

RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA

APÊNDICE 3.9.1.

Diretrizes para a Harmonização de Programas Nacionais de Monitoramento e Vigilância em Resistência Antimicrobiana

Artigo 3.9.1.1.

Objetivo

Este Apêndice fornece os critérios para:

1. o desenvolvimento de programas nacionais de monitoramento e vigilância da resistência antimicrobiana,
2. harmonização dos programas nacionais de vigilância e monitoramento já existentes, em animais e em produtos de origem animal destinados ao consumo humano.

Artigo 3.9.1.2.

Objetivos da vigilância e do monitoramento

1. A vigilância e o monitoramento da resistência antimicrobiana são necessários para:
 - a. acompanhar as tendências de resistência antimicrobiana das bactérias;
 - b. detectar a emergência de novos mecanismos de resistência antimicrobiana;
 - c. fornecer os dados necessários para a condução de análises de risco relevantes para a saúde humana e animal;
 - d. fornecer a base para recomendações de políticas para a saúde animal e pública;
 - e. fornecer informações para prescrever práticas e recomendações de uso prudente.
2. Os programas nacionais de vigilância e monitoramento em resistência antimicrobiana podem incluir os seguintes componentes:
 - a. pesquisas com bases científicas (incluindo programas baseados em dados estatísticos);
 - b. amostragem e análise de rotina de animais nas fazendas, mercados ou abatedouros;
 - c. programa organizado de animais sentinelas, com a amostragem de animais, rebanhos e vetores;
 - d. análise de registros de clínicas veterinárias e de laboratórios de diagnóstico.
3. Os países devem conduzir vigilância e monitoramento ativos. A vigilância e o monitoramento passivos podem oferecer informações adicionais.
4. A vigilância específica é conduzida através de um esquema de amostragem ativa concebido para cumprir os objetivos do programa. A vigilância passiva é conduzida quando amostras de fontes externas ao programa são submetidas a um laboratório para serem analisadas.

Artigo 3.9.1.3.

O desenvolvimento de programas de monitoramento e vigilância em resistência antimicrobiana

1. Aspectos gerais

A vigilância da resistência antimicrobiana em intervalos regulares ou a vigilância contínua da prevalência das modificações que ocorrem em bactérias resistentes de origem animal, alimentar, ambiental e humana, constituem uma parte crítica da estratégia para limitar a disseminação da resistência antimicrobiana e para a otimizar a escolha dos antimicrobianos usados nos tratamentos. Também deve ser considerado o monitoramento de bactérias em produtos de origem animal destinados ao consumo humano coletados em diferentes pontos da cadeia de produção de alimentos, incluindo processamento, embalagem e venda.

2. Estratégias de amostragem

a. Condições gerais

I. A amostragem deve ser conduzida com base em dados estatísticos. A estratégia de amostragem deve garantir:

- a representatividade da amostra em relação à população de interesse;
- a eficácia do método de amostragem.

II. Os seguintes critérios devem ser considerados:

- tamanho da amostra;
- origem da amostra (animais, alimentos, alimentos para animais);
- espécie animal;
- categoria do animal (faixa etária, tipo de produção);
- estratificação dentro da categoria;
- condição de saúde dos animais (saudáveis, doentes);
- amostra aleatória (direcionada, sistemática);
- espécimes amostrados (fezes, carcaças, alimentos processados).

b. Tamanho da amostra

O tamanho da amostra deve ser:

- grande o suficiente para permitir a detecção da resistência existente;
- não grande demais, a fim de se evitar o desperdício de recursos.

São fornecidos detalhes na Tabela 1. A amostragem deve ser executada segundo procedimentos operacionais padrão.

3. Origem das amostras

a. Animais

Cada País Membro deve examinar seu próprio sistema de produção de animais e decidir, depois da análise de risco, a importância relativa da resistência antimicrobiana e seu impacto na saúde animal e humana. As categorias de animais que devem ser consideradas para a amostragem incluem bovinos adultos e bezerros, suínos destinados ao abate, frangos de corte, galinhas poedeiras e/ou outros tipos de aves e peixes de criação.

b. Alimentos e alimentos para animais

Alimentos contaminados são normalmente considerados a principal rota de transferência de resistência antimicrobiana de animais para humanos. As plantas e vegetais de diferentes tipos podem ser expostos a esterco ou dejetos animais e podem, portanto, se tornar contaminados com bactérias resistentes de origem animal. Alimentos para animais, incluindo alimentos importados, também podem ser considerados nos programas de vigilância e monitoramento.

Tabela 1. Estimativa do tamanho das amostras em relação à prevalência da resistência antimicrobiana em uma população numerosa.

Prevalência esperada	Nível de confiança						
	90% de previsão na análise			95% de previsão na análise			
	10%	5%	1%				
10%	24	97	2.429	35	138	3.445	
20%	43	173	4.310	61	246	6.109	
30%	57	227	5.650	81	323	8.003	
40%	65	260	6.451	92	369	9.135	
50%	68	270	6.718	96	384	9.512	
60%	65	260	6.451	92	369	9.135	
70%	57	227	5.650	81	323	8.003	
80%	43	173	4.310	61	246	6.109	
90%	24	97	2.429	35	138	3.445	

Cálculos baseados no "Epi Info v6.04b c Upgrade", Outubro de 1997, Centers for Disease Control (software de domínio público disponível em <http://www.cdc.gov/epo/epi/epiinfo.htm>)

4. Espécimes de amostras a serem coletadas

Amostras de fezes devem ser coletadas de animais de produção, e em aves, o ceco inteiro deve ser coletado. Em bovinos e suínos, um mínimo 5 g de fezes pode fornecer amostras de tamanho suficiente para o isolamento de bactérias relevantes.

A amostragem de carcaças em abatedouros fornece informações sobre as práticas de abate, higiene no procedimento e sobre a contaminação da carne por material fecal durante o processo de abate. Amostras suplementares da cadeia de comercialização de alimentos fornecem informações sobre modificações na prevalência antes que o alimento alcance o consumidor.

Programas de monitoramento microbiológico do processamento de alimentos já existentes e a “análise de perigos e pontos críticos de controle” (APPCC) podem fornecer amostras úteis para a vigilância e monitoramento da resistência na cadeia de produção de alimentos após o abate.

5. Isolados bacterianos

As seguintes categorias de bactérias podem ser monitoradas:

a. Bactérias patogênicas para animais

O monitoramento da resistência antimicrobiana em patógenos animais é importante para:

- I. a detecção de resistência emergente que possa ser relevante para a saúde humana e animal; e
- II. para orientar os veterinários na prescrição de drogas adequadas.

Informações sobre a ocorrência de resistência antimicrobiana em patógenos animais é geralmente derivada de material clínico enviado a laboratórios de diagnóstico veterinário em prática de rotina. Estas amostras, normalmente derivadas de casos clínicos severos e recorrentes, incluindo casos que não respondem a terapias, podem oferecer informações tendenciosas.

b. Bactérias responsáveis por zoonoses

I. Salmonella

Salmonella deve ser amostrada de bovinos, suínos, frangos de corte e outras aves. A fim de facilitar a amostragem e reduzir os custos relacionados a ela, as amostras devem ser preferencialmente coletadas em abatedouros. Os programas de vigilância e monitoramento podem também usar isolados bacterianos isolados de outras fontes, provenientes de laboratórios nacionais designados. O isolamento e a identificação das bactérias e de cepas bacterianas deve seguir procedimentos aceitos internacionalmente. Devem ser incluídos sorovares de importância epidemiológica, como S. Typhimurium e S. Enteritidis. A seleção de outros sorovares relevantes vai depender da situação epidemiológica de cada país. Todos os isolados de Salmonella devem ser submetidos à sorotipagem e à fagotipagem, de acordo com métodos usados em laboratórios internacionais designados. Devem ser usados métodos validados.

II. Campylobacter Campylobacter jejuni e C. coli podem ser isolados das mesmas amostras como bactérias comensais. O isolamento e a identificação destas bactérias devem seguir procedimentos aceitos internacionalmente. Isolados de Campylobacter devem ser identificados em nível de espécie. Métodos de micro diluição em ágar ou caldo são recomendados para o teste de susceptibilidade para Campylobacter. Os programas de controle de qualidade devem ser rigorosamente seguidos. Métodos validados com cepas de referência apropriadas devem se tornar disponíveis em breve.

III. Escherichia coli enterohemorrágica

A Escherichia coli enterohemorrágica (EHEC), como o sorotipo O157, patogênica para humanos mas não para animais, deve ser incluída em programas de monitoramento e vigilância de resistência.

c. Bactérias comensais

Escherichia coli e enterococci são bactérias comensais comuns. Estas bactérias são consideradas como reservatórios de genes de resistência antimicrobiana, que podem ser transferidos a bactérias que sejam patogênicas para animais ou humanos. Estas bactérias devem ser isoladas de animais saudáveis, preferencialmente em abatedouros, e devem ser monitoradas para a resistência antimicrobiana. Devem ser usados métodos validados.

Tabela 2. Exemplos de fontes de amostras, tipos de amostras e resultados do monitoramento.

Fonte	Tipo de amostra	Resultado	Informação adicional necessária / estratificação adicional
Rebanho de origem		Prevalência de resistência em bactérias originárias de populações animais (de diferentes tipos de produção). Relação resistência - uso de antibiótico	Categorias por faixa etária, tipo de produção, etc. Uso de antibióticos ao longo do tempo
Abatedouro	Fezes	Prevalência de resistência em populações bacterianas originárias de animais em idade de abate	
	Intestinos	Idem	
	Carcaças	Higiene, contaminação durante o abate	
Processamento, embalagem	Produtos cárneos	Higiene, contaminação durante o processamento e a manipulação	

Fonte	Tipo de amostra	Resultado	Informação adicional necessária / estratificação adicional
Cadeia de comércio	Produtos cárneos	Prevalência de resistência em bactérias originárias de alimentos, dados de exposição dos consumidores	
	Vegetais	Prevalência de resistência em bactérias originárias de vegetais, dados de exposição dos consumidores	
Origens variadas	Alimentos para animais	Prevalência de resistência em bactérias originárias de alimentos para animais, dados de exposição dos animais	

6. Armazenamento das cepas bacterianas

Se possível, os isolados devem ser preservados no mínimo até o relatório estar completo. Preferencialmente, os isolados devem ser armazenados permanentemente. As coleções de cepas bacterianas, estabelecidas pelo armazenamento de todos os isolados de certos anos, vai possibilitar a condição de estudos retrospectivos.

7. Antimicrobianos usados em testes de susceptibilidade

Devem ser monitoradas as classes de antimicrobianos de importância clínica usados em medicina humana e veterinária. Entretanto, o número de antimicrobianos testados deve ser limitado de acordo com os recursos financeiros do país. 8. Tipos de dados a serem registrados e armazenados Os dados sobre a susceptibilidade a antimicrobianos devem ser quantitativos. Métodos apropriados e validados devem ser usados de acordo com o Capítulo I.1.10. do Manual Sanitário, relacionado às metodologias de laboratório usadas em testes de susceptibilidade a antimicrobianos.

9. Registro, armazenamento e interpretação dos resultados

- a. Devido ao volume e complexidade das informações a serem armazenadas e à necessidade de se manter dados disponíveis por um período indeterminado de tempo, deve se considerar cuidadosamente o desenho da base de dados.
- b. O armazenamento de dados brutos (primários, não interpretados) é essencial para permitir a avaliação dos dados em resposta a vários tipos de questões, incluindo aquelas que surjam no futuro.
- c. Deve se considerar os requerimentos técnicos de sistemas de computação quando se desejar a troca de dados entre diferentes sistemas (possibilidade de registro automático de dados de laboratório e transferência destes dados para os programas de monitoramento da resistência). Os resultados devem ser coletados em uma base nacional adequada, e registrados de maneira quantitativa:
 - I. como uma distribuição das concentrações inibitórias mínimas (MICs) em miligramas por litro;
 - II. ou como diâmetros dos halos de inibição, em milímetros.
- d. As informações a serem registradas devem incluir no mínimo os seguintes aspectos:
 - I. programa de amostragem;
 - II. dados de amostragem;
 - III. espécie e categoria dos animais;
 - IV. tipo de amostra;
 - V. razão da amostragem;
 - VI. origem geográfica do rebanho, plantel ou animal;
 - VII. idade do animal.
- e. Os relatórios dos dados de laboratório devem incluir as seguintes informações:
 - I. identificação do laboratório,
 - II. data de isolamento,
 - III. data do relatório,
 - IV. espécie de bactéria, e, quando relevante, outras características de tipagem, como:
 - V. sorovar,
 - VI. fagotipo,
 - VII. resultados da susceptibilidade antimicrobiana / fenótipo de resistência.
- f. A proporção de isolados considerados como resistentes deve ser relatada, incluindo os pontos de corte.
- g. No cenário clínico, os pontos de corte são usados para classificar as cepas bacterianas em susceptíveis, intermediárias ou resistentes. Estes pontos de corte, normalmente chamados de pontos de corte farmacológicos ou

clínicos, são determinados nacionalmente e variam entre os diferentes países.

h. O sistema de referência usado deve ser registrado.

i. Para fins de vigilância, é dada preferência ao ponto de corte microbiológico, baseado na distribuição das MICs ou diâmetros dos halos de inibição de espécies bacterianas específicas testadas. Ao se usar pontos de corte microbiológicos, apenas as populações bacterianas que apresentaram resistência que se desvie claramente da distribuição normal da população susceptível vão ser classificadas como resistentes.

j. Se disponível, deve se registrar o fenótipo dos isolados (padrão de resistência).

10. Laboratórios de referência e relatórios anuais

a. Os países devem designar um centro nacional de referência que assuma a responsabilidade de:

I. coordenar as atividades relacionadas aos programas de vigilância e monitoramento da resistência;

II. centralizar as informações em nível central no país;

III. produzir um relatório anual sobre a situação de resistência do país.

b. O centro de referência nacional deve ter acesso a:

I. dados brutos;

II. resultados completos das atividades de garantia da qualidade e de calibração entre laboratórios;

III. resultados dos testes de proficiência;

IV. informações sobre a estrutura do sistema de monitoramento;

V. informações sobre os métodos laboratoriais escolhidos.

Tabela 3. Exemplos de patógenos bacterianos animais que podem ser incluídos na vigilância e monitoramento da resistência.

Animais alvo	Patógenos respiratórios	Patógenos entéricos	Patógenos mamários	Outros patógenos
Bovinos	Pasteurella spp. Haemophilus somnus	Escherichia coli Salmonella spp.	Staphylococcus aureus Streptococcus spp.	
Suínos	Actinobacillus pleuropneumoniae	Escherichia coli		Streptococcus suis
		Brachyspira spp. Salmonella spp.		
Aves				Escherichia coli/Vibrio spp.
Peixes				Aeromonas spp.

APÊNDICE 3.9.2.

Diretrizes para o Monitoramento das Quantidades de Antimicrobianos Usados na Criação Animal

Artigo 3.9.2.1.

Finalidade

A finalidade destas diretrizes é descrever uma abordagem para o monitoramento das quantidades de antimicrobianos usados na criação animal.

Estas diretrizes são relacionadas à coleta de informações objetivas e quantitativas para a avaliação de padrões de uso por espécie animal, classe de antimicrobiano, potência e tipo de uso, a fim de se avaliar a exposição a antimicrobianos nos Países Membros da OIE.

Artigo 3.9.2.2.

Objetivos

As informações fornecidas por estas diretrizes são essenciais para as análises de risco e para o planejamento, podem ser úteis na interpretação dos dados da vigilância em resistência, e podem auxiliar na reposta a problemas de resistência antimicrobiana de forma precisa e específica.

Estas informações podem também auxiliar a avaliação da efetividade dos esforços para garantir o uso prudente e estratégias de redução (por exemplo, através da identificação de mudanças nas práticas de prescrição dos veterinários) e para indicar onde mudanças nas práticas de prescrição podem ser apropriadas, ou se mudanças nestas práticas tiveram impacto sobre o padrão de uso dos antimicrobianos.

A coleta contínua destas informações básicas também vai auxiliar a indicar as tendências no uso de antimicrobianos para animais ao longo do tempo, e o papel destas tendências no desenvolvimento da resistência antimicrobiana em animais.

Para os Países Membros da OIE, a informação básica mínima coletada deve ser o peso anual, em quilogramas, do ingrediente ativo do(s) antimicrobiano(s) usado(s) na produção de alimentos animais. Além disso, o tipo de uso (terapêutico ou para a promoção de crescimento) e a rota de administração (parenteral ou oral) também devem ser registrados.

Os Países Membros podem desejar, por razões de custo e eficiência administrativa, coletar dados sobre antimicrobianos para uso médico, uso em animais de produção e uso agrícola em um único programa. Um programa consolidado também facilita a comparação de dados de uso em animais e em humanos para a análise do risco relativo, auxiliando a promover uma utilização ótima de antimicrobianos.

Artigo 3.9.2.3.

Desenvolvimento e padronização dos sistemas de monitoramento

Os sistemas de monitoramento do uso de antimicrobianos consistem nos seguintes elementos:

1. Fontes de dados sobre antimicrobianos

a. Fontes básicas

As fontes de dados vão variar de país para país. Tais fontes podem incluir dados de alfândega, de importação e exportação, de fabricação e de venda de produtos manufaturados.

b. Fontes diretas

Dados dos serviços de registro de drogas animais, de atacadistas, varejistas, farmacêuticos, veterinários, lojas de alimentos para animais, fábricas de ração e associações industriais podem ser fontes eficientes e práticas. Um mecanismo possível para a coleta destas informações é fazer com que um dos requerimentos para o registro de antimicrobianos seja o fornecimento de informações adequadas para as autoridades regulatórias.

c. Fontes de utilização final (veterinários e produtores de alimentos para animais)

Estas fontes podem ser apropriadas quando fontes básicas e diretas não puderem ser usadas para a coleta de rotina destas informações, e quando forem necessárias informações mais precisas e específicas.

A coleta periódica deste tipo de informação pode ser suficiente para estes fins.

Pode ser importante, ao se escrever as recomendações sobre a resistência antimicrobiana, levar em consideração fatores tais como a sazonalidade e as condições sanitárias, as espécies afetadas, os sistemas agropecuários (por exemplo, condições extensivas ou intensivas de criação), doses e duração dos tratamentos com antimicrobianos.

A coleta, armazenamento e processamento dos dados de fontes de utilização final são provavelmente procedimentos ineficientes e caros, a não ser que sejam cuidadosamente concebidos e bem administrados. Entretanto, apresentam a vantagem de produzir informações precisas e específicas.

2. Categorias de dados

a. Requerimentos relativos aos dados sobre o uso de antimicrobianos

O dado mínimo coletado deve ser o peso anual, em quilogramas, do ingrediente ativo do(s) antimicrobiano(s) usado(s) na produção de alimentos animais. Este dado deve ser relacionado com a escala de produção (ver ponto 3 abaixo).

Para os ingredientes ativos presentes na forma de compostos ou derivados, deve ser registrada a massa da entidade ativa da molécula. Para os antibióticos expressos em Unidades Internacionais, devem ser registrados os cálculos necessários para a conversão destas unidades em massa da entidade ativa.

Se um País Membro tiver infra-estrutura para gerar dados sobre o uso básico de antimicrobianos de uso animal para um antimicrobiano específico, vão ser geradas informações adicionais em cascata, em uma série de subdivisões e níveis de detalhe. Os níveis desta cascata devem incluir os seguintes pontos:

I. A quantidade absoluta em quilogramas do antimicrobiano ativo usado, por família de antimicrobiano, por ano, ou para uma entidade química antimicrobiana, quando esta informação for necessária.

II. Uso terapêutico e para a promoção de crescimento, em quilogramas, de um antimicrobiano ativo específico;

III. Subdivisão do antimicrobiano em uso terapêutico e uso para a promoção de crescimento, por espécie animal.

IV. Subdivisão dos dados em rota de administração, administração em alimentos, água, por via injetável, oral, intramamária, intra-uterina ou tópica.

V. Pode ser útil a subdivisão maior destes números por estação do ano e região em um País Membro (Nota: principalmente para condições especiais de manejo ou em locais onde os animais sejam movidos de um local para outro durante a produção).

vi. Pode ser possível uma subdivisão maior dos dados para análise do uso de antimicrobianos em nível regional, local, de rebanho ou por veterinário individual usando-se programas de computador para a gestão de clínicas veterinárias como parte de estudos específicos dirigidos ou de auditorias. A análise destas informações no contexto local ou regional pode ser útil para veterinários individuais ou clínicas onde tiver sido identificada resistência antimicrobiana específica, e seja necessário um feedback.

b. Classes de antimicrobianos

A nomenclatura dos antimicrobianos deve estar em conformidade com padrões internacionais, onde disponível. Devem ser tomadas decisões em relação a quais classes de antimicrobianos devem ser consideradas, e quais membros das várias classes de antimicrobianos devem ser incluídos no programa de coleta de dados. Estas decisões devem ser baseadas em mecanismos atualmente conhecidos de atividade e resistência de um antimicrobiano particular e sua potência relativa.

c. Espécies e sistemas de produção

Os países devem manter um registro de todo o uso de antimicrobianos em espécies individuais de animais de produção (bovinos, ovinos, suínos, aves, eqüinos e peixes) e para doenças específicas. Este procedimento vai auxiliar a identificar possíveis usos não autorizados.

3. Outras informações importantes

A divisão dos animais em espécies e categorias de produção, incluindo o peso vivo total, vai ser útil em qualquer análise de risco e para a comparação do uso de antimicrobianos em animais com o uso médico em humanos em um país, e entre diferentes países. Por exemplo, o número total de animais de produção por categoria e seu peso em quilogramas para a produção de alimentos por ano (carne, leite e tração animal, e carne, fibra, aves e ovinos de leite) no país são informações básicas essenciais.

APÊNDICE 3.9.3.

Diretrizes para o Uso Prudente e Responsável de Agentes Antimicrobianos em Medicina Veterinária

Artigo 3.9.3.1.

Finalidade

Estas diretrizes fornecem orientação para o uso responsável e prudente dos agentes antimicrobianos em medicina veterinária, com o objetivo de proteger a saúde animal e a saúde humana. As Autoridades Competentes responsáveis pelo registro e controle de todos os grupos envolvidos na produção, distribuição e uso de produtos antimicrobianos veterinários têm obrigações específicas.

O uso prudente é principalmente determinado pelos resultados do procedimento de autorização de comercialização e pela implementação de especificações para o uso de antimicrobianos em animais.

Artigo 3.9.3.2.

Objetivos do uso prudente

O uso prudente inclui um grupo de medidas e recomendações práticas dirigidas à prevenção e/ou redução da seleção de bactérias resistentes a antimicrobianos em animais para:

1. manter a eficácia dos agente antimicrobianos e garantir o uso racional destas substâncias em animais, a fim de otimizar tanto sua eficácia quanto a segurança dos animais;
2. respeitar a obrigação ética e a necessidade econômica de se manter os animais em bom estado de saúde;
3. prevenir, ou reduzir, tanto quanto possível, a transferência de microorganismos (com seus determinantes de resistência) dentro de populações animais;
4. manter a eficácia dos agentes antimicrobianos usados em animais de produção;
5. prevenir ou reduzir a transferência de microorganismos ou determinantes de resistência de animais para humanos;
6. manter a eficácia de agente antimicrobianos usados na medicina humana e prolongar a utilidade destas substâncias;
7. prevenir a contaminação de alimentos derivados de animais com resíduos de antimicrobianos que excedam o limite máximo de resíduos (LMR);
8. proteger a saúde dos consumidores, garantindo a segurança dos alimentos de origem animal com relação aos resíduos de drogas antimicrobianas e com relação à capacidade de transferência de microorganismos resistentes para humanos.

Artigo 3.9.3.3.

Responsabilidades as autoridades regulatórias

1. Autorização de comercialização

As autoridades regulatórias nacionais são responsáveis pelo fornecimento de autorizações de comercialização. Este procedimento deve ser executado de acordo com as cláusulas do Código Sanitário. Estas autoridades têm um papel significativo na especificação dos termos desta autorização e no fornecimento de informações apropriadas aos veterinários.

2. Submissão de informações para a obtenção da autorização de comercialização

A indústria farmacêutica deve submeter as informações requeridas para a obtenção da autorização de comercialização, que deve apenas ser fornecida se forem cumpridos os critérios determinados de segurança, qualidade e eficácia. Devem ser analisados os risco e benefícios potenciais relativos ao uso de agente antimicrobianos em animais de produção, tanto para animais quanto para humanos. A avaliação deve ser individual para cada produto antimicrobiano e os achados não devem ser generalizados para a classe de antimicrobianos à qual pertence o princípio ativo particular. As orientações de uso devem ser fornecidas para todas as doses ou para as diferentes durações de tratamento propostas.

3. Processo de comercialização

As autoridades regulatórias devem acelerar o processo de comercialização de um novo antimicrobiano a fim de suprir uma necessidade específica de tratamento profilático.

4. Procedimentos de registro

Países que não tenham recursos necessários para a implementação de um procedimento eficiente de registro para produtos médicos veterinários (PMVs), e cujos suprimentos dependam principalmente das importações de países estrangeiros, devem executar os seguintes procedimentos:

- a. verificação da eficácia dos controles administrativos para a importação destes PMVs;
- b. verificação da validade dos procedimentos de registro do país exportador e do país fabricante, como apropriado;
- c. desenvolvimento da cooperação técnica necessária com autoridades experientes a fim de checar a qualidade dos PMVs importados, assim como a validade das condições remendadas de uso.

As autoridades regulatórias dos países importadores devem requerer da indústria farmacêutica o fornecimento de certificados de qualidade preparados pela autoridade competente do país exportador e do país fabricante, como apropriado. Todos os países devem se esforçar para combater a fabricação, publicidade, comércio, distribuição e uso de produtos ou ingredientes farmacêuticos ativos falsos ou não licenciados.

5. Controle de qualidade de agentes antimicrobianos

O controle de qualidade deve ser executado:

- a. em conformidade com as indicações das boas práticas de fabricação;
- b. para garantir que a análise das especificações dos agentes antimicrobianos usados como ingredientes ativos estão em conformidade com as recomendações de monografias aprovadas;
- c. para garantir que a qualidade e a concentração (estabilidade) dos agentes antimicrobianos, nas formas comercializadas, sejam mantidas até a data de validade estabelecida sob as condições de armazenagem recomendadas;
- d. para garantir a estabilidade dos antimicrobianos quando misturados com alimentos ou água;
- e. para garantir que todos os antimicrobianos sejam fabricados com a qualidade e pureza apropriadas a fim de assegurar sua segurança e eficácia.

6. Verificação da eficácia terapêutica

a. Estudos pré-clínicos

I. Os estudos pré-clínicos devem:

- estabelecer o espectro de atividade dos agentes antimicrobianos tanto sobre patógenos quanto sobre bactérias não patogênicas (comensais);
- verificar a capacidade do agente antimicrobiano em selecionar resistência in vitro e in vivo, levando em consideração cepas resistentes pré-existent;
- estabelecer a posologia apropriada para garantir a eficácia terapêutica do agente antimicrobiano e limitar a seleção de resistência antimicrobiana (os dados e modelos farmacocinéticos e farmacodinâmicos podem auxiliar esta avaliação).

II. A atividade dos agentes antimicrobianos sobre microorganismo-alvo deve ser estabelecida por meio da farmacodinâmica. Os seguintes critérios devem ser levados em consideração:

- espectro de atividade e modo de ação;
- concentração inibitória mínima e concentração bactericida;
- atividade ou co-dependência em relação ao tempo ou à concentração;
- atividade no local de infecção.

III. As doses necessárias para a manutenção do nível efetivo do antimicrobiano devem ser estabelecidas pela farmacocinética. Os seguintes critérios devem ser levados em consideração:

- biodisponibilidade de acordo com a rota de administração;
- concentração do antimicrobiano no local de infecção e sua distribuição no animal tratado;
- mecanismos metabólicos que possam levar à inativação dos antimicrobianos;
- rotas de excreção.

O uso de combinações de agentes antimicrobianos deve ser baseado em dados científicos.

b. Estudos clínicos

Estudos clínicos devem ser executados de acordo com a validade das indicações terapêuticas declaradas e da posologia estabelecida durante a fase pré-clínica.

Os seguintes critérios devem ser levados em consideração:

- I. Diversidade dos casos clínicos encontrados ao se executar estudos em diferentes centros;
- II. Conformidade com protocolos de boas práticas clínicas, tais como as diretrizes da Conferência Internacional de Harmonização dos Medicamentos Veterinários (VICH);
- III. Adequação dos casos clínicos estudados, baseados em critérios apropriados de diagnóstico clínico e

bacteriológico;

IV. Parâmetros para avaliação qualitativa e quantitativa da eficácia do tratamento.

7. Verificação do potencial dos antimicrobianos em selecionar a resistência

Podem ser requeridos outros estudos para apoiar a avaliação do potencial dos antimicrobianos em selecionar resistência. A parte interessada em obter a autorização de comercialização deve, quando possível, fornecer dados obtidos nas espécies alvo, sob as condições pretendidas de uso.

Para este fim, os seguintes pontos devem ser considerados:

- a.** A concentração do composto ativo nos intestinos do animal (onde reside a maioria dos patógenos causadores de toxiinfecções de origem alimentar), nas doses definidas;
- b.** A rota e o nível de exposição humana para organismos causadores de toxiinfecções de origem alimentar ou outros organismos resistentes;
- c.** O grau de resistência cruzada dentro da classe de antimicrobianos e entre classes de antimicrobianos;
- d.** A nível pré-existente de resistência em patógenos de interesse em saúde humana (determinação de base), tanto em animais quanto em humanos.

8. Estabelecimento da ingestão diária aceitável, limite máximo de resíduos e períodos de carência para compostos antimicrobianos

- a.** Ao se determinar a ingestão diária aceitável (IDA) e o limite máximo de resíduos (LMR) para uma substância antimicrobiana, a avaliação da segurança deve também incluir os efeitos biológicos potenciais na microbiota intestinal humana.
- b.** Deve se estabelecer a ADI para cada agente antimicrobiano, e um LMR para cada alimento de origem animal.
- c.** Devem ser estabelecidos os períodos de carência para cada PMV que contenha agentes antimicrobianos, a fim de se produzir alimentos em conformidade com o LMR, levando-se em consideração:
 - I.** o LMR estabelecido para o agente antimicrobiano em questão;
 - II.** a composição do produto e sua forma farmacêutica;
 - III.** a espécie-alvo;
 - IV.** a posologia e a duração do tratamento;
 - V.** a rota de administração.
- d.** O requerente deve fornecer os métodos usados na determinação dos resíduos em alimentos.

9. Proteção do ambiente

Deve se conduzir uma análise do impacto ambiental do uso do antimicrobiano proposto. Deve se tentar garantir que este impacto ambiental seja mínimo.

10. Estabelecimento de um sumário das características do produto, para cada produto antimicrobiano veterinário (PAV) O sumário de características do produto contém as informações necessárias para o uso apropriado dos PAVs e constitui a referência oficial para a rotulagem e para a bula. Este sumário deve conter os seguintes itens:

- a.** Ingrediente ativo e sua classe;
- b.** Propriedades farmacológicas;
- c.** Qualquer efeito adverso potencial;
- d.** Espécie-alvo e idade ou categoria de produção;
- e.** Indicações terapêuticas;
- f.** Microorganismos-alvo;
- g.** Posologia e rotas de administração;
- h.** Períodos de carência;
- i.** Incompatibilidades;
- j.** Vida de prateleira;
- k.** Segurança do operador;
- l.** Precauções particulares antes do uso;
- m.** Precauções particulares para o descarte adequado de produtos não utilizados ou vencidos;
- n.** Informações sobre as condições relevantes de uso em relação à seleção potencial de resistência.

11. Vigilância antimicrobiana pós-comercialização

As informações coletadas através dos programas de farmacovigilância existentes, incluindo a ausência de eficácia, devem ser parte de uma estratégia abrangente para a minimização da resistência antimicrobiana. Além disso, os seguintes pontos devem ser considerados:

a. Vigilância epidemiológica geral

É essencial a vigilância dos microorganismos resistentes a agentes antimicrobianos em animais. As autoridades relevantes devem implementar um programa de vigilância de acordo com as normas do Código Sanitário.

b. Vigilância específica

A vigilância para a verificação do impacto do uso de antimicrobianos específicos pode ser implementada após a obtenção da autorização de comercialização. O programa de vigilância deve avaliar não apenas o desenvolvimento de resistência em patógenos-alvo de animais, mas também em patógenos causadores de toxinfecções de origem alimentar e/ou microorganismos comensais. Esta vigilância também vai contribuir para a vigilância epidemiológica geral da resistência antimicrobiana.

12. Suprimento e administração de agentes antimicrobianos usados em medicina veterinária

As autoridades relevantes devem garantir que todos os agentes antimicrobianos usados em animais sejam:

- a. receitados por um veterinário ou outra pessoa autorizada;
- b. fornecidos através de sistemas de distribuição autorizados / licenciados;
- c. administrados a animais por um veterinário, ou sob a supervisão de um veterinário ou outra pessoa autorizada;

As autoridades relevantes devem desenvolver procedimentos efetivos para a coleta e destruição seguras de PAVs não usados ou vencidos.

13. Controle da publicidade

Toda a publicidade de antimicrobianos deve ser controlada por um código de padrões publicitários, e as autoridades relevantes devem garantir que a publicidade de produtos antimicrobianos:

- a. esteja em conformidade com a autorização de comercialização obtida, em particular em relação ao conteúdo do sumário das características do produto;
- b. seja restrita a profissionais autorizados, de acordo com a legislação nacional de cada país.

14. Formação para o uso de antimicrobianos

O treinamento dos indivíduos que vão utilizar antimicrobianos deve envolver todas as organizações relevantes, tais como autoridades regulatórias, a indústria farmacêutica, escolas de veterinária, institutos de pesquisa, organizações profissionais veterinárias e outros usuários aprovados, tais como proprietários de animais de produção.

Este treinamento deve ser centrado: a. nas informações sobre a prevenção de doenças e estratégias de manejo;

- b. na capacidade dos antimicrobianos em selecionar a resistência em animais de produção;
- c. na necessidade de se seguir recomendações de uso responsável para o uso de agentes antimicrobianos em produção animal, de acordo com as disposições da autorização de comercialização.

15. Pesquisa

As autoridades relevantes devem encorajar pesquisas financiadas por verbas públicas e privadas.

Artigo 3.9.3.4.

Responsabilidades da indústria farmacêutica veterinária

1. Autorização de comercialização dos PAVs

A indústria farmacêutica veterinária é responsável por:

- a. fornecer todas as informações requeridas pelas autoridades regulatórias nacionais;
- b. garantir a qualidade destas informações em conformidade com as recomendações de boas práticas de fabricação, boas práticas de laboratório e boas práticas clínicas;
- c. implementar um programa de farmacovigilância e, se requerido, a vigilância específica para susceptibilidade e resistência bacterianas.

2. Comercialização e exportação dos PAVs

Para a comercialização e exportação dos PAVs:

- a. Apenas PAVs licenciados e aprovados devem ser vendidos e administrados, e somente através de sistemas de distribuição licenciados / autorizados;
- b. A indústria farmacêutica deve fornecer, para o país importador, certificados de qualidade preparados pela autoridade competente do país exportador e/ou país fabricante;
- c. A autoridade regulatória nacional deve ter informações necessárias para a avaliação da quantidade comercializada de agentes antimicrobianos.

3. Publicidade

A indústria farmacêutica veterinária deve:

- a. disseminar informações em conformidade com disposições da autorização de comercialização obtida;
- b. garantir que seja desencorajada a publicidade de antimicrobianos diretamente aos proprietários de animais de produção.

4. Treinamento

A indústria farmacêutica veterinária deve participar de programas de treinamento, como definido no ponto 14 do Artigo 3.9.3.3.

5. Pesquisa

A indústria farmacêutica veterinária deve contribuir em pesquisas, como definido no ponto 15 do Artigo 3.9.3.3.

Artigo 3.9.3.5.

Responsabilidades dos atacadistas e varejistas

1. Os varejistas de PAVs devem apenas comercializar antimicrobianos com a apresentação de receita dada por um veterinário ou por outro profissional adequadamente treinado e autorizado de acordo com a legislação nacional, e todos os produtos devem ser adequadamente rotulados.

2. As diretrizes para o uso responsável dos antimicrobianos devem ser reforçadas por distribuidores varejistas, que devem manter registros detalhados:

- a. da data do fornecimento;
- b. do nome do profissional responsável pela receita;
- c. do nome do usuário;
- d. do nome do produto;
- e. do número do lote;
- f. da quantidade fornecida.

3. Os distribuidores também devem se envolver em programas de treinamento sobre o uso responsável de antimicrobianos, como definido no ponto 14 do Artigo 3.9.3.3.

Artigo 3.9.3.6.

Responsabilidades dos veterinários

A preocupação do veterinário é a promoção da saúde pública e da saúde e bem-estar dos animais. As responsabilidades dos veterinários incluem prevenir, identificar e tratar doenças animais. A promoção de métodos racionais de manejo animal, procedimentos de higiene e estratégias de vacinação (boas práticas de produção animal) pode ajudar a minimizar a necessidade do uso de antimicrobianos em animais de produção.

Os veterinários devem apenas receitar antimicrobianos para animais sob seus cuidados.

1. Uso de agentes antimicrobianos

As responsabilidades dos veterinários são a execução do exame clínico adequado do(s) animal(is) e:

- a. receitar antimicrobianos apenas quando necessário;
- b. fazer a escolha adequada do antimicrobiano baseado na experiência e na eficácia do tratamento.

2. Escolha de um agente antimicrobiano

- a. A eficácia esperada de um tratamento é baseada:
 - I. na experiência clínica do veterinário;
 - II. na atividade específica contra o patógeno em questão;
 - III. na rota de administração apropriada;
 - IV. na farmacocinética / distribuição conhecidas para garantir que o agente terapêutico selecionado seja ativo no local da infecção;
 - V. no histórico epidemiológico da unidade de criação, particularmente em relação aos perfis resistência antimicrobiana dos patógenos envolvidos.

Se o tratamento com antimicrobianos de primeira escolha falhar, e se houver uma recidiva, a segunda linha de tratamento deve ser baseada nos resultados de testes diagnósticos. A fim de se minimizar a probabilidade do desenvolvimento de resistência antimicrobiana, recomenda-se que os antimicrobianos sejam direcionados aos patógenos passíveis de serem a causa da infecção. Pode ser necessário, em certas circunstâncias, o tratamento de um grupo de animais exposto ao patógeno sem que seja feito um diagnóstico preciso e testes de susceptibilidade antimicrobiana, a fim de se evitar o desenvolvimento da doença clínica e se garantir o bem-estar animal.

- b. O uso de combinações de antimicrobianos deve ter bases científicas. As combinações de antimicrobianos podem ser usadas pelo seu efeito sinérgico, a fim de se aumentar a eficácia terapêutica, ou para a ampliação do espectro de atividade.

3. Uso apropriado do antimicrobiano escolhido

As receitas de agentes antimicrobianos devem indicar precisamente o regime de tratamento, a posologia, os intervalos de tratamento, a duração do tratamento, o período de carência e a quantidade de droga a ser usada, dependendo da dose e do número de animais a serem tratados. O uso de uma droga antimicrobiana de modo diferente daquele indicado no rótulo pode ser permitido em circunstâncias apropriadas e deve ser feito de acordo com a legislação nacional em vigor, incluindo os períodos de carência. É responsabilidade do veterinário definir as condições de uso responsável em tais casos, incluindo o regime terapêutico, a rota de administração, e a duração do tratamento.

4. Registros

Os registros sobre o uso de drogas antimicrobianas veterinárias devem ser mantidos em conformidade com a legislação nacional. Estes registros devem incluir os seguintes dados:

- a. quantidade de medicação usada;
- b. lista de todas as drogas fornecidas para cada unidade de produção animal;
- c. lista dos períodos de carência dos medicamentos;
- d. registro da susceptibilidade aos antimicrobianos;
- e. comentários relacionados à resposta dos animais ao uso dos medicamentos;
- f. investigação de reações adversas aos tratamentos antimicrobianos, incluindo a ausência de resposta devido a resistência antimicrobiana. As reações adversas suspeitas devem ser relatadas às autoridades regulatórias apropriadas.

Os veterinários também devem rever periodicamente os registros das fazendas sobre o uso de PAVs a fim de garantir a conformidade com suas instruções, e devem usar estes registros para avaliar a eficácia dos regimes de tratamento.

5. Rotulagem

Todos os medicamentos fornecidos por um veterinário devem estar rotulados de acordo com a legislação nacional.

6. Treinamento

Organizações profissionais veterinárias devem participar em programas de treinamento como definido no ponto 14 do Artigo 3.9.3.3. Recomenda-se que as organizações profissionais veterinárias desenvolvam para seus membros orientações em boas práticas clínicas sobre o uso responsável dos PAVs, adaptadas a cada espécie.

Artigo 3.9.3.7.

Responsabilidades do produtor

1. Produtores assistidos por um veterinário são responsáveis pela implementação de programas de saúde e bem-estar animal em suas fazendas (boas práticas de produção animal), a fim de promover a saúde animal e a segurança alimentar.

2. Os produtores devem:

- a. definir um plano de saúde com o veterinário que os assiste, descrevendo as medidas preventivas (planos sanitários para os animais de engorda, para o controle da mastite, para o controle de endo e ectoparasitas e programas de vacinação, etc.);
- b. usar agentes antimicrobianos apenas quando estes forem receitados, e segundo as determinações da receita;
- c. usar agentes antimicrobianos na espécie determinada, para os usos e nas doses apresentadas nos rótulos aprovados / registrados e de acordo com as instruções do rótulo ou as recomendações de um veterinário familiarizado com os animais e com o local de produção;
- d. isolar animais doentes, quando apropriado, para evitar a transferência de patógenos; descartar imediatamente animais mortos ou morrendo, sob as condições aprovadas pelas autoridades relevantes;
- e. armazenar os antimicrobianos em condições adequadas na unidade de produção, segundo as instruções da embalagem;
- f. manter condições higiênicas em relação ao contato entre pessoas (veterinários, criadores, proprietários, crianças) e os animais tratados;
- g. respeitar os períodos de carência recomendados para garantir que os níveis de resíduos em alimentos de origem animal não apresentem riscos para o consumidor;
- h. descartar o excesso de antimicrobianos de modo adequado em relação à proteção do meio ambiente; os medicamentos devem ser usados apenas até a data de validade, para a condição que foram receitados, e, se possível, após ser fornecida orientação pelo veterinário responsável pela receita;
- i. manter todos os registros de laboratório relacionados a exames bacteriológicos e testes de susceptibilidade; estes dados devem estar disponíveis para o veterinário responsável pelo tratamento dos animais;
- j. manter registros adequados de todos os medicamentos usados, inclusive:
 - i. nome do produto / princípio ativo e número do lote;
 - ii. nome do veterinário responsável pela receita
 - iii. data da administração;
 - iv. identificação do animal ou do grupo de animais para os quais o agente antimicrobiano foi administrado;
 - v. condições clínicas tratadas;
 - vi. doses;
 - vii. períodos de carência;
 - viii. resultados de testes de laboratório;
 - ix. eficiência da terapia;
- k. informar o veterinário responsável da ocorrência de recidivas.

APÊNDICE 3.9.4.

Avaliação de Risco para a Resistência Antimicrobiana Causada pelo Uso de Agentes Antimicrobianos em Animais

Artigo 3.9.4.1.

Diretrizes para a análise dos riscos para a saúde pública e animal apresentados por microorganismos resistentes de origem animal

1. Introdução

O uso de antimicrobianos para tratamento, profilaxia e promoção de crescimento em animais pode reduzir sua eficácia em medicina animal e humana, através do desenvolvimento de cepas resistentes a microorganismos patogênicos.

Este risco pode ser representado pela perda de eficácia terapêutica de uma ou várias drogas antimicrobianas e inclui a emergência de microorganismos multi-resistentes.

2. Objetivo

O principal objetivo da análise de risco para a resistência antimicrobiana em microorganismos originários de animais é fornecer aos Países Membros um método transparente, objetivo e com bases científicas para a verificação e administração dos riscos para a saúde animal associados ao desenvolvimento de resistência gerada pelo uso de antimicrobianos em animais.

3. O processo de análise de risco

Os princípios para a análise de risco estão descritos na Seção 1.3. deste Código Sanitário.

Deve-se sempre executar uma análise de risco qualitativa. Os resultados desta análise vão determinar se é necessário / possível de se progredir em direção a uma análise de risco quantitativa.

4. Identificação do perigo

Para fins deste Apêndice, o perigo é um determinante de resistência que surja como resultado do uso de um antimicrobiano específico em animais. Esta definição reflete o desenvolvimento de resistência em uma espécie de microorganismo patogênico, assim como o desenvolvimento de um determinante de resistência que possa ser passado de uma espécie de microorganismo a outra. As condições nas quais o perigo pode produzir consequências adversas incluem quaisquer cenários nos quais humanos e animais possam ser expostos a um patógeno que contenha um determinante de resistência, fiquem doentes e sejam então tratados com um antimicrobiano que não seja mais efetivo devido à resistência.

5. Avaliação de risco

A avaliação do risco para a saúde animal e humana relacionada a microorganismos resistentes a antimicrobianos, resultantes do uso de antimicrobianos em animais, deve considerar:

- a. a probabilidade de emergência de microorganismos resistentes devido ao uso de antimicrobiano(s), ou mais particularmente, a produção de determinantes de resistência, se a transmissão entre microorganismos for possível;
- b. todos os caminhos, e a importância individual de cada um deles, pelos quais humanos possam ser expostos a estes microorganismos resistentes ou determinantes de resistência, junto com o grau de exposição possível;
- c. as consequências da exposição, em termos do risco à saúde humana e/ou animal.

Artigo 3.9.4.2.

Análise do risco para a saúde humana

1. Definição do risco

O risco é dado pela infecção de humanos com microorganismos que tenham adquirido resistência a um antimicrobiano específico usado em animais, e tenha havido perda do benefício da terapia antimicrobiana usada na infecção humana.

2. Identificação do perigo

- Microorganismos que tenham adquirido resistência, (incluindo a resistência a múltiplas drogas) devido ao uso de antimicrobiano(s) em animais.
- Microorganismos que obtiveram determinante(s) de resistência de outros microorganismos, e que tenham adquirido resistência devido ao uso de antimicrobiano(s) em animais.

A identificação do perigo deve incluir a classe ou subclasse do antimicrobiano(s). Esta definição deve ser considerada junto com o ponto 4) do Artigo 3.9.4.1.

3. Avaliação da disseminação

A avaliação da disseminação descreve os caminhos biológicos necessários para o uso de um antimicrobiano específico em animais que leve à disseminação de microorganismos resistentes ou determinantes de resistência em um ambiente particular, e estima qualitativa ou quantitativa a probabilidade da ocorrência deste processo completo. A avaliação de disseminação descreve a probabilidade de disseminação de cada perigo potencial sob uma série de condições específicas com relação à quantidade e ao tempo, e como estas condições podem ser modificadas como resultado de várias ações, eventos ou medidas.

Os seguintes fatores devem ser considerados na avaliação da disseminação:

- Espécie de animal tratada com o(s) antimicrobiano(s) em questão;
- Número de animais tratados, distribuição geográfica destes animais;
- Variação nos métodos e rotas de administração do(s) antimicrobiano(s);
- A farmacodinâmica / farmacocinética do(s) antimicrobiano(s);
- Microorganismos que tenham desenvolvido resistência como resultado do uso de antimicrobiano(s);
- Mecanismos de transferência direta ou indireta de resistência;
- Resistência cruzada e/ou co-resistência com relação a outros antimicrobiano(s);
- Vigilância dos animais, produtos de origem animal e resíduos de animais para a existência de microorganismos resistentes.

4. Avaliação da exposição

A avaliação da exposição descreve os caminhos biológicos necessários para a exposição de humanos a microorganismos resistentes ou determinantes de resistência liberados pelo uso de um dado antimicrobiano em animais, e estima a probabilidade de que esta exposição ocorra. A probabilidade de exposição aos perigos identificados é estimada através de condições específicas de exposição com relação à quantidade, tempo, frequência, duração da exposição, rotas de exposição e número, grupo étnico e outras características da população humana exposta.

Os seguintes fatores devem ser considerados na avaliação da exposição:

- Padrões de demografia humana e do consumo de alimentos, incluindo tradições e práticas culturais;
- Prevalência de microorganismos resistentes em alimentos;
- Contaminação ambiental com microorganismos resistentes;
- Prevalência de alimentos para animais contaminados com microorganismos resistentes;
- Circulação de microorganismos resistentes entre humanos, animais e o ambiente;
- Passos para a descontaminação microbiana de alimentos;
- Carga microbiana nos alimentos contaminados no momento do consumo;
- Capacidade de sobrevivência e redistribuição dos microorganismos resistentes durante o processo de produção de alimentos (incluindo o abate, processamento, armazenamento, transporte e comercialização);
- Práticas de descarte de resíduos e oportunidade para a exposição humana a microorganismos resistentes ou determinantes de resistência presentes nestes resíduos;
- Local de consumo dos alimentos (restaurantes, casa);
- Variação nos métodos de consumo e manipulação de alimentos em populações ou subgrupos da população exposta;
- Capacidade dos microorganismos resistentes em se estabelecerem em humanos;
- Transmissão dos microorganismos em questão entre humanos;
- Capacidade dos microorganismos resistentes de transferir a resistência a microorganismos comensais humanos e agentes zoonóticos;
- Quantidade e tipo de antimicrobianos usados em resposta à doença humana;
- Farmacocinética (metabolismo, biodisponibilidade, acesso à microbiota intestinal).

5. Avaliação das consequências

A avaliação das consequências descreve a relação entre a exposição específica a microorganismos resistentes ou determinantes de resistência e as consequências desta exposição. Há uma relação de causa e efeito a partir da qual a exposição produz consequências adversas à saúde ou ao ambiente, que, por sua vez, podem levar a consequências socioeconômicas. A avaliação das consequências descreve os resultados potenciais de uma dada exposição e estima a probabilidade de que elas ocorram.

Os seguintes fatores devem ser considerados na avaliação das consequências:

- Relações de dose-resposta;
- Variação na susceptibilidade das populações ou subgrupos da população exposta;
- Variação e frequência dos efeitos sobre a saúde humana resultantes da perda de eficácia dos antimicrobianos;

- Mudanças nas práticas médicas humanas resultantes da confiança reduzida nos antimicrobianos;
- Mudanças nos padrões de consumo de alimentos devido à perda de confiança na segurança dos produtos alimentícios e quaisquer riscos secundários associados;
- Custos associados;
- Interferência com terapia antimicrobiana de primeira linha / escolha em humanos;
- Utilidade futura percebida atualmente para o antimicrobiano (referência temporal);
- Prevalência da resistência nos patógenos bacterianos humanos em questão.

6. Estimativa do risco

A estimativa do risco integra os resultados da avaliação da disseminação, avaliação da exposição e avaliação das consequências, produzindo estimativas gerais dos riscos associados aos perigos. Assim, a estimativa do risco leva em consideração todo o caminho do risco, da identificação dos perigos às consequências indesejadas.

Os seguintes fatores devem ser considerados na estimativa do risco:

- Número de pessoas que ficam doentes e proporção destas que foram afetadas por cepas resistentes de microorganismos;
- Severidade e duração aumentadas da doença infecciosa;
- Número de pessoas / dias de doença por ano;
- Mortes (total por ano; probabilidade por ano ou durante a vida de um membro aleatório da população ou de um membro de uma população específica mais exposta);
- Importância da doença causada pelo microorganismo-alvo;
- Ausência de terapia antimicrobiana alternativa;
- Incidência de resistência observada em humanos;
- Consequências que permitam calcular a soma ponderada dos diferentes impactos do risco (por exemplo, doença e hospitalização).

7. Opções de administração e comunicação do risco

As opções de administração e comunicação do risco devem ser continuamente monitoradas e revistas de forma a garantir que os objetivos sejam alcançados.

Artigo 3.9.4.3.

Análise do risco para a saúde animal

1. Definição do risco

O risco é dado pela infecção de animais com microorganismos que tenham adquirido resistência a antimicrobianos específicos usados em animais, e tenha havido perda do benefício da terapia antimicrobiana usada na infecção animal.

2. Identificação do perigo

- Microorganismos que tenham adquirido resistência, (incluindo a resistência a múltiplas drogas) devido ao uso de antimicrobiano(s) em animais.
- Microorganismos que obtiveram determinante(s) de resistência de outros microorganismos, e que tenham adquirido resistência devido ao uso de antimicrobiano(s) em animais.

A identificação do perigo deve incluir a classe ou subclasse do antimicrobiano(s). Esta definição deve ser considerada junto com o ponto 4) do Artigo 3.9.4.1.

3. Avaliação da disseminação

Os seguintes fatores devem ser considerados na avaliação da disseminação:

- Espécie dos animais tratados, sexo, idade e distribuição geográfica;
- Quantidades usadas e duração do tratamento;
- Variação nos métodos e rotas de administração do(s) antimicrobiano(s);

- Farmacocinética / farmacodinâmica do(s) antimicrobiano(s);
- Local e tipo de infecção;
- Desenvolvimento de microorganismos resistentes;
- Mecanismos e caminhos de transferência da resistência;
- Resistência cruzada e/ou co-resistência;
- Vigilância dos animais, produtos de origem animal e resíduos para a existência de microorganismos resistentes.

4. Avaliação da exposição

Os seguintes fatores devem ser considerados na avaliação da exposição:

- Prevalência e tendências de microorganismos resistentes em animais clinicamente doentes e clinicamente não afetados;
- Prevalência de microorganismos resistentes nos alimentos para animais / ambiente;
- Transmissão de microorganismos resistentes entre animais;
- Número / porcentagem de animais tratados;
- Disseminação de microorganismos resistentes a partir dos animais (métodos de manejo dos animais, trânsito animal);
- Quantidade de antimicrobianos usados nos animais;
- Regimes de tratamento (doses, rotas de administração, duração);
- Capacidade de sobrevivência dos microorganismos resistentes;
- Exposição de animais selvagens a microorganismos resistentes;
- Práticas de descarte de resíduos e oportunidade para a exposição dos animais a microorganismos resistentes ou a determinantes de resistência presentes nestes resíduos;
- Capacidade dos microorganismos resistentes em se estabelecerem na microbiota intestinal dos animais;
- Exposição a determinantes de resistência de outras fontes;
- Doses, rotas de administração e duração do tratamento;
- Farmacocinética (metabolismo, biodisponibilidade, acesso à microbiota intestinal);
- Circulação de microorganismos resistentes entre humanos, animais e o ambiente.

5. Avaliação das conseqüências

Os seguintes fatores devem ser considerados na avaliação das conseqüências:

- Relações de dose-resposta;
- Variação na susceptibilidade à doença nas populações ou subgrupos da população exposta;
- Variação e frequência dos efeitos sobre a saúde animal resultantes da perda de eficácia dos antimicrobianos;
- Mudanças nas práticas resultantes da confiança reduzida nos antimicrobianos;
- Custos associados;
- Utilidade futura percebida atualmente para o antimicrobiano (referência temporal).

6. Estimativa do risco

Os seguintes fatores devem ser considerados na estimativa de risco:

- Número de falhas na terapia devidas a microorganismos resistentes;
- Bem-estar animal;
- Custo econômico;
- Mortes (total por ano; probabilidade por ano ou pela vida de um membro aleatório da população ou um membro de uma população específica mais exposta);
- Incidência da resistência observada em animais.

7. Opções de administração e comunicação do risco

As opções de administração e comunicação do risco devem ser continuamente monitoradas e revistas de forma a garantir que os objetivos sejam alcançados. Aplicam-se aqui as recomendações relevantes (Artigos 1.3.2.5., 1.3.2.6. e 1.3.2.7.) do Código Sanitário. Uma variedade de opções de administração de risco estão disponíveis para a minimização da emergência e disseminação de resistência antimicrobiana, e estas incluem tanto opções regulatórias quanto não regulatórias, como o desenvolvimento de códigos de prática relativos ao uso de antimicrobianos em produção animal. As decisões de administração de risco devem considerar na sua totalidade as implicações destas diferentes opções para saúde humana e saúde e bem-estar

animais, e devem também levar em consideração fatores econômicos e quaisquer questões ambientais associadas. O controle efetivo de certas doenças bacterianas em animais vai apresentar os benefícios extras da redução dos riscos ligados à resistência antimicrobiana, em casos em que as doenças bacterianas em consideração também tenham desenvolvido resistência a antimicrobianos. É essencial a comunicação apropriada com todas as partes interessadas ao longo do processo de avaliação de risco.