

Norma Orientadora sobre a minimização do risco de transmissão de agentes das encefalopatias espongiformes animais através dos medicamentos para uso humano e veterinário (EMEA/410/01 Rev. 2 — Outubro de 2003) adoptadas pelo Comité das Especialidades Farmacêuticas (CEF) e pelo Comité dos Medicamentos Veterinários (CMV)

(2004/C 24/03)

A presente revisão da Norma Orientadora sobre as EET (encefalopatias espongiformes transmissíveis) destina-se a introduzir, nomeadamente, a avaliação de risco no processo de conformidade regulamentar, a clarificar toda uma variedade de termos e classificações, bem como a atender aos progressos do conhecimento científico e à evolução da legislação e das regras comunitárias relativas à autorização de medicamentos para uso humano ou veterinário. A presente Norma Orientadora substitui a versão precedente (EMEA/410/01 Rev. 1, publicada no *Jornal Oficial das Comunidades Europeias* C 286 de 12.10.2001, p. 4) e é aplicável a partir de 1 de Julho de 2004.

1. INTRODUÇÃO

1.1. CONTEXTO CIENTÍFICO

As encefalopatias espongiformes transmissíveis (EET) são doenças degenerativas crónicas do sistema nervoso caracterizadas pela acumulação de uma isoforma anormal de uma glicoproteína celular denominada PrP ou proteína do prião. Esta isoforma anormal da PrP (PrP^{Sc}) difere da PrP normal (PrP^C) pelo facto de ser altamente resistente ao tratamento pela protease e à desnaturação térmica. Crê-se que a PrP^{Sc} é o agente infeccioso responsável pela transmissão das EET.

As EET veterinárias incluem:

- a encefalopatia espongiforme bovina (EEB), nos bovinos;
- o tremor epizoótico, nos ovinos e caprinos;
- a doença crónica emaciante (CWD — chronic wasting disease) dos cervídeos (veados e alces);
- a encefalopatia transmissível da marta (TME — transmissible mink encephalopathy), nas martas de criação;
- a encefalopatia espongiforme dos felinos (FSE — feline spongiform encephalopathy), especificamente nos gatos domésticos e em felinos de grande porte em cativeiro; e
- a encefalopatia espongiforme dos ungulados exóticos dos jardins zoológicos.

No ser humano, as encefalopatias espongiformes abrangem várias formas de doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ), o Kuru, a síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) e a Insónia Fatal Familiar (IFF).

Foi notificada a transmissão iatrogénica das encefalopatias espongiformes. Nos ovinos, o tremor epizoótico foi acidentalmente transmitido pela utilização da vacina Louping Ill, preparada a partir do cérebro e baço de ovinos misturados e tratados com formaldeído, na qual tinham sido inadvertidamente incorporadas matérias-primas provenientes de ovinos infectados com essa doença. No homem, foram notificados casos de transmissão da DCJ atribuídos à administração parentérica repetida de hormona do crescimento e de gonadotropina derivadas da hipófise de cadáveres humanos. Alguns casos de DCJ foram igualmente atribuídos à utilização de instrumentos contaminados na cirurgia do cérebro e ao transplante de dura-máter e córneas humanas.

A transmissão das EET entre espécies é limitada por várias barreiras naturais, sendo a transmissibilidade afectada pela es-

pécie de origem, a estirpe do prião, a dose, a via de exposição e, nalgumas espécies, o alelo do gene PrP do hospedeiro. As barreiras entre espécies podem ser ultrapassadas em condições adequadas.

A encefalopatia espongiforme bovina (EEB) foi identificada pela primeira vez no Reino Unido em 1986, tendo sido afectados muitos bovinos e efectivos. Apurou-se que a EEB é uma doença transmitida por via alimentar através da carne e das farinhas de carne e de ossos de animais afectados pelas EET. Verificaram-se casos de EEB noutros países, quer em animais importados do Reino Unido, quer em animais indígenas. Há provas convincentes de que a nova variante da DCJ (DCJ_v) é causada pelo agente etiológico da EEB dos bovinos. Por conseguinte, continua a justificar-se a máxima prudência caso os materiais biológicos das espécies espontaneamente afectadas por essas doenças, em especial os bovinos, sejam utilizados no fabrico de medicamentos.

O tremor epizoótico está presente em todo o mundo e foi notificado na maior parte dos países europeus. A sua incidência é mais elevada no Reino Unido. Embora o ser humano tenha sido exposto durante mais de 200 anos ao tremor epizoótico espontâneo, não há dados epidemiológicos que permitam estabelecer uma relação directa entre ele e as encefalopatias espongiformes do ser humano. No entanto, subsiste um risco teórico actualmente inquantificável de que alguns suplementos proteicos contaminados pela EEB possam ter sido ingeridos por ovinos. Se tais alimentos causarem uma infecção recorrente com o agente da EEB, essa infecção poderá ser diagnosticada como tremor epizoótico e constituir, portanto, um risco de EET humana. Além disso, há que partir do pressuposto de que qualquer agente da EEB introduzido na população dos ruminantes de pequeno porte através de alimentos contaminados será provavelmente reciclado e amplificado.

1.2. CONFORMIDADE REGULAMENTAR

Avaliação do risco — Dado ser impossível evitar a utilização de matérias de origem animal na produção de alguns medicamentos e só raramente ser possível suprimir totalmente o risco na fonte, as medidas adoptadas para controlar o risco de transmissão das EET veterinárias através dos medicamentos constituem uma minimização, e não uma supressão, do risco. Por conseguinte, a conformidade regulamentar deve assentar numa avaliação do risco que atenda a todos os factores pertinentes explicitados na presente Norma Orientadora (ver adiante).

Aspectos jurídicos — A presente Norma Orientadora tem força de lei, nos termos do Anexo I das Directivas 2001/82/CE e 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho [com a redacção que lhes foi dada pela Directiva 2003/63/CE ⁽¹⁾], relativas, respectivamente, aos medicamentos veterinários e para uso humano. Estas directivas estabelecem que os requerentes de autorizações de introdução no mercado de medicamentos para uso humano e veterinário comprovem que tais medicamentos são fabricados de acordo com a última versão da presente Norma Orientadora publicada no *Jornal Oficial da União Europeia*. Trata-se de uma obrigação que se mantém após a concessão da autorização de introdução no mercado.

Por definição, o princípio das matérias de risco especificadas, tal como definidas no Regulamento (CE) n.º 999/2001 do Parlamento Europeu e do Conselho ⁽²⁾, não se aplica aos medicamentos. A utilização de substâncias derivadas de tecidos com elevada infecciosidade deve justificar-se plenamente e surgir na sequência de uma avaliação adequada da relação risco/benefício (ver adiante).

A presente Norma Orientadora deve ser lida em conjugação com os vários instrumentos jurídicos da Comunidade Europeia, nomeadamente as várias decisões da Comissão progressivamente aplicadas desde 1991. Sempre que necessário, são indicadas referências a essas decisões. As declarações de tomada de posição e as notas explicativas elaboradas pelo Comité das Especialidades Farmacêuticas (CEF) e pelo Comité dos Medicamentos Veterinários (CMV) são ainda aplicáveis para efeitos de conformidade regulamentar, a menos que sejam alteradas na presente Norma Orientadora.

A Farmacopeia Europeia contém uma monografia de carácter geral intitulada «Produtos que envolvem o risco de transmissão dos agentes das encefalopatias espongiformes veterinárias». Esta monografia remete para um capítulo de carácter geral da Farmacopeia Europeia que é idêntico à presente Norma Orientadora. A monografia constitui a base para a emissão de certificados de adequação, um procedimento que demonstra a conformidade EET das substâncias e matérias utilizadas no fabrico de medicamentos para uso humano e veterinário.

Clarificação da Norma Orientadora — À medida que os conhecimentos científicos sobre as EET, e em especial sobre a patogénese destas doenças, progredirem, o CEF e o respectivo Grupo de Trabalho Biotecnologia, em colaboração com o CMV e o seu Grupo de Trabalho Produtos Imunológicos, poderão necessitar de elaborar orientações suplementares, sob a forma de declarações de tomada de posição ou de notas explicativas, para clarificar a presente Norma Orientadora. Estas orientações suplementares serão publicadas pela Comissão, bem como no sítio web da Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos (AEAM), e serão devidamente tomadas em consideração no âmbito da certificação da Direcção Europeia da Qualidade dos Medicamentos (DEQM).

Aplicação da presente Nota Orientadora — Todos os medicamentos autorizados na UE estão em conformidade com a Nota Orientadora sobre a minimização do risco de transmissão

de agentes das encefalopatias espongiformes animais através dos medicamentos para uso humano e veterinário (EMA/410/01 — Rev. 1), dado o requisito legal constante do Anexo I das Directivas 2001/82/EC (medicamentos veterinários) e da Directiva 2001/83/EC, com a última redacção que lhe foi dada pela Directiva 2003/63/CE (medicamentos para uso humano). A presente Nota Orientadora revista deverá ser aplicada prospectivamente, ou seja, em relação a todos os medicamentos futuramente autorizados ou cuja autorização de introdução no mercado seja renovada após a data inicial da sua aplicação.

2. ÂMBITO DA PRESENTE NORMA ORIENTADORA

Espécies animais relevantes em termos das EET — Os bovinos, ovinos, caprinos e outros animais que possam ser espontaneamente infectados pelos agentes das encefalopatias espongiformes transmissíveis, ou a quem a infecção possa ser transmitida pela via oral, excepto o ser humano ⁽³⁾ e outros primatas, são definidos como espécies animais relevantes em termos das EET ⁽⁴⁾.

Matérias — A presente Norma Orientadora diz respeito a matérias derivadas de «espécies animais relevantes em termos das EET» usadas na preparação de:

- substâncias activas
- excipientes e adjuvantes
- matérias-primas, produtos de base e reagentes utilizados na produção (por exemplo, soro-albumina bovina; enzimas; meios de cultura, incluindo os utilizados na preparação de bancos de células de trabalho, ou de novos bancos de células mestras, para medicamentos sujeitos a uma nova autorização de introdução no mercado).

A presente Nota Orientadora é igualmente aplicável às matérias que entram em contacto directo com o equipamento de produção dos medicamentos, ou que possam entrar em contacto com eles, e constituem, portanto, uma eventual fonte de contaminação.

As matérias usadas na validação das instalações e do equipamento, como meios de cultura usados em experiências de enchimento para validar processos de enchimento asséptico, devem ser consideradas em conformidade com a presente Nota Orientadora se o ou os seus constituintes derivarem de tecidos sem infecciosidade detectável (tecidos da categoria C), se tiver sido analisado o risco de contaminação cruzada com tecidos potencialmente infecciosos (ver secção 3.3) e se essas matérias provierem de um país com um RGB I/II (ver secção 3.2). Estas informações podem ser apresentadas no dossier de autorização de introdução no mercado e verificadas no decurso da inspecção de rotina para conformidade com a boa prática de fabrico (BPF).

⁽³⁾ O Comité das Especialidades Farmacêuticas e o respectivo Grupo de Trabalho de Biotecnologia publicou orientações regulamentares e documentos de tomada de posição sobre os medicamentos derivados de tecidos humanos no que respeita à DCJ e à DCJv. Estas orientações encontram-se acessíveis no seguinte endereço: <http://www.emea.eu.int>

⁽⁴⁾ Os suínos e as aves, que são espécies animais particularmente úteis para a produção de medicamentos, não são susceptíveis de ser infectados espontaneamente pela via oral. Por conseguinte, não são espécies animais relevantes em termos das EET, na acepção da presente Norma Orientadora. Também os cães, os coelhos e os peixes não são espécies animais relevantes em termos das EET, na acepção da presente Norma Orientadora.

⁽¹⁾ JO L 159 de 27.6.2003, p. 46.

⁽²⁾ JO L 147 de 31.5.2001, p. 1.

Outros materiais, como agentes de limpeza, amaciadores e lubrificantes, que entrem em contacto com o medicamento no decurso do fabrico de rotina, da fase de acabamento ou da embalagem primária, consideram-se em conformidade com a presente Nota Orientadora caso se trate de derivados do sebo que respeitem as condições descritas na secção 6.

Lotes de sementes, bancos de células e fermentação/produção de rotina ⁽⁵⁾— Para efeitos de conformidade regulamentar, são abrangidos pela presente Norma Orientadora as sementes mestras (*master seeds*), ou bancos de células mestras, respeitantes aos pedidos de autorização de introdução no mercado apresentados após 1 de Julho de 2000 (no que respeita aos medicamentos para uso humano) e 1 de Outubro de 2000 (no que se refere aos medicamentos veterinários).

As sementes mestras e bancos de células mestras

- a) para antigénios de vacinas;
- b) para medicamentos obtidos por processos biotecnológicos, na aceção da parte A do Anexo do Regulamento CEE n.º 2309/93 do Conselho; e
- c) para outros medicamentos em cujo fabrico sejam utilizados lotes de sementes ou sistemas de bancos de células

já aprovados em relação ao fabrico de um constituinte de um medicamento autorizado serão consideradas em conformidade com a presente Nota Orientadora, mesmo que constem dos pedidos de autorização de introdução no mercado apresentados após 1 de Julho de 2000 (no que respeita aos medicamentos para uso humano) e 1 de Outubro de 2000 (no que se refere aos medicamentos veterinários).

No que respeita aos bancos de células mestras e às sementes mestras criados antes 1 de Julho de 2000 (no que respeita aos medicamentos para uso humano) e 1 de Outubro de 2000 (no que se refere aos medicamentos veterinários) e ainda não aprovados como constituintes de um medicamento autorizado, há que comprovar que satisfazem os requisitos da presente Nota Orientadora. Se, em relação a alguma matéria-prima, produto de base ou reagente utilizado para a criação destes bancos de células ou de sementes, se não encontrarem, ou já se não encontrarem, disponíveis provas documentais exaustivas, o requerente deve apresentar a avaliação de risco descrita na secção 4 da presente Nota Orientadora.

As sementes ou bancos de células de trabalho estabelecidos utilizados no fabrico de medicamentos autorizados antes de 1 de Julho de 2000 (medicamentos para uso humano) e 1 de Outubro de 2000 (medicamentos veterinários) que foram sujeitos a uma avaliação de risco adequada pela autoridade competente dos Estados-Membros ou pela AEAM e declarados aceitáveis devem ser igualmente considerados conformes.

No entanto, se as matérias derivadas de «espécies animais relevantes em termos das EET» forem utilizadas em processos de

fermentação/produção de rotina ou para a criação de sementes de trabalho e de bancos de células de trabalho, o requerente deve comprovar que observam os requisitos da presente Nota Orientadora.

3. QUESTÕES DE CARÁCTER GERAL

3.1. PRINCÍPIOS CIENTÍFICOS DE MINIMIZAÇÃO DO RISCO

Caso possam optar, os fabricantes devem preferir a utilização de matérias de espécies animais não relevantes em termos das EET ou de origem não animal. Devem ser expostos os motivos da utilização de matérias derivadas de «espécies animais relevantes em termos das EET», e não de matérias derivadas de «espécies animais não relevantes em termos das EET» ou de origem não animal. Se tiverem de ser utilizadas matérias derivadas de «espécies animais relevantes em termos das EET», há que atender a todas as medidas necessárias para minimizar o risco de transmissão das EET.

Não se encontram ainda disponíveis testes de diagnóstico *in vivo* da infecciosidade das EET. O diagnóstico baseia-se na confirmação *post mortem* da existência de lesões cerebrais características, através da histopatologia e/ou da detecção da PrP^{Sc} pelo *western blot* ou por imuno-ensaio. Para confirmação, utiliza-se igualmente a demonstração da infecciosidade através da inoculação de tecido suspeito em espécies-alvo ou em animais de laboratório. No entanto, dado o longo período de incubação de todas as EET, os resultados dos testes *in vivo* apenas se encontram disponíveis meses ou anos depois.

Foram aprovados vários testes de diagnóstico *in vitro* capazes de detectar a PrP^{Sc} em amostras de tecido cerebral de animais infectados, embora, em termos gerais, sejam menos sensíveis do que os testes de infecciosidade *in vivo*. No entanto, a despistagem dos animais de origem através de testes *in vitro* pode evitar a utilização de animais nas fases tardias de incubação da doença e conduzir a informações sobre a situação epidemiológica de um dado país ou região.

A minimização do risco de transmissão das EET baseia-se em três parâmetros complementares:

- os animais de origem e a sua origem geográfica;
- a natureza das matérias de origem animal utilizadas no fabrico e dos eventuais procedimentos aplicados para evitar a contaminação cruzada com matérias de risco mais elevado;
- o ou os processos de produção, incluindo o sistema de garantia da qualidade aplicado para assegurar a uniformidade e a traçabilidade do produto.

3.2. ANIMAIS DE ORIGEM

As matérias-primas usadas na produção de matérias destinadas ao fabrico de medicamentos devem ser derivadas de animais considerados adequados para consumo humano, na sequência de uma inspecção *ante- e post mortem* em conformidade com as condições comunitárias ou equivalentes (países terceiros), excepto as matérias derivadas de animais vivos, que devem ser declarados saudáveis na sequência de um exame clínico.

⁽⁵⁾ Consultar igualmente o documento para adopção de uma posição sobre a avaliação do risco de transmissão de agentes das encefalopatias espongiformes animais pelas *master seeds* utilizadas na produção de vacinas veterinárias (EMEA/CVMP/019/01 — Fevereiro de 2001), adoptado pelo Comité dos Medicamentos Veterinários (CMV) em Julho de 2001 (*Jornal Oficial das Comunidades Europeias* C 286 de 12 de Outubro de 2001, p. 12).

3.2.1. LOCALIZAÇÃO GEOGRÁFICA

3.2.1.1. *Matérias de origem bovina*

Actualmente, há duas organizações envolvidas na avaliação da situação em matéria de EEB de um dado país ou zona. Por um lado, o Gabinete Internacional das Epizootias (OIE — Organisation Internationale des Epizooties) ⁽⁶⁾ estabelece critérios de avaliação da situação dos países no capítulo sobre a encefalopatia espongiforme bovina do Código Zoossanitário Internacional. O OIE também disponibiliza uma lista de casos notificados de EEB a nível mundial. Por outro lado, o Comité Científico Director (CCD) ⁽⁷⁾ da Comissão Europeia estabeleceu um sistema de classificação dos países de acordo com o respectivo risco geográfico de EEB (RGB).

O Regulamento (CE) n.º 999/2001 do Parlamento Europeu e do Conselho, que estabelece regras para a prevenção, o controlo e a erradicação de determinadas encefalopatias espongiformes transmissíveis («Regulamento EET») ⁽²⁾, entrou em vigor em 1 de Julho de 2001. Embora os medicamentos, os dispositivos médicos e os cosméticos estejam excluídos do âmbito desse regulamento, há que atender aos princípios de determinação da situação em matéria de EEB na categorização de um dado país ou região em relação à mesma.

Para efeitos da presente Nota Orientadora, a classificação RGB do Comité Científico Director deve ser utilizada como um indicador da situação de um dado país. No entanto, quando os países forem categorizados de acordo com o Regulamento (CE) n.º 999/2001, há que recorrer a esta última categorização.

Classificação do Comité Científico Director da Comissão Europeia

A classificação do risco geográfico de EEB (RGB) do Comité Científico Director da Comissão Europeia indica o grau de probabilidade da existência de um ou mais bovinos infectados com a EEB, em fase clínica ou pré-clínica, num dado país ou região. O quadro que se segue apresenta a definição das quatro categorias:

Grau de RGB	Presença de um ou mais bovinos infectados com a EEB, em fase clínica ou pré-clínica, numa região geográfica ou país
I	Altamente improvável
II	Improvável, mas não excluída
III	Provável, mas não confirmada, ou confirmada a um nível inferior
IV	Confirmada a um nível superior ⁽¹⁾

⁽¹⁾ ≥ 100 casos/1 milhão de bovinos adultos por ano

No sítio web do CCD ⁽⁸⁾, encontram-se os relatórios de avaliação do RGB por país. Se a situação do país em matéria de EEB não tiver sido definida pelo CCD, a avaliação de risco deve ser

⁽⁶⁾ <http://www.oie.int>

⁽⁷⁾ O Comité Científico Director estabelecido pela Decisão 97/404/CE da Comissão assiste a Comissão na obtenção dos melhores pareceres científicos disponíveis sobre questões relacionadas com a saúde dos consumidores. A partir de Maio de 2003, as suas funções foram retomadas pela Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos (AESAs): <http://www.efsa.eu.int>

⁽⁸⁾ http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/outcome_en.html

apresentada tendo em conta os critérios do CCD em relação à classificação RGB.

Sempre que possível, os animais devem provir de países com o mínimo RGB possível, a menos que se justifique a utilização de matérias originárias de países com um RGB mais elevado. Algumas das matérias indicadas na secção 6 («Condições específicas») podem ser originárias de países com um RGB da categoria III e, nalguns casos, da categoria IV, desde que sejam aplicados os controlos e respeitados os requisitos especificados nas secções relevantes que se seguem. Fora estas excepções, os animais não devem ser originários de países da categoria IV e há que apresentar sempre uma justificação para a utilização de animais da categoria III.

3.2.1.2. *Ovinos e caprinos (ruminantes de pequeno porte)*

Foram notificados casos clínicos espontâneos de tremor epizootico em vários países a nível mundial. Uma vez que, nos ovinos, a EEB poderá ser confundida com o tremor epizootico, a origem das matérias derivadas de ruminantes de pequeno porte deve atender, como medida de precaução, à prevalência quer da EEB quer do tremor epizootico no país em causa, bem como aos tecidos de onde provêm as matérias.

Os princípios respeitantes aos «efectivos (fechados) de bovinos com risco insignificante de EEB» (ver secção 3.2.2) deveriam ser igualmente aplicados no contexto dos ruminantes de pequeno porte, a fim de desenvolver um enquadramento que permita definir a situação em matéria de EEB de um efectivo de ruminantes de pequeno porte. No que respeita aos ovinos, dada a preocupação em relação à possível existência de EEB, ponderar-se-á a utilização de um ou mais génotipos comprovadamente resistentes à EEB/tremor epizootico no estabelecimento de efectivos isentos das EET. No entanto, nos caprinos não há estudos suficientes sobre a sensibilidade específica do génotipo.

As matérias provenientes de ruminantes de pequeno porte devem preferivelmente ser originárias de países com uma longa tradição de ausência de tremor epizootico, como a Nova Zelândia ou a Austrália, e de efectivos isentos de EET. Será obrigatório justificar matérias provenientes de outras origens.

3.2.2. EFECTIVOS (FECHADOS) DE BOVINOS COM RISCO INSIGNIFICANTE DE EEB

A origem mais segura é a de países em que a EEB é altamente improvável, ou seja, de países com RGB I. Os restantes países podem ter, ou ter tido, casos de EEB. O conceito prático de «efectivos (fechados) de bovinos com risco insignificante de EEB» foi elaborado pelo CCD e aprovado pelo CEF e pelo CMV. Os critérios de atribuição e manutenção da situação de «efectivos (fechados) de bovinos com risco insignificante de EEB» constam do parecer do CCD de 22-23 de Julho de 1999 ⁽⁹⁾.

Actualmente, ainda não é possível quantificar a redução do risco geográfico de EEB em relação aos bovinos provenientes de efectivos (fechados) de bovinos com risco insignificante de EEB. No entanto, crê-se que tal redução do risco seja significativa. Por conseguinte, o recurso a tais efectivos fechados de bovinos será analisado no âmbito da avaliação de risco, junto com a classificação RGB do país.

⁽⁹⁾ Parecer científico do CCD relativo aos «efectivos (fechados) de bovinos com risco insignificante de EEB», adoptado na sua reunião de 22-23 de Julho de 1999. http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/out56_en.html

3.3. PARTES, FLUIDOS E SECREÇÕES DE ANIMAIS COMO PRODUTOS DE BASE

Os diversos órgãos e secreções de um animal infectado com uma EET têm graus diferentes de infecciosidade⁽¹⁰⁾. Os quadros constantes do Anexo à presente Nota Orientadora⁽¹¹⁾ resumem dados actualizados sobre a distribuição da infecciosidade e da PrP^{Sc} em bovinos com a EEB e em ovinos e caprinos com o tremor epizoótico.

As informações constantes dos quadros baseiam-se unicamente em observações de casos de doença espontânea ou de infecção primária experimental pela via oral (em bovinos) e não incluem dados relativos a modelos que utilizem estirpes dos agentes das EET que foram adaptadas a animais de experiência, visto que os fenótipos das estirpes passadas podem diferir de modo significativo e imprevisível dos implicados na doença espontânea. Uma vez que se comprovou que a detecção imuno-histoquímica e/ou através do western blot da proteína do hospedeiro anormalmente configurada (PrP^{Sc}) é um marcador de infecciosidade, os resultados do teste da PrP^{Sc} foram apresentados paralelamente aos dados do bio-ensaio. Os tecidos são agrupados em três grandes categorias de infecciosidade, independentemente do estágio da doença:

Categoria A: Tecidos com elevada infecciosidade: tecidos do sistema nervoso central (SNC), com um elevado grau de infecciosidade nas últimas fases de todas as EET, bem como certos tecidos anatomicamente ligados ao SNC.

Categoria B: Tecidos com menor infecciosidade: tecidos periféricos com resultados positivos de infecciosidade e/ou PrP^{Sc} em pelo menos uma das EET.

Categoria C: Tecidos sem infecciosidade detectável: tecidos cuja infecciosidade foi analisada sem que tenha sido detectada infecciosidade e/ou PrP^{Sc} (resultados negativos).

Os tecidos da categoria A e as substâncias deles derivadas não devem ser utilizados no fabrico de medicamentos, a menos que tal se justifique (ver secção 5).

Embora a categoria dos tecidos de menor risco (tecidos da categoria B) quase seguramente abrangia alguns (como o sangue) que envolvem um risco inferior a outros (como os tecidos linfo-reticulares), os dados sobre o grau de infecciosidade são insuficientes para que se possa subdividir esta categoria em vários graus de risco. É igualmente evidente que a inclusão de um dado tecido numa categoria pode depender da doença e da espécie em causa e estar sujeito a revisão, à medida que surjam novos dados.

No que respeita à avaliação do risco (ver secção 4), os fabricantes e/ou os titulares ou requerentes da autorização de introdução no mercado devem atender aos quadros de classifica-

ção dos tecidos constantes do Anexo à presente Nota Orientadora⁽¹²⁾.

As categorias constantes dos quadros são meramente indicativas, sendo importante sublinhar os seguintes aspectos:

- Em determinadas situações, pode ocorrer a contaminação cruzada de tecidos com várias categorias de infecciosidade. O risco potencial é influenciado pelas circunstâncias em que os tecidos foram obtidos, em especial caso haja contacto de tecidos com menor infecciosidade ou sem infecciosidade detectável (tecidos das categorias B e C) com tecidos de elevada infecciosidade (tecidos da categoria A). Assim, a contaminação cruzada de alguns tecidos pode ser maior se os animais infectados forem abatidos por atordoamento cerebral com penetração, ou se o cérebro e/ou a medula espinal forem seccionados. O risco de contaminação cruzada será menor se os fluidos corporais forem recolhidos com muito poucos danos tecidulares, se os componentes celulares forem retirados e se o sangue fetal for recolhido sem ser contaminado por outros tecidos maternos ou fetais, incluindo a placenta e os fluidos amnióticos e alantóicos. Em relação a certos tecidos, é muito difícil, ou até mesmo impossível, evitar a contaminação cruzada com tecidos da categoria A (como o crânio). A avaliação de risco deve atender a este facto.

- Em relação a certas classes de substâncias, as técnicas de atordoamento/abate utilizadas podem ser importantes para minimizar o risco potencial⁽¹³⁾, dada a probabilidade da disseminação de partículas cerebrais para os órgãos periféricos, designadamente para os pulmões. Tais técnicas, bem como os procedimentos de remoção de tecidos com elevada infecciosidade, devem ser descritos. Os procedimentos de recolha de tecidos/órgãos animais a utilizar e as medidas aplicadas para evitar a contaminação cruzada com matérias de risco mais elevado devem também ser pormenorizadamente expostos.

- O risco de contaminação de tecidos e órgãos por matérias do sistema nervoso com possível infecciosidade EEB em virtude do método de atordoamento utilizado no abate de bovinos depende dos seguintes factores:

- quantidade de infecciosidade EEB existente no cérebro do animal abatido;
- grau de lesão cerebral;
- disseminação de partículas cerebrais no corpo do animal.

Há que atender a estes factores, à classificação RGB dos animais de origem, à idade dos animais (no que respeita aos bovinos) e aos resultados dos testes *post mortem* dos bovinos que envolvam métodos validados.

⁽¹⁰⁾ Se houver que recorrer a «espécies animais relevantes em termos das EET», dever-se-á ponderar a utilização das matérias da categoria de risco mais reduzido.

⁽¹¹⁾ Os quadros de classificação dos tecidos baseiam-se nas directrizes mais recentes da OMS sobre as encefalopatias espongiformes transmissíveis e os produtos biológicos e os medicamentos (Fevereiro de 2003). WHO/BCT/QSD/03.01.

⁽¹²⁾ A introdução do sistema de classificação de tecidos em 3 categorias não afecta as avaliações de risco respeitantes aos medicamentos autorizados, baseadas na classificação de tecidos em 4 categorias anteriormente utilizada.

⁽¹³⁾ Parecer do CCD sobre métodos de atordoamento e risco de EEB (Risco de disseminação de partículas cerebrais para o sangue e a carcaça quando são utilizados determinados métodos de atordoamento), adoptado na sua reunião de 10-11 de Fevereiro de 2002. http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/out245_en.pdf

Os princípios subjacentes acima expostos poderiam ser igualmente aplicáveis aos bovinos e aos caprinos.

O risco de contaminação cruzada dependerá de vários factores complementares, designadamente:

- das medidas adoptadas para evitar a contaminação durante a recolha de tecidos (ver supra);
- do grau de contaminação (quantidade de tecido contaminante);
- da quantidade e tipos de matérias recolhidos simultaneamente.

Os fabricantes ou os titulares/requerentes de autorizações de introdução no mercado devem atender ao risco de contaminação cruzada.

3.4. IDADE DOS ANIMAIS

Uma vez que a infecciosidade das EET aumenta cumulativamente nos bovinos durante um período de incubação de vários anos, é prudente utilizar matérias provenientes de animais jovens.

3.5. PROCESSO DE FABRICO

A avaliação da redução global do risco de EET ligado a um medicamento deve atender às medidas de controlo instituídas em relação aos seguintes pontos:

- origem das matérias-primas/produtos de base e
- processo de fabrico.

A origem controlada é um critério muito importante para que se alcance uma segurança aceitável do produto, em virtude da resistência comprovada dos agentes das EET à maioria dos processos de inactivação.

Devem existir sistemas de garantia da qualidade, como a certificação ISO 9000, a análise dos riscos e identificação dos pontos críticos de controlo (HACCP) ⁽¹⁴⁾ ou a BPF, para o controlo do processo de produção e a delimitação dos lotes (isto é, a definição de lote, a separação dos lotes e a limpeza entre lotes). Devem existir procedimentos que assegurem a traçabilidade, bem como a auditoria interna e dos fornecedores de matérias-primas/produtos de base.

Alguns processos de produção, como os processos utilizados no fabrico de sebo e dos seus derivados (ver secção 6), podem contribuir muito para a redução do risco de contaminação com EET. Uma vez que um processamento tão rigoroso não pode ser aplicado a uma grande quantidade de produtos, é provável que processos que envolvam a remoção física, como a precipitação e a filtração para remoção de matérias ricas em príões, sejam mais adequados do que tratamentos químicos. Deve ser apresentada uma descrição do processo de fabrico, nomeadamente dos controlos aplicados durante o processamento, e há

⁽¹⁴⁾ HACCP — Hazard Analysis Critical Control Points (análise do risco e pontos de controlo críticos).

que expor as medidas que poderão contribuir para reduzir ou suprimir a contaminação com agentes das EET. Caso haja vários locais de fabrico, há que identificar claramente os passos efectuados em cada sítio. Devem ser descritas as medidas aplicadas para assegurar a traçabilidade de cada lote de produção até aos produtos de base.

Processo de limpeza — Pode ser difícil validar a limpeza do equipamento utilizado no que respeita à eliminação dos agentes das EET. Foi referido que, após a exposição a preparações com um título muito elevado de agentes das EET, a infecciosidade detectável pode permanecer associada à superfície de aço inoxidável. A remoção de todas as proteínas adsorvidas através da utilização de desinfectantes que libertem hidróxido de sódio ou cloro (p. ex., 20 000 ppm de cloro durante 1 hora) foi considerada uma abordagem aceitável caso o equipamento exposto a material possivelmente contaminado não possa ser substituído. Caso se utilizem matérias da categoria A no fabrico de um medicamento, há que utilizar equipamento reservado para esse efeito, salvo justificação em contrário.

Se forem utilizadas matérias de risco no fabrico de um medicamento, há que aplicar processos de limpeza, incluindo medidas de controlo, para minimizar o risco de contaminação cruzada entre lotes de produção. Tais processos são especialmente importantes se, na mesma instalação, forem manuseadas matérias de várias categorias de risco utilizando o mesmo equipamento.

Validação da remoção/inactivação — Os estudos de validação dos processos de remoção/inactivação dos agentes das EET são difíceis de interpretar, pois é necessário atender à natureza do material intencionalmente contaminado e à sua relevância para a situação natural, à concepção do estudo (incluindo a redução de escala dos processos) e ao método de detecção do agente (teste *in vitro* ou *in vivo*). São necessários mais estudos para compreender qual é a metodologia de «preparação do material intencionalmente contaminado» mais adequada para os estudos de validação. Por esse motivo, de um modo geral, estes estudos não são actualmente exigidos. No entanto, se se alegar a segurança de um produto em relação às EET com base na capacidade de remoção ou inactivação dos agentes das EET do processo de fabrico, tais alegações devem ser comprovadas através de estudos de validação adequados.

Os fabricantes, para além de deverem recorrer a fontes adequadas, devem ser incentivados a prosseguir a investigação de métodos de remoção e inactivação, para identificarem medidas/processos que contribuam para assegurar a remoção ou inactivação dos agentes das EET. Em todo o caso, a concepção de um processo de produção deve ter em conta, sempre que possível, as informações disponíveis sobre os métodos que se pensa poderem inactivar ou remover estes agentes.

4. AVALIAÇÃO DE RISCO DAS MATÉRIAS OU SUBSTÂNCIAS UTILIZADAS NO FABRICO E PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS NO ÂMBITO DA CONFORMIDADE REGULAMENTAR

A avaliação do risco associado às EET requer uma atenção escrupulosa a todos os parâmetros expostos na secção 3.1 («Princípios científicos de minimização do risco»).

Como foi referido na introdução à presente Nota Orientadora, a conformidade regulamentar baseia-se nos resultados favoráveis da avaliação de risco. Esta, efectuada pelo fabricante e/ou pelo titular ou requerente da autorização de introdução no mercado em relação a cada uma das matérias ou substâncias provenientes de «espécies animais relevantes em termos das EET» utilizadas no fabrico do medicamento, deve demonstrar que foram tomados em consideração todos os factores de risco das EET e, sempre que possível, que o risco foi minimizado graças à aplicação dos princípios descritos na presente Nota Orientadora. Os certificados de adequação EET emitidos pela DEQM podem ser utilizados como base da avaliação de risco pelos titulares ou requerentes de autorizações de introdução no mercado.

A avaliação de risco global dos medicamentos, efectuada pelos titulares ou requerentes de autorizações de introdução no mercado, deve atender às avaliações de risco de todas as matérias provenientes de «espécies animais relevantes em termos das EET» e, se adequado, à redução ou inactivação dos agentes das EET nas etapas de fabrico da substância activa e/ou do produto acabado.

A determinação final da conformidade regulamentar incumbe à autoridade competente.

Os fabricantes e/ou titulares ou requerentes das autorizações de introdução no mercado de medicamentos para uso humano e veterinário devem seleccionar e justificar as medidas de controlo em relação a um dado produto derivado de uma «espécie animal relevante em termos das EET», atendendo devidamente ao estado da ciência e da tecnologia.

5. AVALIAÇÃO DA RELAÇÃO RISCO/BENEFÍCIO

A aceitabilidade ou não de um dado medicamento que contenha matérias provenientes de «espécies animais relevantes em termos das EET», para além dos parâmetros referidos nas secções 3 e 4, deve atender aos seguintes factores:

- via de administração do medicamento;
- quantidade de matérias animais utilizadas no medicamento;
- dose terapêutica máxima (dose diária e duração do tratamento);
- utilização prevista do medicamento e suas vantagens clínicas.

Os tecidos com elevada infecciosidade (categoria A) e as substâncias deles derivadas não devem, portanto, ser utilizados no fabrico de medicamentos, nem dos respectivos produtos de base e produtos intermediários (incluindo substâncias activas, excipientes e reagentes), excepto em casos devidamente justificados. Devem ser apresentados os motivos pelos quais não podem ser utilizadas quaisquer outras matérias. Em tais circunstâncias excepcionais e fundamentadas, pode ser previsto o recurso a tecidos com elevada infecciosidade no fabrico de substâncias activas se, após a execução da avaliação de risco tal

como descrito na secção 4 da presente Nota Orientadora e tendo em conta a indicação clínica prevista, o requerente da autorização de introdução no mercado puder apresentar uma avaliação positiva da relação risco/benefício. As substâncias provenientes de matérias da categoria A, caso a sua utilização se justifique, devem ser produzidas a partir de animais originários de países com RGB I.

6. CONSIDERAÇÕES ESPECÍFICAS

As matérias que se seguem, preparadas a partir de «espécies animais relevantes em termos das EET», são consideradas em conformidade com a presente Nota Orientadora desde que observem, no mínimo, as condições que se seguem. Os requerentes/titulares das autorizações de introdução no mercado devem apresentar as informações relevantes e o certificado de adequação concedido pela DEQM.

6.1. COLAGÉNIO

O colagénio é uma proteína fibrosa e um dos componentes do tecido conjuntivo dos mamíferos.

A documentação que comprova a conformidade do colagénio com a presente Nota Orientadora deve ser apresentada tendo em conta as medidas enumeradas nas secções 3 a 5. Além disso, há que atender ao seguinte:

- Em relação ao colagénio obtido a partir do osso, aplicam-se as condições especificadas para a gelatina (ver adiante);
- O colagénio obtido a partir de tecidos como os couros e peles não envolve geralmente um risco mesurável de EET desde que, na sua extracção, seja evitada a contaminação com matérias potencialmente infectadas, como o sangue e/ou tecidos do sistema nervoso central.

6.2. GELATINA

A gelatina é uma proteína solúvel natural, gelificante ou não, obtida por hidrólise parcial do colagénio proveniente dos ossos, couros e peles, tendões e nervos de animais.

A documentação que comprova a conformidade da gelatina com a presente Nota Orientadora deve ser apresentada tendo em conta as medidas enumeradas nas secções 3 a 5. Além disso, há que atender ao seguinte:

i) Produto de base utilizado

A gelatina utilizada nos medicamentos pode ser fabricada a partir do osso ou do couro.

- O couro como produto de base — Em termos dos conhecimentos actuais, o couro utilizado para a produção de gelatina constitui um produto de base muito mais seguro do que o osso. No entanto, recomenda-se vivamente que sejam aplicadas medidas para evitar a contaminação cruzada com matérias potencialmente infectadas durante a extracção.

- O osso como produto de base — Se o osso for utilizado para fabricar a gelatina, há que aplicar condições de produção mais rigorosas (ver adiante). Em todo o caso, considera-se que a primeira medida de precaução, que afecta em grande medida a segurança do produto, é a remoção do crânio e da medula espinal no produto de base. Na medida do possível, o osso deve provir de países com RGB I e II. O que provém de países com RGB III pode ser utilizado se a gelatina for fabricada nas condições específicas adiante descritas e se se proceder à remoção das vértebras dos bovinos com idade superior a 12 meses nas matérias-primas/produtos de base ⁽¹⁵⁾.

ii) Métodos de fabrico

Não há medidas específicas em relação às condições de processamento exigidas em relação à gelatina produzida a partir do couro, desde que sejam aplicadas medidas de controlo para evitar a contaminação cruzada quer durante a extração a partir do couro, quer durante o processo de fabrico.

No entanto, se o osso for utilizado como produto de base, há que atender ao modo de fabrico.

- O osso (incluindo as vértebras) destinado à produção de gelatina em que se recorra ao tratamento ácido apenas deve provir de países com RGB I ou II. Um tratamento alcalino adicional (pH 13 durante 1 hora) do osso ou da osseína poderá aumentar ainda mais a segurança em relação às EET da gelatina derivada do osso por tratamento ácido.

Ao osso proveniente de países da categoria RGB III deve ser aplicado um tratamento alcalino.

- No entanto, este método de fabrico é facultativo no que respeita ao osso originário de países das categorias RGB I e II.
- Num processo típico de fabrico alcalino, o osso é finalmente triturado, desengordurado com água quente e desmineralizado com ácido clorídrico diluído (a uma concentração não inferior a 4 % e a pH inferior a 1,5) durante um período de, pelo menos, dois dias, a fim de produzir osseína. Segue-se um tratamento alcalino com uma solução saturada de cal (pH de pelo menos 12,5) durante um período de, no mínimo, 20 dias. A gelatina é extraída, lavada, filtrada e concentrada. Procede-se a uma fase de tratamento térmico instantâneo (esterilização) a 138-140 °C durante 4 segundos. A gelatina proveniente do couro bovino também pode ser produzida através do processo alcalino. O osso bovino pode igualmente ser tratado através de um processo ácido. A etapa do tratamento pela cal é então substituída pelo pré-tratamento ácido, em que a osseína é embebida numa solução com pH inferior a 4 durante toda a noite.

⁽¹⁵⁾ Salvo justificação em contrário, aplica-se o Regulamento (CE) n.º 1774/2002 do Parlamento Europeu e do Conselho, que estabelece regras sanitárias relativas aos subprodutos animais não destinados ao consumo humano. No que respeita ao fabrico de gelatina e colagénio ou à importação das suas matérias-primas com vista à sua utilização em medicamentos, apenas devem ser utilizadas matérias provenientes de animais adequados para consumo humano. Continua a ser autorizada a utilização das vértebras de tais animais originários de países da categoria II, que foram considerados seguros na sequência da avaliação de risco.

6.3. DERIVADOS DO SANGUE BOVINO

O soro bovino fetal é frequentemente utilizado em culturas de células. O soro bovino fetal deve ser obtido a partir de fetos colhidos em matadouros em vacas saudáveis e adequadas para o consumo humano. O útero deve ser completamente removido e o sangue fetal deve ser colhido num espaço ou local destinado a esse efeito por punção cardíaca para um sistema fechado de colheita, em condições de assepsia.

O soro de vitelo recém-nascido é obtido a partir de vitelos com menos de 20 dias de vida e o soro de vitelo a partir de animais com idade inferior a 12 meses. No que respeita ao soro de bovino dador, visto poder derivar de animais com idade inferior a 36 meses, deve ser bem definida e documentada a situação em matéria de EET do efectivo dador. O soro deve ser sempre recolhido de acordo com protocolos especificados pelo pessoal formado em relação a estes procedimentos, a fim de evitar a contaminação cruzada com tecidos de risco mais elevado.

No que respeita aos derivados do sangue de bovino, é necessário apresentar a documentação comprovativa da observância da presente Nota Orientadora, tendo em conta as medidas enumeradas nas secções 3 a 5. Além disso, devem ser igualmente tomados em consideração os seguintes aspectos:

i) Traçabilidade

Há que assegurar a traçabilidade até ao matadouro de cada lote de soro ou plasma. Os matadouros devem dispor de listas de explorações de onde os animais provêm. Se o soro for obtido a partir de animais vivos, devem existir registos de cada lote de soro que assegurem a traçabilidade até às explorações.

ii) Origem geográfica

Embora a infecciosidade da EEB nos bovinos seja mais limitada do que sucede com o tremor epizoótico, como medida de precaução o sangue de bovino deve ser originário de países com RGB I ou II, salvo justificação em contrário.

iii) Métodos de atordoamento

Se for obtido a partir de animais abatidos, o método de abate é importante para garantir a segurança do material. Foi comprovado que o atordoamento através de pistola de êmbolo, com ou sem mielotomia, bem como através de pistola pneumática, especialmente se houver injeção de ar, pode destruir o cérebro e disseminar tecido cerebral no sangue. O risco pode ser considerado insignificante caso se recorra a um método de atordoamento não-penetrante ou à electonarcose ⁽¹⁶⁾. No que respeita ao processo de recolha de sangue de bovino há, portanto, que descrever os métodos de atordoamento.

⁽¹⁶⁾ Parecer do CCD sobre métodos de atordoamento e risco de EEB (Risco de disseminação de partículas cerebrais para o sangue e a carcaça quando são utilizados determinados métodos de atordoamento), adoptado na sua reunião de 10-11 de Janeiro de 2002. http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/out245_en.pdf

Se forem autorizadas matérias originárias de países em que foram detectados casos de EEB (com RGB III), deve ser utilizado no abate um método de atordoamento não-penetrante.

6.4. DERIVADOS DO SEBO

O sebo é a gordura obtida a partir de tecidos como os das zonas subcutâneas, abdominais e intermusculares e o osso. O sebo utilizado como matéria-prima para o fabrico dos seus derivados deve provir de matérias da categoria 3 ou equivalente, tal como definidas no Regulamento (CE) n.º 1774/2002 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 3 de Outubro de 2002, que estabelece regras sanitárias relativas aos subprodutos animais não destinados ao consumo humano ⁽¹⁷⁾.

Crê-se ser improvável que produtos derivados do sebo, como o glicerol e os ácidos gordos, fabricados através de processos rigorosos, possam ser infecciosos. Estes produtos foram objecto de análises específicas do CEF e do CMV. Por este motivo, estas matérias, desde que fabricadas em condições pelo menos tão rigorosas como as adiante indicadas, serão consideradas em conformidade com a presente Nota Orientadora, independentemente da sua origem geográfica e da natureza dos tecidos de que os derivados do sebo provêm. São exemplo de processos rigorosos:

- A transesterificação ou hidrólise a uma temperatura não inferior a 200 °C, durante pelo menos 20 minutos, sob pressão (produção de glicerol, ácidos gordos e ésteres de ácidos gordos)
- A saponificação com NaOH 12 M (produção de glicerol e de sabão)
- Processo em descontinuo: a uma temperatura não inferior a 95 °C, durante pelo menos 3 horas
- Processo em contínuo: a uma temperatura não inferior a 140 °C, sob pressão, durante pelo menos 8 minutos, ou equivalente
- Destilação a 200 °C.

É improvável que os derivados do sebo fabricados de acordo com estas condições constituam qualquer espécie de risco de EET, pelo que devem ser considerados em conformidade com a presente Nota Orientadora.

Há que comprovar a conformidade com a presente Nota Orientadora dos derivados do sebo produzidos noutras condições.

⁽¹⁷⁾ JO L 273, 10.10.2002, p. 1.

6.5. CARVÃO ANIMAL

O carvão animal é preparado através da carbonização de tecidos animais (como o osso) a temperaturas elevadas, superiores a 800 °C. Salvo justificação em contrário, o produto de base para o fabrico de carvão animal devem ser matérias da categoria 3 ou equivalente, tal como definidas no Regulamento (CE) N.º 1774/2002 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 3 de Outubro de 2002, que estabelece regras sanitárias relativas aos subprodutos animais não destinados ao consumo humano. Independentemente da origem geográfica e da natureza do tecido, para efeitos de conformidade regulamentar, o carvão animal deve ser considerado em conformidade com a presente Nota Orientadora.

É improvável que o carvão fabricado de acordo com estas condições constitua qualquer espécie de risco de EET, pelo que deve ser considerado em conformidade com a presente Nota Orientadora. Há que comprovar a conformidade com a presente Nota Orientadora de carvão produzido noutras condições.

6.6. LEITE E DERIVADOS DO LEITE

À luz dos actuais conhecimentos científicos, e independentemente da sua origem geográfica, é pouco provável que o leite constitua qualquer espécie de risco de contaminação com a EET.

Algumas matérias, como a lactose, são extraídas do soro lácteo, o líquido proveniente da coagulação na produção de queijo. A coagulação também envolve a utilização de coalheira de vitelo, um extracto do abomaso, ou de coalheira derivada de outros ruminantes. O CEF/CMV procedeu a uma análise de risco da lactose e de outros derivados do soro lácteo produzidos a partir da coalheira de vitelo e concluiu que o risco de EET é insignificante se ela for produzida de acordo com o processo descrito no relatório de avaliação do risco ⁽¹⁸⁾. Esta conclusão foi avalizada pelo Comité Científico Director ⁽¹⁹⁾, que também procedeu a uma avaliação geral do risco EET da coalheira ⁽²⁰⁾.

É improvável que os derivados do leite fabricados de acordo com condições que se seguem constituam qualquer espécie de risco de EET, pelo que devem ser considerados em conformidade com a presente Nota Orientadora.

- Leite que provenha de animais saudáveis e nas mesmas condições que o leite destinado ao consumo humano; e
- Não utilização de outras matérias de ruminantes, excepto a coalheira de vitelo, na preparação de tais derivados (ex.: tratamento da caseína por enzimas pancreáticas).

⁽¹⁸⁾ O Comité das Especialidades Farmacêuticas e o respectivo Grupo de Trabalho Biotecnologia procedeu a uma avaliação regulamentar e do risco da lactose preparada utilizando a coalheira de vitelo. Esta avaliação de risco abrangeu a origem dos animais, a excisão do abomaso e a existência de procedimentos bem definidos de garantia da qualidade. É particularmente importante a qualidade dos eventuais substitutos do leite utilizados na alimentação dos animais de que os abomasos provêm. Estas orientações encontram-se acessíveis no seguinte endereço: <http://www.emea.eu.int>

⁽¹⁹⁾ Declaração provisória sobre a segurança da coalheira de vitelo no fabrico da lactose. Adoptada na reunião de 4-5 de Abril de 2002 do Comité Científico Director. (http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/out255_en.pdf).

⁽²⁰⁾ O CCD emitiu um parecer sobre a segurança da coalheira animal no que respeita ao risco de EET veterinárias e, em especial, de EEB, na sua reunião de 16 de Maio de 2002. (http://Europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/out265_en.pdf)

Há que comprovar a conformidade com a presente Nota Orientadora dos derivados do leite produzidos através de outros processos e da coalheira derivada de outras espécies de ruminantes.

6.7. DERIVADOS DA LÃ

Os derivados da lã e do pêlo de ruminantes, como a lanolina e os álcoois de lã derivados do pêlo, devem ser considerados em conformidade com a presente Nota Orientadora se a lã e o pêlo provierem de animais vivos.

É improvável que os derivados da lã produzidos a partir de lã proveniente de animais abatidos declarados «adequados para consumo humano» e cujo processo de fabrico, no que respeita ao pH, temperatura e duração do tratamento, observe pelo menos uma das condições exigidas de processamento que se seguem, constituam qualquer espécie de risco de EET, pelo que devem ser considerados em conformidade com a presente Nota Orientadora.

- Tratamento a $\text{pH} \geq 13$ (inicial; correspondente a uma concentração mínima de NaOH de 0,1M) e a ≥ 60 °C durante pelo menos 1 hora, o que sucede normalmente durante a fase de refluxo do tratamento alcalino orgânico;
- Destilação molecular a ≥ 220 °C e a pressão reduzida.

Há que comprovar a conformidade com a presente Nota Orientadora dos derivados da lã produzidos noutras condições.

6.8. AMINOÁCIDOS

Os aminoácidos podem ser obtidos por hidrólise de materiais provenientes de várias fontes.

Salvo justificação em contrário, o produto de base utilizado no fabrico de aminoácidos deve provir de matérias da categoria 3 ou equivalente, tal como definidas no Regulamento (CE) n.º 1774/2002 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 3 de Outubro de 2002, que estabelece regras sanitárias relativas aos subprodutos animais não destinados ao consumo humano.

É improvável que os aminoácidos preparados nas condições de processamento que se seguem, bem como em conformidade com a Decisão 98/256/CE da Comissão ⁽²¹⁾ e com a Decisão 2001/376/CE da Comissão ⁽²²⁾, constituam qualquer espécie de risco de EET, pelo que devem ser considerados em conformidade com a presente Nota Orientadora.

- Aminoácidos e péptidos produzidos a partir de couros e peles através de um processo que envolva a exposição das matérias a um pH de 1 a 2, seguida do tratamento a um $\text{pH} > 11$, e, após isso, de um tratamento térmico a 140 °C durante 30 minutos a 3 bares;
- os aminoácidos ou péptidos resultantes devem ser filtrados após a produção; e
- Efectuar-se uma análise, utilizando um método validado e sensível, para verificar a existência de eventuais macromoléculas residuais intactas, sendo fixado um limite adequado.

Há que comprovar a conformidade com a presente Nota Orientadora dos aminoácidos produzidos noutras condições.

⁽²¹⁾ JO L 113 de 15.04.1998, p. 32.

⁽²²⁾ JO L 132 de 15.05.2001, p. 17.

ANEXO

PRINCIPAIS CATEGORIAS DE INFECCIOSIDADE

Os quadros que se seguem constituem uma adaptação dos publicados na *WHO Guideline on Transmissible Spongiform Encephalopathies in Relation to Biological and Pharmaceutical Products* (Directriz da OMS sobre as encefalopatias espongiformes transmissíveis e os produtos biológicos e farmacêuticos), de Fevereiro de 2003.

Abreviaturas utilizadas:

- + Existência de infecciosidade ou da PrP^{TSE} (1)
- Inexistência de infecciosidade ou de PrP^{TSE} detectável
- NT Não testado(a)(s)
- ? Resultados controversos ou incertos

Categoria A: Tecidos com elevada infecciosidade

Tecidos	Bovinos		Ovinos e caprinos	
	EEB		Tremor epizoótico	
	Infecciosidade (1)	PrP ^{TSE}	Infecciosidade (1)	PrP ^{TSE}
Cérebro	+	+	+	+
Medula espinal	+	+	+	+
Retina, nervo óptico	+	NT	NT	+
Gânglios espinais	+	NT	NT	+
Gânglio do trigémeo	+	NT	NT	+
Hipófise (2)	–	NT	+	NT
Dura-máter (2)	NT	NT	NT	NT

(1) Foram efectuados bio-ensaios de infecciosidade de tecidos de bovinos quer em bovinos quer no rato (ou em ambas as espécies); a maior parte dos bio-ensaios de tecidos de ovinos e/ou caprinos apenas foram efectuados no rato. Em relação aos ovinos e caprinos, nem todos os resultados foram consistentes em ambas as espécies.

(2) Não foram notificados dados experimentais sobre a infecciosidade da hipófise ou da dura-máter humanas, embora os enxertos de dura-máter de cadáver e a hormona do crescimento derivada das hipófises de cadáver tenham transmitido doença a inúmeros pacientes e devam, portanto, ser incluídas na categoria dos tecidos com elevada infecciosidade.

Categoria B: Tecidos com menor infecciosidade

Tecidos	Bovinos		Ovinos e caprinos	
	EEB		Tremor epizoótico	
	Infecciosidade	PrP ^{TSE}	Infecciosidade	PrP ^{TSE}
Sistema nervoso periférico				
Nervos periféricos	–	NT	+	NT
Plexos entéricos (1)	NT	+	NT	+
Tecidos linfo-reticulares				
Baço	–	–	+	+
Gânglios linfáticos	–	–	+	+
Amígdalas	+	NT	+	+

(1) No corpo do texto da presente Nota Orientadora, a isoforma anormal da proteína do príão é designada «PrP^{S^c}». No entanto, uma vez que estes quadros são reproduzidos directamente a partir da directriz da OMS supracitada, foi mantida a nomenclatura da OMS em relação à proteína do príão anormal (PrP^{TSE}).

Tecidos	Bovinos		Ovinos e caprinos	
	EEB		Tremor epizoótico	
	Infeciosidade	PrP ^{TSE}	Infeciosidade	PrP ^{TSE}
Membrana nictitante	NT	–	NT	+
Timo	–	NT	+	NT
Tubo digestivo				
Esófago	–	NT	NT	+
Pré-estômago ⁽²⁾ (apenas ruminantes)	–	NT	NT	+
Estômago/abomaso ⁽²⁾	–	NT	NT	+
Duodeno	–	NT	NT	+
Jejuno	–	NT	NT	+
Íleo ⁽³⁾	+	+	+	+
Cólon	–	NT	+	+
Tecidos reprodutivos				
Placenta	–	NT	+	+
Outros tecidos				
Pulmão (*)	–	NT	–	NT
Fígado	–	NT	+	NT
Rim (*)	–	–	–	–
Glândula supra-renal	NT	NT	+	NT
Pâncreas	–	NT	+	NT
Medula óssea	+	NT	+	NT
Vasos sanguíneos	–	NT	NT	+
Mucosa olfactiva	–	NT	+	NT
Tecido gengival (*)	NT	NT	NT	NT
Glândula salivar	–	NT	+	NT
Córnea ⁽⁴⁾ (*)	NT	NT	NT	NT
Fluidos corporais				
LCR	–	NT	+	NT
Sangue ⁽⁵⁾	–	NT	+	–

⁽¹⁾ Limitado ao íleo distal nos bovinos.

⁽²⁾ O pré-estômago dos ruminantes (retículo, rúmen e omaso) é largamente consumido, tal como sucede com o estômago verdadeiro (abomaso). O abomaso dos bovinos (e, por vezes, dos ovinos) é também uma fonte de coalheira.

⁽³⁾ Nos bovinos e ovinos, só se procedeu ao bio-ensaio de infeciosidade do íleo distal.

⁽⁴⁾ Visto que só um ou dois casos de DCJ foram plausivelmente atribuídos a transplantes da córnea em centenas de milhares de procedimentos, a córnea é classificada como um tecido com menor infeciosidade; outros tecidos da câmara anterior (cristalino, humor aquoso, íris e conjuntiva) foram testados, com resultados negativos em relação quer à DCJv quer a outras EET humanas e não há dados epidemiológicos que comprovem estarem associados à transmissão iatrogénica de doença.

⁽⁵⁾ Não foram confirmadas as primeiras notificações da transmissão da doença a roedores a partir do sangue de doentes com DCJ e a avaliação do conjunto dos dados experimentais e epidemiológicos relevantes para a transmissão de EET através do sangue, de componentes do sangue e de produtos plasmáticos para fins terapêuticos não sugere a transmissão de nenhum tipo de EET «clássica» através do sangue dos doentes. Não há dados suficientes que permitam formular a mesma afirmação em relação ao sangue de doentes com a DCJv. Não há infeciosidade detectável no sangue fetal de vitelo, embora em ovinos genotipicamente sensíveis com tremor epizoótico natural ou com EEB induzida experimentalmente a transfusão de grandes volumes de sangue tenha resultado na transmissão da doença a ovinos saudáveis. Foi igualmente demonstrada a infeciosidade em estudos de estirpes de EET adaptadas aos roedores.

(*) Estes tecidos foram classificados na categoria B — Tecidos com menor infeciosidade, visto ter sido comprovada infeciosidade e/ou PrP^{TSE} no contexto da DCJ humana (DCJv ou outra).

Categoria C: Tecidos sem infecciosidade detectável

Tecidos	Bovinos		Ovinos e caprinos	
	EEB		Tremor epizoótico	
	Infecciosidade	PrP ^{TSE}	Infecciosidade	PrP ^{TSE}
Tecidos reprodutivos				
Testículo	–	NT	–	NT
Próstata/Epidídimo/Vesícula seminal	–	NT	–	NT
Sémen	–	NT	NT	NT
Ovário	–	NT	–	NT
Útero (não-grávido)	–	NT	–	NT
Fluidos placentares	–	NT	NT	NT
Feto ⁽¹⁾	–	NT	–	NT
Embriões ⁽¹⁾	–	NT	?	NT
Tecidos músculo-esqueléticos				
Osso	–	NT	NT	NT
Músculo esquelético ⁽²⁾	–	NT	–	NT
Língua	–	NT	NT	NT
Coração/pericárdio	–	NT	–	NT
Tendão	–	NT	NT	NT
Outros tecidos				
Traqueia	–	NT	NT	NT
Pele	–	NT	–	NT
Tecido adiposo	–	NT	NT	NT
Glândula tiróide	NT	NT	–	NT
Glândula mamária/úbere	–	NT	–	NT
Fluidos, secreções e excreções corporais				
Leite ⁽³⁾	–	NT	–	NT
Colostro ⁽⁴⁾	NT	NT	–	NT
Sangue do cordão ⁽⁴⁾	–	NT	NT	NT
Saliva	NT	NT	–	NT
Suor	NT	NT	NT	NT

Tecidos	Bovinos		Ovinos e caprinos	
	EEB		Tremor epizoótico	
	Infeciosidade	PrP ^{TSE}	Infeciosidade	PrP ^{TSE}
Lágrimas	NT	NT	NT	NT
Muco nasal	NT	NT	NT	NT
Urina ⁽⁴⁾ ⁽⁵⁾	–	NT	NT	NT
Fezes	–	NT	–	NT

⁽¹⁾ Os embriões de bovinos afectados pela EEB não transmitiram a doença a ratos, embora se não tenham efectuado medições da infeciosidade em tecidos fetais de vitelos para além do sangue (bio-ensaio negativo no rato). Os vitelos da progenitura de vacas que receberam embriões de bovinos afectados pela EEB sobreviveram durante períodos de observação de até sete anos e o exame dos cérebros quer das vacas não afectadas quer dos respectivos vitelos não revelaram encefalopatia espongiiforme, nem a existência de PrP^{TSE}.

⁽²⁾ A inoculação intracerebral de músculo homogeneizado não transmitiu a doença a: 1) primatas, a partir de doentes com a DCJ; 2) ratos e bovinos, a partir de bovinos com a EEB; e 3) ratos, a partir de ovinos e caprinos com tremor epizoótico espontâneo ou induzido experimentalmente. No entanto, notificações prévias haviam descrito casos isolados de transmissão a partir do músculo de caprinos e de cobaias e uma notificação mais recente descreve a transmissão a partir do músculo de rato de tipo selvagem e transgénico, embora, dado que todos estes estudos foram efectuados com estirpes de agentes das EET que sofreram várias passagens, a sua relevância em termos da ocorrência espontânea da doença permaneça por esclarecer. Um caso humano recente descreve um doente com DCJ e miosite de corpos de inclusão, que apresentava uma quantidade abundante de PrP^{TSE} no músculo doente. Após análise aprofundada, o Comité decidiu, no entanto, manter o músculo na categoria de tecidos «sem infeciosidade detectável» enquanto se aguardam mais informações sobre a infecção espontânea e sem complicações.

⁽³⁾ Os dados comprovativos de que a infeciosidade não é detectável no leite incluem observações epidemiológicas tempo-espaciais que não permitiram detectar transmissão materna; observações clínicas de mais de uma centena de vitelos amamentados por vacas infectadas, os quais não desenvolveram a EEB; e observações experimentais de que o leite proveniente de vacas infectadas não transmitiu a doença quando foi administrado a ratos intracerebral ou oralmente. Estão a decorrer experiências em que grandes volumes de leite proveniente de vacas infectadas experimentalmente são concentrados e testados para detectar a presença de PrP^{TSE}.

⁽⁴⁾ A notificação de casos isolados de transmissão da infeciosidade da DCJ a partir do sangue do cordão umbilical, do colostro e da urina humanos nunca foi comprovada e é considerada improvável.

⁽⁵⁾ Um tipo de PrP nunca antes notificado, denominado PrP^u, foi identificado na urina de doentes com a DCJ esporádica e familiar, mas continua por esclarecer o seu significado em termos de risco de transmissão.

Aviso de caducidade de certas medidas anti-dumping

(2004/C 24/04)

Dado não ter sido recebido nenhum pedido de reexame na sequência da publicação de um aviso de caducidade iminente ⁽¹⁾, a Comissão informa que as medidas *anti-dumping* abaixo mencionadas caducarão proximamente.

O presente aviso é publicado em conformidade com o n.º 2 do artigo 11.º do Regulamento (CE) n.º 384/96 ⁽²⁾ do Conselho, de 22 de Dezembro de 1995, relativo à defesa contra as importações que são objecto de *dumping* por parte de países não membros da Comunidade Europeia.

Produto	País(es) de origem ou exportação	Medidas	Referência	Data de caducidade
Painéis de fibras de madeira (duros)	Bulgária Estónia Letónia Lituânia Polónia Rússia	Direito	Regulamento (CE) n.º 194/1999 (JO L 22 de 29.1.1999, p. 16) com a última redacção que lhe foi dada pelo Regulamento (CE) n.º 1899/2001 (JO L 261 de 29.9.2001, p. 1)	29.1.2004
	Bulgária Estónia Lituânia Polónia	Compromissos	Decisão 1999/71/CE (JO L 22 de 29.1.1999, p. 71) com a última redacção que lhe foi dada pela Decisão 2001/707/CE (JO L 261 de 29.9.2001, p. 65)	

⁽¹⁾ JO C 100 de 26.4.2003, p. 11.

⁽²⁾ JO L 56 de 6.3.1996, p. 1, com a última redacção que lhe foi dada pelo Regulamento (CE) n.º 1972/2002 (JO L 305 de 7.11.2002, p. 1).