooperia curticei</i>	3000-6000
<i>Nematodirus spp.</i>	3000-6000
<i>Oesophagostomum columbianum</i>	800
<i>Oesophagostomum venulosum</i>	1000
<i>Bunostomum trigonocephalum</i> (subcutâneo)	1000
<i>Strongyloides papillosus</i> (subcutâneo)	80000
<i>Chabertia ovina</i>	800
<i>Gaigeria pachyscelis</i> (percutâneo)	400

Nas infecções induzidas artificialmente, para determinar a eficácia contra os vários estágios de parasitas, devem ser observados os períodos de tempo indicados a seguir:

a) Adultos: O tratamento deve ser efetuado entre 28 e 35 dias depois da infecção, exceto para *Strongyloides sp.* (14 a 16 dias), *Oesophagostomum sp.* (35 a 41 dias) e *Bunostomum sp.* (52 a 56 dias). Para *Dictyocaulus sp.* pode ser preferível esperar até que larvas de 1^o estágio apareçam nas fezes.

b) Larvas de quarto estágio (L4): Em infecções artificialmente induzidas, o tratamento deve ocorrer após a inoculação do material infectante: 3-4 dias para *Strongyloides sp.*; 5-6 dias para *Haemonchus sp.*, *Ostertagia sp.*, *Trichostrongylus sp.*, *Cooperia sp.* e *Dictyocaulus sp.*; 3-10 dias para *Nematodirus sp.*; e 15-17 dias para *Oesophagostomum sp.* Em seguida ao tratamento, os parasitas restantes nos animais tratados e controle, podem ser deixados para maturação (respeitando-se seus períodos pré-patentes), o que facilitará o seu recolhimento na necropsia.

c) Larvas de terceiro estágio (L3): O tratamento deve ocorrer 2 (dois) dias após a infecção artificial dos animais a todos os parasitas, exceto *Haemonchus sp.*, que é tratado no 1^o dia. A reivindicação de eficácia contra vermes imaturos deve ser tão exata quanto possível. Deve referir-se ao estágio de desenvolvimento específico do parasita durante o tratamento. O termo geral "imaturo" não é aceitável, uma vez que ele cobre vários estágios diferentes do ciclo de vida. Para estabelecer normas para estágios específicos de infecções imaturas serão necessários dados similares aos requeridos aos helmintos maduros.

2.1.1.2- TESTE COM ANIMAIS NATURALMENTE INFECTADOS

Os animais a serem empregados no teste devem ser mantidos em regime de pastoreio, em pastagens naturalmente contaminadas com espécies de parasitas internos de ruminantes, visando a contaminação natural dos mesmos, com uma carga mista de parasitos. Os animais não devem ter sido medicados com anti-helmínticos por no mínimo 90 dias antes do início do ensaio e devem ser mantidos em regime de pastoreio, no mínimo por igual período. Deve-se examinar individualmente com base em exames de fezes e de coproculturas (por grupo de tratamento) para determinação dos gêneros de nematódeos presentes. Devem-se utilizar, em cada grupo de estudo, no mínimo, 6 (seis) animais infectados com cada uma das espécies de parasito cuja eficácia do produto seja pretendida. Para tanto, poderão ser utilizadas tantas repetições quantas necessárias para o atendimento desta exigência. As contagens individuais de ovos por grama de fezes (OPG) devem ser no mínimo de 200 ovos por grama de fezes para bovinos e de 500 ovos para ovinos e caprinos. Com base nos resultados observados, os animais serão distribuídos em dois grupos de 6 (seis) animais, de forma homogênea, segundo o peso vivo e a carga parasitária.

Sete dias antes do tratamento, os animais devem ser transferidos para instalações com piso de concreto, com alimentação e água *ad libitum*. Em pelo menos 3 (três) ocasiões, entre os dias -7 e 0 (zero) antes do tratamento, amostras fecais serão colhidas para realização dos exames de fezes, visando determinação do número de OPG, a presença de larvas de *Dictyocaulus sp.* e coproculturas para identificação dos gêneros de nematódeos. Os exames de fezes devem ser ainda repetidos a cada 2 (dois) dias de intervalo até o sacrifício dos animais.

A eficácia nos testes controlados, descritos nos itens 2.1.1.1 e 2.1.1.2, é determinada por comparação da diferença do número de helmintos recuperados à necropsia parasitológica nos grupos tratado e controle. A seguinte fórmula deve ser aplicada: % de eficácia = (média aritmética de helmintos dos animais controle - média aritmética de helmintos dos animais tratados) ÷ (média aritmética de helmintos dos animais controle) x 100. No caso dos testes controlados para verificação da eficácia anti-helmíntica contra determinadas espécies de nematódeos, os animais devem ser submetidos à eutanásia no dia 7 (sete) após o tratamento, podendo ser aumentado de acordo com a farmacocinética do composto. Para avaliação da eficácia contra cestódeos, o intervalo mínimo entre o tratamento e a eutanásia dos animais deve ser de 12 dias.

2.1.1.3 TESTE CONTRA LARVAS INIBIDAS (TIPO II) DE *OSTERTAGIA SPP.*

Um número mínimo de 6 (seis) bovinos ou ovinos ou caprinos por tratamento, com maior probabilidade de abrigar larvas hipobióticas de 4^o estágio de *Ostertagia spp.*, ou outros vermes (ex. *Haemonchus sp.*) deve ser incluído. Animais selecionados para o teste devem ser confinados para assegurar a não exposição adicional a larvas infectantes de *Ostertagia spp.*. Após 3-4 semanas de tal confinamento, os animais devem ser tratados, mantendo-se um grupo controle, sendo sacrificado 4-7 dias após o tratamento. O abomaso deve ser examinado para a presença de larvas hipobióticas de *Ostertagia spp.* de 4^o estágio, incluindo a digestão do órgão.

2.1.1.4- TESTE CONTRA NEMATÓDEOS RESISTENTES

A demonstração de eficácia contra nematódeos resistentes em ruminantes exige a realização de dois tipos de testes clínicos: o teste controlado com infecção artificial e o teste de campo com infecção natural.

2.1.1.4.1- TESTE CONTROLADO

Devem ser empregados, no mínimo, 30 animais livres de parasitas e com idade entre 3 (três) a 9 (nove) meses, distribuídos aleatoriamente em 3 (três) grupos. Todos os grupos devem ser infectados artificialmente de acordo com a dose mínima de larvas infectantes por espécie, apresentada no item 2.1.1.1. Considerando as exceções contidas neste item, os dois grupos tratados (um com o anti-helmíntico a ser avaliado e o outro com o anti-helmíntico contra o qual a espécie é resistente) devem ser necropsiados entre os dias 28 a 35 após o tratamento. Deve-se manter um grupo controle.

A eficácia é calculada conforme a fórmula do item 2.1.1.2.

2.1.1.4.2- TESTE DE CAMPO

Três grupos com no mínimo 30 (trinta) animais naturalmente infectados, com diagnóstico de infecção acima de 100 ovos por grama e mantidos na mesma pastagem, serão examinados no dia 0 (zero) para a determinação do número de ovos por grama de fezes (OPG), bem como para realização de coproculturas. Um grupo será mantido como controle e os outros dois, serão tratados com o produto em teste e com o produto contra o qual a espécie do parasita é considerada resistente, respectivamente. Exames individuais de fezes (OPG) e coprocultura serão efetuados novamente no 10^o dia após o tratamento. No 14^o dia após o tratamento, devem ser eutanasiados no mínimo 3 (três) animais de cada grupo.

Para ser alegada atividade anti-helmíntica desejável ou justificada contra uma determinada espécie de helminto resistente, o anti-helmíntico contra o qual é alegada resistência, deverá apresentar eficácia inferior a 60%, quando empregado na dose recomendada.

Nos estudos a campo, para determinação da eficácia dos produtos, deverá ser empregada a seguinte equação: $1 - (T2 - T1) \div (C1 - C2) \times 100$, em que T2 = média do OPG do grupo tratado no 10^o dia após tratamento; T1 = média do OPG do grupo tratado no dia 0; C1 = média do OPG do grupo controle no dia 0; C2 = média do OPG do grupo controle no 10^o dia do experimento. A eficácia também deve ser avaliada por meio da redução dos parasitas adultos e/ou formas imaturas recuperadas na necropsia. Para tanto, recomenda-se a utilização da fórmula e critérios empregados nos estudos experimentais.

2.1.1.5- TESTE CONTRA CESTÓDEOS

Animais usados em testes de eficácia contra *Moniezia spp.* serão considerados infectados ao constatar a presença de ovos ou segmentos, preferencialmente proglótides nas fezes. Pelo menos 25 (vinte e cinco) animais devem ser alocados no grupo de tratamento. Um período de 12 dias deve ser respeitado entre o tratamento e a eutanásia, de modo a permitir o crescimento e conseqüentemente facilitar o recolhimento e identificação dos escólices não removidos pela ação do medicamento. Somente estróbilos com escólices ou pescoços devem ser contados à necropsia.

A eficácia contra cestódeos deve ser determinada pela comparação do número de vermes vivos nos animais tratados com aqueles encontrados nos controles, conforme equação estabelecida no item 2.1.1.2. As indicações do rótulo devem ser apenas para parasitas específicos (gênero, espécie e estágio de infecção) contra os quais o composto foi testado e para os quais os dados foram apresentados para estabelecer as indicações.

2.1.1.6- TESTE DE EFICÁCIA CONTRA METACESTÓDEOS DE *TAENIA SAGINATA* (*Cysticercus bovis*)

Deve ser controlado com infecção experimental, com, no mínimo, 12 bovinos divididos em 2 grupos. Estes animais devem ser infectados artificialmente com ovos embrionados de *Taenia saginata* por via oral (a quantidade do inóculo deve ser estabelecida pelo investigador, sendo o valor mínimo exigido de 500 ovos). Dez semanas após a infecção experimental, os animais serão distribuídos aleatoriamente em dois grupos. O esquema do tratamento, se único, diário ou em intervalos regulares, deverá ser apresentado com justificativas. A eutanásia e o exame da carcaça e vísceras devem ser efetuados até 45 dias após a última administração do produto. O ensaio pode ser realizado empregando-se diversas repetições até que se atinja 6 animais positivos para o grupo controle. A eficácia do produto deve ser igual ou superior a 90%, considerando-se apenas a média de cisticercos ativos, ou seja, não calcificados ou degenerados nos animais de ambos os grupos. A viabilidade dos cisticercos recuperados deve ser estabelecida conforme técnicas disponíveis na literatura científica e deve constar no protocolo proposto.

2.1.1.7- TESTES CONTRA TREMATÓDEOS

2.1.1.7.1- TESTE COM INFECÇÕES INDUZIDAS

Para as diferentes formas de *Fasciola hepatica* devem ser apresentados experimentos com infecções induzidas (400 metacercárias em bovinos e 200 em ovinos), que demonstrem eficácia em parasitos nas seguintes semanas de idade:

Imaturos jovens: 1-4 semanas, migração no parênquima

Imaturos tardios: 6-8 semanas, pré-patente nos ductos biliares

Maduros: 12-14 semanas, nos ductos biliares

Os testes de eficácia para *F. hepatica*, com infecção em período de tempo inferior a 4 semanas, são opcionais. A necropsia para avaliação da eficácia contra formas maduras deve ser feita após 2-3 semanas do tratamento. Para formas imaturas, a necropsia deve ser adiada até a maturação do parasito, para que as mesmas possam ser mais facilmente identificadas e contadas.

A eficácia contra trematódeos deve ser determinada pela comparação do número de vermes vivos nos animais tratados com aqueles encontrados nos controles, conforme equação estabelecida no item 2.1.1.2. As indicações do rótulo devem ser apenas para parasitas específicos (gênero, espécie e estágio de infecção) contra os quais o composto foi testado e para os quais os dados foram apresentados para estabelecer as indicações.

2.1.1.7.2- TESTE COM INFECÇÕES NATURAIS

Alternativamente ao protocolo com infecção induzida, a eficácia para *F. hepatica*, pode ser demonstrada em animais naturalmente infectados e distribuídos aleatoriamente, aplicando-se o método controlado, com no mínimo de 10 animais em cada grupo. A eficácia contra trematódeos em estudos controlados e com animais naturalmente infectados deve ser determinada pela comparação do número de vermes vivos nos animais tratados com aqueles encontrados nos controles, conforme equação estabelecida no item 2.1.1.2. As indicações do rótulo devem ser apenas para parasitas específicos (gênero, espécie e estágio de infecção) contra os quais o composto foi testado e para os quais os dados foram apresentados para estabelecer as indicações.

2.1.2- TESTES DE EFICÁCIA A CAMPO

Testes clínicos de campo devem ser realizados para fornecer avaliações adicionais do desempenho do anti-helmíntico quando utilizados pelo usuário no campo, e para avaliar a segurança do produto.

Devido a variabilidade das condições ambientais, das amostras de populações de parasitas e das práticas de alimentação e manejo, a eficácia deve ser determinada em pelo menos três estudos, por pesquisadores distintos e em três regiões político-geográficas diferentes, cujos registros e histórico de tratamento e controle de parasitas sejam conhecidos. Os animais devem ser tratados com a dose, o modo de administração e a formulação final do produto a ser comercializado. Frequentemente, nesse tipo de experimento, determina-se a eficácia antiparasitária pela contagem de ovos nas fezes (OPG) e coprocultura e, em certos casos, pela contagem de larvas e diferenciação larval. Pelo menos uma avaliação fecal deve ser feita antes do tratamento e 3 vezes após o tratamento, por exemplo: dias +7, +14 e +21, sendo que em testes para *F. hepatica* o exame de fezes deve ser efetuado 21 dias após o tratamento.

Dados de pelo menos 50 animais tratados devem ser obtidos em cada uma de três regiões político-geográficas. Um mínimo de 10 animais, como controle não tratado, devem ser incluídos no experimento. Qualquer uma das técnicas de contagem convencionalmente usada será aceita, desde que a mesma técnica seja mantida durante todo experimento. O método usado deve ser descrito juntamente com outros dados. Os animais que morrerem durante qualquer fase dos testes devem ser necropsiados e um registro completo deverá ser apresentado. Nos testes clínicos em condições de campo, a eficácia é determinada comparando-se as contagens de ovos nas fezes de animais tratados e controles, realizadas em duas ocasiões entre os dias -7 e zero, com as efetuadas em até três semanas após o tratamento. No caso de avaliação de campo com *F. hepatica*, este período pode ser estendido até cinco semanas.

2.2- TESTES DE EFICÁCIA PARA ANTI-HELMÍNTICOS EM EQUÍDEOS.

2.2.1- TESTE CONTROLADO

Exige-se a realização de teste controlado, conforme descrito no item 2.1.1. Recomenda-se a utilização de no mínimo 6 (seis) animais infectados para cada espécie de parasito indicado para o produto por grupo (controle e tratado). Para tanto, podem ser utilizadas tantas repetições quantas necessárias para o atendimento do exposto acima.

2.2.2- TESTE CRÍTICO

Alternativamente ao teste controlado, o teste crítico (cada animal é seu próprio controle) pode ser empregado para avaliação da eficácia anti-helmíntica de parasitos gastrintestinais e larvas de *Gasterophilus sp.*

Após o período de aclimação de sete dias, os animais devem ser mantidos isoladamente em baias e medicados com o produto em teste. A partir do dia +1 até o dia +7 após o tratamento as fezes totais eliminadas serão examinadas e os parasitos recuperados e fixados para posterior identificação e contagem. Neste caso são recuperados principalmente nematódeos como *Parascaris equorum*, *Oxyuris equi* e *Strongylus sp.* No caso de pequenos strongilídeos, se pode retirar alíquotas com base no peso total das fezes eliminadas diariamente e que, após fixação, poderão ser quantificadas e identificadas. A partir do último dia da realização dos exames coproparasitológicos, os animais devem ser eutanasiados e posteriormente necropsiados. Deve-se quantificar e identificar os parasitos encontrados no trato gastrointestinal, podendo também utilizar alíquotas do conteúdo total recuperado, como efetuado com relação às fezes totais. O cálculo para determinação da eficácia do anti-helmíntico é realizado com base na seguinte equação: % eficácia = (número de parasitos expelidos nas fezes) ÷ (número de parasitos expelidos nas fezes + número de parasitos recuperados na necropsia) × 100.

A maior desvantagem do teste crítico é que pequenos nematódeos do estômago e do intestino delgado podem passar parcialmente digeridos podendo mascarar o resultado final. Para inclusão de indicação da eficácia com relação a formas imaturas, principalmente estágios que não se encontram no lúmen intestinal, será necessário a utilização do teste controlado.

2.2.3- TESTE CRÍTICO DE EFICÁCIA PARA CESTÓDEOS EM EQUÍDEOS

A eficácia pode ser avaliada por meio de testes controlado ou crítico com infecções naturais.

O teste controlado deve ser executado conforme descrito no item 2.1.1. Recomenda-se a utilização de no mínimo 6 (seis) animais infectados (com comprovação prévia por exames de fezes) para cada espécie de parasito indicado para o produto por grupo (controle e tratado). Para tanto, podem ser utilizadas tantas repetições quantas necessárias para o atendimento do exposto acima.

O teste crítico (particularmente em relação a *Anocephala perfoliata*) envolve a eutanásia e seguida pela recuperação e observação dos cestódeos, 48 horas após a data do tratamento. Na necropsia, os exemplares de *Anocephala sp.* encontrados no íleo e no ceco e são considerados como não afetados pelo tratamento. Calcula-se a eficácia pela equação: (número de cestódeos recuperados nas fezes + número de cestódeos encontrados não fixados na mucosa intestinal) ÷ (número de cestódeos recuperados nas fezes + número de cestódeos encontrados não fixados na mucosa intestinal + número de cestódeos encontrados no íleo, ceco e fixados a mucosa) x 100.

As indicações do rótulo, tanto para cestódeos quanto helmintos, devem ser apenas para parasitas específicos (gênero, espécie e estágio de infecção) contra os quais o composto foi testado e para os quais os dados foram apresentados para estabelecer as indicações.

2.3- TESTES DE EFICÁCIA ANTI-HELMINTICA EM SUÍNOS

A eficácia anti-helmíntica em suínos deve ser avaliada em dois testes distintos: o teste controlado (com infecção artificial ou natural) e os testes a campo.

2.3.1- TESTE CONTROLADO

É recomendada a utilização de no mínimo 6 (seis) animais infectados para cada espécie de parasito indicado para o produto por grupo (controle e tratado). O teste controlado poderá incluir quantas repetições forem necessárias, sempre com grupos de seis animais, para embasar as recomendações da bula, pois algumas espécies são mais frequentes em leitões, exemplo, *Ascaris suum* e *Strongyloides ransomi*, enquanto outras em suínos adultos, *Stephanurus dentatus*.

Na distribuição dos suínos nos grupos em estudo deve ser utilizado método de alocação que possibilite estudos estatísticos apropriados. Os animais devem ser eutanasiados e necropsiados entre 7 e 14 dias após a medicação, ou em período mais longo a ser justificado.

As indicações do rótulo devem ser apenas para parasitas específicos (gênero, espécie e estágio de infecção) contra os quais o composto foi testado e para os quais os dados foram apresentados para estabelecer as indicações. Aplica-se a fórmula mencionada no item 1.1.

2.3.2- TESTE A CAMPO

Ensaio sobre eficácia anti-helmíntica a campo devem ser conduzidos de forma multicêntrica (mínimo de três propriedades). Um mínimo de 20 suínos de cada categoria (leitões após desmama, crescimento-terminação e matrizes) deve ser empregado em cada estudo. Exames de fezes (OPG) e ou de urina deverão ser realizados e quantificados antes e após o tratamento, entre os dias -7 a 0 e dias +7 a +14. Cálculo da eficácia referente redução do número de ovos por grama de fezes (OPG) poderá ser calculado comparando as médias antes e após a medicação. Para inclusão de indicação em bula com relação à eficácia contra formas imaturas, será necessária a utilização de teste controlado e infecções induzidas. Aplica-se a fórmula descrita no item 1.1.

2.4- TESTES DE EFICÁCIA ANTI-HELMINTICA EM AVES PRODUTORAS DE ALIMENTO DESTINADO AO CONSUMO HUMANO

Em aves produtoras de alimentos para consumo humano se realiza, de maneira obrigatória, os testes controlado e de campo. A eficácia do produto deve ser comprovada para cada espécie aviária que se pretenda recomendar o produto. A eficácia será calculada de acordo com o estabelecido no item 2.1.1.2 e a indicação em bula por espécie de helmintos.

2.4.1- TESTE CONTROLADO

Devem ser empregadas, no mínimo, dez aves por repetição, de preferência com infecções naturais. Para realização do teste controlado é recomendada a utilização de no mínimo 6 (seis) aves infectadas para cada espécie de parasito indicado para o produto por grupo (controle e tratado). Devem ser realizadas quantas repetições quanto necessária para confirmação da eficácia contra os diferentes gêneros de helmintos, tais como *Ascaridia sp.*, *Strongyloides sp.*, *Capillaria sp.*, *Raillietina sp.*, *Davainea sp.* e outros. Para inclusão de indicação em bula com relação à eficácia contra formas imaturas, deve-se utilizar o teste controlado com infecções induzidas.

Para testes utilizando-se infecções artificiais o protocolo proposto deve indicar a quantidade de inóculo, ovos ou larvas e inclusive de hospedeiros intermediários obrigatórios.

Para que exista uma distribuição homogênea das médias, a distribuição das aves deve ser baseada em resultados de exames parasitológicos prévios. Após a distribuição e tratamento, os animais devem ser mantidos em gaiolas individuais até a eutanásia e necropsia, que deverá ser efetuada no mínimo 12 dias após a administração do produto, ou a critério da empresa interessada e devidamente justificado.

Todos os resultados devem ser reportados, independentemente se o número mínimo exigido de repetições terem sido cumpridos no somatório das repetições anteriores. O consumo diário de água de bebida e de ração, sejam elas medicadas ou não, deve ser registrado diariamente, assim como o cálculo total do ingrediente ativo ingerido por ave (mg/peso corpóreo); independente se a indicação pelo tratamento será através de ingestão do produto por água ou bebida ou por mistura e ração.

2.4.2- TESTE A CAMPO

Grupos ou lotes de aves da mesma espécie, confirmados com infecção natural por helmintos, devem ser medicados conforme indicação do produto. Ensaios sobre eficácia anti-helmíntica a campo devem ser conduzidos de forma multicêntrica (em pelo menos três propriedades em regiões político-geográficas diferentes, por pesquisadores distintos). De forma aleatória, exames de fezes devem ser efetuados antes (dia -3 a 0) e após a medicação (7 a 14 dias), em pelo menos 30 aves do lote medicado, em cada propriedade avaliada. Não é necessário manter as aves em gaiolas individuais e sim registrar as espécies medicadas. Devem ser efetuados testes controlados com necropsias de aves medicadas e não medicadas (no mínimo 10 aves em cada grupo em cada momento), antes do tratamento e após o tratamento.

2.5- TESTES DE EFICÁCIA ANTI-HELMINTICA EM AVES CANORAS E ORNAMENTAIS

2.5.1- TESTE CONTROLADO

O teste controlado deve ser realizado na espécie de ave a que se pretende indicar o produto, utilizando no mínimo 6 (seis) aves por repetição. Testes devem ser realizados de preferência com infecções naturais. De modo a garantir a avaliação da eficácia com relação ao *Ascaridia sp.*, *Strongyloides sp.*, *Capillaria sp.*, *Raillietina sp.*, *Davainea sp.* e outros, torna-se necessária várias repetições do teste controlado. A eficácia será calculada de acordo com o estabelecido no item 2.1.1.2 e a indicação em bula por espécie de helmintos.

Todos os resultados devem ser reportados independentemente se o número mínimo exigido de repetições terem sido cumpridos no somatório das repetições anteriores. O consumo diário de água de bebida e de ração, sejam elas medicadas ou não, deve ser registrado diariamente, assim como o cálculo total do ingrediente ativo ingerido por ave (mg/peso corpóreo); independente se a indicação pelo tratamento será através de ingestão do produto por água ou bebida ou por mistura e ração.

2.5.2- TESTE DE CAMPO (OPCIONAL)

Grupos compostos de no mínimo 10 (dez) aves, da mesma espécie e naturalmente parasitadas por helmintos devem ser medicados. Exames de fezes devem ser efetuados antes (dia -3 a 0) e após a medicação (7 a 14 dias). Não será necessário manter as aves em gaiolas individuais e sim registrar as espécies medicadas. Os ensaios podem ser conduzidos em criatórios legalizados, em zoológicos ou em centros de triagem de animais silvestres. Os resultados serão expressos comparando a positividade dos exames, utilizando-se métodos

quantitativos e/ou qualitativos, mesmo que oriundos de misturas homogêneas de amostras antes do tratamento com resultados após a medicação.

2.6- TESTES DE EFICÁCIA ANTI-HELMINTICA EM CANINOS E FELINOS.

2.6.1- TESTE CONTROLADO

Para avaliação da eficácia em teste controlado serão necessários, no mínimo, 6 (seis) cães ou gatos naturalmente infectados por repetição (medicados e controle) adequadamente pré-selecionados por exame de fezes. O teste controlado pode incluir quantas repetições forem necessárias, sempre com grupos de 6 animais, para embasar as recomendações da bula. Os animais devem ser distribuídos em dois grupos de forma homogênea, seguindo o peso vivo e a carga parasitária.

Caso haja interesse em avaliar a eficácia do produto contra formas adultas ou imaturas, por meio de infecções artificiais, sugerem-se os seguintes valores de termos infectantes para cães:

<i>Toxocara canis</i>	100 – 500 (1)
<i>Toxocara leonina</i>	200 – 3000
<i>Ancylostoma caninum</i>	100 – 300
<i>Ancylostoma braziliense</i>	100 – 300
<i>Uncinaria stenocephala</i>	1000 – 1500
<i>Strongyloides stercoralis</i>	1000 – 5000
<i>Echinococcus granulosus</i>	20000 – 40000
<i>Taenia sp</i>	5 – 15
<i>Trichuris vulpis</i>	100 – 500

(1) Em cães em amamentação ou com idade inferior a cinco meses.

A eutanásia deve ser realizada de acordo com as normas legais vigentes entre, 7 a 14 dias após a data do tratamento. Na necropsia devem ser seguidas as normas de rotina para coleta, fixação, identificação e quantificação laboratorial. Todos os animais serão sacrificados no oitavo dia após o tratamento, ou em data previamente estabelecida, segundo justificativa técnica relacionada a farmacocinética ou biodisponibilidade da substância ativa do produto antiparasitário.

O teste controlado é o mais recomendado, entretanto para alguns parasitas específicos, o teste crítico pode ser apropriado e considerado. Infecções naturais são recomendadas para maioria das provas de avaliação de eficácia, com exceção da equinococose e dirofilariose por questões de saúde pública (equinococose) e por complexidade nas indicações com relação ao verme do coração (*Dirofilaria immitis*). Estas duas situações serão abordadas separadamente. Em função da baixa prevalência de infecções naturais por parasitas específicos, como *Diocotophyma renale*, *Capillaria aerophila*, *C. plica*, *Spirocerca lupi*, *Physaloptera sp.*, *Metacestoides sp.* e outros, infecções experimentais devem ser consideradas para efeito da inclusão terapêutica contra estes parasitos na bula. Para a inclusão de eficácia contra os estágios larvários, apenas infecções induzidas serão aceitas.

No caso de avaliação da eficácia anti-helmíntica para formas adultas de *Dirofilaria immitis* podem ser empregados cães naturalmente parasitados, depois de confirmada a positividade por exames de sangue conforme técnicas específicas descritas na literatura. Deve-se tomar o devido cuidado na diferenciação de microfíliarias de *D. immitis* das microfíliarias de *Dirofilaria repens* e de *Dipetalonema sp.*. Cada repetição poderá incluir no mínimo dois cães alocados ao acaso, um medicado e um controle, ou repetições em pares até completar um total de 6 cães medicados e 6 cães controle. A necropsia deverá ser efetuada entre 1 ou 2 meses, dependendo da natureza do composto. Os ensaios serão controlados e os cálculos de eficácia devem ser apresentados considerando a média aritmética e a média geométrica. A eficácia será determinada com base na equação apresentada no item 2.1.1.2.

2.6.2- TESTE CRÍTICO

Admite-se a opção pelo teste crítico, particularmente para ascarídeos. O número mínimo de animais a serem incluídos é também de 6 (seis) cães ou gatos, comprovadamente positivo por exames de fezes ou por eliminação natural por ascarídeos nas fezes. Após um período de aclimação e isolamento de no mínimo 7 (sete) dias, os animais devem ser medicados seguindo dose e via de administração recomendada. Todo o conteúdo fecal eliminado, diariamente pelo período de 7 (sete) dias consecutivos, deve ser fixado em frascos previamente identificados para exame, identificação e quantificação dos parasitos eliminados. Para efeito do cálculo da eficácia deverá ser empregada a equação descrita no item 2.2.2.

No caso específico de inclusão da indicação para tratamento de infecções por *Echinococcus granulosus*, serão considerados dados da literatura científica internacional, desde que o fármaco, a via de administração e a

dose preconizada estejam de acordo com a bibliografia apresentada ou que sejam realizados ensaios com os cuidados necessários, inclusive com necessidade de aprovação prévia do protocolo específico.

2.6.3- TESTE ALTERNATIVO DE EFICÁCIA DE ANTI-HELMÍNTICOS PARA CÃES E GATOS

Será considerada a possibilidade de avaliação da eficácia anti-helmíntica em cães e gatos com base em exame coprológicos, empregando-se técnicas quantitativas e qualitativas, bem como combinações pertinentes, quando se tratar de formulações e de posologia que possam ser consideradas de uso consagrado. A unidade experimental deverá ser constituída de no mínimo 20 cães ou gatos medicados para cada gênero de helminto a ser incluído na indicação. São necessários, no mínimo, dois estudos em regiões distintas, conduzidos sob a responsabilidade técnica de profissionais e de instituições distintas. As técnicas para avaliação da atividade anti-helmíntica devem ser quantitativas, permitindo cálculos da redução efetivas do número de ovos presentes nas fezes antes (entre 7 a 1 dia pré-tratamento) e após a medicação (entre 7 a 14 dias após o tratamento). O cálculo da eficácia será baseado no resultado individual dos exames de fezes efetuados antes e após o tratamento para cada animal e deve ser expressa por gênero de parasito. Para efeito de referência nas indicações as denominações deverão ser genéricas, exemplo , *Toxocara sp.* e *Ancylostoma sp.*.

2.6.4 - TESTE DE EFICÁCIA PREVENTIVA PARA O VERME DO CORAÇÃO (*Dirofilaria immitis*)

Recomenda-se o teste controlado com a utilização de, no mínimo, 6 (seis) cães por grupo e 9 (nove) gatos por grupo. Os animais inclusos no ensaio devem ter um histórico de negatividade com relação ao plantel de cães onde serão adquiridos. Sugere-se que cães e gatos com idade de 3 (três) a 6 (seis) meses sejam adquiridos de canis ou gatis, cujos reprodutores e demais animais com mais 10 meses de idade tenham histórico negativo para infecção por *D. immitis*, comprovado por meio de exames específicos e adequados. No dia 0 (zero) do ensaio, de acordo com uma distribuição aleatória (em termos de peso vivo, idade, raça e sexo), deve-se medicar os grupos (tratado e controle) com o produto em teste ou com placebo, respectivamente. No dia +2 todos os animais serão infectados experimentalmente com 50 larvas infectantes (L₃), no caso de cães e 100 larvas infectantes em caso de gatos, de *D. immitis* obtidas de infecções de mosquitos, preferencialmente de *Aedes aegypti*, por via subcutânea. As necropsias para pesquisa e recuperação das formas adultas devem ser efetuadas entre 150 a 180, dias, após a infecção experimental. Devem ser efetuados tantos tratamentos quando necessários durante o desenvolvimento do ensaio, com as recomendações de intervalos preconizadas para inclusão em bula, mesmo que efetuado um único desafio, no dia + 2 após o único tratamento. Para efeito de cálculo da eficácia, utiliza-se a equação básica do teste controlado, conforme item 2.1.1.2. Tendo em vista a importância efetiva na saúde pública, a eficácia mínima aceitável será de 100%.

3 - TESTE DE EFICÁCIA PARA ANTI-COCCIDIANOS

Pintos de corte (machos e fêmeas) com 1 dia de idade, oriundos de um mesmo lote de matrizes, devem ser empregados. As aves devem ser distribuídas em boxes em grupos de 40 a 60 aves cada, em densidade de 12 a 15 aves/m², o que corresponde a uma repetição. Um mínimo de dez repetições será utilizado para cada tratamento. Obrigatoriamente, deve-se incluir em cada repetição, um grupo controle infectado não medicado e, preferencialmente, um grupo não infectado não medicado. A infecção deve ser realizada pela incorporação do infectante à ração, em concentrações previamente estabelecidas na pré-titulação. Todas as aves, com a exceção do grupo não infectado não medicado, devem ser expostas artificialmente aos oocistos esporulados, provenientes de cepas nacionais recentemente isoladas, por meio da ração aos 20 a 22 dias de idade.

Em frangos de corte, deve se empregar oocistos esporulados de pelo menos 3 espécies de *Eimeria*, incluindo, necessariamente, *E. acervulina*, *E. maxima* e *E. tenella*. A potência do inóculo deve ser conhecida (pré-titulada) e suficiente para que, durante o estudo, se obtenha uma mortalidade entre 10 a 25% no grupo controle não medicado.

O produto a ser avaliado deve ser incorporado à ração e fornecido as aves a partir do primeiro dia de vida, durante todo o período experimental, respeitando-se o eventual período de retirada. Antes do início do estudo, deve ser realizada avaliação da homogeneidade e do doseamento do princípio ativo na ração formulada com o produto que será fornecido às aves. No sexto dia após a inoculação dos oocistos, devem ser submetidas à eutanásia 04 aves para visualização das lesões de coccidiose à necropsia. Em caso de boxes com animais dos dois gêneros, devem ser eutanasiadas duas aves de cada. Optativamente, seguindo o mesmo procedimento anterior, entre o 10^o e

o 12^o dia após a inoculação de oocistos, quatro aves podem ser necropsiadas aleatoriamente, para determinar o escore das lesões.

As condições ambientais (temperatura e umidade) devem ser registradas e controladas durante todo o período experimental. O consumo de ração e o peso devem ser determinados após cada fase de crescimento, durante todo o experimento.

Os seguintes parâmetros devem ser utilizados: mortalidade, mortalidade devido à coccidiose, escore de lesões, ganho de peso, consumo e conversão alimentar e efeitos colaterais, os quais devem ser registrados em um formulário específico. Os seguintes parâmetros devem ser observados e registrados diariamente: consumo de ração, umidade da cama, empenamento, sintomatologia nervosa e demais alterações pertinentes a critério do pesquisador. A avaliação do grau de lesões obedecerá a uma escala de 0 (zero) a 4, segundo o critério de Johnson e Reid, 1970 (Exp. Parasitol., v.28, p.30-36, 1970).

O produto deve demonstrar diferença estatisticamente significativa favorável em relação ao controle infectado não tratado para os seguintes critérios: escore de lesões (intestino superior, médio e inferior, e ceco), ganho de peso diário e conversão alimentar. Os dados obtidos são avaliados estatisticamente através da análise de variância, e as diferenças entre o grupo tratado e controle ao nível de significância quando $P \leq 0,05$.

4 - TESTES DE EFICÁCIA PARA HEMOPARASITICIDAS

A triagem dos animais deve ser por testes sorológicos específicos, e demonstrar a negatividade dos mesmos. O parâmetro utilizado na avaliação da eficácia dos hemoparasiticidas é a determinação da parasitemia por meio de esfregaço de sangue periférico, antes da administração do produto (12 e 24 horas) e a cada 12 horas, após o tratamento, por um período mínimo de cinco dias. Após o primeiro resultado negativo de cada animal, este deve ser confirmado em pelo menos mais dois exames de esfregaços de sangue, realizados a cada 12 horas, totalizando 3 exames negativos consecutivos. Para o cálculo da parasitemia e confirmação de negatividade, devem ser contados 40 campos microscópicos de cada esfregaço sanguíneo.

Para babesicidas e anaplasmicidas, exige-se que o produto em avaliação apresente 100% de eficácia em até 72 horas. Os parâmetros complementares, tais como físicos e hemograma devem ser realizados antes do início da imunossupressão, imediatamente antes do tratamento e após sete dias do mesmo.

4.1 - BABESICIDAS E ANAPLASMICIDAS DESTINADOS A BOVINOS

No mínimo oito bezerros sorologicamente negativos, com no mínimo nove meses de idade, experimentalmente infectados, devem ser estudados para cada espécie de hemoparasito a que se pretende demonstrar a eficácia do produto. Devem ser incluídos, no ensaio crítico, apenas animais sorologicamente negativos com ausência de parasitemia comprovada antes do tratamento, por meio de esfregaço de sangue periférico e técnicas moleculares. A utilização de animais esplenectomizados deve ser devidamente justificada e previamente autorizada. Os animais destinados aos testes anaplasmicidas devem ser alojados em isolamento a prova de insetos. Para *Babesia bovis*, *B. bigemina* e *Anaplasma marginale*, o inoculo de sangue parasitado é de no mínimo 1×10^6 hemácias parasitadas, para cada espécie de hemoparasito.

4.2 - BABESICIDAS DESTINADOS EQUÍDEOS

Aplica-se o mesmo modelo experimental, bem como a quantidade de inoculo, relacionado à babesiose em bovinos, para cada espécie de hemoparasito. De acordo com o interesse de registro, os equinos ou asininos incluídos no ensaio devem ser tratados com o produto quando apresentarem hipertemia e presença de hemácias parasitadas.

4.3 - BABESICIDAS DESTINADOS A CANINOS

Aplica-se o mesmo modelo experimental relacionados a babesiose em bovinos. Os caninos incluídos no ensaio devem ser inoculados com *B. canis* (1×10^6 hemácias parasitadas) e tratados com o produto quando apresentarem hipertemia e presença de hemácias parasitadas.

4.4 - TESTE DE EFICÁCIA PARA TRYPANOSOMA EVANSI

A eficácia deve ser demonstrada para cada espécie a ser indicada para o produto. Pode-se optar pela adoção de estudo experimental ou estudo com animais naturalmente infectados. Dois grupos de seis animais (controle e tratado) devem ser empregados. Estes devem ser infectados com, no mínimo, 1×10^6 tripomastigotas de *T. evansi*, pela via endovenosa ou subcutânea. Deve-se acompanhar diariamente a parasitemia por, no mínimo, 60 dias, bem como realizar anotações dos sinais clínicos (febre, palpação de linfonodos, peso, consumo de alimento)

individuais de todos os animais. No primeiro dia de detecção de tripomastigotas sanguíneas, deve-se realizar o tratamento nas doses indicadas.

Animais naturalmente infectados, cujo diagnóstico tenha sido comprovado por técnicas diretas de laboratório, podem compor os dois grupos experimentais. Recomenda-se 12 animais em cada um dos grupos. Técnicas moleculares (PCR) ou inoculação de sangue em rato (*Rattus norvegicus*) da linhagem Wistar podem ser utilizadas quando não se detectar com facilidade os parasitas dos grupos experimentais.

A eficácia deve ser demonstrada por meio da negatividade na prova biológica (inoculação em ratos Wistar), podendo ser complementada por técnicas moleculares. Para a realização da prova biológica, o período máximo entre a coleta do sangue do animal a ser testado e a inoculação no rato deve ser de 12 horas, sendo que o material deve ser mantido refrigerado.

Após a não-detecção da parasitemia na espécie-alvo, a prova biológica deve ser realizada a cada 15 dias, até 60 dias do tratamento dos animais. Os produtos devem apresentar eficácia de 100%.

4.5 - TESTE DE EFICÁCIA PARA *TRYPANOSOMA VIVAX*

Ruminantes da espécie-alvo devem ser utilizados em número de 6 animais por grupo (tratado e controle). Estes devem ser infectados com, no mínimo, 1×10^6 tripomastigotas de *T. vivax* pela via endovenosa ou subcutânea. Deve-se acompanhar diariamente a parasitemia por, no mínimo, 60 dias, bem como realizar anotações dos sinais clínicos (febre, palpação de linfonodos, peso, consumo de alimento) individuais de todos os animais. No primeiro dia de detecção de tripomastigotas sanguíneas, deve-se realizar o tratamento nas doses indicadas.

A parasitemia deve ser realizada diariamente antes e após o tratamento por um período mínimo de 60 dias. Sinais clínicos devem ser anotados, conforme indicado acima. Técnicas moleculares (PCR) podem ser utilizadas quando não se detectar com facilidade os parasitas dos grupos experimentais.

A eficácia deve ser demonstrada por meio da negatividade por técnicas moleculares. Após a não-detecção da parasitemia na espécie-alvo, a negatificação dos animais deve ser comprovada por três resultados quinzenais negativos de PCR e em uma prova biológica com inoculação em cabritos jovens. Os animais controle (infectado e não tratado) devem ser avaliados nos mesmos momentos de avaliação do grupo tratado. Os produtos devem apresentar eficácia de 100%.

5 - TESTE DE EFICÁCIA GIARDICIDA PARA CÃES E GATOS

Deve-se empregar um mínimo de doze cães ou gatos naturalmente parasitados por *Giardia sp.*. Exames de fezes devem ser efetuados para a confirmação das infecções (Método de Faust) antes e após o tratamento. Os exames devem ser efetuados em amostras de fezes dos dias -3, -2, -1 (antes do tratamento) e nos três dias subsequentes. Serão considerados negativos os animais que não apresentarem cistos em nenhum dos três exames consecutivos pós-tratamento. A fórmula para cálculo da eficácia é: (número de animais positivos para cistos antes do tratamento) - (número de animais positivos para cistos após o tratamento) / (número de animais positivos para cistos antes do tratamento) x 100.

6 - TESTE DE EFICÁCIA PARA *ISOSPORA SP.* EM SUÍNOS

Dois grupos com um mínimo de 10 leitões em cada, com idade de três dias, devem ser infectados pela via oral, com no mínimo 100.000 oocistos esporulados de *I. suis*, provenientes de cepas nacionais recentemente isoladas. O grupo medicado deve receber o tratamento de acordo com as recomendações inclusas em bula. Após a confirmação da infecção experimental, todos os animais devem ser monitorados diariamente por no mínimo 28 dias quanto aos fatores, diarreia, peso corporal, e quantidade de oocistos eliminados nas fezes. Deve-se adotar procedimentos de suporte (hidratação e anti-diarreicos sem efeito terapêutico sobre *Isospora sp.*), de modo que os animais sejam mantidos em boas condições clínicas durante todo o experimento. Ao final do experimento, os animais serão submetidos à eutanásia e necropsia. Serão coletados fragmentos do intestino delgado que devem ser fixados em formalina a 10%. Cortes histológicos devem ser efetuados e o material corado pela hematoxilina-eosina, para comparação, através de escores, do grau de hipertrofia das vilosidades intestinais entre o grupo controle e medicado. A eficácia do tratamento será avaliada através da comprovação por análise estatística adequada, de diferença significativa estatisticamente ($p \leq 0,05$) entre os parâmetros eliminação de oocisto, presença de diarreia, peso e escore de lesões dos grupos medicado e testemunha.

7 - DA AÇÃO PROLONGADA

A denominação longa ação ou ação prolongada para produtos antiparasitários, deve ser inclusa na bula por espécie de parasito, após comprovação em teste controlado em que tenha havido desafio, com infecção ou infestação experimental pelo parasito a ser indicado. Os seguintes pontos devem ser utilizados para cálculo do período de eficácia prolongada:

- a) Os testes devem ser conduzidos com protocolo em que, após o período mínimo de 14 dias após o tratamento, a infecção ou infestação experimental, em intervalos múltiplos de sete dias, com o parasito especificado, determine o período de ação prolongada, tendo como critério de avaliação de eficácia estabelecido nesta norma;
- b) O período de pré-patência do parasito especificado não pode ser utilizado no cálculo do período de ação prolongada, para efeito de registro ou uso.

8 - OUTRAS INDICAÇÕES DE PARASITICIDAS

A inclusão de eficácia parasiticida cujo patógeno ou espécie animal não tenham sido contemplados neste Anexo, requer submissão de protocolo específico para avaliação

Para novas moléculas, cujas características e mecanismo de ação impliquem em metodologias de ensaio e avaliação que não estejam contempladas neste Regulamento, a metodologia proposta pelo interessado deverá ser embasada por meio de estudos cientificamente comprovados.

ANEXO III

Da Rotulagem

A rotulagem dos produtos antiparasitários de uso veterinário deve atender ao que dispõe o Decreto nº 5.053, de 22 de abril de 2004, e, complementarmente, as disposições que se seguem, no que couber.

1) Advertências e outras informações que devem constar no rótulo, cartucho, rótulo-bula e cartucho-bula, segundo corresponda:

- a) a expressão, "USO VETERINÁRIO", em caixa alta, em destaque e logo abaixo do nome do produto;
- b) as expressões "VENDA SOB PRESCRIÇÃO DE MÉDICO VETERINÁRIO" ou "VENDA SOB PRESCRIÇÃO DE MÉDICO VETERINÁRIO, COM RETENÇÃO DA NOTIFICAÇÃO DE RECEITA", segundo corresponda, em destaque;
- c) indicação do-período de carência, quando tratar-se de animal utilizado na produção de alimentos;
- d) a expressão "CONSERVE FORA DO ALCANCE DE CRIANÇAS E DE ANIMAIS DOMÉSTICOS";
- e) a expressão "NÃO LAVAR OU REUTILIZAR A EMBALAGEM VAZIA";
- f) indicações e instruções claras sobre o uso;
- g) informação sobre o risco decorrente da manipulação;
- h) limitações de utilização nos animais e no seu habitat;
- i) informações sobre a farmacodinâmica e farmacocinética do produto;
- j) informações sobre medidas terapêuticas de urgência em caso de acidente, especificando:
 - (i) "PRIMEIROS SOCORROS". Salientando a via de risco, como também os principais cuidados em caso de acidente;
 - (ii) "TRATAMENTO MÉDICO DE EMERGÊNCIA". Explicar de maneira concisa as principais informações terapêuticas dirigidas ao médico;
 - (iii) "ANTÍDOTO ESPECÍFICO". Citar o antídoto específico e, quando não houver, informar o tratamento sintomático; e
 - (iv) "TELEFONE" da empresa para informações sobre o produto.
- k) a expressão "NÃO ARMAZENAR JUNTO A PRODUTOS DE USO DOMÉSTICO".

2) Advertências e outras informações que devem constar nas bulas dos produtos antiparasitários de uso tópico, no que corresponda:

a) **PRECAUÇÕES GERAIS:**

- não coma, não beba e não fume durante o manuseio do produto;
- não utilize equipamento com vazamento;
- não desentupa bicos, orifícios e válvulas com a boca;
- não manuseie o produto com as mãos desprotegidas;
- não aplique o produto contra o vento. não contamine coleções de água de qualquer natureza; e
- descartar as embalagens vazias e restos de produtos, bem como limpar os equipamentos ou recipientes usados, de forma segura, evitando a contaminação do meio ambiente.

b) **CUIDADOS NO MANUSEIO DO PRODUTO:**

- use protetor ocular;
- o produto é irritante para os olhos;
- ocorrendo contato do produto com os olhos, lave-os imediatamente.
- use máscaras cobrindo o nariz e a boca;
- produto perigoso se inalado ou aspirado;
- caso haja inalação ou aspiração, procure local arejado;
- use luvas de borracha, macacão com mangas compridas, avental impermeável e botas;
- produto irritante e/ou absorvível pela pele;
- ao contato do produto com a pele, lave-a imediatamente.
- o símbolo clássico de perigo de vida representado pela caveira e duas tibias cruzadas, quando couber;
- as palavras "CUIDADO VENENO" em destaque;

- incluir os seguintes dizeres “ESTE PRODUTO É INDICADO PARA POPULAÇÕES SENSÍVEIS AO ANTIPARASITÁRIO EM QUESTÃO.

3) Fica vedado o uso de expressões tais como “não tóxico”, “inócuo”, “inofensivo” e “natural” na rotulagem de produtos ectoparasiticidas.

4) Na denominação do produto fica vedado o uso, dos termos “master”, “premium”, “gold”, “plus”, “super” e demais superlativos.

a) Os fabricantes de produtos já registrados que tenham em sua denominação os mencionados superlativos ou outros, deverão propor nova denominação para o produto no prazo de até 180 dias.

5) Para produtos antiparasitários em apresentações iguais ou menores do que 50 mL, os dizeres requeridos para o rótulo devem constar no invólucro do produto, seja cartucho ou cartucho bula e na bula.