

ANEXO IV  
INFORMAÇÕES NECESSÁRIAS NO RELATÓRIO TÉCNICO-CIENTÍFICO PARA AVALIAÇÃO DE SEGURANÇA DE ENZIMAS

1. DADOS ADMINISTRATIVOS
1.1 Razão social e endereço completo da empresa fabricante ou importadora;
1.2 Alvará ou licença sanitária válida;
1.3 Identificação do responsável técnico e/ou responsável legal; e
1.4 Detalhamento do assunto da petição (inclusão/exclusão de enzima, alteração de método ou fonte etc).
2. IDENTIFICAÇÃO DA ENZIMA E DA PREPARAÇÃO ENZIMÁTICA
2.1 Nome comum da enzima e/ou da preparação enzimática;
2.2 Marca comercial da enzima e/ou da preparação enzimática;
2.3 Classificação da enzima no <b>International Union of Biochemistry and Molecular Biology - IUBMB</b> (número e nome);
2.4 Número da enzima no <b>Chemical Abstract Service - CAS</b> ;
2.5 Outros nomes da enzima (quando aplicável);
2.6 Forma de apresentação da preparação enzimática; e
2.7 Formulação da preparação enzimática, incluindo os aditivos alimentares e ingredientes (g/100g ou 100ml).
3. COMPOSIÇÃO QUÍMICA E PROPRIEDADES DA ENZIMA E DA PREPARAÇÃO ENZIMÁTICA
3.1 Massa molecular e sequência de aminoácidos da enzima;
3.2 Especificações de pureza e identidade da preparação enzimática para:
a. Chumbo;
b. <b>Salmonella</b> ;
c. Coliformes totais;
d. <b>Escherichia coli</b> ;
e. Atividade antimicrobiana;
f. Eventuais resíduos de solventes de extração;
g. Níveis de garantia da enzima, incluindo informações sobre variação lote a lote;
h. Percentual de sólidos orgânicos totais por unidade de peso (% T.O.S.);
i. Unidades de atividade enzimática por unidade de peso; e
j. Outros parâmetros relevantes.
3.3 Laudos de análise laboratoriais, com identificação da metodologia analítica, que comprovem o atendimento às especificações do item 3.2;
3.4 Atividade enzimática, substratos e produtos de reação, cofatores necessários para a atividade principal da enzima, pH e temperatura ótimos, fatores inibidores e ativadores;
3.5 Caracterização de possíveis efeitos adversos relacionados à atividade enzimática e eventuais formações de metabólitos tóxicos, quando apropriado;
3.6 Dados sobre alergenicidade;
3.7 Dados de estabilidade durante o armazenamento antes do uso.
4. MODELO DE RÓTULO
5. FINALIDADE DE USO
5.1 Finalidade tecnológica e mecanismo de ação da enzima no alimento;
5.2 Uso proposto (alimentos em que a preparação enzimática será utilizada e limites de uso).
6. FONTE E PROCESSOS DE FABRICAÇÃO
6.1 Produção a partir de fontes animais
6.1.1 Tecido animal utilizado e histórico de consumo seguro;
6.1.2 Documentação que comprove que o tecido animal utilizado foi submetido à inspeção pelo órgão competente;
6.1.3 Métodos utilizados para assegurar a ausência de risco de transmissão de doenças a partir do tecido utilizado para obtenção da enzima, considerando a classificação dos tecidos e seus agentes infecciosos potenciais;
6.1.4 Descrição detalhada do processo de produção e dos controles de qualidade utilizados.
6.2 Produção a partir de fontes vegetais e basidiomicetos
6.2.1 Parte da planta ou do fungo utilizada para produção e histórico de consumo seguro;
6.2.2 Documentação que comprove a ausência de substâncias que podem causar efeitos adversos em humanos;
6.2.3 Descrição detalhada do processo de produção e dos controles de qualidade utilizados.
6.3 Produção a partir de micro-organismos (no caso de micro-organismos geneticamente modificados os dados devem ser fornecidos para o micro-organismo doador e o de expressão)
6.3.1 Identificação taxonômica;
6.3.2 Identificação da linhagem e local de depósito. Caso não possua, justificar;
6.3.3 Identificação do grupo ou classe de risco, com as respectivas referências;
6.3.4 Histórico de uso seguro;
6.3.5 Descrição detalhada do processo de produção e dos controles de qualidade utilizados;
6.3.6 Patogenicidade e toxigenicidade;
6.3.7 Dados de resistência microbiana;
6.3.8 Para micro-organismos geneticamente modificados:
a. Dados de resistência microbiana e identificação dos antibióticos para os quais eventuais marcadores de resistência tenham sido utilizados;
b. Descrição da modificação genética, incluindo caracterização do DNA introduzido e o método de integração do DNA recombinante ao cromossomo;
c. Dados sobre eventuais toxinas e outros metabólitos não seguros sintetizados em decorrência da modificação;
d. Documentação que comprove que a enzima foi purificada de forma a não conter o micro-organismo nem traços de seu material genético recombinante;
e. Dados e estudos de estabilidade da linhagem geneticamente modificada (linhagem de produção);
f. Documentação sobre o potencial alergênico das proteínas codificadas pelo DNA inserido no micro-organismo de produção.
7. DADOS PARA AVALIAÇÃO DO RISCO (A apresentação de estudos toxicológicos pode ser dispensada mediante justificativa, para avaliação caso a caso).
7.1 Estudos de mutagenicidade e genotoxicidade realizados de acordo com as Boas Práticas Laboratoriais e com os parâmetros estabelecidos pela Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OECD - <b>Guidelines for the Testing of Chemicals</b> );
7.2 Estudos de toxicidade subcrônica oral, que permitam a derivação de um NOEL ( <b>No Observed Effect Level</b> ) ou NOAEL ( <b>No Observed Adverse Effect Level</b> ), realizados de acordo as Boas Práticas Laboratoriais e com os parâmetros estabelecidos pela Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OECD - <b>Guidelines for the Testing of Chemicals</b> );
7.3 Avaliação de exposição alimentar, com justificativa para a escolha do método utilizado;
7.4 Caracterização do risco (margem de exposição ou percentual da Ingestão Diária Aceitável - IDA).
8. APROVAÇÃO EM OUTROS PAÍSES OU ORGANISMOS INTERNACIONAIS
8.1 Dados de aprovação em outros países e organismos internacionais, quando disponíveis.

**RESOLUÇÃO - RDC Nº 729, DE 1º DE JULHO DE 2022**

Dispõe sobre a melhora da técnica legislativa e revogação de normas inferiores a Decreto editadas pela ANVISA, componentes da quinta etapa de consolidação da pertinência temática de alimentos em observância ao que prevê a Portaria nº 488/GADIP-DP/ANVISA, de 23 de setembro de 2021 e o Decreto nº 10.139, de 28 de novembro de 2019.

O Diretor-Presidente da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o art. 172, IV, aliado ao art. 187, VI do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve, ad referendum, adotar a seguinte Resolução de Diretoria Colegiada e determinar a sua publicação.

CAPÍTULO I  
DISPOSIÇÕES PRELIMINARES

Art. 1º Esta Resolução dispõe sobre a melhora da técnica legislativa e revogação de normas inferiores a Decreto editadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, componentes da quinta etapa de consolidação da pertinência temática de alimentos em observância ao que prevê a Portaria nº 488/GADIP-DP/ANVISA, de 23 de setembro de 2021 e o Decreto nº 10.139, de 28 de novembro de 2019.

Parágrafo único. A revogação tratada no caput desse artigo se aplica às normas:

- I - já revogadas tacitamente;
- II - cujos efeitos tenham se exaurido no tempo; e
- III - vigentes, cuja necessidade ou cujo significado não pôde ser

identificado.

CAPÍTULO II  
ALTERAÇÕES PONTUAIS

Art. 2º A Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 429, de 8 de outubro de 2020, publicada no DOU nº 195, de 9 de outubro de 2020, Seção 1, pág. 106, passa a vigorar com as seguintes alterações:

"Art. 2º .....

Parágrafo único. Esta Resolução não se aplica às águas envasadas, conforme Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 717, de 1º de julho de 2022.

Art. 4º .....

§1º .....

I - sido objeto de enriquecimento ou restauração, conforme Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 714, de 1º de julho de 2022

Art. 5º .....

§6º No caso do sal iodado, a declaração da quantidade de iodo deve ser realizada por meio da declaração prevista no art. 5º da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 604, de 10 de fevereiro de 2022.

§7º No caso das farinhas de trigo e de milho enriquecidas com ferro e ácido fólico, a declaração das quantidades de ferro e de ácido fólico deve ser realizada por meio da declaração prevista no art. 12 da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 604, de 2022.

Art. 24. ....

§3º .....

I - na Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 715, de 1º de julho de 2022, para as alegações nutricionais relativas ao conteúdo de lactose nos alimentos para dietas com restrição de lactose;

Art. 49 .....

XVII - Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 269, de 22 de setembro de 2005." (ND)

Art. 3º A Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 421, de 1º de setembro de 2020, publicada no DOU nº 170, de 3 de setembro de 2020, Seção 1, pág. 74, passa a vigorar com a seguinte alteração:

"Art. 5º .....

II - Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 727, de 1º de julho de 2022, que dispõe sobre a rotulagem dos alimentos embalados;

.....



Parágrafo único. As normas de que trata o caput desse artigo definirão requisitos relativos a:

....." (NR)

Art. 4º A Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 18, de 19 de novembro de 1999, passa a vigorar acrescida dos seguintes dispositivos:

"Art. 5º-A O palmito em conserva deve ser submetido a processos de acidificação e tratamento térmico suficientes para destruir as células vegetativas de microrganismos de relevância para a saúde pública e de outros microrganismos capazes de se reproduzir nas condições de armazenamento, distribuição e comercialização dos produtos.

§1º As empresas processadoras de palmito em conserva devem validar o processo de produção para cada tipo de embalagem utilizada, a fim de atender ao disposto no caput desse artigo.

§2º A validação de que trata o §1º desse artigo deve conter, no mínimo, os registros dos parâmetros de processamento e das análises físico-químicas e microbiológicas utilizadas.

§3º A documentação referente à validação da eficácia do processo de produção deve estar sempre disponível para consulta pela autoridade sanitária." (ND)

"Art. 11-A. Os fabricantes de palmito em conserva devem efetuar as seguintes análises após o período de quarentena do lote com base em amostragem definida:

I - análises críticas do ponto de vista de segurança do alimento:

a) avaliação da integridade hermética de recipientes, por meio de métodos respaldados na literatura específica;

b) avaliação da resistência da termosoldagem à tração, no caso de embalagens flexíveis, por meio de métodos respaldados na literatura específica;

c) medição do vácuo dos recipientes de vidro e metálicos, por meio de métodos respaldados na literatura específica; e

d) pH medido através de potenciômetro no homogeneizado de todo o conteúdo do recipiente.

II - análises de controle de qualidade do produto final, conforme metodologia consagrada:

a) avaliação sensorial do aspecto, cor, sabor, odor e textura;

b) espaço-livre;

c) peso bruto;

d) peso líquido; e

e) peso drenado.

Parágrafo único Para fins de atendimento ao disposto no caput desse artigo:

I - considera-se quarentena o período mínimo de 14 (quatorze) dias, contados a partir do dia seguinte à pasteurização do produto, destinado à verificação de problemas e anormalidades, por meio de testes de qualidade;

II - a amostragem deve ser realizada de acordo com o documento Standard for Certain Canned Vegetables - CODEX STAN 297-2009 e suas atualizações; e

III - para a análise de pH, não se aplica o limite de aceitação." (ND)

Art. 5º A Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 43, de 19 de setembro de 2011, passa a vigorar acrescida do seguinte dispositivo:

"Art. 22-A. As fórmulas infantis para lactentes podem ser adicionadas de:

I - fosfato de diamido e fosfato de diamido acetilado, com limite máximo de 0,5 gramas por 100 mililitros, sozinhos ou em combinação, no caso de fórmulas infantis à base de soja; e

II - fosfato de diamido fosfatado e hidroxipropilamido, com limite máximo de 2,5 gramas por 100 mililitros, sozinhos ou em combinação, no caso de fórmulas infantis à base de proteínas hidrolisadas." (ND)

Art. 6º A Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 44, de 19 de setembro de 2011, passa a vigorar acrescida do seguinte dispositivo:

"Art. 22-A. As fórmulas infantis de seguimento podem ser adicionadas de:

I - fosfato de diamido e fosfato de diamido acetilado, com limite máximo de 0,5 gramas por 100 mililitros, sozinhos ou em combinação, no caso de fórmulas infantis de seguimento à base de soja; e

II - fosfato de diamido fosfatado, hidroxipropilamido, diamido fosfatado e adipato de diamido acetilado, com limite máximo de 2,5 gramas por 100 mililitros, sozinhos ou em combinação, no caso de fórmulas infantis de seguimento à base de proteínas hidrolisadas." (ND)

Art. 7º A Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 45, de 19 de setembro de 2011, passa a vigorar acrescida do seguinte dispositivo:

"Art. 22-A. As fórmulas infantis destinadas a necessidades dietoterápicas podem ser adicionadas de:

I - fosfato de diamido e fosfato de diamido acetilado, com limite máximo de 0,5 gramas por 100 mililitros, sozinhos ou em combinação, no caso de fórmulas infantis de seguimento à base de soja; e

II - fosfato de diamido fosfatado e hidroxipropilamido, com limite máximo de 2,5 gramas por 100 mililitros, sozinhos ou em combinação, no caso de fórmulas infantis à base de proteínas hidrolisadas ou aminoácidos;

III - diamido fosfatado e adipato de diamido acetilado, com limite máximo de 2,5 gramas por 100 mililitros, sozinhos ou em combinação, no caso de fórmulas infantis de seguimento à base de proteínas hidrolisadas ou aminoácidos;" (ND)

Art. 8º Revogam-se as seguintes disposições:

I - os arts. 35, 36, 37, 40, 44 e 46 da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 429, de 8 de outubro de 2020, publicada no DOU nº 195, de 9 de outubro de 2020, Seção 1, pág. 106;

II - os arts. 24, 25 e 30 da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 460, de 21 de dezembro de 2020, publicada no DOU nº 245, de 23 de dezembro de 2020, Seção 1, pág. 128;

III - o art. 17 e o parágrafo único do art. 21 da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 481, de 15 de março de 2021, publicada no DOU nº 51, de 17 de março de 2021, Seção 1, pág. 249; e

IV - a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 391, de 26 de maio de 2020, publicada no DOU nº 101, de 28 de maio de 2020.

Art. 9º Esta Resolução entra em vigor no dia 9 de outubro de 2022.

ANTONIO BARRA TORRES  
Diretor-Presidente

#### RESOLUÇÃO - RDC Nº 730, DE 1º DE JULHO DE 2022

Dispõe sobre a avaliação do risco à saúde humana de medicamentos veterinários, os limites máximos de resíduos (LMR) de medicamentos veterinários em alimentos de origem animal e os métodos de análise para fins de avaliação da conformidade.

O Diretor-Presidente da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o art. 172, IV, aliado ao art. 187, VI do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve, ad referendum, adotar a seguinte Resolução de Diretoria Colegiada e determinar a sua publicação.

#### CAPÍTULO I

##### DISPOSIÇÕES PRELIMINARES

Art. 1º Esta Resolução dispõe sobre a avaliação do risco à saúde humana de medicamentos veterinários, os limites máximos de resíduos (LMR) de medicamentos veterinários em alimentos de origem animal e os métodos de análise para fins de avaliação da conformidade.

Art. 2º Para fins desta Resolução, aplicam-se as seguintes definições:

I - avaliação da exposição: etapa do processo de avaliação de risco que estima a ingestão aguda ou crônica de resíduos de medicamentos veterinários oriundos do consumo de alimentos de origem animal pela população ou grupo populacional;

II - avaliação de risco: processo fundamentado em evidências científicas que avalia a probabilidade de ocorrência de efeitos adversos à saúde humana e a gravidade de tais efeitos como consequência do uso de medicamentos veterinários em animais

produtores de alimentos, envolvendo as etapas de identificação e caracterização do perigo, avaliação da exposição e caracterização do risco;

III - dose de referência aguda (DRfA): quantidade estimada de resíduos de medicamentos veterinários, expressa em miligramas ou microgramas da substância por quilograma de peso corpóreo, que pode ser ingerida num período de 24 (vinte e quatro) horas sem risco apreciável à saúde humana;

IV - ingestão diária aceitável (IDA): quantidade estimada de resíduos de medicamentos veterinários, expressa em miligramas ou microgramas da substância por quilograma de peso corpóreo, que pode ser ingerida diariamente ao longo da vida sem risco apreciável à saúde humana;

V - ingestão diária estimada (IDE): estimativa de ingestão de resíduos de medicamentos veterinários, a partir da mediana de concentração nos estudos de depleção corrigida pelos resíduos marcadores ou pelos resíduos totais para os alimentos a serem considerados na avaliação de exposição, sendo expressa em miligramas ou microgramas de resíduo por pessoa por dia;

VI - ingestão diária máxima teórica (IDMT): estimativa da ingestão de resíduos de medicamentos veterinários, a partir do LMR, para os alimentos a serem considerados na avaliação de exposição, sendo expressa em miligramas ou microgramas de resíduo por pessoa por dia;

VII - insumo farmacêutico ativo (IFA): componente farmacologicamente ativo do medicamento veterinário;

VIII - insumo farmacêutico de uso dual (IFA dual): componente farmacologicamente ativo usado tanto em medicamentos veterinários quanto em agrotóxicos;

IX - limite máximo de resíduo (LMR): concentração máxima de resíduo de medicamento veterinário, expresso em miligramas ou microgramas por litro ou quilograma, legalmente permitida em alimentos de origem animal;

X - medicamento veterinário: produto que se aplica ou administra a qualquer animal destinado à produção de alimentos, para fins terapêuticos, profiláticos ou de diagnósticos, ou para modificar as funções fisiológicas ou de comportamento;

XI - método de análise validado: método de análise que possui comprovação, através do fornecimento de evidência objetiva, de que os requisitos para aplicação ou uso específicos pretendidos foram atendidos;

XII - período de carência: intervalo de tempo entre a última administração do medicamento veterinário e a coleta de tecidos comestíveis ou produtos do animal tratado que garante que a quantidade de resíduos de medicamentos veterinários no alimento seja igual ou inferior ao seu LMR;

XIII - resíduos de medicamentos veterinários: IFA e seus metabólitos que estão presentes em qualquer porção comestível do produto de origem animal;

XIV - resíduos ligados: resíduos de medicamentos veterinários ligados de forma covalente a macromoléculas celulares solúveis ou insolúveis que não são extraíveis por processos exaustivos de extração, desnaturação ou solubilização;

XV - resíduos marcadores: resíduos de medicamentos veterinários cuja concentração diminui em proporção conhecida à concentração de resíduos totais em qualquer porção comestível do alimento de origem animal; e

XVI - resíduos totais: soma de todos os IFA e seus metabólitos que permanecem no produto de origem animal após a administração do medicamento veterinário, determinado a partir de estudos empregando os IFA radiomarcados.

#### CAPÍTULO II

##### REQUISITOS PARA AVALIAÇÃO DE RISCO DE MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS

Art. 3º A avaliação de risco de medicamentos veterinários deve ser solicitada pelo interessado, mediante protocolo de petição específica, para os seguintes casos:

I - medicamentos veterinários contendo em sua formulação IFA sem LMR publicado pela Anvisa;

II - inclusão de novas espécies animais e ou matrizes para IFA com LMR já publicado pela Anvisa; ou

III - alteração dos LMR já publicados pela Anvisa para determinada espécie animal.

Art. 4º A petição específica de avaliação de risco de medicamentos veterinários deve conter relatório técnico-científico com as seguintes informações:

I - identificação do medicamento veterinário e dos seus IFA;

II - estudos de farmacocinética;

III - estudos toxicológicos;

IV - estudos microbiológicos, no caso de IFA e seus metabólitos com ação antimicrobiana;

V - estudos de depleção dos resíduos marcadores; e

VI - identificação se o IFA é de uso dual.

§1º O relatório técnico-científico deve conter os estudos para os metabólitos dos IFA que sejam relevantes à saúde humana.

§2º Os estudos devem ser conduzidos e relatados de acordo com protocolos atualizados descritos nas séries da Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE) ou nas orientações publicadas nos Guias da Conferência Internacional de Harmonização dos Medicamentos Veterinários (VICH) e seguirem os princípios de Boas Práticas de Laboratório (BPL).

§3º Situações que requerem adaptação ou um novo protocolo de estudo devem ser justificadas e conter descrição dos procedimentos utilizados.

§4º Estudos antigos nos quais os princípios de BPL não foram adotados podem ser aceitos, desde que constatada sua qualidade científica e a adequação do desenho para avaliação dos IFA e seus metabólitos.

§5º A apresentação dos estudos de que tratam os incisos III e IV pode ser dispensada para os IFA e seus metabólitos que possuem avaliação de risco publicada e IDA estabelecida pelo Codex Alimentarius.

§6º A apresentação dos estudos de que trata o inciso V pode ser dispensada para os IFA e seus metabólitos que possuem LMR estabelecido pelo Codex Alimentarius.

§7º A avaliação de risco publicada por autoridades estrangeiras que tenham similaridade de requisitos regulatórios com o Brasil pode subsidiar a avaliação de risco peticionada.

Art. 5º Para identificação do medicamento veterinário e dos seus IFA, devem ser apresentadas as seguintes informações:

I - denominação comum internacional - DCI (International Non-proprietary Name - INN);

II - nomenclatura IUPAC (União Internacional de Química Pura e Aplicada);

III - sinônimos;

IV - número CAS (Chemical Abstract Service);

V - fórmula estrutural;

VI - fórmula molecular;

VII - massa molar;

VIII - propriedades físico-químicas:

a) aparência;

b) pureza;

c) composição qualitativa e quantitativa das impurezas;

d) ponto de fusão;

e) solubilidade em água e solventes orgânicos, expressa em gramas por litro, com indicação da temperatura, logKow ou logP;

f) pH;

g) rotação óptica;

h) comprimento de onda de máxima absorção na região do ultravioleta; e

i) estabilidade.

IX - classificação terapêutica, formulação e indicações de uso, incluindo dose, via de administração e período de carência recomendado do medicamento; e

X - dados do registro do medicamento veterinário no Brasil e em outros países, incluindo condições de uso, dose e período de carência.

Art. 6º Os estudos de farmacocinética devem contemplar o comportamento farmacocinético dos IFA em animais de laboratório e na espécie-alvo produtora de alimento, incluindo dados de absorção, distribuição e eliminação, tempo de meia-vida no plasma e tecidos, e vias metabólicas.

