



SENADO FEDERAL

Of. 297/2020 - SF

Brasília, 06 de março de 2020

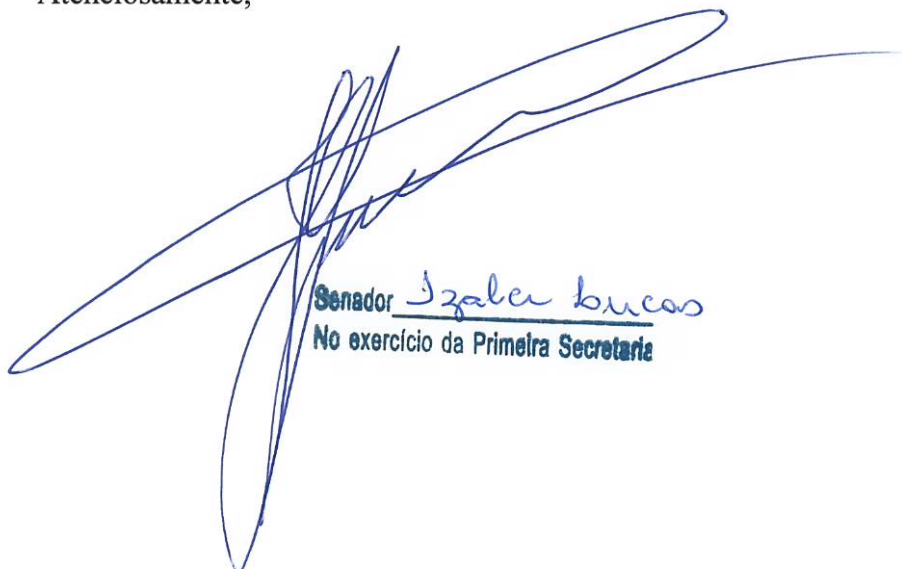
A Sua Excelência a Senhora
Senadora **ZENAIDE MAIA**
Senado Federal

Assunto: Resposta ao Requerimento nº 1013, de 2019

Senhora Senadora,

Envio a V. Exa. cópia do Ofício nº 788/2020/ASPAR/GM/MS, de 27 de fevereiro de 2020, do Ministro de Estado da Saúde, por meio do qual encaminha informações em resposta ao Requerimento nº 1013, de 2019, de sua autoria.

Atenciosamente,



Senador Izabela Lucas
No exercício da Primeira Secretária



Ministério da Saúde
Gabinete do Ministro
Assessoria Parlamentar

Junte-se ao processado do
requerimento nº 1013 de 2019.

Em 06 / 03 / 20

Brasília, 27 de fevereiro de 2020.

OFÍCIO Nº 788/2020/ASPAR/GM/MS

Ao Senhor
Senador SÉRGIO PETECÃO
Primeiro-Secretário do
Senado Federal

Assunto: Ofício 1ª Sec/SF/nº 49/2020

Senhor Primeiro-Secretário,

Reporto-me ao expediente destacado na epígrafe, referente ao Requerimento de Informação nº 1013, de 21 de fevereiro de 2020, para encaminhar as informações prestadas pela entidade vinculada deste Ministério.

Atenciosamente,

LUIZ HENRIQUE MANDETTA
Ministro de Estado da Saúde



Documento assinado eletronicamente por **Luiz Henrique Mandetta, Ministro de Estado da Saúde**, em 03/03/2020, às 18:30, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015; e art. 8º, da Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site

http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?

[acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0](#), informando o código verificador **0013728024** e o código CRC **DF84B544**.



ANEXO 1
PROCESSAMENTO DE DADOS



INSTITUTO DE PESQUISA E DESENVOLVIMENTO

PROJETO DE PESQUISA

ANEXO 1
PROCESSAMENTO DE DADOS

ANEXO 1
PROCESSAMENTO DE DADOS

ANEXO 1
PROCESSAMENTO DE DADOS

ANEXO 1
PROCESSAMENTO DE DADOS

ANEXO 1
PROCESSAMENTO DE DADOS

ANEXO 1
PROCESSAMENTO DE DADOS

ANEXO 1
PROCESSAMENTO DE DADOS



ANEXO 1
PROCESSAMENTO DE DADOS



04/03/2020

SEI/MS - 0013728024 - Ofício

Referência: Processo nº 25000.026518/2020-56

SEI nº 0013728024

Assessoria Parlamentar - ASPAR
Esplanada dos Ministérios, Bloco G - Bairro Zona Cívico-Administrativa, Brasília/DF, CEP 70058-900
Site - saude.gov.br





Ministério da Saúde
Gabinete do Ministro
Assessoria Parlamentar

DESPACHO

ASPAR/GM/MS

Brasília, 27 de fevereiro de 2020.

Ao Gabinete do Ministro

Assunto: **Requerimento de Informação nº 1013/2019 - Senadora Zenaide Maia**

1. Trata-se de **Requerimento de Informação nº 1013/2019** (0013705672), de autoria da Senadora Zenaide Maia, o qual solicita informações ao Ministro de Estado da Saúde sobre os requisitos técnicos adotados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para a liberação de defensivos agrícolas no Brasil.
2. Em resposta, encaminhe-se, para ciência e atendimento à solicitação da Primeira Secretaria do Senado Federal (0012254434), a **Nota Técnica nº 124/2019/SEI/GGTOX/DIRE3/ANVISA** (0013727699), elaborada pela Agência Nacional de Vigilância em Saúde - ANVISA.

GABRIELLA BELKISSE ROCHA

Assessora Especial do Ministro para Assuntos Parlamentares



Documento assinado eletronicamente por **Gabriella Belkisse Câmara Rocha Tavares, Assessor(a) Especial do Ministro para Assuntos Parlamentares**, em 28/02/2020, às 17:09, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015; e art. 8º, da Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0013727739** e o código CRC **31072E98**.

Referência: Processo nº 25000.026518/2020-56

SEI nº 0013727739



NOTA TÉCNICA Nº 124/2019/SEI/GGTOX/DIRE3/ANVISA

Proposição Legislativa: Requerimento de informação nº 1013/2019	
Autor: Senadora Zenaide Maia (PROS/RN)	
Ementa: Solicita que sejam prestadas, pelo Exmo. Sr. Ministro de Estado da Saúde, Luiz Henrique Mandetta, informações sobre os requisitos técnicos adotados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para a liberação de defensivos agrícolas (agrotóxicos) no Brasil.	
Ministério: da Saúde	
Data da manifestação: 26/11/2019	
Posição:	<input type="checkbox"/> Favorável <input type="checkbox"/> Contrária <input type="checkbox"/> Fora de competência <input type="checkbox"/> Favorável com sugestões/ressalvas <input type="checkbox"/> Nada a opor <input type="checkbox"/> Matéria prejudicada
Manifestação referente a(o):	<input type="checkbox"/> Texto original <input type="checkbox"/> Emendas de _____ <input type="checkbox"/> Substitutivo de comissão _____ <input checked="" type="checkbox"/> Outros: Requerimento de Informação

I - JUSTIFICATIVA:

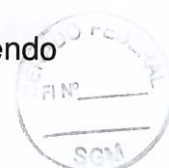
Trata-se de resposta ao Requerimento de informação nº 1013/2019, de autoria da Senadora Zenaide Maia (PROS/RN), para que sejam prestadas informações sobre os requisitos técnicos adotados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para a liberação de defensivos agrícolas (agrotóxicos) no Brasil, especialmente os denominados clorotalonil, glifosato, cloridrato de cartape, diquate e atrazina.

No documento, afirma-se que "mais preocupante é o fato de que muitos desses produtos não são legalizados em países estratégicos para o comércio brasileiro no exterior, como os da União Europeia. Clorotalonil, glifosato, cloridrato de cartape, diquate e atrazina são alguns desses produtos, cujo uso sem o devido critério e explicação pode proporcionar sérias consequências para a pauta exportadora de nosso agronegócio."

Assim, temos a informar ao solicitado, a seguir:

De acordo com a Lei nº 7.802, de 11 de julho de 1989, o processo regulatório de produtos agrotóxicos é um ato complexo que envolve o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (Mapa), o Ministério do Meio Ambiente, na figura do Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e Recursos Naturais Renováveis (Ibama) e o Ministério da Saúde, através da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Cada órgão atua analisando o pleito de registro em sua área de atuação, cabendo ao MAPA, como órgão registrante, a emissão do certificado de registro.

A Anvisa é responsável pela avaliação toxicológica de agrotóxicos, sendo



responsável pela avaliação dos aspectos toxicológicos, de risco à exposição ocupacional e dietética de agrotóxicos, é conduzida conforme as determinações da Lei 7.802/1989 e do Decreto 4.074/2002 e da RDC 294, de 29 de julho de 2019, que determina os critérios para a avaliação e classificação toxicológica de agrotóxicos.

A metodologia de análise utilizada pela Anvisa para a avaliação toxicológica de agrotóxicos está em consonância com as melhores práticas regulatórias internacionais. Todas as provas e ensaios devem ser efetuados de acordo com as especificações publicadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS), Programa Internacional de Segurança de Substâncias Químicas (IPCS/OMS), Agência Internacional de Pesquisas Sobre o Câncer (IARC/OMS), Centro Pan Americano de Ecologia Humana e Saúde (ECO/OPS), Organização das Nações Unidas para a Agricultura e Alimentação (FAO), Registro Internacional de Substâncias Potencialmente Tóxicas do Programa das Nações Unidas para Meio Ambiente (IRPTC/UNEP), Organização para Cooperação Econômica e Desenvolvimento da Comunidade Econômica Europeia (OECD/CEE) e Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos da América (EPA).

Uma das etapas da avaliação realizada pela Anvisa consiste na avaliação do risco dietético, etapa esta em que se analisa a probabilidade de aparecimento de efeitos adversos à saúde humana, resultante da ingestão de alimentos que contenham resíduos de agrotóxicos. A partir dessa avaliação, são estabelecidos diferentes parâmetros, dentre eles, a Dose de Referência Aguda (DRfA), a Ingestão Diária Aceitável (IDA) e o Limite Máximo De Resíduos (LMR).

O LMR se refere à quantidade máxima de resíduo de agrotóxico oficialmente aceita no alimento, em decorrência da aplicação adequada do agrotóxico. Ou seja, o LMR é o limite tolerável de resíduo que pode permanecer no alimento, tendo como referência as Boas Práticas Agrícolas aplicadas no campo. O LMR é expresso em miligrama de resíduo por quilograma de alimento.

Por meio do monitoramento realizado pelo Programa de Análise de Resíduos de Agrotóxicos em Alimentos (PARA) é possível avaliar se, na prática, a aplicação dos agrotóxicos está sendo realizada de forma adequada, ou seja, se são respeitadas as Boas Práticas Agrícolas. A partir dos resultados obtidos pelo PARA, é possível avaliar se há casos em que os Limites Máximos de Resíduos estabelecidos foram extrapolados, se foram utilizados ingredientes ativos não autorizados ou proibidos, bem como se o consumo daqueles alimentos em que a concentração de resíduos de um determinado agrotóxico foi identificada representa risco agudo e/ou crônico aos seus consumidores. Nos casos em que riscos são identificados, a Anvisa e os demais entes do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária devem atuar na sua mitigação.

A avaliação toxicológica para fins de segurança de uso de um agrotóxico é um ato de alta especificidade e complexidade técnica. Nesse contexto, esclarecemos que devido a essa particularidade do processo a avaliação é multidisciplinar e interdependente. Tal prática, corrobora para a avaliação segura de um produto utilizado no processo produtivo e que pode ter acesso à sociedade brasileira, seja por meio da exposição ocupacional ou por meio da exposição dietética aos resíduos desses produtos que ficam nos alimentos.

Cabe fazer a distinção entre produtos técnicos e produtos formulados de agrotóxicos. De acordo com as definições constantes no Decreto nº 4.074, de 4 de janeiro de 2002, um produto técnico é aquele obtido diretamente de matérias-primas por processo químico, físico ou biológico, destinado à obtenção de produtos formulados ou de pré-misturas, cuja composição contenha teor definido de ingrediente ativo e impurezas, podendo conter estabilizantes e produtos relacionados, tais como isômeros. Por sua vez, um produto

formulado é um agrotóxico obtido a partir de produto técnico ou pré-mistura, por intermédio de processo físico, ou diretamente de matérias-primas por meio de processos físicos, químicos ou biológicos. Tal distinção se faz necessária para esclarecer que o produto destinado ao consumidor final, aquele que pode ser comercializado, é o produto formulado. Um produto técnico é um produto de uso exclusivamente industrial.

Os estudos requeridos para avaliação toxicológica de produtos técnicos encontram-se dispostos no Anexo I da RDC 294/2019, conforme segue:

SEÇÃO 1. Estudo de propriedades físicas e químicas.

1. Aparência, cor e estado físico;
2. Estabilidade térmica e ao ar;
3. Solubilidade em água e outros solventes;
4. Potencial hidrogeniônico (pH);
5. Ponto/faixa de fusão ou ebulição;
6. Densidade aparente ou específica;
7. Constante de dissociação;
8. Coeficiente de partição octanol/água;
9. Pressão de vapor;
10. Hidrólise e Fotólise;
11. Distribuição do tamanho das partículas; e
12. Laudo laboratorial de cinco bateladas.

12.1. O laudo laboratorial com base nas análises de cinco bateladas dos produtos técnicos, inclusive os que solicitam análise por equivalência, deve conter, no mínimo:

I - identificação no estudo ou comprovação da unidade de fabricação de cada batelada;

II - identificação inequívoca e quantificação do ingrediente ativo e de todas as impurezas maiores ou iguais a 1,0 g/kg (0,1% m/m) e das impurezas toxicologicamente relevantes em quaisquer níveis;

III - caracterização do ingrediente ativo por meio de duas técnicas analíticas, tais como, ultravioleta, infravermelho, ressonância magnética nuclear, espectrometria de massa;

IV - varredura analítica mostrando o perfil de impurezas do produto analisado. A escala utilizada deve permitir a avaliação quanto à existência de impurezas e apresentar as proporções de área que comprovem ou não a existência das mesmas. Ainda deve apresentar espectros com as leituras em outros comprimentos de onda e a avaliação da pureza do pico, quando a técnica analítica permitir, que assegurem a utilização do comprimento de onda adequado;

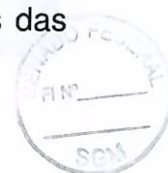
V - fechamento analítico de cada batelada, que deve ser superior ou igual a 980g/kg, ou seja, a fração não identificada deve ser inferior a 20g/kg;

VI - nome químico, número CAS, quando disponível, massa molecular, fórmula molecular, e fórmula estrutural de cada impureza significativa e/ou relevante;

VII - descrição detalhada dos métodos analíticos empregados para a identificação e quantificação do ingrediente ativo e das impurezas;

VIII - certificados dos padrões analíticos do ingrediente ativo e de cada impureza analisada, contendo, no mínimo, a data de fabricação, a data de validade e a origem dos mesmos; e

IX - resultados das análises apresentando média, desvio padrão, cromatogramas e espectros característicos, áreas e tempos de retenção dos picos cromatográficos, acompanhados das curvas de calibração, memórias de cálculo e discussão detalhada destes resultados.



12.2. Os relatórios de validação dos métodos analíticos utilizados devem acompanhar o laudo de análise de cinco bateladas.

12.3. Os parâmetros de validação dos métodos analíticos devem seguir as normas nacional ou internacionalmente aceitas para a quantificação de ingrediente ativo e impurezas.

12.4. A utilização de métodos reconhecidos nacional e/ou internacionalmente não exige a apresentação de critérios mínimos de validação/verificação utilizados pelo laboratório executor do estudo.

12.5. Caso sejam feitas adaptações no método reconhecido internacionalmente, deve ser verificada a necessidade de validação completa do método.

12.6. A utilização de padrão análogo será excepcionalmente aceita quando não houver padrão analítico comercialmente disponível e não for possível sintetizar ou isolar as impurezas em quantidades suficientes para permitir a identificação inequívoca da substância e, ainda, um fator de correção puder ser determinado:

12.6.1. As impurezas devem ser isoladas ou sintetizadas pelo fabricante ou laboratório em quantidades suficientes para permitir a identificação inequívoca da substância.

12.6.2. Para a determinação do fator de correção, devem ser utilizadas no mínimo três concentrações diferentes da impureza/padrão análogo na faixa de concentração em que as impurezas são esperadas e com determinações da área em duplicata.

12.7. As impurezas especificadas pelo fabricante devem ser pesquisadas no estudo laboratorial de cinco bateladas.

SEÇÃO 2. Estudos toxicológicos e de toxicocinética

1. Toxicidade oral aguda (DL50 oral);

2. Toxicidade cutânea aguda (DL50 cutânea);

3. Toxicidade inalatória aguda (CL50 inalatória);

3.1. Os estudos de toxicidade inalatória aguda poderão ser dispensados de apresentação quando o produto se apresentar em formulação sólida contendo uma proporção significativa (> 99% em massa) de partículas com diâmetro ≤ 50 μ m.

4. Corrosão/irritação cutânea aguda;

5. Corrosão/irritação ocular aguda;

6. Sensibilização cutânea e respiratória;

6.1. O desfecho toxicológico referente a sensibilização respiratória, até o desenvolvimento de uma metodologia validada e reconhecida, será avaliado com base no peso da evidência em humanos ou em dados de outros estudos em animais, que possam prover informações válidas.

7. Estudos relativos à absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME) em mamíferos e de metabolismo in vitro quando da existência de protocolo específico.

7.1. Poderão ser requeridos estudos com metabólitos identificados nos estudos de ADME caso estes sejam considerados relevantes para a determinação do perfil toxicológico do produto. Estratégias de testes com a utilização de estudos de relação estrutura atividade, in vitro e outros métodos alternativos podem ser utilizadas com base no peso da evidência.

8. Estudos de mutagenicidade:

I - estudo de mutação gênica em células bacterianas;

II - estudo de mutação gênica in vitro em células de mamíferos;

III - estudo de dano cromossômico in vitro em células de mamíferos; e

IV - estudo de dano cromossômico in vivo em células somáticas.

8.1. Não será necessário conduzir o estudo de mutação gênica *in vitro* em células de mamíferos quando mutação gênica e dano cromossômico forem detectados nos estudos de

mutação gênica em células bacterianas e de dano cromossômico *in vitro* em células de mamíferos, respectivamente.

8.2. Não será necessário conduzir um estudo de dano cromossômico *in vivo* em células somáticas se a avaliação de micronúcleos em medula óssea for feita como parte dos estudos de toxicidade de dose repetida, no momento da eutanásia.

8.3. Não serão necessários estudos adicionais em células somáticas e germinativas, quando todos os estudos de mutagenicidade supracitados apresentarem resultados negativos, a menos que exista evidência de que o produto possa alcançar as células germinativas e causar alterações nas gônadas ou células germinativas.

8.4. Deverá ser conduzido um estudo para investigar a indução de mutação gênica *in vivo*, quando qualquer um dos estudos *in vitro* de mutação gênica apresentar resultado positivo ou equívoco.

8.5. Não será necessário conduzir estudos adicionais quando qualquer um dos estudos *in vivo* usando células somáticas apresentar resultado positivo, considerando que os produtos são potenciais mutágenos de células germinativas. Entretanto, estudos de mutagenicidade em células germinativas poderão ser conduzidos para demonstrar se o mutágeno em células somáticas é ou não um mutágeno em células germinativas.

8.6. Se a substância causar mutação somática, deve ser apresentado estudo em células germinativas, caso contrário a substância será considerada mutagênica em células germinativas. Não é necessário apresentar o estudo em células germinativas, caso exista evidência de que a substância não alcança as células germinativas.

9. Toxicidade oral com doses repetidas:

I - toxicidade oral com doses repetidas por 90 (noventa) dias em ratos;

II - toxicidade oral com doses repetidas por 90 (noventa) dias em camundongos;

III - toxicidade oral com doses repetidas por 90 (noventa) dias em não roedores;

IV - toxicidade cutânea com doses repetidas 21/28 (vinte e um/vinte e oito) dias;

V - estudo com doses repetidas por outras vias.

10. Estudos de toxicidade crônica e carcinogenicidade:

I - estudo de toxicidade crônica em ratos;

II - estudo de carcinogenicidade conduzido em ratos; e

III - estudo de carcinogenicidade conduzido em camundongos.

10.1. Estudos de toxicidade crônica podem ser combinados com os estudos de carcinogenicidade.

11. Estudos de toxicidade reprodutiva ou de toxicidade sobre o desenvolvimento:

I - estudos de toxicidade reprodutiva por duas gerações ou estudo de toxicidade reprodutiva de uma geração estendida, conduzidos com ratos;

II - estudo de toxicidade sobre o desenvolvimento pré-natal em ratos; e

III - estudo de toxicidade sobre o desenvolvimento pré-natal em coelhos.

12. Estudos de modo e/ou mecanismo de ação.

13. Estudo de metabolismo em plantas.

14. Estudos de neurotoxicidade:

I - neurotoxicidade em roedores, quando houver indícios de neurotoxicidade nos estudos de toxicidade aguda;

II - neurotoxicidade tardia após exposição aguda, quando houver indícios de neurotoxicidade nos estudos de toxicidade aguda;

III - neurotoxicidade tardia com doses repetidas por 28 (vinte e oito) dias, quando houver indícios de neurotoxicidade nos estudos de neurotoxicidade tardia após exposição aguda ou em outros estudos em doses repetidas; ou

IV - neurotoxicidade no desenvolvimento, quando houver indícios de neurotoxicidade em outros estudos toxicológicos.



Os estudos requeridos para avaliação toxicológica de produtos formulados encontram-se dispostos no Anexo II da RDC 294/2019, conforme segue:

Estudos requeridos para avaliação toxicológica de produtos formulados:

Os documentos e estudos devem ser apresentados na seguinte ordem, separados por folha de rosto identificando cada seção.

SEÇÃO 1. Estudos de propriedades físico-químicas, quando aplicáveis.

1. Aparência, cor e estado físico;
2. Estabilidade térmica e ao ar;
3. Ponto de fulgor;
4. Miscibilidade em água e outros solventes;
5. Potencial Hidrogeniônico (pH);
6. Densidade aparente ou específica;
7. Volatilidade;
8. Distribuição do tamanho das partículas; e
9. Viscosidade em líquidos.

SEÇÃO 2. Estudos toxicológicos

1. Toxicidade oral aguda (DL50 oral);
2. Toxicidade cutânea aguda (DL50 cutânea);
3. Toxicidade inalatória aguda (CL50 inalatória);
- 3.1. Os estudos de toxicidade inalatória aguda poderão ser dispensados de apresentação:

I- quando o produto for uma formulação sólida contendo uma proporção significativa (> 99% em massa) de partículas com diâmetro 50 e 56µm; ou

II- quando houver dados de toxicidade inalatória aguda de todos os componentes ou predição confiável a partir de métodos validados que indiquem toxicidade inalatória menor ou igual do que ao do produto técnico já analisado.

3.2. Os estudos de toxicidade inalatória para o produto formulado serão exigidos no caso de ausência de dados sobre a toxicidade inalatória dos componentes ou quando estes apresentarem evidências de serem mais tóxicos do que o produto técnico por esta via.

4. Corrosão / irritação ocular aguda.
5. Corrosão/irritação cutânea aguda.
6. Sensibilização cutânea e respiratória.
7. Estudos de mutagenicidade:

I - Estudo de mutação gênica em células bacterianas; e

II - Estudo de dano cromossômico in vitro em células de mamíferos.

7.1. Deverá ser conduzido um estudo adicional para investigar a indução de mutação gênica in vivo quando o estudo de mutação gênica em células bacterianas apresentar resultado positivo ou equívoco.

7.2. Deverá ser conduzido um estudo adicional para investigar danos cromossômicos in vivo quando o estudo in vitro de dano cromossômico apresentar resultado positivo ou equívoco.

7.3. Não serão requeridos estudos in vivo quando os estudos solicitados no item 7 desta seção 2, apresentarem resultados negativos.

7.4. Não será necessário conduzir estudos adicionais quando qualquer um dos estudos in vivo usando células somáticas apresentar resultado positivo, considerando que os produtos formulados são potenciais mutágenos de células germinativas. Entretanto, estudos de mutagenicidade em células germinativas poderão ser conduzidos para demonstrar se o mutágeno em células somáticas é ou não um mutágeno em células germinativas.

8. Absorção cutânea.

8.1. Devem ser apresentados estudos para estimar a absorção cutânea, *in vitro* ou *in vivo* ou

ambos, específicos para a formulação concentrada e na maior diluição (menor dose indicada). No caso de ausência desses estudos, poderão ser apresentados estudos conduzidos com outras formulações, concentrações e diluições, ou valores padrão de absorção cutânea, mediante argumento que justifique a estimativa da absorção cutânea.

Por fim, importante destacar que os produtos técnicos podem ainda vir a ser registrados pela via de equivalência química, conforme preconizado pelo art. 10 do Decreto n° 4074/2002.

O registro por equivalência é realizado em fases. A fase I, que consiste na verificação da identificação química entre o produto requerente de registro e um produto referência é realizado pelo MAPA. Apenas no caso do produto vir a ser reprovado na fase I, a Anvisa participa das avaliações de fase II e/ou III.

Os requisitos de avaliação das fases II e III, constam do anexo III da RDC 294/2019, como segue:

Quando os estudos toxicológicos forem conduzidos com o produto técnico devem ser utilizados bateladas ou lotes do produto cuja composição qualitativa e quantitativa esteja determinada e com níveis de impurezas próximos aos valores declarados.

Seção 1- Estudos e Dados Requeridos Fase II

1. Em todos os casos de novas impurezas ou níveis incrementados de impurezas, poderão ser requeridos estudos de relação estrutura-atividade (QSAR ou *in silico*) validados, que abranjam os desfechos toxicológicos necessários à avaliação de um produto técnico, utilizando diferentes sistemas especialistas.

1.1. Dados já disponíveis sobre as novas impurezas ou sobre as impurezas com níveis incrementados que abranjam todos os desfechos toxicológicos necessários à avaliação de um produto técnico ou dados que expliquem que essas impurezas são reconhecidamente de baixa toxicidade poderão ser aceitos em substituição aos estudos de relação estrutura-atividade (QSAR ou *in silico*).

1.2. A ausência de dados não será considerada evidência suficiente de que as impurezas são de baixa toxicidade e, portanto, neste caso, os estudos de relação estrutura atividade (QSAR ou *in silico*) não poderão ser dispensados.

2. Para o caso de nova impureza ou nível incrementado de impureza, declarada no limite máximo de $0,1$ a $< 1\%$, poderão ser requeridos os seguintes estudos *in vitro* com o produto técnico ou com a impureza:

I - Estudo de mutação gênica em células bacterianas;

II - Estudo de mutação gênica *in vitro* em células de mamíferos; e

III - Estudo de dano cromossômico *in vitro* em células de mamíferos.

2.1. Dados já disponíveis que expliquem porque as novas impurezas são não relevantes ou as impurezas com níveis incrementados permanecem como não- relevantes poderão ser aceitos em substituição aos estudos supracitados.

3. Para o caso de nova impureza ou nível incrementado de impureza, declarada em limite máximo 1% , poderão ser requeridos os seguintes estudos com o produto técnico ou com a impureza:

I - Estudo de mutação gênica em células bacterianas;

II - Estudo de mutação gênica *in vitro* em células de mamíferos;

III - Estudo de dano cromossômico *in vitro* em células de mamíferos;

IV - Estudo de dano cromossômico *in vivo* em células somáticas;

V - Estudo de toxicidade oral aguda;



- VI - Estudo de corrosão/irritação ocular;
- VII - Estudo de corrosão/irritação cutânea; e
- VIII - Estudo de sensibilização cutânea e respiratória.

3.1. Dados já disponíveis que expliquem porque as novas impurezas são não relevantes ou as impurezas com níveis incrementados permanecem como não- relevantes poderão ser aceitos em substituição aos estudos supracitados.

Seção 2 - Considerações sobre os estudos de mutagenicidade

1. A avaliação do potencial mutagênico a partir dos estudos requeridos nos itens 2 e 3 da Seção 1 segue a seguinte abordagem:

I - não será necessário conduzir o estudo de mutação gênica in vitro em células de mamíferos quando a mutação gênica e dano cromossômico forem detectados respectivamente nos estudos de mutação gênica em células bacterianas e de dano cromossômico in vitro em células de mamíferos;

II - não serão requeridos estudos adicionais em células somáticas e germinativas quando todos os estudos de mutagenicidade requeridos nos itens 2 e 3 apresentarem resultados negativos, a menos que exista evidência de que o produto técnico ou a impureza pode alcançar as células germinativas e causar alterações nas gônadas ou células germinativas;

III - deverá ser conduzido um estudo para investigar a indução de mutação gênica in vivo quando qualquer um dos estudos in vitro de mutação gênica apresentar resultado positivo ou equívoco;

IV - deverá ser conduzido um estudo para investigar a indução de dano cromossômico in vivo quando o estudo in vitro de dano cromossômico requerido no item 2 e 3 apresentar resultado positivo ou equívoco;

V - não será necessário conduzir estudos adicionais quando qualquer um dos estudos in vivo usando células somáticas apresentar resultado positivo, considerando que os produtos formulados são potenciais mutágenos de células germinativas. Entretanto, estudos de mutagenicidade em células germinativas poderão ser conduzidos para demonstrar se o mutágeno em células somáticas é ou não um mutágeno em células germinativas;

VI - outros estudos de efeitos genotóxicos não mutagênicos também poderão ser apresentados e considerados na avaliação dos produtos técnicos ou das impurezas.

Seção 3 - Considerações sobre o estudo de toxicidade oral aguda

1. O estudo de toxicidade oral aguda é requerido quando houver evidência de que a presença da impureza pode resultar em um perigo mais severo do produto técnico, a partir de dados reais ou de predição. O cálculo de incremento de perigo é realizado de acordo com as equações a seguir:

Cálculo do perigo relativo da impureza (RelHazimp) com base no dado de perigo da impureza (Hazimp) e do ingrediente ativo (Hazai).

$$\text{RelHazimp} = (\text{Hazai}/\text{Hazimp})$$

O perigo relativo do ingrediente ativo (RelHazai) é 1.

Cálculo do aumento teórico máximo de perigo da mistura de ingrediente ativo/impureza (MTIHaz), como uma proporção do perigo do ingrediente ativo (Hazai), do mínimo de pureza do produto técnico (%aimin) e o conteúdo máximo teórico da impureza (%impmax).

$$\text{MTIHaz} = [(\%aimin \times \text{RelHazai}) + (\%impmax \times \text{RelHazimp})]/(\%aimin \times \text{RelHazai})$$

Cálculo do nível máximo aceitável da concentração da impureza (%Impmaxaccept) pela substituição do limite de 1,1 (i.e. +10%) para o MTIHaz e %Impmaxaccept da %impmax, na equação (ii):

$$1,1 = [(\%aimin \times \text{RelHazai}) + (\%Impmaxaccept \times \text{RelHazimp})]/(\%aimin \times \text{RelHazai})$$

E rearranjando a equação (iii):

$\%Imp_{maxaccept} = [(1,1 \times \%aimin \times RelHazai) - (\%aimin \times RelHazai)] / RelHazimp$ Onde:

Hazai = valor de perigo do ingrediente ativo;

Hazimp = valor de perigo da impureza;

RelHazimp = razão entre o perigo da impureza e o perigo do ingrediente ativo

RelHazai = razão de perigo do ingrediente ativo(=1);

$\%aimin$ = limite mínimo de ingrediente ativo; $\%imp_{max}$ = limite máximo teórico da impureza;

MTIHaz = aumento máximo teórico do perigo devido a impureza; $\%imp_{maxaccept}$

= máximo aceitável do teor de impureza.

2. Na ausência de dados para a impureza um valor de DL50 oral de 1 mg/kg p.c. é assumido;

3. Se os cálculos acima apresentarem resultados para o MTIHaz menor que 10% a impureza é não-relevante e deve-se considerar sobre a real necessidade de solicitação do estudo de toxicidade aguda.

Seção 4 - Considerações sobre o estudo de corrosão/irritação cutânea ou corrosão/irritação ocular

1. Devem ser solicitados testes de corrosão/irritação cutânea e/ou de corrosão/irritação ocular, sempre que houver indícios, gerados pelos estudos de relação estrutura-atividade (QSAR ou *in silico*) ou outras fontes de informação, de que a impureza possa ser corrosiva à pele ou aos olhos.

2. Caso a impureza seja considerada apenas irritante cutânea, ou ocular, o estudo deve ser solicitado se o teor da impureza for maior do que 3%. Caso mais de uma impureza esteja sendo avaliada e ambas tenham indícios de irritação e/ou corrosão, gerados pelos estudos de relação estrutura-atividade (QSAR ou *in silico*) ou outras fontes de informação, o estudo deve ser solicitado caso seus teores somados sejam maiores ou iguais a 5% (cinco por cento).

3. Esses testes não devem ser conduzidos se o produto de referência já for considerado um corrosivo/irritante cutâneo ou ocular.

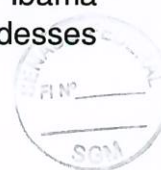
Seção 5- Estudos Requeridos - Fase III

1. Os estudos toxicológicos requeridos para a avaliação da equivalência na Fase III, conforme previsto no item 16.8, Anexo II, do Decreto nº 4.074/2002, são definidos com base nos resultados dos estudos de relação estrutura-atividade (QSAR ou *in silico*) ou outro dado toxicológico disponível.

Em relação a regularização dos ingredientes ativos clorotalonil, glifosato, cloridrato de cartape, diquate e atrazina no cenário internacional, informamos que o clorotalonil e glifosato tem registro nos EUA e na Europa, cartape possui registro no Japão e diquate e atrazina possui registro nos EUA.

É importante destacar que a não autorização de um ingrediente ativo de agrotóxico em um determinado país pode estar associada a diversos motivos, não sendo necessariamente resultante de uma restrição relacionada à saúde humana. Eventuais impactos ambientais também podem ocasionar restrições com o objetivo de minimizar riscos. Além disso, o não cumprimento de todos os requisitos e exigências legais também podem impedir o registro ou a renovação de uso de um ingrediente ativo no país.

Assim, ressalta-se que todos os ingredientes ativos aprovados no Brasil visam atender às necessidades agrônômicas do país e foram avaliados pela Anvisa e Ibama previamente a concessão do registro pelo MAPA, a fim de garantir a segurança do uso desses



produtos em relação à saúde humana e ao meio ambiente.



Documento assinado eletronicamente por **Carlos Alexandre Oliveira Gomes, Gerente-Geral de Toxicologia Substituto(a)**, em 02/12/2019, às 12:12, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **0824500** e o código CRC **B97A3326**.

Referência: Processo nº 25351.942822/2019-29

SEI nº 0824500

Gabinete do Diretor-Presidente
Assessoria Parlamentar
S.I.A. Trecho 5, Área Especial 57, Brasília/DF, CEP 71.205.050
Telefone: 0800 642 9782 - www.anvisa.gov.br

Ofício nº 514/2019/SEI/GADIP-DP/ANVISA

À Senhora
Gabriella Belkisse Rocha
Chefe da Assessoria Parlamentar
Ministério da Saúde
Esplanada dos Ministérios, Bloco "G", Ed. Sede, 5º andar, Sala 536
70.058-900 – Brasília – DF

Assunto: **Requerimento de Informação 1013/2019**

Referência: Caso responda este Ofício, indicar expressamente o Processo nº 25351.942822/2019-29.

Prezada Chefe da Assessoria Parlamentar,

1. Em atenção ao Ofício nº 4363/2019/ASPAR/GM/MS, o qual foi solicitada a manifestação desta Agência quanto ao **Requerimento de Informação nº 1013/2019**, de autoria da Senadora Zenaide Maia (PROS/RN), que "*requer informações sobre os requisitos técnicos adotados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para a liberação de defensivos agrícolas (agrotóxicos) no Brasil*", segue resposta da ANVISA, a qual está contemplada na NOTA TÉCNICA Nº 124/2019/SEI/GGTOX/DIRE3/ANVISA.

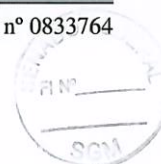
Atenciosamente,



Documento assinado eletronicamente por **William Dib, Diretor-Presidente**, em 03/12/2019, às 11:08, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015
http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **0833764** e o código CRC **01E05C76**.



AN-152

17. 11. 1997

17. 11. 1997

17. 11. 1997

17. 11. 1997

17. 11. 1997

17. 11. 1997

17. 11. 1997

17. 11. 1997

17. 11. 1997

17. 11. 1997

17. 11. 1997

17. 11. 1997

17. 11. 1997

17. 11. 1997

17. 11. 1997

17. 11. 1997

17. 11. 1997

17. 11. 1997

17. 11. 1997



17. 11. 1997