



**Agência Nacional de Vigilância**

**Sanitária [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br)**

### **Consulta Pública nº 87, de 2 de outubro e 2015**

**D.O.U de 5/10/2015**

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe confere os incisos III e IV do art. 15 da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, bem como o disposto no inciso III e nos §§ 1º, 3º e 4º do art. 58 do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 29 da Anvisa, de 21 de julho de 2015, publicada no DOU de 23 de julho de 2015, tendo em vista o disposto nos incisos III, do art. 2º, III e IV, do art. 7º da Lei nº 9.782, de 1999, o art. 35 do Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999, o Programa de Melhoria do Processo de Regulamentação da Agência, instituído por meio da Portaria nº 422, de 16 de abril de 2008, resolve submeter à consulta pública, para comentários e sugestões do público em geral, proposta de ato normativo em Anexo, conforme deliberado em reunião realizada em 17 de setembro de 2015, adota a seguinte Consulta Pública e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação:

Art. 1º Fica aberto, a contar da data de publicação desta Consulta Pública, o prazo de 60 (sessenta) dias para que sejam apresentadas críticas e sugestões relativas à proposta de Resolução que dispõe sobre os critérios e exigências para avaliação toxicológica de agrotóxicos, componentes e afins, em anexo.

Parágrafo único. O prazo de que trata este artigo terá início 7 (sete) dias após a data de publicação desta Consulta Pública no Diário Oficial da União.

Art. 2º A proposta de ato normativo estará disponível na íntegra no portal da Anvisa na internet e as sugestões deverão ser enviadas eletronicamente por meio do preenchimento de formulário específico, disponível no endereço: [http://formsus.datasus.gov.br/site/formulario.php?id\\_aplicacao=22736](http://formsus.datasus.gov.br/site/formulario.php?id_aplicacao=22736).

§1º As contribuições recebidas são consideradas públicas e estarão disponíveis a qualquer interessado por meio de ferramentas contidas no formulário eletrônico, no menu "resultado", inclusive durante o processo de consulta.

§2º Ao término do preenchimento do formulário eletrônico será disponibilizado ao interessado número de protocolo do registro de sua participação, sendo dispensado o envio postal ou protocolo presencial de documentos em meio físico junto à Agência.

§3º Em caso de limitação de acesso do cidadão a recursos informatizados será permitido o envio e recebimento de sugestões por escrito, em meio físico, durante o prazo de consulta, para o seguinte endereço: Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Gerência-Geral de Toxicologia - GGTOX, SIA trecho 5, Área Especial 57, Brasília/DF, CEP 71.205-050.

§4º Excepcionalmente, contribuições internacionais poderão ser encaminhadas em meio físico, para o seguinte endereço: Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Assessoria de Assuntos Internacionais (AINTE), SIA trecho 5, Área Especial 57, Brasília/DF, CEP 71.205-050.

Art. 3º Findo o prazo estipulado no art. 1º, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária promoverá a análise das contribuições e, ao final, publicará o resultado da consulta pública no portal da Agência.

Parágrafo único. A Agência poderá, conforme necessidade e razões de conveniência e

oportunidade, articular-se com os órgãos e entidades envolvidos e aqueles que tenham manifestado interesse na matéria para subsidiar posteriores discussões técnicas e deliberação final da Diretoria Colegiada.

JARBAS BARBOSA DA SILVA JR.

## ANEXO

### PROPOSTA EM CONSULTA PÚBLICA

**Processo nº:** 25351.541952/2009-58

**Assunto:** Critérios e exigências para avaliação toxicológica de agrotóxicos, componentes e afins

**Agenda Regulatória 2015-2016:** Subtema nº 65.1

**Tema Mercosul:** Não

**Regime de Tramitação:** Comum

**Área responsável:** Gerência Geral de Toxicologia

**Relator:** Ivo Bucaresky

### Minuta de proposta de RDC

**RESOLUÇÃO RDC N.º \_\_\_\_\_, DE \_\_\_\_\_ DE \_\_\_\_\_ DE 201\_\_\_\_\_**

Dispõe sobre os critérios e as exigências para avaliação e classificação toxicológica, estabelecem regras para a elaboração, harmonização e atualização de rótulos e bulas de agrotóxicos e afins e o procedimento de alteração pós-registro de agrotóxicos, componentes e afins e preservativos de madeira no âmbito da Anvisa.

### Capítulo I Das Disposições Gerais

**Art. 1º.** Esta Resolução estabelece os requisitos e critérios para avaliação e classificação toxicológica, avaliação do risco, o conteúdo de informações toxicológicas em rótulos e bulas e os procedimentos de alteração pós-registro de agrotóxicos, seus componentes e afins e preservativos de madeira no âmbito da Anvisa.

**Art. 2º.** Sem prejuízo do disposto na Lei nº 7.802, de 11 de julho de 1989, e no Decreto nº 4.074, de 4 de janeiro de 2002, aplica-se o previsto nessa Resolução.

**Art. 3º.** Para efeitos desta Resolução adotam-se as seguintes definições:

- I. Avaliação do risco - Análise sistematizada da probabilidade de aparecimento de efeitos adversos resultantes da exposição humana a agrotóxicos ou afins, cujo processo inclui a identificação do perigo, a avaliação dose-resposta, a avaliação da exposição e a caracterização do risco;

- II. Avaliação toxicológica - Compreende a análise de dados toxicológicos de agrotóxicos, seus componentes e afins com o objetivo de classificá-los em categorias toxicológicas, e ao mesmo tempo, fornecer informações a respeito da forma correta de uso, bem como das medidas de prevenção e tratamento no caso de agravos resultantes da exposição a agrotóxicos;
- III. Boas práticas de laboratório (BPL) - Sistema de qualidade que abrange o processo organizacional e as condições nas quais estudos não clínicos de saúde e de segurança ao meio ambiente são planejados, desenvolvidos, monitorados, registrados, arquivados e relatados;
- IV. Bula - Informação impressa adjunta ao produto, de forma separada, e que traz informações detalhadas sobre o uso do mesmo e outras requeridas no país;
- V. Cenário de exposição - Situação teórica assumida para uma exposição potencial ao agrotóxico, que é determinada pelo tipo de aplicação (manual, tratorizada, aérea, entre outras) e pela atividade ocupacional do indivíduo (misturador, abastecedor, aplicador, entre outras), que também pode ser combinada (misturador-abastecedor, misturador-abastecedor-aplicador, entre outras);
- VI. Consumo diário médio *per capita* do alimento (C) - Quantidade média de alimento ingerida diariamente por uma pessoa em uma dada população;
- VII. Correlato de produto de origem vegetal - Outros produtos de origem biológica cuja formulação contenha extratos de materiais biológicos ou resíduos de material biológico inativo, bem como os produtos homeopáticos de origem animal ou mineral, desde que não contenham material biológico geneticamente modificado.
- VIII. Dados brutos - Todos os registros originais e documentos, ou cópias fiéis destes, resultantes das observações originais e atividades de um estudo, incluindo fotografias, microfilme ou cópias de microficha, mídia magnética de computadores, fitas com gravações de observações ditadas, registro de dados de equipamentos automatizados ou quaisquer outros dados estocados em um meio que seja reconhecido como capaz de prover um modo seguro de armazenamento da informação por um período declarado;
- IX. Desvio ao plano de estudo - Alteração não planejada do plano de estudo após a data do início do estudo;
- X. Derivado vegetal - Produto derivado de droga vegetal, obtido pelo emprego de processos tecnológicos de beneficiamento, podendo ser utilizados como solventes os óleos fixos de origem vegetal, a água e/ou o etanol;
- XI. Diretor de estudo - Pessoa responsável pela condução geral do estudo conduzido de acordo com os princípios de BPL;
- XII. Disponibilidade diária média *per capita* do alimento - Quantidade diária média *per capita* de alimento adquirida pela família, sem considerar o desperdício e os alimentos consumidos fora do domicílio;
- XIII. Droga vegetal - Planta, ou suas partes, que contenham as substâncias, ou classes de substâncias, responsáveis pela atividade biológica, após processos de coleta,

estabilização, quando aplicável, e secagem, podendo estar na forma íntegra, rasurada, triturada ou pulverizada;

- XIV. *Endpoint* - Resultado ou evento monitorado por um estudo toxicológico;
- XV. Especificação de composição qualitativa e quantitativa - Documento declaratório oriundo de cada fabricante contendo os limites máximos de impurezas significantes e/ou relevantes e o limite mínimo de ingrediente ativo (i.a.) em um produto técnico;
- XVI. Espécime - Qualquer material derivado do sistema teste para exame, análise ou retenção;
- XVII. Exposição diária cutânea (EDC) - Quantidade máxima teórica de agrotóxico após exposição do indivíduo pela via cutânea durante um dia de trabalho em cenário específico de exposição ocupacional;
- XVIII. Exposição diária inalatória (EDI) - Quantidade máxima teórica de agrotóxico após exposição do indivíduo pela via inalatória durante um dia de trabalho em cenário específico de exposição ocupacional;
- XIX. Fitocomplexo - Conjunto de substâncias, originadas no metabolismo primário e/ou secundário do vegetal, responsáveis pelos efeitos biológicos de uma droga vegetal ou de seus derivados;
- XX. Força da evidência - Grau de confiabilidade sobre o resultado de um determinado e bem-conduzido experimento com base em seu nível de significância estatística e/ou biológica;
- XXI. Gerência da instalação de teste - A(s) pessoa(s) que tem autoridade e responsabilidade formal pela organização e funcionamento da unidade operacional de acordo com os princípios das BPL;
- XXII. Impurezas relevantes - Impurezas que apresentam propriedades tóxicas adicionais em comparação com o ingrediente ativo, presentes nos agrotóxicos, seus componentes e afins em quaisquer níveis;
- XXIII. Impurezas significantes - Impurezas que ocorrem em quantidades maiores ou iguais a 1 g/kg do produto técnico originárias do processo de síntese, de degradação, de contaminação cruzada dentro do ciclo de produção ou provenientes de matérias-primas utilizadas na produção;
- XXIV. Ingestão diária máxima teórica (IDMT) - Quantidade máxima teórica de resíduos de agrotóxicos em alimentos que um indivíduo ingere diariamente considerando os valores de limite máximo de resíduos (LMR) e os dados de consumo ou de disponibilidade de alimentos e de peso corpóreo de uma população;
- XXV. Ingestão máxima estimada aguda (IMEA) - Estimativa da quantidade máxima de resíduos de agrotóxicos considerando a maior porção de alimento consumida em uma população e os valores referentes às maiores concentrações de resíduos obtidos em estudos de campo;

- XXVI. Instalação de teste - Conjunto de pessoas, locais, instalações e equipamentos necessários para conduzir o estudo de saúde não clínico e de segurança do ambiente;
- XXVII. Matéria-prima vegetal - Droga vegetal ou derivado vegetal utilizado na formulação final de produtos de origem vegetal;
- XXVIII. Marcador fitoquímico - Substância ou classe de substâncias químicas provenientes do metabolismo vegetal que preferencialmente tenha correlação com o modo de ação da droga vegetal e/ou derivado vegetal, e que seja utilizada como referência no controle da qualidade da matéria-prima vegetal e da formulação final, bem como para o controle de processo de produção;
- XXIX. Monografia de referência para o derivado vegetal - Monografia de agrotóxicos e afins gerada pela avaliação toxicológica do primeiro derivado ou droga vegetal utilizado na formulação de agrotóxicos.
- XXX. Nível de efeito adverso não observado (*no observed adverse effect level* - NOAEL) - Maior dose testada de uma substância-teste, na qual não são observados efeitos adversos em animais experimentais, expressa em miligramas por quilograma de peso corpóreo por dia;
- XXXI. Nível mais baixo de efeito adverso observado (*lowest observed adverse effect level* - LOAEL) - Menor dose testada de uma substância-teste, na qual são observados efeitos adversos em animais experimentais, expressa em miligramas por quilograma de peso corpóreo por dia;
- XXXII. Padrões análogos - Padrões analíticos de uma substância que seja estruturalmente similar à outra que se deseja quantificar.
- XXXIII. Patrocinador - Instituição ou indivíduo que encomenda, patrocina e/ou submete ao órgão regulador um estudo;
- XXXIV. Peso da evidência - Termo geral que se refere à interpretação dos dados toxicológicos no contexto de todas as informações disponíveis para agrotóxicos, seus componentes e afins;
- XXXV. Pictograma - Símbolo gráfico usado para comunicar informações específicas sobre o perigo à saúde de um agrotóxico ou afim ou medidas adequadas de prevenção à intoxicação ou minimização do risco e deve ser representado com o símbolo em preto, sobre fundo branco, e delimitado por um losango com borda vermelha;
- XXXVI. Plano de estudo - Documento que define o objetivo do estudo e o detalhamento experimental para a condução do estudo, e inclui quaisquer emendas;
- XXXVII. Princípio ativo - Substância ou classe de substâncias químicas (ex: alcaloides, flavonoides, ácidos graxos, etc.) presentes na matéria-prima vegetal, quimicamente caracterizada, cuja ação é conhecida e responsável, total ou parcialmente, pelos efeitos biológicos de uma planta ou de seus derivados;
- XXXVIII. Produtos de origem biológica - Produto formulado cujo ingrediente ativo é um microrganismo, agente biológico de controle, semioquímicos ou produto de origem

vegetal e seus correlatos, desde que não contenham material biológico geneticamente modificado;

- XXXIX. Produtos de origem vegetal - Produto formulado cujo ingrediente ativo é composto por uma ou mais drogas vegetais ou derivados vegetais, desde que não contenham material biológico geneticamente modificado;
- XL. Relação “droga vegetal:derivado vegetal” - Expressão que define a relação entre uma quantidade de droga vegetal e a respectiva quantidade de derivado vegetal obtida, em que o valor é dado como um primeiro número, fixo ou na forma de um intervalo, correspondente à quantidade de droga utilizada, seguido de dois pontos (:), e, depois desses, o número correspondente à quantidade obtida de derivado vegetal.
- XLI. Rótulo - Identificação aplicada diretamente sobre embalagens primárias, secundárias ou outras, não podendo ser removida ou alterada durante o uso do produto e durante o seu transporte ou armazenamento;
- XLII. Substância de referência - Qualquer substância usada para prover uma base de comparação com a substância-teste; e
- XLIII. Substância-teste - Objeto sob investigação em um estudo.

## **Capítulo II**

### **Dos Estudos e Informações a Serem Apresentados para a Avaliação Toxicológica de Agrotóxicos, seus Componentes e Afins**

Art. 4º. Toda a documentação requerida para a avaliação toxicológica para fins de registro de um agrotóxico, seus componentes e afins deve ser enviada também com cópia em mídia eletrônica, indexada com marcações que permitam funções de navegabilidade e que permita a cópia do texto.

Art. 5º. As informações relativas aos resultados de testes ou outros dados não divulgados apresentados às autoridades competentes como condição para aprovar o registro, de acordo com o Art. 5º da Lei nº 10.603, de 17 de dezembro de 2002, somente podem ser utilizadas pela autoridade competente para instruir ou justificar concessão de registro de terceiros mediante prévia autorização do detentor do registro, devendo informar, no mínimo:

- a) As informações ou outros dados para as quais a autorização é concedida;
- b) Se a finalidade da autorização se restringe apenas ao uso das informações ou outros dados para justificar a avaliação para fins de registro ou, ainda se podem ser franqueadas para instruir o processo do terceiro;

Art. 6º. Como parte da documentação encaminhada nos pleitos para fins de registro ou pós-registro deve ser enviada uma declaração sobre a utilização do ingrediente ativo também como medicamento veterinário.

Parágrafo único. Os limites máximos de resíduos (LMR) para os medicamentos veterinários devem ser comunicados quando tiverem sido estabelecidos pela autoridade competente.

Art. 7º. Para a avaliação toxicológica dos agrotóxicos, seus componentes e afins, devem ser apresentados os documentos para produtos técnicos, relacionados no [Anexo I](#), e para produtos formulados, relacionados no [Anexo II](#).

Art. 8º. Para a avaliação toxicológica de um produto técnico por equivalência são requeridos para as Fases II e III os estudos e dados constantes do [Anexo III](#), sem prejuízo ao disposto no § 7º, Art. 10 e nos itens 16.7 e 16.8 do Anexo II, do Decreto nº 4.074/2002, e em conformidade com as previsões dos itens 3.2 e 3.3, do Anexo X, do Decreto nº 4.074/2002.

Parágrafo único. Em relação aos estudos de corrosão/irritação cutânea e corrosão/irritação ocular, o perfil toxicológico de um produto técnico será considerado equivalente ao perfil do produto de referência quando não se enquadrar em uma categoria de maior perigo, de acordo com os critérios previstos no [Anexo IV](#), sem prejuízo ao disposto no item 4.1, Anexo X, do Decreto nº 4.074/2002, e em conformidade com os critérios de equivalência da Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação (FAO).

Art. 9º. Os ensaios em animais vertebrados devem ser realizados quando não houver métodos alternativos validados e reconhecidos internacionalmente como substitutos à experimentação animal para fins regulatórios.

Parágrafo único. Um método alternativo validado e reconhecido internacionalmente como substituto parcial à experimentação animal para fins regulatórios deve seguir uma estratégia de teste em fases, com abordagem no peso da evidência, considerando também os princípios de refinamento do procedimento operacional, de redução do número de animais e de substituição do método de ensaio.

Art. 10. Para avaliação de produtos técnicos de ingredientes ativos novos, os estudos de propriedades físico-químicas devem ser realizados com o produto em seu maior grau de pureza.

Art. 11. Para produto técnico, com o qual foi conduzido o estudo de análise qualitativa e quantitativa usando bateladas produzidas em escala piloto, novo estudo de cinco bateladas deve ser conduzido imediatamente após ser iniciada a produção em escala industrial.

Parágrafo único. O relatório de estudo deve ser apresentado à Anvisa, como aditamento, num prazo máximo de 30 dias após sua finalização, para a avaliação e complementação do dossiê.

Art. 12. Os estudos toxicológicos devem ser conduzidos com bateladas da substância-teste que apresentem o provável perfil qualitativo e quantitativo do produto produzido em escala industrial.

Parágrafo único. Quando se verificar que o perfil qualitativo e quantitativo do produto produzido em escala industrial não é equivalente ao perfil das bateladas usadas nos estudos toxicológicos, novos estudos devem ser conduzidos para demonstrar a equivalência toxicológica do produto comercial em relação àquele testado inicialmente, de acordo com os mesmos critérios previstos para o registro por equivalência.

Art. 13. A avaliação toxicológica de pré-misturas, agrotóxicos e afins produzidos a partir de um produto técnico deve ser precedida pela avaliação toxicológica do seu respectivo produto técnico.

Art. 14. Devem ser avaliadas toxicologicamente, para fins de registro, as pré-misturas que forem comercializadas ou transportadas entre unidades fabris.

§ 1º Para as pré-misturas que não se enquadram no disposto no *caput* deste artigo deve ser realizado controle de qualidade, previamente à utilização na formulação, contendo no mínimo o teor de ingrediente ativo.

§ 2º Para pré-misturas que não se enquadram no disposto no *caput* deste artigo e que forem armazenadas em recipientes fora da linha de produção, deve ser realizado estudo de estabilidade que demonstre a integridade das pré-misturas nas condições e prazo máximo de armazenamento, contendo no mínimo o teor de ingrediente ativo e de impurezas toxicologicamente relevantes.

§ 3º Os registros dos controles de qualidade e dos estudos de estabilidade, referidos nos parágrafos anteriores deste artigo, devem ser mantidos à disposição das autoridades fiscalizadoras, pelo prazo de validade definido para a pré-mistura.

Art. 15. Os pleitos de avaliação de pré-misturas devem apresentar os mesmos requerimentos para produto formulado, previstos no [Anexo II](#) desta Resolução, sem prejuízo do exigido no Decreto n. 4.074/2002.

Paragrafo único. No caso de pré-misturas obtidas a partir de processos químicos ou biológicos deve ser fornecida pelo fabricante a descrição do processo de produção, contemplando suas etapas de síntese, seus subprodutos e impurezas.

Art. 16. Para produto formulado deve ser apresentada a descrição detalhada do processo de produção, contemplando o uso de um fluxograma com todas as etapas de preparação de misturas intermediárias e descrição geral das condições que são controladas durante o processo.

Art. 17. Todos os estudos devem ser realizados de acordo com os protocolos vigentes publicados pela Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE), ou outros internacionalmente aceitos.

§ 1º. Caso os protocolos referidos no *caput* não estejam disponíveis, os procedimentos utilizados para a condução do estudo devem ser descritos e sua utilização deve ser justificada.

§ 2º Os testes para avaliação toxicológica de produtos de origem biológica podem ser substituídos por cópia de estudos científicos publicados, informações, testes e estudos toxicológicos realizados por instituições públicas ou privadas de ensino, assistência técnica e pesquisa, à critério da Anvisa.

§ 3º Os testes desenvolvidos para avaliação toxicológica de produtos de origem biológica devem seguir metodologias nacionalmente e/ou internacionalmente reconhecidas, à critério da Anvisa.

Art. 18. Todos os estudos devem ser conduzidos de acordo com os princípios das Boas Práticas de Laboratório (BPL) da OCDE, adotados pelo Instituto Nacional de Metrologia (Inmetro).

Art. 19. Os relatórios de estudos de propriedades físico-químicas e toxicológicas devem ser provenientes de instalações de teste reconhecidas e monitoradas em conformidade aos princípios das BPL pelo Inmetro.

§ 1º Para aceitação mútua de dados laboratoriais os relatórios de estudos toxicológicos e de propriedades físico-químicas provenientes de países que não tenham adesão plena aos atos da OCDE, devem conter o Certificado de Reconhecimento da Conformidade aos Princípios das Boas Práticas de Laboratório emitido pelo Inmetro ou por autoridade de monitoramento aos princípios das BPL de outro país membro da OCDE.

§ 2º Os estudos podem ser recusados pela Anvisa, caso a autoridade de monitoramento da conformidade aos princípios das BPL tenha reportado situação de suspensão, cancelamento, advertência ou quaisquer outras que comprometam a integridade dos estudos aportados às autoridades sanitárias.

Art. 20. O diretor de estudos, ao apor sua assinatura no relatório final do estudo, afirma a adequação aos princípios de BPL e assume as responsabilidades técnicas e científicas pela realização do estudo e pela representação precisa dos dados brutos no relatório final.

Art. 21. O plano de estudo deve ser aprovado e assinado pela gerência da instalação de teste e pelo patrocinador do estudo, sendo de ambos a responsabilidade pelo estudo.

§ 1º Os planos de estudos devem ser apresentados à Anvisa quando houver alterações em relação aos protocolos internacionalmente aceitos.

§ 2º Os desvios do plano de estudo devem ser reportados em anexo ao relatório final do estudo e acompanhados de discussão dos impactos sobre os resultados.

Art. 22. Os seguintes documentos devem ser armazenados e retidos em segurança e condições de preservação adequadas durante a vigência do registro e por no mínimo 5 (cinco) anos após o cancelamento do registro do produto no Brasil:

- I. Os planos de estudo, dados brutos e o relatório final de cada estudo;
- II. Registros de todas as inspeções executadas pelo programa da Garantia da Qualidade, assim como as agendas-mestras;
- III. Registros de qualificações, treinamentos, experiências e descrição de cargos do pessoal;
- IV. Registros e relatórios da manutenção e calibração dos equipamentos;
- V. Documentação da validação para os sistemas informatizados;
- VI. Procedimentos Operacionais Padrão (POP) utilizados no estudo; e
- VII. Registros de monitoramento ambiental.

Parágrafo único. Amostras de substância-teste, substância de referência e espécimes utilizados no estudo, devem ser armazenadas em condições adequadas e em quantidade suficiente para a realização de novos estudos e enquanto a integridade das mesmas permitir avaliação, observando a validade dos itens.

### Capítulo III Da Avaliação Toxicológica

Art. 23. Para os efeitos desta Resolução, os agrotóxicos, seus componentes e afins são considerados mutagênicos quando há conhecimento de que estes causam mutações em células germinativas de seres humanos ou quando há evidências suficientes em estudos *in vitro* e *in vivo*, a partir das quais se presume que tais produtos causam mutações em células germinativas de seres humanos.

Parágrafo único. Os agrotóxicos, seus componentes e afins mutagênicos em células somáticas são considerados mutagênicos em células germinativas, a não ser que estudos adicionais demonstrem que eles não induzem mutagenicidade em células germinativas de mamíferos.

Art. 24. Os agrotóxicos, seus componentes e afins são classificados quanto à mutagenicidade de acordo com os critérios descritos no item 5 do [Anexo IV](#).

§ 1º. Os agrotóxicos, seus componentes e afins classificados nas Categorias 1A ou 1B são considerados mutagênicos para seres humanos e, portanto, não são passíveis de registro de acordo com o Art. 31 do Decreto nº 4.074/2002.

§ 2º. Os agrotóxicos, seus componentes e afins classificados na Categoria 2 não são considerados mutagênicos para seres humanos, mas podem ser reclassificados se surgirem informações adicionais relevantes.

§ 3º. Os agrotóxicos, seus componentes e afins que não se enquadrem nas categorias 1A, 1B ou 2 não são classificados quanto à mutagenicidade.

Art. 25. Para os efeitos desta Resolução, os agrotóxicos, seus componentes e afins são considerados carcinogênicos quando há conhecimento de que eles apresentam potencial para induzir ou aumentar a incidência de câncer em seres humanos ou quando há evidências de que eles induzem ou aumentam a incidência de câncer em animais, em estudos experimentais, a partir das quais se presume que tais produtos têm potencial carcinogênico em seres humanos, exceto se houver forte evidência de que o modo ou o mecanismo de ação da formação dos tumores nos animais não seja relevante para seres humanos.

Art. 26. Os agrotóxicos, seus componentes e afins são classificados quanto à carcinogenicidade de acordo com os critérios descritos no item 6 do [Anexo IV](#).

§ 1º Os agrotóxicos, seus componentes e afins classificados nas Categorias 1A ou 1B são considerados carcinogênicos para seres humanos e, portanto, não são passíveis de registro de acordo com o Art. 31 do Decreto nº 4.074/2002.

§ 2º Os agrotóxicos, seus componentes e afins classificados na Categoria 2 não são considerados carcinogênicos para seres humanos, mas podem ser reclassificados se surgirem informações adicionais relevantes.

§ 3º. Os agrotóxicos, seus componentes e afins que não se enquadrem nas categorias 1A, 1B ou 2 não são classificados quanto à carcinogenicidade.

Art. 27. Para os efeitos desta Resolução, são consequências da toxicidade reprodutiva os danos ao aparelho reprodutor, descritos no Art. 28, os efeitos teratogênicos, descritos no Art. 29 e os efeitos sobre a lactação ou decorrentes da lactação.

Art. 28. Considera-se que um produto provoca danos ao aparelho reprodutor quando causar efeitos adversos sobre a fisiologia reprodutiva de seres humanos ou quando há evidências suficientes em estudos com animais a partir das quais se presume que tal produto causa efeitos adversos sobre a fisiologia reprodutiva de seres humanos.

Parágrafo único. Efeitos adversos sobre a fisiologia reprodutiva são quaisquer efeitos que têm potencial de interferir na estrutura e função do sistema reprodutivo e/ou na capacidade reprodutiva, incluindo, dentre outros, as alterações do sistema reprodutor feminino e masculino, efeitos adversos para o início da puberdade, produção e transporte de gametas, normalidade do ciclo reprodutivo, comportamento sexual, fertilidade, parto, resultado da gravidez, senescência reprodutiva prematura ou alterações em outras funções que dependem da integridade dos sistemas reprodutores.

Art. 29. Para os efeitos desta Resolução, os agrotóxicos, seus componentes e afins são considerados teratogênicos quando causam efeitos adversos sobre o desenvolvimento embrionário ou neonatal de seres humanos ou quando há evidências suficientes em estudos com animais a partir das quais se presume que tais produtos causam efeitos adversos sobre o desenvolvimento embrionário ou neonatal de seres humanos.

Parágrafo único. Efeitos adversos sobre o desenvolvimento embrionário ou neonatal são quaisquer efeitos que têm potencial de interferir no desenvolvimento normal do conceito, antes ou após o nascimento, resultante da exposição de qualquer um dos progenitores antes da fecundação ou resultante da exposição de embriões ou de fetos no útero, incluindo entre os principais efeitos morte embrionária ou fetal, malformações, deficiências funcionais e alterações neurocomportamentais.

Art. 30. Os agrotóxicos, seus componentes e afins são classificados quanto à toxicidade reprodutiva de acordo com os critérios descritos no item 7 do [Anexo IV](#).

§ 1º Os agrotóxicos, seus componentes e afins classificados nas Categorias 1A ou 1B são considerados tóxicos para a fisiologia reprodutiva, ou para o desenvolvimento embrionário ou do neonato, em seres humanos e, portanto, não são passíveis de registro de acordo com o Art. 31 do Decreto nº 4.074/2002.

§ 2º Os agrotóxicos, seus componentes e afins classificados na Categoria 2 não são considerados tóxicos para a fisiologia reprodutiva, ou para o desenvolvimento embrionário ou do neonato, em seres humanos, mas podem ser reclassificados se surgirem informações adicionais relevantes.

§ 3º. Os agrotóxicos, seus componentes e afins que não se enquadrem nas categorias 1A, 1B ou 2 não são classificados quanto à toxicidade reprodutiva.

Art. 31. Estudos para a elucidação do modo e/ou mecanismo de ação toxicológica para melhor interpretação dos efeitos adversos observados nos estudos toxicológicos, podem ser solicitados durante a avaliação do pleito, quando necessário e a critério da Anvisa.

Art. 32. A avaliação toxicológica dos componentes, exceto a do produto técnico, será tratada em norma específica.

Art. 33. O pleito de avaliação toxicológica para fins de registro e pós-registro de um produto formulado será indeferido se sua ação tóxica para o ser humano for maior do que de produtos formulados já registrados para os mesmos alvos, para as mesmas culturas, à base do(s) mesmo(s) ingrediente(s) ativo(s), com mesmo tipo de formulação e na mesma faixa de concentração.

§1º. A comparação entre os produtos formulados citados no *caput* será feita de acordo com os critérios de classificação descritos no Anexo IV, considerando os *endpoints* de toxicidade aguda, oral, cutânea e inalatória; corrosão e irritação cutânea; corrosão e irritação ocular e sensibilização cutânea.

§2º. O pleito de avaliação toxicológica para fins de registro e pós-registro de um produto formulado que se enquadre nas condições desse artigo somente será deferido para uso nos alvos e culturas que não estejam contemplados nos produtos já registrados.

§3º. A faixa de concentração de que trata o *caput* refere-se aos limites máximo e mínimo da variação de ingrediente ativo, de acordo com o item 13.1 do Anexo II do Decreto nº 4.074/2002.

#### **Capítulo IV** **Dos Critérios de Classificação Toxicológica**

Art. 34. Para fins desta Resolução, a Anvisa classifica os agrotóxicos nas classes toxicológicas de I a IV, sendo a classe I a de maior toxicidade.

Art. 35. As classes toxicológicas são identificadas com as respectivas cores nas faixas do rótulo, de acordo com os critérios dispostos nesta Resolução:

- I. Classe I – Produto Extremamente Tóxico – faixa vermelha;
- II. Classe II – Produto Altamente Tóxico – faixa amarela;
- III. Classe III – Produto Medianamente Tóxico – faixa azul; e
- IV. Classe IV – Produto Pouco Tóxico – faixa verde.

Art. 36. Os agrotóxicos e afins são classificados em uma das quatro classes toxicológicas com base na categoria mais restritiva atribuída aos resultados dos estudos experimentais de toxicidade oral aguda (DL<sub>50</sub> oral), toxicidade cutânea aguda (DL<sub>50</sub> cutânea) e toxicidade inalatória aguda (CL<sub>50</sub> inalatória), seguindo os critérios estabelecidos no [Anexo IV](#).

§1º. As classes I, II, III e IV correspondem respectivamente às categorias 1, 2, 3 e 4 de classificação dos agrotóxicos quanto à toxicidade aguda.

§2º. Os produtos para fins de emissão do Registro Especial Temporário (RET) ficam classificados na Classe I.

Art. 37. Quanto ao potencial de corrosão/irritação cutânea, corrosão/irritação ocular e sensibilização cutânea, os agrotóxicos e afins são classificados para fins de comunicação do perigo de acordo com os critérios estabelecidos no [Anexo IV](#).

Art. 38. Após avaliação do produto técnico deve ser publicada monografia técnica do ingrediente ativo, contendo no mínimo, quando aplicável, os seguintes itens:

- I. Nome comum do ingrediente ativo;
- II. Sinonímia;
- III. Número de registro no *Chemical Abstracts Service* (CAS);
- IV. Nome químico definido pela União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC);
- V. Fórmula molecular ou bruta;
- VI. Massa molecular;
- VII. Fórmula estrutural;
- VIII. Grupo químico;
- IX. Classe de uso;
- X. Produto técnico de referência;
- XI. Propriedades físico-químicas;
- XII. Grau de pureza mínima aceitável do produto técnico;
- XIII. Impurezas relevantes;
- XIV. Metabólitos toxicologicamente relevantes;
- XV. Resultados dos seguintes estudos compreendendo, título, ano e número do estudo, categoria toxicológica, quando aplicável:
  - a) DL<sub>50</sub> oral;
  - b) DL<sub>50</sub> cutânea;
  - c) CL<sub>50</sub> inalatória;
  - d) Irritação ocular;
  - e) Irritação cutânea;
  - f) Sensibilização cutânea;
  - g) Mutação gênica;

- h) Danos cromossômicos;
  - i) Toxicocinética, constando os dados de impurezas toxicologicamente relevantes;
  - j) Estudos crônicos referidos na monografia, no seguinte formato: título do estudo, ano e número do estudo, resumo das informações toxicológicas relevantes (*endpoints*, NOAEL, LOEL, LOAEL);
- XVI. Uso autorizado, contemplando: modalidade de emprego (aplicação), cultura, LMR, expresso em miligramas por quilograma (mg/kg), intervalo de segurança e restrições quanto a equipamentos de aplicação;
- XVII. Ingestão Diária Aceitável (IDA), Dose de Referência Aguda (DRfA) e Nível de Exposição Ocupacional Aceitável (AOEL – *Acceptable Operator Exposure Level*);
- XVIII. Emprego como saneante: autorizado conforme indicado;
- XIX. Número das normas e datas da publicação da monografia e de todas as revisões.

§ 1º Os dados constantes da monografia são aqueles fornecidos pelo primeiro registrante do ingrediente ativo e atualizados de acordo com os usos pretendidos, resultados de reavaliação ou aporte de novos dados.

§ 2º As monografias dos ingredientes ativos registrados anteriormente à publicação desta Resolução podem ser atualizadas a critério da Anvisa.

§ 3º A critério da Anvisa, para efeito de avaliação do risco de ingredientes ativos em cujas monografias não constem as doses de referência (IDA, DRfA e/ou AOEL) e até que sejam estabelecidas pela Anvisa, são adotados os valores publicados pelo *Codex Alimentarius* ou por outras entidades internacionalmente reconhecidas.

Art. 39. No caso de produtos de origem vegetal a empresa deve apresentar proposta de texto de monografia conforme modelo disponível no [Anexo V](#).

## **Capítulo V** **Dos produtos de origem biológica**

### **Seção I** **Dos agentes biológicos de controle, microrganismos e semioquímicos**

Art. 40. Os produtos técnicos, agrotóxicos e afins que se enquadrem como, microrganismos, agentes biológicos de controle e semioquímicos são regulamentados por esta Resolução de forma complementar às suas respectivas normas específicas.

Art. 41. Os agentes biológicos de controle e microbiológicos não receberão classificação toxicológica.

§ 1º Formulações que apresentem resultados em testes toxicológicos que constatem toxicidade de seus componentes podem receber classificação toxicológica.

§ 2º No rótulo e bula dos produtos citados no *caput* devem constar as frases de alerta citadas nos itens 1.1.1, 1.1.4 e 1.1.5 do [Anexo VI](#).

Art. 42. Não são aprovados, do ponto de vista toxicológico, os produtos que contenham microrganismos pertencentes às classes de risco biológico 2, 3 ou 4, conforme norma regulamentadora nº 32 do Ministério do Trabalho ou outras nacionalmente e/ou internacionalmente reconhecidas.

Parágrafo único. Microrganismos pertencentes à classe de risco biológico 2, podem ter seu uso autorizado caso seja apresentada justificativa técnica a ser avaliada caso a caso.

## **Seção II** **Dos produtos de origem vegetal**

Art. 43. Para a avaliação toxicológica de produtos de origem vegetal devem ser apresentados os documentos, relacionados no [Anexo VII](#).

§ 1º Na impossibilidade de apresentação de algum teste ou informação, bem como no caso de pedido de isenção da apresentação, o requerente deve apresentar justificativa técnica.

§ 2º A não apresentação de justificativa ou a não aceitação da mesma implica em indeferimento do pleito.

Art. 44. Ensaios de resíduos para os produtos de origem vegetal podem ser solicitados à critério da Anvisa.

Parágrafo único. Os produtos dispensados de ensaios de resíduos podem ter seu uso autorizado para qualquer cultura.

Art. 45. Correlatos de produtos de origem vegetal podem ser avaliados seguindo os critérios previstos para produtos de origem vegetal, resguardadas as especificidades de cada produto, devendo seguir os critérios aplicáveis a cada um dos tipos de material utilizado como matéria-prima.

Art. 46. Produtos compostos por derivados dinamizados registrados com dispensa de estudos toxicológicos não recebem classificação toxicológica, devendo constar em rótulo e bula a frase de alerta citada no item 1.1.2 do Anexo VI.

Art. 47. Produtos registrados com base no uso tradicional não recebem classificação toxicológica, devendo constar em rótulo e bula a frase de alerta citada no item 1.1.3 do Anexo VI.

Art. 48. Produtos registrados com dispensa de estudos toxicológicos com base nos outros casos de dispensa devem receber a mesma classificação toxicológica expressa na monografia de referência para o derivado vegetal.

## **Capítulo VI**

### **Dos componentes suspeitos de apresentarem características proibitivas de registro**

Art. 49. Os componentes relacionados no [Anexo VIII](#) não podem estar presentes nos agrotóxicos e afins, por serem suspeitos de apresentarem características proibitivas de registro de acordo com os itens *c* e *d* do parágrafo 6º do Art. 3º da Lei nº 7.802/89.

§1º. Os produtos já registrados e que contenham estes componentes devem solicitar alteração de formulação dentro do prazo máximo de 6 meses a partir da publicação desta Resolução, para substituição dos mesmos, sob pena de suspensão do informe de avaliação toxicológica.

§2º. Para os componentes descritos no *caput* é facultado ao registrante o envio do dossiê toxicológico de acordo com os requerimentos para produto técnico constantes do [Anexo I](#) a fim de comprovar a segurança dos mesmos.

## **Capítulo VII**

### **Dos preservativos de madeira**

Art. 50. Para a avaliação toxicológica para fins de registro de preservativos de madeira, de acordo com a Portaria Interministerial nº 292, de 28 de abril de 1989, são requeridos os documentos descritos nos [Anexos I](#) e [II](#), devendo ser realizada a avaliação do produto técnico e do produto formulado.

Art. 51. Os preservativos de madeira são classificados e categorizados de acordo com os critérios estabelecidos no [Anexo IV](#).

## **Capítulo VIII**

### **Da Avaliação do Risco dos Agrotóxicos**

Art. 52. A avaliação do risco, no âmbito da saúde, é de responsabilidade da Anvisa e somente é aplicada aos agrotóxicos que não se enquadrem no disposto no Art. 3º, parágrafo 6º, alíneas “a” a “f”, da Lei nº 7.802/89.

Art. 53. A avaliação do risco dos agrotóxicos e afins compreende as seguintes etapas:

- I. Identificação do perigo;
- II. Avaliação dose-resposta;
- III. Avaliação da exposição;
- IV. Caracterização do risco.

## **Seção I**

### **Da Identificação do Perigo e da Avaliação Dose-Resposta**

Art. 54. Considera-se como identificação do perigo a etapa em que se avalia o tipo e natureza dos efeitos adversos que a substância-teste tem o potencial de causar ao organismo, sistema, ou população, em função de suas propriedades intrínsecas.

Art. 55. Considera-se como avaliação da dose-resposta a etapa em que se analisa a relação entre as concentrações (doses) da substância-teste administrada a um organismo, sistema ou população e a incidência de efeitos adversos decorrentes da administração da substância.

Art. 56. Para as etapas descritas nos Art. 54 e 55, os parâmetros de referência toxicológicos, Ingestão Diária Aceitável (IDA), Dose de Referência Aguda (DRfA) e Nível de Exposição Ocupacional Aceitável (AOEL – *Acceptable Operator Exposure Level*) são estabelecidas quando relevantes.

§ 1º. Considera-se que as doses de referência são os valores numéricos obtidos pela divisão do valor do Ponto de Partida (POD – *Point of Departure*) como, por exemplo, NOAEL, LOAEL, pelos fatores de incerteza e indicam o nível de exposição à substância-teste em um período definido de tempo (por exemplo, 24 horas, a vida toda) sem que haja risco inaceitável à saúde.

§ 2º. O POD é obtido a partir da avaliação dos estudos toxicológicos e dos dados epidemiológicos existentes para a identificação do *endpoint* toxicológico de maior relevância, geralmente com base na menor dose na espécie mais sensível.

§ 3º. Os Fatores de Incerteza (FI) consideram as diferenças intraespecíficas e interespecíficas, e ainda podem ser acrescentados de fatores para extrapolação de valores de LOAEL para NOAEL, fatores que levam em conta o tipo e a severidade dos efeitos, as vulnerabilidades de grupos específicos da população, entre outros.

§ 4º. As doses de referência estabelecidas podem ser revisadas segundo dados técnicos e científicos atualizados.

Art. 57. Considera-se que a IDA é a quantidade estimada de substância-teste presente nos alimentos que pode ser ingerida diariamente ao longo da vida, sem causar efeito(s) adverso(s) à saúde e é expressa em miligramas de substância-teste por quilograma de peso corpóreo (p.c.).

Parágrafo único. Para fins da avaliação do risco dietético, a IDA deve ser baseada em efeitos adversos observados em estudos de doses repetidas, preferencialmente pela via oral.

Art. 58. Considera-se que a DRfA é a quantidade estimada da substância-teste presente nos alimentos que pode ser ingerida durante um período de até 24 horas, sem causar efeito(s) adverso(s) à saúde, e é expressa em miligramas de substância-teste por quilograma de peso corpóreo (p.c.).

§ 1º. Para fins da avaliação do risco dietético agudo, a DRfA é estabelecida quando *endpoints* específicos relevantes para efeitos agudos forem observados, tais como hematotoxicidade, imunotoxicidade, neurotoxicidade, nefrotoxicidade, hepatotoxicidade, quaisquer efeitos sobre o desenvolvimento embriofetal ou na prole, entre outros.

§ 2º. Toda a base de dados toxicológicos deve ser avaliada usando-se o peso da evidência e a DRfA é derivada da observação de efeitos adversos agudos, preferencialmente

resultantes de exposição única por via oral, ou de estudos com doses repetidas que apresentem efeitos relevantes para exposições únicas, ou de estudos com doses repetidas cujos efeitos não tenham sido adequadamente avaliados em estudo de dose única.

§ 3º. Não há necessidade de estabelecimento da DRfA quando da ausência de efeitos decorrentes de exposição aguda em doses até 500 mg/kg p.c. por dia, e/ou ausência de mortalidade em estudos de exposição única oral em doses de até 1000 mg/kg p.c. por dia, e/ou quando a mortalidade é o único desfecho e a via de exposição não é relevante para humanos.

Art. 59. O AOEL é a estimativa da quantidade absorvida da substância-teste à qual o trabalhador agrícola pode estar exposto diariamente sem que apresente efeito(s) adverso(s) à saúde e é expressa em miligramas de substância-teste por quilograma de peso corpóreo.

§ 1º. Para a estimativa do AOEL, a absorção da substância-teste pode ocorrer por qualquer via de exposição.

§ 2º. Para fins da avaliação do risco ocupacional, entende-se como trabalhador agrícola o indivíduo que exerce a atividade de misturar e/ou abastecer a calda no equipamento de aplicação e/ou aplicar a calda para o tratamento da cultura.

§ 3º. Toda a base de dados toxicológicos e de estudos de toxicocinética deve ser avaliada usando o peso da evidência.

§ 4º. O AOEL é derivado preferencialmente a partir de estudos de dose repetida de curta duração, geralmente estudos pela via oral de 90 dias, ou ainda dependendo do caso, estudos que apresentem outros *endpoints* mais críticos/sensíveis como estudos de toxicidade reprodutiva e/ou estudos sobre o desenvolvimento embrionário, neurotoxicidade, ou outros efeitos observados em estudos de toxicidade crônica, quando há indicativos de que tais efeitos foram iniciados a partir de exposições de curta duração.

§ 5º. O AOEL será derivado a partir das observações de efeitos sistêmicos e não de efeitos cutâneos locais, sendo estes utilizados para a comunicação do risco.

§ 6º. Uma vez que o AOEL é expresso como dose absorvida, o valor do POD (dose externa) deve ser convertido em dose absorvida a partir de dados de absorção adequados (dados aplicáveis ao POD a partir dos quais o AOEL será derivado).

§ 7º. O estudo não deve ser usado para derivação do AOEL se o *endpoint* mais crítico ou sensível decorrer da exposição à substância-teste exclusivamente por uma via específica não relevante para a exposição ocupacional.

## **Seção II** **Da Avaliação da Exposição**

Art. 60. A avaliação da exposição de um organismo, sistema ou população a um agrotóxico está subdividida em:

- I. Avaliação de exposição dietética crônica e aguda; e
- II. Avaliação de exposição ocupacional.

### **Subseção I**

#### **Da Avaliação da Exposição Dietética Crônica**

Art. 61. Para o cálculo da Ingestão Diária Máxima Teórica (IDMT) serão utilizados os valores de Limite Máximo de Resíduos (LMR) e os dados mais recentes de consumo ou de disponibilidade de alimentos e de peso corpóreo médio por Unidade Federativa, disponibilizados pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), conforme equação do [Anexo IX](#).

### **Subseção II**

#### **Da Avaliação da Exposição Dietética Aguda**

Art. 62. Para o cálculo da Ingestão Máxima Estimada Aguda (IMEA), serão utilizados os valores referentes à maior concentração de resíduo (HR – *highest residue*) obtidos de estudos de campo e os dados mais recentes da maior porção consumida (LP – *large portion*) de determinado alimento pela população de todas as Unidades Federativas (percentil 97,5 dos consumidores), o peso unitário de cada alimento (U) e o peso corpóreo médio, disponibilizados pelo IBGE, conforme equação do [Anexo IX](#).

### **Subseção III**

#### **Da Avaliação da exposição ocupacional**

Art. 63. A estimativa da exposição ocupacional é feita utilizando um modelo de cálculo adequado, internacionalmente reconhecido, que permita avaliar o nível de exposição provável do trabalhador agrícola nas condições de utilização propostas.

Art. 64. Para a estimativa da exposição ocupacional são consideradas as indicações de uso, as doses máximas e os equipamentos de aplicação dos produtos formulados, conforme as recomendações de rótulo e bula, o peso corpóreo médio a partir dos dados mais recentes disponibilizados pelo IBGE e a taxa de absorção cutânea e as áreas tratadas de acordo com os critérios do [Anexo IX](#).

Art. 65. A estimativa inicial da exposição ocupacional é feita partindo do princípio de que o trabalhador agrícola não utiliza qualquer equipamento de proteção individual e se for necessário, são feitas outras estimativas partindo do princípio de que o trabalhador agrícola utiliza determinados equipamentos de proteção individual.

### **Seção III**

#### **Da Caracterização do Risco**

Art. 66. A caracterização do risco é o processo de combinação das avaliações de perigo, de dose-resposta e de exposição para determinar a probabilidade de ocorrência dos efeitos adversos de um agrotóxico em um organismo, sistema ou população, sob condições específicas de exposição e se aplica aos riscos dietéticos, crônicos e agudos, e aos riscos ocupacionais, conforme descrito a seguir.

### **Subseção I**

#### **Da Caracterização do Risco Dietético Crônico**

Art. 67. A caracterização do risco dietético crônico da população exposta à substância-teste é feita comparando-se a IDMT com a IDA.

§ 1º. Para se considerar um risco aceitável, a IDMT deve ser menor do que a IDA.

§2º. A título de gerenciamento do risco, assume-se que até 20% (vinte por cento) da IDA é reservada à exposição relativa ao consumo de água.

§ 3º. Para efeito de avaliação do risco de ingredientes ativos em cujas monografias não constem LMR para produtos de origem animal e até que sejam estabelecidas pela Anvisa, são adotados, à critério da Anvisa, os valores publicados pelo *Codex Alimentarius* ou por outras entidades internacionalmente reconhecidas.

§ 4º. À critério da Anvisa, a título de gerenciamento do risco, um percentual da IDA pode ser reservado à exposição relativa a ingredientes ativos que também sejam utilizados em medicamentos veterinários.

## **Subseção II Da Caracterização do Risco Dietético Agudo**

Art. 68. A caracterização do risco dietético agudo é feita comparando-se a IMTA com a ARfD.

§ 1º Para se considerar um risco aceitável, a IMTA deve ser menor do que a ARfD.

§ 2º Para as substâncias que não possuem ARfD estabelecida pela Anvisa, o risco poderá ser caracterizado utilizando-se a ARfD recomendada pelo *Codex Alimentarius* ou por outras entidades internacionalmente reconhecidas.

Parágrafo único. Para se considerar um risco aceitável, a IMEA deve ser menor do que a DRfA.

## **Subseção III Da Caracterização do Risco Ocupacional**

Art. 69. Para caracterização do risco ocupacional em cada cenário de exposição, a exposição ocupacional estimada é comparada com o AOEL.

§1º. Para que um risco seja considerado aceitável em cada cenário de exposição de acordo com as recomendações de rótulo e bula, a exposição ocupacional estimada deve ser menor que o AOEL.

§2º. As recomendações no rótulo e na bula para equipamentos de proteção individual (EPI), doses, áreas e equipamento de aplicação devem ser adequadas às condições de exposição que apresentam o risco aceitável.

## **Capítulo IX Dos produtos de baixa toxicidade**

Art. 70. Para fins de análise toxicológica, os produtos de baixa toxicidade, de que trata o Art. 12 do Decreto nº 4.074/2002, são os agrotóxicos, seus componentes e afins, que não apresentam as seguintes características:

- I. Suspeita de carcinogenicidade;
- II. Suspeita de mutagenicidade;
- III. Suspeita de toxicidade para a reprodução;
- IV. Suspeita de causar desregulação endócrina;
- V. Sensibilização cutânea;
- VI. Corrosão/irritação cutânea ou ocular;
- VII. Efeitos neurotóxicos;
- VIII. Efeitos imunotóxicos;
- IX. DL<sub>50</sub> oral menor ou igual a 300 mg/kg p.c.;
- X. DL<sub>50</sub> cutânea menor ou igual a 1000 mg/kg p.c.;
- XI. CL<sub>50</sub> inalatória menor ou igual a 2500 ppm/V para gases ou menor ou igual 1,0 mg/L para produtos sólidos ou líquidos.

Art. 71. Também são considerados produtos de baixa toxicidade todos os produtos de origem biológica pertencentes às categorias de semioquímicos, agentes biológicos de controle, agente microbiológico de controle, desde que atendam as seguintes condições:

- I. Ser um produto da categoria dos agentes biológicos de controle definida pela INC nº 2 de 23 de janeiro de 2006; ou
- II. Ser um produto semioquímico que tenha sua avaliação toxicológica limitada à fase I da avaliação toxicológica, conforme definidos pela INC nº 1 de 23 de janeiro de 2006, e que apresente características que os enquadrem na classe IV de classificação toxicológica; ou
- III. Ser um produto microbiológico que tenha sua avaliação toxicológica limitada à fase I da avaliação toxicológica, conforme definido na INC nº 3 de 10 de março de 2006.

## **Capítulo X**

### **Dos Rótulos e das Bulas de Agrotóxicos e Afins**

Art. 72. A empresa registrante deve apresentar à Anvisa um parecer técnico sobre o ingrediente ativo e os componentes com características toxicologicamente relevantes.

§ 1º. No parecer deve constar o quadro de informações médicas e as informações detalhadas dos possíveis efeitos prejudiciais decorrentes do uso do produto sobre a saúde humana, as instruções a serem adotadas em caso de acidente e as precauções para evitar danos aos aplicadores, aos manipuladores e a terceiros.

§ 2º. O quadro de informações médicas deve conter no mínimo os dados de toxicocinética, o mecanismo de toxicidade, os sintomas e sinais clínicos, o diagnóstico, os procedimentos para tratamento, as contraindicações, os efeitos sinérgicos e os efeitos agudos e crônicos verificados em dados ou estudos epidemiológicos e/ou toxicológicos.

§ 3º. Nas instruções a serem adotadas em caso de acidente devem ser incluídos os sintomas de alarme, os procedimentos de primeiros-socorros, as recomendações para os médicos e o antídoto, quando existente.

§ 4º. O parecer técnico deve ser assinado por um profissional médico com registro em um Conselho Regional de Medicina.

Art. 73. O rótulo e a bula devem obedecer às disposições do [Anexo VI](#).

Art. 74. Todas as informações incluídas nos rótulos e nas bulas dos agrotóxicos e afins, inclusive as recomendações de EPI para preparo de calda e para os diferentes cenários de aplicação, são de responsabilidade da empresa registrante.

Parágrafo único. A empresa titular do registro de um agrotóxico ou afim é responsável por garantir a atualização das informações prestadas nos rótulos e bulas.

Art. 75. À Anvisa reserva-se o direito de exigir ao registrante do agrotóxico ou afim alterações nos textos de rótulos e bulas, sempre que julgar necessário, por razões técnico-científicas e/ou epidemiológicas, considerando a avaliação do risco, visando o esclarecimento dos trabalhadores rurais, profissionais agrônomos e profissionais de saúde quanto ao uso do produto e a segurança da população exposta para evitar acidentes e intoxicações.

Art. 76. As bulas e rótulos dos produtos de origem biológica devem seguir as disposições gerais previstas nesta resolução, devendo ser feitas as adaptações necessárias às peculiaridades de cada categoria além dos itens e orientações já previstos em dispositivos e normas específicas.

Art. 77. São dispensadas de incluir a caveira com as duas tíbias cruzadas em seus rótulos e bulas por tratar-se de produtos que possuem baixa toxicidade e periculosidade e baixa exposição do aplicador:

I - Produtos semioquímicos que se enquadrem no item II do art. 71;

II - Produtos registrados na categoria de Agentes Biológicos de Controle definidos pela INC nº 2 de 23 de janeiro de 2006;

III - Os produtos contendo agentes microbiológicos, que se enquadrem no item III do Art. 71.

## **Capítulo XI** **Das Alterações Pós-Registro**

Art. 78. As alterações de natureza técnica previstas no inciso I do § 2º do art. 22 do Decreto nº 4.074/2002 devem ser requeridas ao órgão federal registrante.

§1º. Não estão sujeitos a esta Resolução os requerimentos de alterações de natureza técnica previstos pelo procedimento de notificação estabelecido em norma específica.

§2º. Os documentos para a avaliação técnica devem ser protocolados diretamente na Anvisa junto à cópia do protocolo de requerimento de alteração encaminhado ao órgão registrante.

§3º. A documentação deverá ser instruída na seguinte ordem:

I – Comprovante do protocolo de requerimento de alteração encaminhado ao órgão registrante;

II - Formulário de petição;

III - Documentos para o pleito específico de alteração pós-registro, na ordem estabelecida nos itens do *checklist*, de acordo com o sistema de peticionamento da Anvisa; e

IV – Comprovante de pagamento da taxa.

§4º. Todos os campos do formulário de petição devem ser preenchidos, incluído o código de assunto da alteração a ser realizada e o número do processo na Anvisa para o qual está sendo pleiteada a alteração.

§5º. Cada petição deve conter apenas um tipo de alteração explicitando o respectivo código de assunto disponível no sistema de peticionamento da Anvisa.

Art. 79. Para a inclusão de fabricante no registro de produto técnico, devem ser atendidos os seguintes critérios:

I – o limite máximo de cada impureza da nova fonte deve ser inferior ou igual ao constante da declaração da composição qualitativa e quantitativa do produto técnico registrado;

II – não existir, na nova fonte, novas impurezas quantificadas acima de 1 g/kg (um grama por quilograma) em relação à declaração da composição qualitativa e quantitativa do produto técnico registrado; e

III – o limite mínimo de ingrediente ativo deve ser igual ou superior ao constante da declaração da composição qualitativa e quantitativa do produto técnico registrado.

§ 1º Para os casos em que houver necessidade de ajuste da declaração da composição qualitativa e quantitativa do produto técnico registrado, a declaração somente pode ser ajustada com base nos resultados de cinco bateladas das fontes já registradas e nos dados de controle de qualidade quando relevantes.

§ 2º O ajuste da referida declaração deve ser feito mediante comprovação do aditamento ao processo de pós-registro protocolado no órgão registrante.

§ 3º Diferenças entre matérias-primas, solventes e catalisadores podem ocorrer desde que não haja incremento de toxicidade e sejam atendidos os critérios dispostos nos incisos I, II e III deste artigo.

Art. 80. A alteração de formulação de agrotóxicos e afins é regulamentada por norma específica.

Parágrafo único. Os critérios para dispensa de estudos toxicológicos determinados nesta Resolução podem ser aplicados aos estudos exigidos na norma específica.

## **Capítulo XII**

### **Disposições Transitórias e Finais**

Art. 81. A empresa titular do registro de um agrotóxico, seus componentes e afins tem a responsabilidade de garantir a atualização dos estudos e informações prestadas no dossiê toxicológico.

Art. 82. As empresas pleiteantes de avaliação toxicológica para fins de registro devem atualizar o dossiê toxicológico de seus produtos de acordo com o disposto nesta resolução.

Parágrafo único. Os pleitos de avaliação toxicológica para fins de registro ainda não avaliados devem ser adaptados às disposições desta Resolução em até 180 dias.

Art. 83. Os anexos constantes desta Resolução serão atualizados através de publicações em Diário Oficial da União sempre que necessário e à critério da Anvisa.

Art. 84. Revogam-se as “DIRETRIZES E EXIGÊNCIAS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, REFERENTES À AUTORIZAÇÃO DE REGISTRO E EXTENSÃO DE USO DE AGROTÓXICOS E AFINS”, aprovadas pelas Divisões de Ecologia Humana e Saúde Ambiental e de Avaliação de Riscos como “DIRETRIZES E EXIGÊNCIAS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, REFERENTES À AUTORIZAÇÃO DE REGISTRO E EXTENSÃO DE USO DE AGROTÓXICOS E AFINS nº. 01, DE 09 DE DEZEMBRO DE 1991”, publicadas no Diário Oficial da União em 13 de dezembro de 1991 e Ratificadas pela Portaria nº. 03, de 16 de janeiro de 1992, do Departamento Técnico-Normativo da Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde.

Art. 85. Esta Resolução entra em vigor na data da sua publicação.

## **Anexos**

### **Anexo I**

#### **Requerimentos para avaliação toxicológica de produtos técnicos**

Para fins de avaliação toxicológica de produtos técnicos, os documentos devem ser apresentados na seguinte ordem, separados por folha de rosto identificando cada seção:

#### **SEÇÃO 1. Requerimento de registro**

- 1.1 Requerimento de registro, conforme Anexo II do Decreto nº 4.074/2002;
- 1.2 Relatório Técnico;
- 1.3 Comprovante de que a empresa requerente está devidamente registrada nessa modalidade em órgão competente do Estado, do Distrito Federal ou do Município;
- 1.4 Comprovante de que os fabricantes estabelecidos no país estão devidamente registrados nessa modalidade em órgão competente do Estado, do Distrito Federal ou do Município;

- 1.5 Documento comprobatório da condição de representante legal da empresa requerente;
- 1.6 Certificado de análise física do produto;
- 1.7 Quando existentes informações sobre a situação do produto, registro, usos autorizados, restrições e seus motivos, relativamente ao país de origem;
- 1.8 Informações sobre a existência de restrições ou proibições a produtos à base do mesmo ingrediente ativo e seus motivos, em outros países;
- 1.9 Descrição detalhada do(s) método(s) de desativação do produto, acompanhada de laudo técnico que indique o poder de redução dos componentes, com a identificação dos resíduos remanescentes e a entidade instalada no Brasil apta a realização do processo;
- 1.10 Comprovante de pagamento da taxa de fiscalização sanitária;
- 1.11 Outras informações.

## **SEÇÃO 2. Identidade do produto técnico**

- 2.1 Declaração única do registrante sobre a composição qualitativa e quantitativa do produto, elaborada com base no(s) laudo(s) laboratorial(is) das análises de cinco bateladas de cada fabricante, o(s) qual(is) deve(m) acompanhar a declaração, conforme Anexo II do Decreto nº 4.074/2002;
- 2.2 Descrição dos efeitos observados relacionados às impurezas relevantes (por exemplo, efeitos toxicológicos ou efeitos sobre a estabilidade do ingrediente ativo);
- 2.3 Descrição da metodologia analítica para determinação qualitativa e quantitativa do ingrediente ativo, das impurezas em concentrações superiores ou iguais a 0,1% e das impurezas toxicológica relevantes em concentrações inferiores a 0,1%;
- 2.4 Descrição da metodologia analítica dos principais produtos de degradação do ingrediente ativo, para fins de monitoramento e fiscalização;
- 2.5 Descrição do processo de produção do produto técnico, contemplando suas etapas de síntese, seus subprodutos e impurezas, fornecida pelo fabricante, conforme Anexo II do Decreto nº 4.074/2002;

## **SEÇÃO 3. Estudo de propriedades físicas e químicas.**

- 3.1 Aparência, cor e estado físico;
- 3.2 Estabilidade térmica e ao ar;
- 3.3 Solubilidade/miscibilidade em água e outros solventes;
- 3.4 Potencial hidrogeniônico (pH);
- 3.5 Ponto/faixa de fusão;
- 3.6 Ponto/faixa de ebulição;
- 3.7 Densidade aparente ou específica;
- 3.8 Constante de dissociação;
- 3.9 Coeficiente de partição octanol/água;
- 3.10 Pressão de vapor;
- 3.11 Hidrólise;
- 3.12 Distribuição do tamanho das partículas.

## **SEÇÃO 4. Estudos toxicológicos e de toxicocinética**

- 4.1 Toxicidade oral aguda (DL<sub>50</sub> oral);
- 4.2 Toxicidade cutânea aguda (DL<sub>50</sub> cutânea);
- 4.3 Toxicidade inalatória aguda (CL<sub>50</sub> inalatória);
- 4.4 Corrosão/irritação cutânea aguda;
- 4.5 Corrosão/irritação ocular aguda;
- 4.6 Sensibilização cutânea;
- 4.7 Estudos relativos à absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME) em mamíferos e de metabolismo *in vitro*;
- 4.8 Estudos de mutagenicidade
  - a. Estudo de mutação gênica em células bacterianas;
  - b. Estudo de mutação gênica *in vitro* em células de mamíferos;
  - c. Estudo de dano cromossômico *in vitro* em células de mamíferos; e
  - d. Estudo de dano cromossômico *in vivo* em células somáticas.
- 4.9 Toxicidade oral com doses repetidas
  - a. Toxicidade oral com doses repetidas por 90 (noventa) dias em ratos;
  - b. Toxicidade oral com doses repetidas por 90 (noventa) dias em camundongos;
  - c. Toxicidade oral com doses repetidas por 90 (noventa) dias em não roedores;
  - d. Toxicidade cutânea com doses repetidas 21/28 (vinte e um/vinte e oito) dias;
  - e. Estudo com doses repetidas por outras vias;
- 4.10 Estudos de toxicidade crônica em ratos
- 4.11 Estudos de carcinogenicidade conduzidos em ratos.
- 4.12 Estudos de carcinogenicidade conduzidos em camundongos.
- 4.13 Estudo de toxicidade reprodutiva por duas gerações ou estudo de toxicidade reprodutiva de uma geração estendida, conduzidos com ratos;
- 4.14 Estudo de toxicidade sobre o desenvolvimento pré-natal em ratos;
- 4.15 Estudo de toxicidade sobre o desenvolvimento pré-natal em coelhos;
- 4.16 Estudos de neurotoxicidade;
- 4.17 Estudos de modo e/ou mecanismo de ação;
- 4.18 Estudo de metabolismo em plantas; e
- 4.19 Estudos complementares.

## **SEÇÃO 5. Considerações gerais**

- 5.1 Os ensaios devem ser concebidos e os dados analisados por meio de métodos estatísticos adequados.
- 5.2 Caso o requerente tenha conduzido estudos adicionais não mencionados neste Anexo, esses estudos devem ser incluídos no dossiê toxicológico do produto técnico.

## **SEÇÃO 6. Considerações sobre o requerimento de registro**

- 6.1 Os documentos listados na Seção 1 devem ser apresentados no original, em cópia autenticada ou acompanhada do original para autenticação pelo órgão público que a receber.

6.2 Sem prejuízo do previsto no item 12.1 do Anexo II do Decreto nº 4.074/02, a declaração da composição qualitativa e quantitativa deve conter o número CAS (*Chemical Abstracts Service*), quando disponível, o nome químico e o nome comum do ingrediente ativo (i.a.) e de todas as impurezas significantes e/ou relevantes.

6.3 O registrante deve apresentar para cada fabricante do produto técnico, além dos requisitos relacionados no item 12 do Anexo II do Decreto nº 4.074/2002, histórico do processo de síntese, especificando se o desenvolvimento do produto está na fase de escala laboratorial, de escala piloto, de ampliação de escala ou de produção comercial.

6.3.1 A descrição deve conter informações gerais das matérias-primas, tais como nomenclatura, fórmula estrutural, número CAS e pureza mínima.

6.3.2 Devem ser apresentados os seguintes documentos fornecidos por cada fabricante:

- a. Informação sobre quais testes de controle de qualidade são realizados nas matérias-primas;
- b. Identificação e forma de controle dos pontos críticos do processo de síntese;
- c. Discussão da formação de produtos de degradação, coerente com os estudos de estabilidade térmica e ao ar apresentados; e
- d. Especificação de composição qualitativa e quantitativa do produto considerando a discussão de formação de impurezas e os itens “b” e “c”.

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

6.4 O laudo laboratorial com base nas análises de cinco bateladas dos produtos técnicos deve conter, no mínimo:

- a. Identificação no estudo ou comprovação da unidade de fabricação de cada batelada;
- b. 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;
- c. Caracterização do ingrediente ativo por meio de duas técnicas analíticas, tais como, ultravioleta, infravermelho, ressonância magnética nuclear, espectrometria de massa;
- d. 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;
- e. 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;
- f. Nome químico, número CAS, quando disponível, massa molecular, fórmula molecular, e fórmula estrutural de cada impureza significativa e/ou relevante;
- g. Descrição detalhada dos métodos analíticos empregados para a identificação e quantificação do ingrediente ativo e das impurezas;
- h. 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

- i. 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.
- 6.5 Os relatórios de validação dos métodos analíticos utilizados devem acompanhar o laudo de análise de cinco bateladas.
- 6.5.1 Os parâmetros de validação dos métodos analíticos devem seguir as normas nacional e/ou internacionalmente aceitas para a quantificação de ingrediente ativo e impurezas.
  - 6.5.2 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.
  - 6.5.3 Caso sejam feitas adaptações no método reconhecido internacionalmente, deve ser verificada a necessidade de validação completa do método.
- 6.6 A utilização de padrão análogo será excepcionalmente aceita quando um fator de correção puder ser determinado.
- 6.6.1 As impurezas devem ser isoladas ou sintetizadas pelo fabricante ou laboratório em quantidades suficientes para permitir a identificação inequívoca da substância.
  - 6.6.2 Para a quantificação das impurezas, utilizando tal técnica, deve ser verificado se o fator de correção foi considerado como sendo a razão entre a resposta do padrão da impureza e a resposta do padrão da substância determinado como análogo. 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.

## **SEÇÃO 7. Considerações sobre o estudo de corrosão/irritação cutânea**

7.1 Os estudos que investigam corrosão e irritação cutânea devem seguir uma estratégia de testes em fases com abordagem no peso da evidência, conforme protocolos internacionalmente reconhecidos. Esta estratégia determinará a realização ou não do teste de corrosão/irritação cutânea *in vivo*.

## **SEÇÃO 8. Considerações sobre o estudo de corrosão/irritação ocular**

8.1 Os estudos que investigam irritação e corrosão ocular devem seguir uma estratégia de testes em fases com abordagem no peso da evidência, conforme protocolos internacionalmente reconhecidos. Esta estratégia determinará a realização ou não do teste de corrosão/irritação ocular *in vivo*.

## **SEÇÃO 9. Considerações sobre estudos de toxicocinética e estudos toxicológicos**

9.1 Para a concepção de um estudo, deve-se considerar a pertinência da obtenção de dados toxicológicos a partir de modelos animais com perfis metabólicos distintos aos dos humanos. Neste caso, um modelo mais adequado pode ser escolhido.

9.2 Dados de controle histórico, quando disponíveis, devem ser fornecidos e constar no dossiê toxicológico do produto técnico.

9.3 Os dados de controle histórico devem:

- a. Incluir os *endpoints* que representam os efeitos adversos críticos;
- b. Ser procedentes de estudos com a mesma espécie e linhagem, mantida em condições semelhantes e no mesmo laboratório; e
- c. Cobrir um período de cinco anos, dentro do qual o estudo em análise, quando possível, deve estar centralizado.

9.4 Dados adicionais de controle histórico de outros laboratórios podem ser fornecidos separadamente como informação suplementar.

9.5 Sempre que o resíduo final ao qual será exposto o ser humano possuir substância diferente do ingrediente ativo e que não corresponda a metabólitos gerados nas espécies testadas nos estudos toxicológicos, devem ser realizados estudos de toxicidade para esta substância quando for tecnicamente possível. Estes estudos não são necessários se for possível demonstrar que a exposição do ser humano a esta substância não constitui um risco significativo para a saúde. Esta substância pode resultar do metabolismo ou de outras modificações ou transformações que ocorram no interior ou na superfície dos vegetais, nos animais de criação, no solo, na hidrosfera, na atmosfera ou em resultado da transformação dos produtos tratados.

9.6 Os estudos devem ser conduzidos preferencialmente pela a via oral, contudo pode ser mais conveniente realizar alguns dos estudos por via inalatória quando a substância for volátil (pressão de vapor  $> 10^{-2}$  Pa).

#### **SEÇÃO 10. Considerações sobre os estudos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME) após exposição por via oral**

10.1 Para determinar a relevância dos dados toxicológicos gerados em animais e para orientar a interpretação dos resultados e a estratégia de ensaio, devem ser efetuados estudos metabólicos comparativos *in vitro* nas espécies animais utilizadas nos estudos de ADME e nos materiais humanos (microssomas ou sistemas celulares intactos).

10.2 Sempre que um metabólito seja detectado *in vitro* em material humano e não na espécie animal ensaiada, devem ser apresentados novos ensaios, informações ou dados de respaldo que expliquem por qual motivo esse metabólito não é relevante.

#### **SEÇÃO 11. Considerações sobre estudos sobre ADME após exposição por outras vias**

11.1 Devem ser apresentados dados sobre ADME após exposição por via cutânea, sempre que a toxicidade após este tipo de exposição levante preocupações em comparação com a toxicidade decorrente da exposição por via oral.

11.2 Antes de investigar a ADME *in vivo* após exposição cutânea, deve-se realizar um estudo de penetração cutânea *in vitro* para avaliar a magnitude e a taxa provável de biodisponibilidade cutânea.

11.3 A ADME após exposição por via cutânea deve ser considerada com base nas informações supracitadas, exceto se a substância ativa provocar irritação cutânea que comprometa o resultado do estudo.

11.4 Para as avaliações do risco ao ser humano dos ingredientes ativos voláteis (pressão de vapor  $> 10^{-2}$  Pa) pode ser útil um estudo de ADME após exposição por via inalatória.

## **SEÇÃO 12. Considerações sobre os estudos de toxicidade em curto prazo**

12.1 Os dados de biodisponibilidade da substância-teste devem ser incluídos nos estudos em curto prazo. Para evitar o aumento do uso de animais, os dados podem ser derivados de estudos para a determinação do intervalo de concentrações.

12.2 Se os sistemas imunológico, nervoso ou endócrino forem alvos específicos nos estudos em curto prazo em doses que não produzam uma toxicidade acentuada, devem ser realizados estudos específicos.

12.3 Para os ingredientes ativos voláteis (pressão de vapor  $> 10^{-2}$  Pa), é necessário um parecer especializado (por exemplo, com base em dados cinéticos específicos para a via de exposição) para decidir se os estudos a curto prazo devem ser realizados com exposição por inalação.

## **SEÇÃO 13. Considerações sobre os estudos de mutagenicidade**

13.1 A avaliação de micronúcleos em medula óssea pode ser feita como parte dos estudos de toxicidade de dose repetida, no momento da eutanásia. Nesse caso, não é necessário conduzir um estudo de dano cromossômico *in vivo* em células somáticas.

13.2 Se 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, não é necessário conduzir o estudo de mutação gênica *in vitro* em células de mamíferos.

13.3 Se os estudos solicitados na seção 4, item 4.8 apresentarem resultados negativos, não são necessários estudos adicionais em células somáticas e germinativas, a menos que exista evidência de que o produto técnico pode alcançar as células germinativas ou de que as gônadas são afetadas.

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

13.5 Se qualquer um dos estudos *in vivo* usando células somáticas apresentar resultado positivo, não é necessário conduzir estudos adicionais, já que os produtos técnicos são considerados como potenciais mutágenos de células germinativas. Entretanto, estudos de mutagenicidade em células germinativas podem ser conduzidos para demonstrar se um mutágeno em células somáticas é ou não um mutágeno em células germinativas.

13.6 Outros estudos de efeitos genotóxicos (não mutagênicos) podem ser apresentados e considerados na avaliação.

## **SEÇÃO 14. Considerações sobre os estudos de toxicidade crônica e carcinogenicidade**

14.1 Quando dados de toxicocinética indiquem que ratos e/ou camundongos são modelos inapropriados para a avaliação do efeito carcinogênico em seres humanos, os estudos podem ser realizados em outras espécies.

14.2 Dados de controle histórico, quando disponíveis, devem ser sempre fornecidos e constar no dossiê toxicológico do produto técnico.

14.3 Os dados de controle histórico devem:

- a. Incluir os *endpoints* que representam os efeitos adversos críticos;
- b. Ser procedentes de estudos com a mesma espécie e linhagem, mantida em condições semelhantes e no mesmo laboratório; e
- c. Cobrir um período de cinco anos, dentro do qual o estudo em análise, quando possível, deve estar centralizado.

14.4 Dados adicionais de controle histórico de outros laboratórios podem ser fornecidos separadamente como informação suplementar.

## **SEÇÃO 15. Considerações sobre os estudos de toxicidade para a fisiologia reprodutiva**

15.1 Quando indicado por observações em outros estudos ou pelo modo de ação da substância-teste, dados ou estudos suplementares podem ser requeridos para fornecer informações sobre a manifestação de efeitos pós-natais, tais como efeitos de neurotoxicidade sobre o desenvolvimento.

15.2 Quando necessário, para melhor interpretação dos efeitos adversos sobre a fisiologia reprodutiva, estudos suplementares podem ser requeridos para fornecer informações sobre o gênero afetado e os possíveis modos e/ou mecanismos de ação.

15.3 Dados de controle histórico, quando disponíveis, devem ser sempre fornecidos e constar no dossiê toxicológico do produto técnico.

15.4 Os dados de controle histórico devem:

- a. Incluir os *endpoints* que representam os efeitos adversos críticos;
- b. Ser procedentes de estudos com a mesma espécie e linhagem, mantida em condições semelhantes e no mesmo laboratório; e
- c. Cobrir um período de cinco anos, dentro do qual o estudo em análise, quando possível, deve estar centralizado.

15.5 Dados adicionais de controle histórico de outros laboratórios podem ser fornecidos separadamente como informação suplementar.

## **SEÇÃO 16. Considerações sobre os estudos de neurotoxicidade**

16.1 São exigidos estudos de:

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

16.1.2 Neurotoxicidade tardia após exposição aguda, quando houver indícios de neurotoxicidade nos estudos de toxicidade aguda;

16.1.3 Neurotoxicidade tardia com doses repetidas (28 dias), quando houver indícios de neurotoxicidade:

- a. Nos estudos de neurotoxicidade tardia após exposição aguda; ou
- b. Em outros estudos em doses repetidas;

16.2 Neurotoxicidade no desenvolvimento, quando houver indícios de neurotoxicidade nos estudos de toxicidade sobre a fisiologia reprodutiva.

### **SEÇÃO 17. Considerações sobre os estudos de modo e/ou mecanismo de ação**

17.1 Se estudos para a elucidação do modo e/ou mecanismo de ação toxicológica tiverem sido conduzidos, esses devem ser incluídos no dossiê toxicológico e constar no pleito para fins de registro do produto técnico para melhor interpretação dos efeitos adversos observados nos estudos toxicológicos.

17.2 Caso estudos para a elucidação do modo e/ou mecanismo de ação toxicológica não tenham sido conduzidos, esses podem ser solicitados durante a avaliação do pleito, quando necessário e à critério da Anvisa.

### **SEÇÃO 18. Considerações sobre os estudos complementares**

18.1 Estudos complementares podem ser solicitados para esclarecer os efeitos observados, levando-se em conta os resultados dos estudos toxicológicos e os de toxicocinética, bem como as vias de exposição mais importantes. Esses estudos podem incluir:

- a. Estudos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção, em uma segunda espécie;
- b. Estudos sobre o potencial imunotoxicológico;
- c. Estudos sobre os efeitos no sistema endócrino;
- d. Estudos sobre outras vias de administração;
- e. Estudos com metabólitos.

18.2 Estudos suplementares relacionados a outras substâncias que não o ingrediente ativo podem ser solicitados quando se verificar que essas substâncias são diferentes dos metabólitos encontrados nos animais usados nos estudos toxicológicos ou que tenham sido detectados em baixa proporção nesses animais. Estas substâncias podem ser resultantes do metabolismo ou de outros processos de transformações em plantas, em produtos de origem animal, no solo, na hidrosfera ou na atmosfera. As decisões quanto à necessidade desses estudos serão tomadas caso a caso.

## **Anexo II**

### **Requerimentos para avaliação toxicológica de produtos formulados**

Para fins de avaliação toxicológica de produtos formulados, os documentos devem ser apresentados na seguinte ordem, separados por folha de rosto identificando cada seção:

### **SEÇÃO 1. Requerimento de registro**

- 1.1 Requerimento de registro, conforme Anexo II do Decreto nº 4.074/2002;
- 1.2 Relatório Técnico;
- 1.3 Comprovante de que a empresa requerente está devidamente registrada nessa modalidade em órgão competente do Estado, do Distrito Federal ou do Município;
- 1.4 Comprovante de que os fabricantes estabelecidos no país estão devidamente registrados nessa modalidade em órgão competente do Estado, do Distrito Federal ou do Município;
- 1.5 Documento comprobatório da condição de representante legal da empresa requerente;
- 1.6 Certificado de análise física do produto;
- 1.7 Quando existentes informações sobre a situação do produto, registro, usos autorizados, restrições e seus motivos, relativamente ao país de origem;
- 1.8 Informações sobre a existência de restrições ou proibições a produtos à base do mesmo ingrediente ativo e seus motivos, em outros países;
- 1.9 Descrição detalhada do(s) método(s) de desativação do produto, acompanhada de laudo técnico que indique o poder de redução dos componentes, com a identificação dos resíduos remanescentes e a entidade instalada no Brasil apta a realização do processo;
- 1.10 Comprovante de pagamento da taxa de fiscalização sanitária;
- 1.11 Outras informações.

### **SEÇÃO 2. Dados do produto formulado**

- 2.1 Declaração do registrante, sobre a composição qualitativa e quantitativa do produto, indicando os limites máximo e mínimo da variação de cada componente e sua função específica, acompanhada de laudo laboratorial de cada formulador;
- 2.2 Unidade impressa do rótulo e da bula do produto, quando existente no país de origem;
- 2.3 Indicação de uso (culturas e alvos biológicos), informações detalhadas sobre o modo de ação do produto, modalidade de emprego (pré-emergência, pós-emergência etc.), dose recomendada, concentração e modo de preparo de calda, modo e equipamentos de aplicação, época, número e intervalo de aplicações;
- 2.4 Restrições de uso e recomendações especiais;
- 2.5 Intervalo de segurança;
- 2.6 Intervalo de reentrada;
- 2.7 Especificação dos equipamentos de proteção individual apropriados para a aplicação do produto, bem como medidas de proteção coletiva;
- 2.8 Procedimentos para descontaminação de embalagens e equipamentos de aplicação;
- 2.9 Sistema de recolhimento e destinação final de embalagens e restos de produtos;
- 2.10 Modelo de rótulo e bula;

- 2.11 Comprovante ou protocolo de registro no Brasil de todos os seus componentes, inclusive do produto técnico;
- a. O registro do componente deve estar vinculado a cada uso pretendido solicitado
  - b. Deve-se descrever para quais componentes o registro foi solicitado.
- 2.12 Descrição detalhada do processo de produção, de acordo com o Art. 16 desta Resolução.

### **SEÇÃO 3. Estudos de propriedades físico-químicas, quando aplicáveis**

- 3.1 Aparência, cor e estado físico;
- 3.2 Estabilidade térmica e ao ar;
- 3.3 Ponto de fulgor;
- 3.4 Solubilidade/miscibilidade em água e outros solventes;
- 3.5 Potencial Hidrogeniônico (pH);
- 3.6 Densidade aparente ou específica;
- 3.7 Volatilidade;
- 3.8 Distribuição do tamanho das partículas;
- 3.9 Viscosidade;

### **SEÇÃO 4. Estudos toxicológicos**

- 4.1 Toxicidade oral aguda (DL<sub>50</sub> oral);
- 4.2 Toxicidade cutânea aguda (DL<sub>50</sub> cutânea);
- 4.3 Toxicidade inalatória aguda (CL<sub>50</sub> inalatória);
- 4.4 Corrosão / irritação ocular aguda;
- 4.5 Corrosão/irritação cutânea aguda;
- 4.6 Sensibilização cutânea;
- 4.7 Estudos de mutagenicidade:
  - a. Estudo de mutação gênica em células bacterianas; e
  - b. Estudo de dano cromossômico *in vitro* em células de mamíferos.
- 4.8 Outros estudos.

### **SEÇÃO 5. Estudos de Resíduos**

Conforme legislação específica.

### **SEÇÃO 6. Considerações gerais**

- 6.1 Os ensaios devem ser concebidos e os dados analisados por meio de métodos estatísticos adequados.
- 6.2 Caso o requerente tenha conduzido estudos adicionais não mencionados neste Anexo, esses estudos devem ser incluídos no dossiê toxicológico do produto formulado.

## **SEÇÃO 7. Considerações sobre os dados do produto formulado**

7.1 Deve ser apresentada declaração do registrante sobre a composição qualitativa e quantitativa proposta para o produto formulado, indicando o número CAS e o número SIC (Sistema de Informação de Componentes), a sua função específica, a concentração nominal, os limites máximo e mínimo da variação de cada componente, expressos em g/kg ou g/L, e o percentual massa/massa de cada componente, devidamente assinada pelo representante legal da empresa registrante ou preposto com poderes específicos para prestar informações à Anvisa.

7.2 As misturas de componentes devem ser apresentadas com a discriminação de cada componente e suas respectivas concentrações.

7.3 O balanço de massa para formulações líquidas deve estar adequado à densidade do produto obtida no relatório do estudo de propriedades físico-químicas, assim como as formulações sólidas devem ter somatória de 1000g/kg.

7.4 O laudo laboratorial para cada formulador de que trata o item 2.1, da seção 2 deste anexo, deve conter, no mínimo, concentração do ingrediente ativo, aparência, cor, estado físico e densidade aparente ou específica de lote(s) do(s) produto(s) formulado(s) produzido(s) em escala piloto e/ou industrial.

## **SEÇÃO 8. Considerações sobre os estudos toxicológicos para produtos formulados**

8.1 O certificado de análise do lote de produto formulado utilizado nos estudos toxicológicos deve conter, no mínimo, concentração do ingrediente ativo, aparência, cor, estado físico e densidade aparente ou específica.

8.2 Antes da realização dos estudos toxicológicos *in vivo*, a empresa deve obter todas as informações disponíveis sobre a substância-teste, seguindo uma estratégia de testes em fases que varia conforme o teste, com abordagem no peso da evidência, para enfim determinar a necessidade ou não de realizar ensaios *in vivo*. Os fatores considerados na estratégia de teste podem incluir:

- a. Avaliação dos dados já existentes em humanos de estudos clínicos ou ocupacionais e relatos de casos e/ou dados de testes em animais com exposição única ou repetida dos estudos toxicológicos;
- b. Outros estudos toxicológicos;
- c. Resultado de testes *in vitro* ou *ex vivo* validados e reconhecidos internacionalmente como potenciais substitutos aos testes *in vivo*;
- d. Dados das propriedades físico-químicas e reatividade;
- e. Análise *in silico* da relação estrutura-atividade;
- f. Resultado do teste *in vivo*, se necessário.

## **SEÇÃO 9. Considerações sobre toxicidade inalatória**

9.1 Os estudos de toxicidade inalatória aguda podem ser dispensados de apresentação:

9.11 Quando o produto apresentar-se em formulação sólida contendo uma proporção significativa (> 99% em massa) de partículas com diâmetro  $\geq 50 \mu\text{m}$ .

9.1.2 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. Devem ser levados em consideração os possíveis efeitos aditivos ou sinérgicos dos componentes sobre a toxicidade total da mistura.

9.2 Os estudos de toxicidade inalatória 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.

## **SEÇÃO 10. Considerações sobre o estudo de corrosão/irritação cutânea**

10.1 - Os estudos que investigam corrosão e irritação cutânea devem seguir uma estratégia de testes em fases com abordagem no peso da evidência, conforme protocolos internacionalmente reconhecidos. Esta estratégia determinará a realização ou não do teste de corrosão/irritação cutânea *in vivo*.

## **SEÇÃO 11. Considerações sobre o estudo de corrosão/irritação ocular**

11.1 - Os estudos que investigam irritação e corrosão ocular devem seguir uma estratégia de testes em fases com abordagem no peso da evidência, conforme protocolos internacionalmente reconhecidos. Esta estratégia determinará a realização ou não do teste de corrosão/irritação ocular *in vivo*.

## **SEÇÃO 12. Considerações sobre os testes de mutagenicidade**

12.1 Se o estudo de mutação gênica em células bacterianas apresentar resultado positivo ou equívoco, um estudo adicional para investigar a indução de mutação gênica *in vivo* deve ser conduzido.

12.2 Se o estudo *in vitro* de dano cromossômico apresentar resultado positivo ou equívoco, um estudo adicional para investigar danos cromossômicos *in vivo* deve ser conduzido.

12.3 Se os estudos solicitados na seção 4, item 4.7 apresentarem resultados negativos, não são requeridos estudos *in vivo*;

12.4 Se qualquer um dos estudos *in vivo* usando células somáticas apresentar resultado positivo, não será necessário conduzir estudos adicionais, já que os produtos formulados serão considerados como potenciais mutágenos de células germinativas. Entretanto, estudos de mutagenicidade em células germinativas podem ser conduzidos para demonstrar se um mutágeno em células somáticas é ou não um mutágeno em células germinativas.

12.5 Outros estudos de efeitos genotóxicos (não mutagênicos) apresentados podem ser considerados na avaliação.

## Anexo III

### I- Avaliação da equivalência de produtos técnicos - Fase II

#### Estudos e Dados Requeridos

1. Em todos os casos de novas impurezas ou níveis incrementados de impurezas, são requeridos estudos de relação estrutura-atividade, que abranjam todos os *endpoints* necessários à avaliação de um produto técnico, utilizando diferentes sistemas especialistas, ou dados de respaldo que expliquem porque essas impurezas são não-relevantes;
2. Para o caso de nova impureza ou nível incrementado de impureza, declarada no limite máximo de  $\geq 0,1$  a  $< 1\%$ , podem ser requeridos os seguintes estudos *in vitro* com o produto técnico ou com a impureza:
  - a. Estudo de mutação gênica em células bacterianas;
  - b. Estudo de mutação gênica *in vitro* em células de mamíferos;
  - c. Estudo de dano cromossômico *in vitro* em células de mamíferos;
3. Para o caso de nova impureza ou nível incrementado de impureza, declarada em limite máximo  $\geq 1\%$ , podem ser requeridos os seguintes estudos com o produto técnico ou com a impureza:
  - a. Estudo de mutação gênica em células bacterianas;
  - b. Estudo de mutação gênica *in vitro* em células de mamíferos;
  - c. Estudo de dano cromossômico *in vitro* em células de mamíferos;
  - d. Estudo de dano cromossômico *in vivo* em células somáticas;
  - e. Estudo de toxicidade oral aguda;
  - f. Estudo de corrosão/irritação ocular;
  - g. Estudo de corrosão/irritação cutânea;
  - h. Estudo de sensibilização cutânea.
4. Considerações sobre os estudos de mutagenicidade
  - 4.1 A avaliação do potencial mutagênico a partir dos estudos requeridos nos itens 2 e 3 segue a seguinte abordagem:
    - a. Se 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, não é necessário conduzir o estudo de mutação gênica *in vitro* em células de mamíferos;
    - b. Se todos os estudos de mutagenicidade requeridos nos itens 2 e 3 apresentarem resultados negativos, não são requeridos estudos adicionais em células somáticas e germinativas, a menos que exista evidência de que o produto técnico ou a impureza pode alcançar as células germinativas ou de que as gônadas são afetadas;
    - c. Se qualquer um dos estudos *in vitro* de mutação gênica apresentar resultado positivo ou equívoco, um estudo para investigar a indução de mutação gênica *in vivo* deve ser conduzido;
    - d. Se o estudo *in vitro* de dano cromossômico requerido no item 2 e 3 apresentar resultado positivo ou equívoco, o estudo para investigar a indução de dano cromossômico *in vivo* deve ser conduzido;

- e. Se qualquer um dos estudos *in vivo* usando células somáticas apresentar resultado positivo, não é necessário conduzir estudos adicionais, já que os produtos técnicos ou as impurezas são considerados como potenciais mutágenos de células germinativas. Entretanto, estudos de mutagenicidade em células germinativas podem ser conduzidos para demonstrar se um mutágeno em células somáticas é ou não um mutágeno em células germinativas;
- f. Outros estudos de efeitos genotóxicos (não mutagênicos) também podem ser apresentados e considerados na avaliação dos produtos técnicos ou das impurezas.
- g. 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.

## 5. Considerações específicas sobre o estudo de toxicidade oral aguda

5.1 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 preditos. O cálculo de incremento de perigo é realizado de acordo com as equações a seguir:

### Cálculo

- (i) 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.

- (ii) 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).

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

- (iii) 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):

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

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;

%impmax = limite máximo teórico da impureza;

MTIHaz = aumento máximo teórico do perigo devido a impureza;  
%impmaxaccept = máximo aceitável do teor de impureza.

5.2 Na ausência de dados para a impureza um valor de DL<sub>50</sub> oral de 1 mg/kg p.c. é assumido;

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

5.4 Quando o estudo toxicológico for conduzido 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.

## 6. Considerações sobre o estudo de sensibilização cutânea

6.1 O estudo de sensibilização cutânea deve ser preferencialmente o ensaio de linfonodo local.

6.2 Quando o estudo toxicológico for conduzido 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.

## 7. Considerações sobre o estudo de corrosão/irritação cutânea ou corrosão/irritação ocular

7.1 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 ou outras fontes de informação, de que a impureza possa ser corrosiva à pele ou aos olhos.

7.2 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 ou outras fontes de informação, o estudo deve ser solicitado caso seus teores somados sejam maiores ou iguais a 5%.

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

## **II- Avaliação da equivalência de produtos técnicos - Fase III**

### **Estudos Requeridos**

1.1 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 ou outro dado toxicológico disponível.

1.2 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.

## Anexo IV

### Classificação Toxicológica

#### 1- Classificação Toxicológica de agrotóxicos e afins em função da toxicidade aguda oral (DL<sub>50</sub>), cutânea (DL<sub>50</sub>) e inalatória (CL<sub>50</sub>)

1.1 Para fins de classificação toxicológica, os agrotóxicos e afins que recebem classificação na categoria 1 são classificados na classe I como extremamente tóxicos; os que recebem classificação na categoria 2 são classificados na classe II como altamente tóxicos; os que recebem classificação na categoria 3 são classificados na classe III como medianamente tóxicos e os que recebem classificação na categoria 4 são classificados na classe IV como pouco tóxicos.

1.2 Os critérios para classificação estão dispostos no Quadro 1

**Quadro 1 - Classificação dos agrotóxicos e afins em função da toxicidade aguda**

Via de exposição		Categoria 1	Categoria 2	Categoria 3	Categoria 4
Oral (mg/kg p.c.)		≤ 5	>5 - ≤50	>50 - ≤300	>300
Cutânea (mg/kg p.c.)		≤ 50	>50 - ≤200	>200 - ≤1000	>1000
Inalatória	Gases (ppm/V)	≤ 100	>100 - ≤500	>500 - ≤2500	>2500
	Produtos sólidos e líquidos (mg/L)	≤ 0,05	>0,05 - ≤0,5	>0,5 - ≤1,0	>1,0

p.c. = peso corpóreo;

ppm/V = partes por milhão por volume

1.3 Os limites de concentração para a toxicidade por via inalatória, apresentadas no quadro 1, baseiam-se em exposições de ensaio de 4 horas.

1.4 A classificação toxicológica de um agrotóxico ou afim será determinada pela categoria do resultado mais restritivo obtido nos estudos toxicológicos agudos.

1.5 Quando, nas condições exigidas pelo protocolo de estudo, não se atingir atmosfera respirável com concentrações  $\geq 1,0$  mg/L e não houver mortalidade no estudo de toxicidade inalatória, esse dado não será usado para fins de classificação do produto, no entanto essa informação será utilizada para a comunicação do perigo.

1.6 Quando um produto formulado não tiver sido ensaiado para determinação de sua toxicidade aguda, mas existirem dados suficientes sobre cada componente e também sobre outros produtos formulados similares já ensaiados, a determinação da toxicidade aguda desse novo produto formulado pode ser feita de acordo com as regras de extrapolação a seguir:

- a) Se um produto formulado já testado for diluído com um novo solvente/diluyente que apresente uma toxicidade similar ou inferior à do produto já ensaiado e não for esperado que esse novo solvente/diluyente afete a toxicidade dos outros componentes, o novo produto formulado poderá ser classificado na mesma categoria que o produto formulado original.
- b) Produtos formulados com componentes idênticos:  
Três produtos: (1) A  
(2) B  
(3) C
- i) Os produtos A e B foram testados e apresentam a mesma categoria toxicológica;
  - ii) O produto C possui os mesmos componentes toxicologicamente relevantes dos produtos A e B, mas em concentrações intermediárias entre as das misturas A e B;
  - iii) Então o produto C será considerado da mesma categoria toxicológica dos produtos A e B.
- c) Produtos formulados substancialmente similares conforme o modelo a seguir:
- Dois produtos: (1) A + B  
(2) C + B
- i) A concentração do componente B é essencialmente a mesma em ambos os produtos;
  - ii) A concentração do componente A no produto (1) equivale à do componente C no produto (2);
  - iii) Dados de classificação toxicológica para A e C estão disponíveis e são substancialmente equivalentes, isto é, eles estão na mesma categoria de perigo e não se espera que isso afete o potencial tóxico de B.
  - iv) Se qualquer dos produtos (1 ou 2) já foi classificado com base nos estudos toxicológicos, então o outro produto (1 ou 2) será classificado na mesma categoria de perigo.

## **2- Corrosão/irritação cutânea**

2.1 Para fins de comunicação do perigo, os agrotóxicos, componentes e afins podem ser classificados na categoria 1 ou 2, dependendo do grau de lesão observado no teste de corrosão/irritação cutânea ou nos resultados da estratégia de testes em fases com abordagem no peso da evidência.

2.2 Os critérios para classificação devem seguir uma estratégia de testes em fases, com abordagem no peso da evidência, para enfim determinar a necessidade ou não de realizar testes *in vivo*, considerando os dados já existentes em humanos e em animais, bem como o resultado de testes *in vitro*, *in silico*, dados de propriedades físico-químicas, entre outros.

2.3 A forma de classificação por meio de estratégia de teste com base no peso da evidência deve seguir as seguintes fases:

2.3.1 A primeira linha de avaliação deve incluir informações sobre dados existentes em humanos e animais, após exposição única ou repetida, com relevância direta sobre os efeitos na pele.

2.3.2 Os dados sobre a toxicidade aguda cutânea podem ser usados para classificação, principalmente se a substância-teste for altamente tóxica pela via cutânea.

2.3.3 Os dados dos métodos alternativos, validados e reconhecidos internacionalmente para fins regulatórios, podem ser usados para decidir uma classificação.

2.3.4 Os dados sobre as propriedades físico-químicas de uma substância-teste podem indicar efeitos na pele. Na ausência de qualquer outra informação, uma substância-teste com o  $\text{pH} \leq 2$  ou  $\geq 11,5$  é classificada na categoria 1 como corrosiva à pele.

2.3.5 Em alguns casos, os dados dos métodos *in silico* podem ser usados para decidir uma classificação.

2.4 Os critérios para classificação, a partir de estudos *in vivo*, estão dispostos no quadro 2. Ficam classificados na categoria 1, os agrotóxicos, componentes ou afins que apresentam evidências de causar corrosão na pele com destruição do tecido cutâneo, originando uma necrose visível em toda a epiderme e atingindo a derme ou quando há evidências desta destruição aplicando-se a estratégia de testes em fases. Ficam classificados na categoria 2, os agrotóxicos, componentes ou afins que apresentam evidências de causar irritação na pele com: (1) Médias de escores  $\geq 2,3$  e  $\leq 4$  para eritema/escaras ou edema ou quando há evidências deste tipo de lesão aplicando-se a estratégia de testes em fases; ou (2) Inflamação persistente por 14 dias; ou (3) Casos onde exista uma variabilidade acentuada de respostas entre os animais, com efeitos positivos bem definidos relacionados a exposição à substância-teste em um único animal, mas que não atinja aos critérios acima definidos.

**Quadro 2 - Classificação de agrotóxicos, componentes e afins em função do resultado da estratégia de testes para corrosão/irritação cutânea**

	Critérios
Categoria 1	Destruição do tecido cutâneo, originando uma necrose visível em toda a epiderme e atingindo a derme, em pelo menos 1 animal submetido a ensaio após exposição $\leq 4$ horas.
Categoria 2	(1) Médias de escores $\geq 2,3$ e $\leq 4$ para eritema/escaras ou edema em pelo menos 2 de 3 animais testados nas leituras de 24, 48 e 72 horas após a remoção dos emplastos ou, no caso de reações tardias, observações obtidas por 3 dias consecutivos após o início das reações cutâneas e/ou

	<p>(2) Inflamação que persiste até o fim do período de observação, normalmente 14 dias, em pelo menos 2 animais, levando-se particularmente em conta a alopecia (zona limitada), a hiperqueratose, a hiperplasia e a descamação e/ou</p> <p>(3) Casos onde exista uma variabilidade acentuada de respostas entre os animais, com efeitos positivos bem definidos relacionados à exposição à substância-teste em um único animal, mas que não atinja aos critérios acima definidos.</p>
--	--

2.5 Classificação de agrotóxicos ou afins quando existirem dados para o produto.

2.5.1 Os agrotóxicos ou afins devem ser classificados de acordo com os critérios adotados para ingredientes ativos, considerando a abordagem em fases para a avaliação desta categoria de perigo.

2.6 Classificação de agrotóxicos ou afins pelos princípios de extrapolação quando não existirem dados para o produto.

2.6.1 Quando o próprio agrotóxico ou afim não tiver sido testado para a determinação de seu potencial de corrosão/irritação cutânea, mas existirem dados suficientes sobre cada componente individualmente e testes realizados com produtos formulados semelhantes que possam caracterizar adequadamente os perigos do produto em questão, esses dados são usados de acordo com os seguintes princípios de extrapolação:

- a) Diluição: se um produto formulado já testado for diluído com um novo solvente/diluyente que apresente potencial de corrosão/irritação cutânea semelhante ou inferior à do original e não for esperado que esse novo solvente/diluyente afete a toxicidade dos outros componentes, o novo produto formulado poderá ser classificado na mesma categoria que o produto formulado original.
- b) Se um produto estiver classificado na categoria 1, e a concentração de componentes classificados nesta categoria for maior, o novo produto formulado deverá ser classificado nesta mesma categoria de perigo.
- c) Interpolação dentro de uma mesma categoria de potencial de corrosão/irritação cutânea:

Produtos formulados com componentes idênticos:

Três produtos: (1) A  
(2) B  
(3) C

- i) Os produtos A e B foram testados e apresentam a mesma categoria toxicológica;
- ii) O produto C possui os mesmos componentes toxicologicamente relevantes dos produtos A e B, mas em concentrações intermediárias entre as das misturas A e B;

iii) Então o produto C será considerado da mesma categoria toxicológica dos produtos A e B.

d) Produtos formulados substancialmente similares conforme o modelo a seguir:

Dois produtos: (1) A + B

(2) C + B;

- i. A concentração do componente B é essencialmente a mesma em ambos os produtos;
- ii. A concentração do componente A no produto (1) equivale ao componente C no produto formulado (2);
- iii. Dados de corrosão/irritação cutânea para A e C estão disponíveis e são substancialmente equivalentes, isto é, eles estão na mesma categoria de perigo e não se espera que isso afete o potencial de corrosão/irritação de B.
- iv. Se qualquer dos produtos (1 ou 2) já foi classificado com base nos estudos toxicológicos, então o outro produto (1 ou 2) será classificado na mesma categoria de perigo.

2.7 Classificação de agrotóxicos ou afins quando existirem dados para todos ou para alguns dos componentes do produto:

2.7.1 Em relação aos agrotóxicos ou afins, para se aproveitar todos os dados disponíveis para efeitos de classificação quanto ao potencial de corrosão/irritação cutânea, são estabelecidos os seguintes pressupostos, aplicados quando adequado em uma abordagem em fases:

- a) A abordagem da classificação de produtos formulados como corrosivos ou irritantes cutâneos, quando existirem dados disponíveis para todos os componentes, mas não para o produto formulado final, é baseada na teoria da adição, na qual cada componente irritante ou corrosivo cutâneo contribui para as propriedades corrosivas ou irritantes do produto formulado na proporção de sua potência e concentração. Um fator de peso 10 é utilizado para ingredientes corrosivos quando estiverem presentes em uma concentração abaixo da concentração limite para classificação na categoria 1, mas cuja concentração contribui para a classificação da mistura como irritante. O produto é classificado como corrosivo ou irritante à pele quando a soma das concentrações de cada ingrediente exceder um valor de corte/concentração limite.
- b) A Tabela 1 apresenta os valores/concentrações limite de corte utilizados para a classificação do produto formulado como corrosivo ou irritante para a pele.

**Tabela 1. Concentração de componentes por categoria utilizados para a classificação de perigo do produto formulado nas categorias 1 ou 2 de corrosão/irritação cutânea**

<b>Soma dos componentes classificados em relação ao</b>	<b>A concentração atingida leva o produto a ser classificado como:</b>
---	--

potencial de corrosão/irritação cutânea como:	Corrosivo cutâneo	Irritante cutâneo
	Categoria 1	Categoria 2
Categoria 1	≥ 5 %	≥ 1% mas < 5%
Categoria 2		≥ 10%
(10 x categoria 1) + Categoria 2		≥ 10%

2.7.2 A abordagem explicada no item “a” para certos tipos de compostos químicos como ácidos e bases, sais inorgânicos, aldeídos, fenóis e surfactantes pode não ser eficiente, dado que muitos destes compostos são corrosivos ou irritantes em concentrações <1%.

2.7.3 Para produtos formulados contendo ácidos ou bases fortes, o pH deve ser utilizado como critério de classificação, desde que o pH seja um indicador melhor de corrosão do que as concentrações limites descritas na tabela 1.

2.7.4 Uma mistura contendo componentes corrosivos ou irritantes e que não possa ser classificada com base na abordagem da adição conforme a tabela 1, devido a características químicas que tornem esta abordagem impraticável, deve ser classificada como corrosiva para a pele na categoria 1 se contiver ≥ 1% de componentes corrosivos e como irritante cutâneo na categoria 2 se contiver ≥ 3% de componentes irritantes. A classificação de produtos com componentes que não possam ser abordados conforme o descrito na tabela 1 está resumida na tabela 2.

**Tabela 2. Concentração de componentes de um produto formulado quando a abordagem de adição não for aplicável para o potencial de corrosão/irritação cutânea**

Componente	Concentrações	Classificação do produto formulado
Ácidos com pH ≤ 2	≥ 1%	Categoria 1
Bases com pH ≥ 11,5	≥ 1%	Categoria 1
Outros componentes corrosivos (Categoria 1)	≥ 1%	Categoria 1
Outros componentes irritantes (Categoria 2), incluindo ácidos e bases	≥ 3%	Categoria 2

### 3- Corrosão/Irritação ocular

3.1 Para fins de comunicação do perigo, os agrotóxicos, componentes e afins podem ser classificados na Categoria 1 ou 2, dependendo do grau de lesão observado no teste de corrosão/irritação ocular ou nos resultados da estratégia de testes em fases com abordagem no peso da evidência.

3.2 Para fins de classificação, uma substância-teste corrosiva aos olhos é classificada na Categoria 1, como também uma substância-teste irritante severa aos olhos é classificada na Categoria 1, já uma substância-teste irritante aos olhos é classificada na Categoria 2.

3.3 Os critérios para classificação devem seguir uma estratégia de testes em fases, com abordagem no peso da evidência, para enfim determinar a necessidade ou não de realizar testes *in vivo*, considerando os dados já existentes em humanos e em animais, bem como o resultado de testes *in vitro/ex vivo*, *in silico*, dados de propriedades físico-químicas, entre outros.

3.4 A forma de classificação por meio de estratégia de teste com base no peso da evidência deve seguir as seguintes fases:

3.4.1 A primeira linha de avaliação deve incluir informações sobre dados existentes em humanos e animais com relevância direta sobre os efeitos nos olhos. Substâncias que demonstrem propriedades corrosivas à pele são consideradas corrosivas aos olhos e são classificadas na categoria 1.

3.4.2 Os dados sobre a toxicidade aguda cutânea podem ser usados para classificação, principalmente se a substância-teste for altamente tóxica pela via cutânea.

3.4.3 Os dados dos métodos alternativos, validados e reconhecidos internacionalmente para fins regulatórios, podem ser usados para decidir uma classificação.

3.4.4 Os dados sobre as propriedades físico-químicas de uma substância-teste podem indicar efeitos nos olhos. Na ausência de qualquer outra informação, uma substância-teste com o pH  $\leq 2$  ou  $\geq 11,5$  é classificada na categoria 1 como corrosiva aos olhos.

3.4.5 Em alguns casos, os dados dos métodos *in silico* podem ser usados para decidir uma classificação.

3.5 Os critérios para classificação, a partir de estudos *in vivo*, estão dispostos no quadro 3. Ficam classificados na categoria 1, os agrotóxicos, componentes ou afins capazes de causar sérios danos aos olhos, ou seja, efeitos irreversíveis nos olhos apresentando evidências de causar corrosão ou irritação severa nos olhos com: (a) efeitos sobre a córnea, íris ou conjuntiva sem reversão total por 21 dias, ou quando há evidências deste tipo de lesão aplicando-se a estratégia de testes em fases; ou (b) opacidade na córnea  $\geq 3$  e/ou irite  $> 1,5$  ou quando há evidências deste tipo de lesão aplicando-se a estratégia de testes em fases. Ficam classificados na categoria 2, os agrotóxicos, componentes ou afins que apresentam evidências de causar irritação nos olhos com: (a) opacidade na córnea  $\geq 1$  e/ou irite  $\geq 1$  e/ou hiperemia conjuntival  $\geq 2$  e/ou edema conjuntival (quemose)  $\geq 2$ .

**Quadro 3 - Classificação de agrotóxicos componentes e afins em função do resultado da estratégia de testes para corrosão/irritação ocular**

	Critérios
Categoria 1	Uma substância que produza: (a) Em pelo menos 1 dos animais testados, efeitos na córnea, íris ou conjuntiva que não seja revertido, ou que se espera que não haja reversão total dentro de um período de observação de 21 dias; e/ou (b) Ao menos em 2 de 3 animais testados, uma resposta

	positiva de: (i) Opacidade de córnea com escore médio $\geq 3$ ; e/ou (ii) Irite com escore médio $>1,5$ ; As médias de escores devem ser calculadas em avaliações realizadas 24, 48 e 72 horas após a instilação da substância-teste.
Categoria 2	Substâncias que produzem em pelo menos 2 de 3 animais testados uma resposta positiva de: i. Opacidade de córnea com escore médio $\geq 1$ e/ou ii. Irite com escore médio $\geq 1$ e/ou iii. Hiperemia da conjuntiva com escore médio $\geq 2$ e/ou iv. Edema de conjuntiva (quemose) com escore médio $\geq 2$  As médias de escores devem ser calculadas em avaliações realizadas 24, 48 e 72 horas após a instilação da substância-teste. Os efeitos observados devem ser completamente revertidos após o período de observação de 21 dias.

3.6. Classificação de agrotóxicos ou afins quando existirem dados para o produto.

3.6.1 O agrotóxico ou afim deve ser classificado utilizando-se os mesmos critérios para ingredientes ativos, e considerando a abordagem em fases para a avaliação desta categoria de perigo.

3.7. Classificação de agrotóxicos ou afins pelos princípios de extrapolação quando não existirem dados para o produto:

3.7.1 Quando o próprio agrotóxico ou afim não tiver sido testado para a determinação de seu potencial de produzir corrosão/irritação ocular, mas existir dados suficientes sobre cada componente individualmente e testes realizados com produtos formulados semelhantes que possam caracterizar adequadamente os perigos do produto em questão, esses dados são usados de acordo com os seguintes princípios de extrapolação:

- a) Se um produto formulado já testado for diluído com um novo solvente/diluyente que apresente potencial produzir danos severos aos olhos/ irritação ocular semelhante ou inferior à do original e não for esperado que esse novo solvente/diluyente afete a toxicidade dos outros componentes, o novo produto formulado poderá ser classificado na mesma categoria que o produto formulado original.
- b) Se um produto estiver classificado na categoria 1, e a concentração de componentes classificados nesta categoria for aumentada, o novo produto formulado deverá ser classificado nesta mesma categoria de perigo, sem a necessidade de estudos adicionais.
- c) Interpolação dentro de uma mesma categoria de potencial de produzir danos severos aos olhos/ irritação ocular:

Produtos formulados com componentes idênticos:

Três produtos: (1) A  
(2) B  
(3) C

i) Os produtos A e B foram testados e apresentam a mesma categoria toxicológica;

ii) O produto C possui os mesmos componentes toxicologicamente relevantes dos produtos A e B, mas em concentrações intermediárias entre as das misturas A e B;

iii) Então o produto C será considerado da mesma categoria toxicológica dos produtos A e B.

d) Produtos formulados substancialmente similares conforme o modelo a seguir:

Dois produtos: (1) A + B

(2) C + B

i) A concentração do componente B é essencialmente a mesma em ambos os produtos;

ii) A concentração do componente A no produto (1) equivale à do componente C no produto formulado (2);

iii) Dados de corrosão/irritação ocular para A e C estão disponíveis e são substancialmente equivalentes, isto é, eles estão na mesma categoria de perigo e não se espera que isso afete o potencial de produzir danos severos aos olhos/irritação ocular de B.

iv) Se qualquer dos produtos (1 ou 2) já foi considerado com potencial de produzir danos severos aos olhos/irritação ocular com base nos estudos toxicológicos, então o outro produto (1 ou 2) será classificado na mesma categoria de perigo.

3.8 Classificação de agrotóxicos ou afins quando existirem dados para todos ou para alguns dos componentes do produto:

3.8.1 Em relação aos agrotóxicos ou afins, para se aproveitar todos os dados disponíveis para efeitos de classificação quanto ao potencial de produzir danos severos aos olhos/irritação ocular, são estabelecidos os seguintes pressupostos, aplicados quando adequado em uma abordagem em fases:

a) A abordagem da classificação de agrotóxicos ou afins como capazes de produzir danos severos aos olhos/irritação ocular, quando existirem dados disponíveis para todos os componentes, mas não para o produto formulado final, é baseada na teoria da adição, na qual cada componente capaz de produzir danos severos aos olhos / irritação ocular contribui para as propriedades corrosivas ou irritantes do produto formulado na proporção de sua potência e concentração. Um fator de peso 10 é utilizado para ingredientes que produzam danos irreversíveis aos olhos quando estiverem presentes em

uma concentração abaixo da concentração limite para classificação na Categoria 1, mas cuja concentração contribuirá para a classificação da mistura como irritante. O produto será classificado como corrosivo ou irritante aos olhos quando a soma das concentrações de cada ingrediente exceder um valor de corte/concentração limite.

- b) A Tabela 3 apresenta os valores/concentrações limite de corte a serem utilizados para a classificação do produto formulado como corrosivo ou irritante para os olhos.

**Tabela 3. Concentração de componentes por categoria para a classificação de perigo do produto formulado nas categorias 1 ou 2 para potencial de produzir danos severos aos olhos ou irritação ocular**

Soma dos componentes classificados como:	A concentração atingida leva o produto a ser classificado como:	
	Sérios danos aos olhos (efeitos irreversíveis nos olhos)	Irritante ocular (efeitos reversíveis nos olhos)
	Categoria 1	Categoria 2
Corrosivos cutâneos categoria 1 e/ou com potencial de causar danos severos aos olhos categoria 1 <sup>a</sup>	≥ 3 %	≥ 1% mas < 3%
Irritantes oculares categoria 2		≥ 10% <sup>b</sup>
10 x (corrosivos cutâneos categoria 1 + com potencial de causar danos severos aos olhos categoria 1) <sup>a</sup> + irritantes oculares Categoria 2		≥ 10%

<sup>a</sup> se um componente for classificado como corrosivo cutâneo (categoria 1) e capaz de produzir danos severos aos olhos (categoria 1) sua concentração deve ser considerada apenas uma vez no cálculo;

<sup>b</sup> Um produto formulado pode ser classificado como irritante ocular - categoria 2B - quando todos os componentes relevantes forem classificados como irritantes oculares categoria 2B.

3.8.2 A abordagem explicada no item “a” para certos tipos de compostos químicos como ácidos e bases, sais inorgânicos, aldeídos, fenóis e surfactantes pode não ser eficiente dado que muitos destes compostos podem provocar danos severos aos olhos ou irritação ocular em concentrações < 1%.

3.8.3 Para produtos formulados contendo ácidos ou bases fortes o pH deve ser utilizado como critério de classificação, desde que o pH seja um indicador melhor de corrosão do que as concentrações limites descritas na tabela 3.

3.8.4 Uma mistura contendo componentes corrosivos ou irritantes e que não possa ser classificada com base na abordagem da adição conforme a tabela 3, devido a características químicas que tornem esta abordagem impraticável, deve ser classificada como capaz de produzir danos severos aos olhos na categoria 1 se contiver  $\geq 1\%$  de componentes corrosivos e como irritante ocular na categoria 2 se contiver  $\geq 3\%$  de componentes irritantes.

3.8.5 A classificação de produtos com componentes que não possam ser abordados conforme o descrito na tabela 3 está resumida na Tabela 4.

**Tabela 4. Concentração de componentes de um produto formulado quando a abordagem de adição não for aplicável para o potencial de produzir danos severos aos olhos ou irritação ocular**

Componente	Concentrações	Classificação do produto formulado
Ácidos com $\text{pH} \leq 2$	$\geq 1\%$	Categoria 1
Bases com $\text{pH} \geq 11,5$	$\geq 1\%$	Categoria 1
Outros componentes corrosivos (Categoria 1)	$\geq 1\%$	Categoria 1
Outros componentes irritantes (Categoria 2)	$\geq 3\%$	Categoria 2

#### **4- Critérios para classificação de sensibilizantes cutâneos**

4.1 As substâncias são classificadas como sensibilizantes cutâneos, categoria 1, de acordo com os seguintes critérios:

- a) Se houver provas obtidas em seres humanos de que a substância pode levar a hipersensibilidade por contato com a pele; ou
- b) Se um ensaio adequado realizado com animais der resultados positivos.

4.2 Estudos com animais:

4.2.1 São considerados os seguintes resultados em estudos de sensibilização cutânea para classificar uma substância como sensibilizante, observando as limitações e indicações de

cada protocolo:

(a) Resultados positivos  $\geq 30\%$  em ensaios de sensibilização cutânea com a utilização de adjuvante.

(b) Resultados positivos  $\geq 15\%$  em estudos de sensibilização cutânea que não utilizem adjuvantes.

(c) Índice de estimulação  $\geq 3$  no estudo de linfonodo local.

4.3 A empresa registrante deve informar quando houver suspeitas de que o produto ou seus componentes possam ser potenciais sensibilizantes respiratórios.

4.4 Critério de classificação para produtos formulados quando não houver dados disponíveis do próprio produto

4.4.1 Quando o próprio produto formulado não tiver sido testado para a avaliação de suas propriedades de sensibilização, mas houver dados suficientes tanto dos componentes individuais e de misturas similares testadas que possam caracterizar adequadamente os perigos deste produto formulado, esses dados são utilizados de acordo com os seguintes princípios de extrapolação:

(a) Se um produto formulado já testado for diluído com um novo solvente/diluyente que apresente potencial de sensibilização cutânea semelhante ou inferior à do original e não for esperado que esse novo solvente/diluyente afete a toxicidade dos outros componentes, o novo produto formulado pode ser classificado na mesma categoria que o produto formulado original.

(b) Interpolação dentro de uma mesma categoria de potencial de sensibilização:

Produtos formulados com componentes idênticos:

Três produtos: (1) A  
(2) B  
(3) C

i) Os produtos A e B foram testados e apresentam a mesma categoria toxicológica;  
ii) O produto C possui os mesmos componentes toxicologicamente relevantes dos produtos A e B, mas em concentrações intermediárias entre as das misturas A e B;  
iii) Então o produto C será considerado da mesma categoria toxicológica dos produtos A e B.

(c) Produtos formulados substancialmente similares: Conforme o modelo a seguir:

Dois produtos: (1) A + B

(2) C + B

- i) A concentração do componente B é essencialmente a mesma em ambos os produtos;
- ii) A concentração do componente A no produto (1) equivale à do componente C no produto formulado (2);
- iii) Dados de sensibilização para A e C estão disponíveis e são

substancialmente equivalentes;

- iv) Se o produto (1) ou (2) já for considerado sensibilizante com base em estudos, o outro produto também será considerado sensibilizante.

4.5 Classificação de agrotóxicos ou afins quando existirem dados para todos ou para alguns dos componentes do produto:

4.5.1 O produto formulado é classificado como sensibilizante cutâneo quando ao menos um dos componentes tiver sido classificado como sensibilizante cutâneo na concentração  $\geq 0,1\%$ .

## 5- Mutagenicidade

**Quadro 4 - Categorias de perigo para a classificação de agrotóxicos, seus componentes e afins quanto à mutagenicidade**

<b>Categorias</b>	<b>Descrições e Critérios</b>
<b>Categoria 1A</b>	<p><b>Agrotóxicos, seus componentes e afins conhecidos por induzirem mutações hereditárias em células germinativas de seres humanos.</b></p> <p>Essa classificação é baseada em evidência positiva a partir de estudos epidemiológicos com seres humanos.</p>
<b>Categoria 1B</b>	<p><b>Agrotóxicos, seus componentes e afins que presumidamente induzem mutações hereditárias em células germinativas de seres humanos.</b></p> <p>Essa classificação é baseada em:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- resultados positivos em estudos que mostram efeitos mutagênicos ou outros efeitos genotóxicos em células germinativas de seres humanos, sem a demonstração de transmissão à progênie, por exemplo, quando se observa aumento na frequência de aneuploidia em células espermáticas de pessoas expostas; ou</li><li>- resultados positivos de estudos de mutagenicidade <i>in vivo</i> em células germinativas de mamíferos; ou</li><li>- resultados positivos de estudos de mutagenicidade <i>in vivo</i> em células somáticas de mamíferos, em combinação com evidência de que a substância tem o potencial de causar mutações em células germinativas. É possível embasar essa evidência em estudos de mutagenicidade ou outros efeitos genotóxicos em células germinativas <i>in vivo</i>, ou pela demonstração da capacidade da substância ou seus metabólitos de interagir com o material genético de células germinativas; ou</li><li>- resultados positivos de estudos de mutagenicidade <i>in vivo</i> em células somáticas de mamíferos, na ausência de estudo de mutagenicidade <i>in vivo</i> em células germinativas.</li></ul>

<p><b>Categoria 2</b></p>	<p><b>Agrotóxicos, seus componentes e afins que mostram indicação de causar efeitos genotóxicos, mas sem evidência de causar mutagenicidade em células germinativas.</b></p> <p>Essa classificação é baseada em:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- resultados positivos de estudos de mutagenicidade <i>in vivo</i> em células somáticas de mamíferos, em combinação com resultados negativos de estudos de mutagenicidade e outros efeitos genotóxicos (não mutagênicos) em células germinativas <i>in vivo</i>; ou</li> <li>- resultados positivos de estudos de genotoxicidade <i>in vivo</i> em células somáticas (não mutagênicos) que são suportados por resultados positivos de estudos de mutagenicidade <i>in vitro</i>; ou</li> <li>- resultados positivos em estudos <i>in vitro</i> de mutagenicidade em células de mamíferos em combinação com evidência de relação estrutura-atividade da substância-teste com mutágenos conhecidos em células germinativas.</li> </ul>
---------------------------	--

5.1 Os agrotóxicos, seus componentes e afins que não se enquadrem nas categorias 1A, 1B ou 2 não são classificados quanto à mutagenicidade.

5.2 Os agrotóxicos, seus componentes e afins são classificados nas categorias 1A, 1B ou 2 quando pelo menos um dos componentes for classificado nessas categorias.

5.3 Quando os agrotóxicos, seus componentes e afins forem classificados na categoria 2, frases de alerta devem ser inseridas no rótulo e na bula dos agrotóxicos e afins, de acordo com o [Anexo VII](#).

5.4 A classificação de agrotóxicos, seus componentes e afins quanto à mutagenicidade é feita com base na avaliação do peso da evidência, fazendo-se as seguintes considerações:

a) O peso da evidência é influenciado por fatores como a qualidade dos estudos, o número de doses testadas, a consistência e a reprodutibilidade dos resultados, o nível da significância estatística para as diferenças entre os grupos, e a presença ou a ausência de vieses e fatores de confundimento;

b) Dados de substâncias análogas ao ingrediente ativo, aos componentes, às impurezas e/ou aos metabólitos, e análises de relação estrutura-atividade podem ser considerados na avaliação do peso da evidência;

c) Estudos de mutagenicidade e/ou genotoxicidade, não relacionados no Anexo I ou no Anexo II, podem ser considerados na avaliação do peso da evidência.

## 6- Carcinogenicidade

6.1 Quanto à carcinogenicidade, os agrotóxicos, seus componentes e afins são classificados nas Categorias de perigo 1A, 1B ou 2.

**Quadro 5 - Categorias de perigo para a classificação de agrotóxicos, seus componentes e afins quanto à carcinogenicidade**

<b>Categorias</b>	<b>Descrições e Critérios</b>
<b>Categoria 1A</b>	<p><b>Agrotóxicos, seus componentes e afins conhecidos por apresentarem potencial carcinogênico para seres humanos.</b></p> <p>Essa classificação é amplamente baseada em evidências a partir de estudos epidemiológicos em seres humanos.</p> <p>Há evidência suficiente de carcinogenicidade em estudos epidemiológicos quando relação causal for estabelecida entre a exposição aos produtos e o aparecimento de câncer em seres humanos, em estudos nos quais o acaso, o viés e o confundimento podem ser excluídos com confiança razoável.</p> <p>Agrotóxicos, seus componentes e afins também podem ser colocados nesta categoria quando a evidência de carcinogenicidade em seres humanos não for suficiente, mas existe evidência suficiente de carcinogenicidade em animais experimentais, suportada por estudos mecanísticos, exceto se houver forte evidência de que o modo ou o mecanismo de ação da formação dos tumores nos animais não seja relevante para seres humanos.</p>
<b>Categoria 1B</b>	<p><b>Agrotóxicos, seus componentes e afins que presumidamente possuem potencial carcinogênico para seres humanos.</b></p> <p>Essa classificação é amplamente baseada em evidências suficientes de carcinogenicidade em animais experimentais.</p> <p>Há evidências suficientes de carcinogenicidade em animais experimentais quando relação causal for estabelecida entre a exposição aos produtos e o aumento da incidência de tumores malignos ou o aumento de uma combinação de tumores benignos e malignos em:</p> <p>(a) Mais de uma espécie animal; ou</p> <p>(b) Mais de um estudo independente em uma espécie, conduzido em épocas diferentes ou em laboratórios diferentes ou sob protocolos diferentes; ou</p> <p>(c) Um estudo bem conduzido, no qual houve aumento da incidência de tumores em ambos os sexos de uma única espécie; ou</p> <p>(d) Um único estudo em uma espécie e sexo de animais, quando tumores malignos ocorrerem em grau incomum em termos de incidência, localização, tipo de tumor ou precocidade de aparecimento, ou quando houver achados de tumores em vários tecidos/órgãos.</p> <p>Evidência limitada de carcinogenicidade em estudos epidemiológicos juntamente com evidência limitada de carcinogenicidade em estudos com animais experimentais também pode justificar a classificação do produto na Categoria 1B.</p> <p>Agrotóxicos, seus componentes e afins são classificados nesta categoria quando houver evidência de que o modo ou o mecanismo</p>

	<p>de ação da formação dos tumores nos animais seja relevante para seres humanos, mesmo que a evidência seja limitada a um experimento e a um gênero.</p> <p>Agrotóxicos, seus componentes e afins não são classificados nesta categoria quando houver forte evidência de que o modo ou o mecanismo de ação da formação dos tumores nos animais não seja relevante para seres humanos.</p>
<b>Categoria 2</b>	<p><b>Agrotóxicos, seus componentes e afins suspeitos de serem carcinogênicos em seres humanos.</b></p> <p>Essa classificação é baseada em evidência obtida a partir de dados epidemiológicos e/ou em estudos com animais, mas que não são suficientemente convincentes para determinar a classificação nas Categorias 1A ou 1B, com base na força da evidência e no peso da evidência. Os dados podem ser provenientes de evidência limitada de carcinogenicidade em estudos epidemiológicos ou de evidência limitada de carcinogenicidade em estudos com animais experimentais.</p> <p>Há evidência limitada de carcinogenicidade em estudos epidemiológicos quando uma associação positiva for observada entre a exposição aos produtos e o aparecimento de câncer em seres humanos, mas o acaso, o viés e o confundimento não podem ser excluídos com confiança razoável.</p> <p>Há evidência limitada de carcinogenicidade em estudos com animais experimentais quando os dados sugerem efeito carcinogênico, mas são limitados para fazer uma avaliação definitiva porque, por exemplo:</p> <p>(a) Existem questões não resolvidas relativas à adequação do desenho, à condução ou à interpretação dos estudos; ou</p> <p>(b) O produto aumenta apenas a incidência de tumores benignos ou de lesões de potencial neoplásico incerto; ou</p> <p>(c) A evidência de carcinogenicidade é restrita a um único experimento e a um único sexo de uma única espécie; ou</p> <p>(d) A evidência de carcinogenicidade é restrita a estudos que demonstram apenas atividade de promoção em poucos tecidos ou órgãos.</p> <p><u>Nota:</u> agrotóxicos, seus componentes e afins classificados na Categoria 2 não são considerados como carcinogênicos, mas podem ser reavaliados quando informações adicionais e relevantes estiverem disponíveis.</p>

6.1 Os agrotóxicos, seus componentes e afins que não se enquadrem nas categorias 1A, 1B ou 2 não são classificados quanto à carcinogenicidade.

6.2 Em certos casos, uma classificação para uma via específica pode ser justificada se for conclusivamente provado pelo requerente de registro do produto que nenhuma outra via de exposição representa perigo.

6.3 Os agrotóxicos, seus componentes e afins são classificados nas categorias 1A, 1B ou 2 quando pelo menos um dos componentes for classificado nessas categorias. Entretanto, quando evidências confiáveis de estudos epidemiológicos em seres humanos ou de estudos com animais experimentais estiverem disponíveis para os agrotóxicos e afins, estes são classificados pela avaliação do peso da evidência desses dados.

6.4 Quando os agrotóxicos, seus componentes e afins forem classificados na categoria 2, frases de alerta devem ser inseridas no rótulo e na bula dos agrotóxicos e afins, de acordo com o [Anexo VII](#).

6.5 A classificação de os agrotóxicos, seus componentes e afins quanto à carcinogenicidade é feita com base na avaliação da força da evidência e do peso da evidência.

6.6 A força da evidência inclui a enumeração de tumores nos estudos epidemiológicos e nos estudos com animais e a determinação do seu nível de significância estatística, o número de doses testadas, sua relevância para a saúde humana, e a reprodutibilidade da resposta.

6.7 A avaliação do peso da evidência significa considerar em conjunto todas as informações disponíveis para a avaliação da carcinogenicidade, incluindo estudos epidemiológicos e relatos de casos em humanos, estudos subcrônicos e crônicos, relação estrutura-atividade, estudos de modo e/ou mecanismo de ação, e outros estudos. O peso da evidência é influenciado por fatores como os protocolos utilizados nos estudos, a qualidade dos estudos, a consistência dos resultados, a natureza e a gravidade dos efeitos, o nível da significância estatística para as diferenças entre os grupos, o número de *endpoints* afetados, e a presença ou a ausência de vieses e fatores de confundimento.

6.8 Evidências resultantes de outros estudos, tais como dados sobre as características físico-químicas, estudos de toxicocinética e toxicodinâmica, bem como informações sobre relação estrutura-atividade, ensaios *in vitro* e outros testes, quando disponíveis, também são consideradas.

6.9 Os resultados dos estudos de toxicocinética, local de ação e modo ou mecanismo de ação podem fornecer informações relevantes que reduzam ou aumentem as preocupações sobre o perigo para a saúde humana. Se for demonstrado conclusivamente que o modo ou o mecanismo de ação claramente identificado não tem relevância para os seres humanos, ou quando as diferenças toxicocinéticas forem tão grandes a ponto de concluir que não haverá perigo para os seres humanos, então os agrotóxicos, seus componentes e afins que sejam carcinogênicos para animais de laboratório não são classificados como carcinogênicos para seres humanos (Categoria 1).

6.10 É reconhecido que eventos genéticos são centrais no processo global de desenvolvimento de câncer. Assim, evidência de atividade mutagênica *in vivo* pode indicar que a substância tem potencial para causar efeitos carcinogênicos e contribuir para o peso da evidência de carcinogenicidade para os seres humanos.

## 7- Toxicidade reprodutiva

7.1 Quanto à toxicidade reprodutiva, os agrotóxicos, seus componentes e afins são classificados nas categorias de perigo 1A, 1B ou 2. Dentro de cada categoria, os efeitos adversos sobre a fisiologia reprodutiva, e os efeitos adversos sobre o desenvolvimento embriofetal ou do neonato, são considerados separadamente.

**Quadro 6 - Categorias de perigo para a classificação de agrotóxicos, seus componentes e afins quanto à toxicidade reprodutiva**

<b>Categorias</b>	<b>Descrições e Critérios</b>
<b>Categoria 1A</b>	<p><b>Agrotóxicos, seus componentes e afins conhecidos por causarem toxicidade reprodutiva humana.</b></p> <p>A classificação na categoria 1A é amplamente baseada em evidência em seres humanos. Os agrotóxicos, seus componentes e afins são classificados nessa categoria quando:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- há conhecimento de que causam efeito adverso na fisiologia reprodutiva de seres humanos; e/ou</li><li>- há conhecimento de que causam efeito adverso sobre o desenvolvimento embriofetal ou neonatal de seres humanos.</li></ul>
<b>Categoria 1B</b>	<p><b>Agrotóxicos, seus componentes e afins que presumidamente causam toxicidade reprodutiva humana.</b></p> <p>A classificação na Categoria 1B é amplamente baseada em dados de estudos com animais. Os agrotóxicos, seus componentes e afins são classificados nessa categoria quando:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- há evidência limitada de toxicidade reprodutiva em seres humanos, complementada com evidência de toxicidade reprodutiva em estudos com animais;</li><li>- há evidências em estudos com animais, possivelmente complementadas por outras informações, que fornecem forte presunção de que o produto tem capacidade de causar efeito adverso sobre a fisiologia reprodutiva de seres humanos. Os dados devem fornecer evidência clara de efeito adverso sobre a fisiologia reprodutiva, na ausência de outros efeitos tóxicos. Caso ocorram em conjunto com outros efeitos tóxicos, os efeitos adversos não devem ser considerados como consequência secundária não específica dos outros efeitos; e/ou</li><li>- há evidências em estudos com animais, possivelmente complementadas com outras informações, que fornecem forte presunção de que eles têm a capacidade de causar efeito adverso sobre o desenvolvimento embriofetal ou do neonato. Os dados devem fornecer evidência clara de efeito adverso sobre o desenvolvimento embriofetal ou do neonato, na ausência de outros efeitos tóxicos. Caso ocorram em conjunto com outros efeitos tóxicos, os efeitos adversos não devem ser considerados consequência secundária não específica dos outros efeitos.</li></ul>

	<p><u>Nota:</u> Agrotóxicos, seus componentes e afins não são classificados nesta Categoria quando há forte evidência de que o modo ou o mecanismo da toxicidade reprodutiva em animais não é relevante para os seres humanos.</p>
<b>Categoria 2</b>	<p><b>Agrotóxicos, seus componentes e afins suspeitos de causarem toxicidade reprodutiva humana.</b></p> <p>Os agrotóxicos, seus componentes e afins são classificados nessa categoria quando:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- há evidências de efeito adverso sobre a fisiologia reprodutiva em seres humanos ou em animais de experimentação, possivelmente complementadas com outras informações, mas as evidências não são suficientemente convincentes para classificá-los na categoria 1; e/ou</li> <li>- há evidências de efeito adverso sobre o desenvolvimento embriofetal ou do neonato em seres humanos ou em animais de experimentação, possivelmente complementadas com outras informações, mas as evidências não são suficientemente convincentes para classificá-los na categoria 1.</li> </ul> <p><u>Nota:</u> agrotóxicos, seus componentes e afins classificados na categoria 2 não são considerados como tóxicos para a fisiologia reprodutiva, ou para o desenvolvimento embriofetal ou do neonato, em seres humanos, mas poderão ser reavaliados quando informações adicionais relevantes estiverem disponíveis.</p>

7.1 Os agrotóxicos, seus componentes e afins que não se enquadrem nas categorias 1A, 1B ou 2 não são classificados quanto à toxicidade reprodutiva.

7.2 Os agrotóxicos, seus componentes e afins que interferem na lactação ou que possam estar presentes (incluindo seus metabólitos) no leite materno, em quantidades suficientes para causar preocupação à saúde de crianças lactentes, são classificados quanto a esta propriedade para fins de rotulagem, separadamente dos efeitos adversos sobre a fisiologia reprodutiva e dos efeitos adversos sobre o desenvolvimento embriofetal ou do neonato. Essa classificação para fins de rotulagem é baseada em:

- a) evidências em seres humanos que indiquem perigo para os bebês durante o período de lactação; e/ou
- b) resultados de estudos de uma ou duas gerações, conduzidos com animais, que fornecem clara evidência de efeitos adversos nos descendentes devido à transferência de substâncias através do leite, ou de efeitos adversos sobre a qualidade do leite; e/ou
- c) estudos de toxicocinética que indiquem a possibilidade de o ingrediente ativo, os componentes, as impurezas e/ou os metabólitos estarem presentes em níveis potencialmente tóxicos no leite materno.

7.3 Quando agrotóxicos, seus componentes e afins forem classificados quanto à toxicidade reprodutiva na categoria 2, frases de alerta devem ser inseridas no rótulo e na bula dos agrotóxicos e afins.

7.4 Quanto à toxicidade reprodutiva, os agrotóxicos, seus componentes e afins são classificados nas Categorias 1A, 1B ou 2, e/ou para efeitos sobre a lactação ou via lactação, quando pelo menos um dos componentes for classificado nessas categorias.

7.5 A classificação de agrotóxicos, seus componentes e afins quanto à toxicidade reprodutiva é feita com base na avaliação do peso da evidência, ou seja, considerando em conjunto todas as informações disponíveis para a avaliação da toxicidade reprodutiva, tais como estudos epidemiológicos e relatos de casos em humanos, e estudos realizados com animais, tais como estudos de toxicidade reprodutiva, juntamente com estudos subcrônicos, crônicos e outros estudos, fazendo-se as seguintes ponderações:

a) O peso da evidência é influenciado por fatores como a qualidade dos estudos, a consistência dos resultados, a natureza e a gravidade dos efeitos, a presença de toxicidade materna ou paterna nos estudos com animais experimentais, o nível da significância estatística para as diferenças entre os grupos, o número de *endpoints* afetados, a relevância da via de administração para os seres humanos, a presença ou ausência de vieses e fatores de confundimento;

b) Dados de substâncias análogas ao ingrediente ativo, aos componentes, às impurezas e/ou aos metabólitos, análises de relação estrutura-atividade, ensaios *in vitro* e testes com não-mamíferos podem ser considerados na avaliação do peso da evidência;

c) Um único estudo de toxicidade reprodutiva que tenha apresentado resultados positivos, estatisticamente ou biologicamente significativos, e que tenha sido conduzido de acordo com bons princípios científicos, pode ser suficiente para classificar os agrotóxicos, seus componentes e afins quanto à toxicidade reprodutiva. A classificação em uma das categorias depende do(s) tipo(s) e da extensão das respostas positivas, das condições do estudo e de informações adicionais;

d) Se for demonstrado conclusivamente que o modo ou o mecanismo de ação claramente identificado nos animais experimentais não tem relevância para os seres humanos, ou quando as diferenças toxicocinéticas forem tão grandes a ponto de concluir que não haverá perigo para os seres humanos, então os agrotóxicos, seus componentes e afins que causam toxicidade reprodutiva em animais de laboratório não são classificados na categoria 1;

e) Quando os efeitos sobre o desenvolvimento ocorrerem na presença de toxicidade materna, esses efeitos serão considerados evidência da ação direta da substância-teste, a menos que possa ser inequivocamente demonstrado que o efeito sobre o desenvolvimento foi secundário à toxicidade materna.

## Anexo V

### Modelo de monografia de derivados vegetais ou droga vegetal

ÍNDICE MONOGRAFICO	NOME
Preenchido pela Anvisa	Binômio da espécie vegetal

a) Ingrediente ativo ou nome comum:

b) Sinonímia:

c) Classificação Taxonômica:

c.1. Reino:

c.2. Divisão:

- c.3. Classe:
- c.4. Ordem:
- c.5. Família:
- c.6. Gênero:
- c.7. Espécie:
- c.8. Identificação:
- c.11. Outros nomes científicos:

- d) Uso agrícola: autorizado conforme indicado em rótulo e bula
- d.1) Modalidade de emprego: Aplicação (foliar, terrestre, aérea, diretamente no solo, etc) na cultura tal (citar a cultura caso o produto apresente restrição quanto a indicação de cultura) para o controle de (citar o alvo biológico colocando o nome científico binomial seguido do nome comum entre parênteses).

Culturas	Modalidade de Emprego (Aplicação)	LMR (mg/kg)	Intervalo de Segurança

### Informações específicas para cada droga ou derivado vegetal

Índice monográfico 1 – Identificação da droga ou derivado vegetal (classificação e parte usada)

- a) Parte usada:
- b) Tipo de derivado ou droga vegetal:
- c) Perfil cromatográfico:
  - c.1) Método cromatográfico:
  - Fase estacionária:
  - Fase móvel:
  - Revelador:
  - Padrão de referência:
  - c.2) Descrição do resultado:
 

Deve conter os principais pontos que possibilitem a caracterização e identificação do derivado ou droga vegetal diferenciando-o de outros obtidos a partir de outras espécies.
- d) Marcador fitoquímico:
- d.1) Princípio ativo:
- d.2) Nº CAS:
- d.3) Nome químico:
- d.4) Fórmula bruta:
- d.5) Fórmula estrutural:

- e) Grupo químico: citar o grupo do princípio ativo
- f) Tipo de formulação autorizada: Preencher de acordo com a classificação da ABNT NBR 12976/2004 para a formulação pleiteada
- f.1) Relação planta/extrato:
- f.2) Concentração máxima do princípio ativo marcador em g/kg do produto formulado.
- g) Classificação toxicológica: de acordo com os critérios de classificação adotados após a avaliação dos estudos de toxicidade aguda apresentados no pleito.
- i) Classe agrônômica: De acordo com a indicação agrícola do produto formulado
- j) Inserir informações sobre os resultados da avaliação toxicológica descritos no item XV do art 38 desta resolução, quando aplicável.
- k) Notas complementares: inserir informações complementares que julgar necessárias

## Anexo VI

### Seção 1- Do Rótulo

1. Sem prejuízo do disposto na Lei nº 7.802/89 e no Decreto nº 4.074/02 o rótulo, conforme modelo apresentado no item 2, deve obedecer às seguintes disposições:

1.1. Deve constar na coluna central:

Composição do produto: indicando o(s) ingrediente(s) ativo(s) pelo nome químico e comum em português, ou nome científico, internacionalmente aceito, bem como o total dos outros ingredientes. Quando o parecer técnico descrito no Art. 72 indicar a presença de componentes com características toxicologicamente relevantes deve-se discriminar seu(s) nome(s) químico(s), função e quantidade na formulação;

1.1.1. Em rótulos de agentes biológicos de controle deve constar a seguinte frase em substituição à classificação toxicológica: “NÃO DETERMINADA DEVIDO À NATUREZA BIOLÓGICA DO PRODUTO”.

1.1.2. Em rótulos de produtos dinamizados dispensados de estudos toxicológicos devem constar a seguinte frase em substituição à classificação toxicológica: “NÃO DETERMINADA DEVIDO À NATUREZA HOMEOPÁTICA (OU DINAMIZADA) DA FORMULAÇÃO”.

1.1.3. Em rótulos de produtos de uso tradicional dispensados de estudos toxicológicos devem constar a seguinte frase em substituição à classificação toxicológica: “PRODUTO DE ORIGEM VEGETAL REGISTRADO COM BASE EM USO TRADICIONAL”.

1.1.4. Em rótulos de agentes microbiológicos deve constar a seguinte frase em substituição à classificação toxicológica: “NÃO DETERMINADA DEVIDO À CONDIÇÃO MICROBIOLÓGICA DO PRODUTO”.

1.1.5. Em rótulos de agentes microbiológicos deve constar a seguinte frase “ESTE PRODUTO CONTÉM MICRORGANISMOS VIVOS”.

1.2. Devem constar na coluna da direita:

a) A seguinte frase “ANTES DE USAR O PRODUTO, LEIA COM ATENÇÃO AS INSTRUÇÕES DA BULA SOBRE PRECAUÇÕES GERAIS, PRECAUÇÕES NA PREPARAÇÃO DA CALDA, PRECAUÇÕES NA APLICAÇÃO DO PRODUTO E PRECAUÇÕES APÓS A APLICAÇÃO DO PRODUTO”.

b) Comunicação do perigo por meio de pictogramas e frases de alerta, conforme o Anexo X.

c) Precauções e recomendações gerais colocadas em destaque no interior de retângulos, contendo:

- i) Primeiros socorros, indicando as vias de exposição e os principais cuidados a serem tomados em caso de acidente;
- ii) Antídotos e tratamentos;
- iii) “TELEFONES DE EMERGÊNCIA PARA INFORMAÇÕES MÉDICAS”: disponibilizando os números de telefones do Disque-Intoxicação e de emergência da empresa;
- iv) Menção à Rede Nacional de Centros de Informação e Assistência Toxicológica (Renaciat)/Anvisa/MS, ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação/Sinan/MS e ao Sistema de Notificação em Vigilância Sanitária (Notivisa).

1.2.1. Em rótulos de agentes microbiológicos deve constar a seguinte frase: “INDIVÍDUOS IMUNOSSUPRIMIDOS OU COM HISTÓRICO RECENTE DE IMUNOSSUPRESSÃO NÃO DEVEM MANUSEAR NEM APLICAR ESTE PRODUTO CONSIDERANDO QUE TODO MICRORGANISMO VIVO PODE ATUAR COMO AGENTE DE INFECÇÃO OPORTUNÍSTICA”.

1.3. Deve constar na parte inferior do rótulo, com altura equivalente a 15% da impressão da embalagem, faixa colorida nitidamente separada do restante do rótulo. As cores dessa faixa correspondem às diferentes classes toxicológicas, conforme disposto no [Art. 35](#).

a) Ao longo desta faixa deverão constar os pictogramas específicos, conforme item 3, dispostos do centro para a extremidade, devendo ocupar 50% da altura da faixa.

b) os pictogramas deverão ser estampados conforme apresentação da empresa e confirmação da Anvisa, em função das características do produto. Devem ser inseridos de acordo com os equipamentos de proteção individual (EPI) indicados em “PRECAUÇÕES NA PREPARAÇÃO DA CALDA” e “PRECAUÇÕES DURANTE A APLICAÇÃO”. Os pictogramas dispostos à esquerda referem-se às precauções no manuseio, enquanto que os alocados à direita, às precauções durante a aplicação. Sempre dispor os pictogramas na ordem de vestimenta.



### 3. Pictogramas

	Mantenha trancado e longe do alcance de crianças e animais domésticos
	Tome banho imediatamente após a aplicação do produto
	Use macacão hidrorrepelente
	Use avental impermeável
	Use botas impermeáveis

	Use óculos de segurança com proteção lateral
	Use máscara com filtro químico contra fumos e névoa e filtro mecânico classe P2 ou P3
	Use máscara com filtro químico sempre que não houver mistura líquida (filtro mecânico classe P2 ou P3)
	Use luvas de nitrila
	Use capuz

	Indicativo de EPI para produto sólido
	Indicativo de EPI para produto líquido
	Indicativo de EPI para aplicação
	Aplicação motorizada
	

## Seção 2 - Da Bula

1. Sem prejuízo do disposto na Lei nº 7.802/89 e no Decreto nº 4.074/02 e além de todos os dados constantes do rótulo, deverão constar obrigatoriamente na bula de agrotóxicos e afins as seguintes informações:

### 1.1. PRECAUÇÕES GERAIS:

- a. “Produto para uso exclusivamente agrícola/não agrícola.”;
- b. “Não coma, não beba e não fume durante o manuseio e aplicação do produto.”;
- c. “Não transporte o produto juntamente com alimentos, medicamentos, rações, animais e pessoas.”;
- d. “Não manuseie ou aplique o produto sem os equipamentos de proteção individual (EPI) recomendados.”;
- e. “Não utilize equipamentos com vazamentos ou defeitos e não desentupa bicos, orifícios e válvulas com a boca.”;
- f. “Não utilize equipamentos de proteção individual danificados, úmidos ou vencidos e siga as recomendações do fabricante.”;
- g. “Não aplique próximo de escolas, residências e outros locais de permanência de pessoas e de áreas de criação de animais. Siga as orientações técnicas específicas de um profissional habilitado.”;
- h. “Caso ocorra contato acidental da pessoa com o produto, siga as orientações descritas em primeiros socorros e procure rapidamente um serviço médico de emergência.”;

### 1.2. PRECAUÇÕES NA PREPARAÇÃO DA CALDA:

- a. “Manuseie o produto em local aberto e ventilado, utilizando os equipamentos de proteção individual (EPI) recomendados.”;
- b. “Caso ocorra contato acidental da pessoa com o produto, siga as instruções descritas nos primeiros socorros e procure rapidamente um Serviço Médico de Emergência.”;

### 1.3. PRECAUÇÕES NA APLICAÇÃO DO PRODUTO:

- a. “Recomendações adicionais de segurança podem ser adotadas pelo técnico responsável pela aplicação em função do método utilizado ou da adoção de medidas coletivas de segurança.”;
- b. “Evite o máximo possível o contato com a área tratada.”;
- c. “Aplique o produto somente nas doses recomendadas e observe o intervalo de segurança (intervalo de tempo entre a última aplicação e a colheita).”;
- d. “Não permita que animais, crianças ou qualquer pessoa não autorizada permaneça na área em que estiver sendo aplicado o produto, ou em áreas tratadas logo após a aplicação.”;
- e. “Utilize adequadamente todos os equipamentos de proteção individual (EPI) recomendados para a aplicação do produto.”.

### 1.4. PRECAUÇÕES APÓS A APLICAÇÃO DO PRODUTO:

- a. “Caso necessite entrar na área tratada com o produto antes do término do intervalo de reentrada, utilize os equipamentos de proteção individual (EPI) recomendados para o uso durante a aplicação.”;

- b. “Mantenha o restante do produto adequadamente fechado em sua embalagem original, em local trancado, longe do alcance de crianças e animais.”;
- c. “Tome banho imediatamente após a aplicação do produto.”;
- d. “Troque e lave as roupas e os EPI separados das demais roupas da família”. Ao lavar as roupas, utilizar luvas e avental impermeáveis.”;
- e. “Faça a manutenção e lavagem dos equipamentos após cada aplicação do produto.”;
- f. “Não reutilizar a embalagem vazia.”;

## 2. Dados relativos à proteção da saúde humana:

### 2.1 Quadro de informações médicas sobre o(s) ingrediente(s) ativo(s) e os outros componentes de interesse toxicológico, contendo os seguintes dados:

#### a) grupo químico;

Informar o grupo químico para cada ingrediente com potencial tóxico. Essas informações condicionam a indicação do tratamento, a prevenção de complicações e a previsão da evolução do caso.

#### b) classe toxicológica;

#### c) vias de exposição (oral, inalatória, ocular e cutânea);

#### d) toxicocinética;

Informar a toxicocinética de cada ingrediente com potencial tóxico, discutindo a interação de efeitos (absorção, distribuição, metabolismo e eliminação).

#### e) mecanismos de toxicidade;

Informar o mecanismo de toxicidade para cada ingrediente com potencial tóxico.

#### f) sintomas e sinais clínicos;

Os sintomas e sinais clínicos devem ser apresentados para cada ingrediente com potencial tóxico. Devem-se agrupar os sintomas por sistemas (pele, mucosas, sistema nervoso, aparelho respiratório, aparelho cardiovascular, entre outros). Deve-se descrever a evolução da sintomatologia.

#### g) diagnóstico;

Descrever os sinais que devem atrair a atenção do profissional de saúde. Relacionar o quadro clínico compatível com a noção de exposição para fechar o diagnóstico de intoxicação.

Assinalar os eventuais exames complementares necessários.

#### h) tratamento;

Explicar, de forma detalhada, o procedimento de descontaminação a ser adotado pelos profissionais de saúde e recomendar o uso de equipamentos de proteção individual adequados (EPI) para a sua realização, sendo estes: avental, botas impermeáveis e luvas de nitrila. Explicar que, em presença de alta concentração de solventes, recomenda-se o uso de máscara com carvão ativado. É necessário ainda descrever o tratamento sintomático e de manutenção das funções vitais, segundo o caso, bem como o tratamento específico para cada ingrediente com potencial tóxico ou para as interações e os antagonistas e antídotos, quando existirem. Descrever também os parâmetros clínicos e biológicos que devem ser monitorados ou esperados na evolução do caso e informar o tempo de observação do paciente, sintomático ou assintomático.

#### i) contraindicações;

Esclarecer se a indução do vômito é contraindicada ou não em razão do risco de aspiração. Assinalar as contraindicações medicamentosas.

j) efeitos sinérgicos;

Assinalar os efeitos aditivos, sinérgicos e/ou potencializadores dos efeitos relacionados aos diferentes ingredientes.

k) “ATENÇÃO”. Neste item, devem ser apresentadas as informações relativas aos “TELEFONES DE EMERGÊNCIA PARA INFORMAÇÕES MÉDICAS”, disponibilizando os números de telefones do Disque-Intoxicação e de emergência da empresa, além de mencionar a Rede Nacional de Centros de Informação e Assistência Toxicológica (Renaciat)/Anvisa/MS. Deve-se ressaltar a necessidade da notificação do agravo ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação/SINAN/MS.

2.2. Mecanismo de ação, absorção e excreção para animais de laboratório;

2.3. Com base no dossiê toxicológico do produto, apresentar o resultado dos estudos toxicológicos agudos ou, quando disponíveis, informações toxicológicas para o ser humano:

a) DL50 oral;

b) DL50 cutânea;

c) CL50 inalatória;

d) corrosão/irritação cutânea;

e) corrosão/irritação ocular;

f) sensibilização cutânea.

2.4. Efeitos crônicos para animais de laboratório ou, quando disponíveis, para o ser humano, associados ao(s) ingrediente(s) ativo(s) e outros ingredientes (componentes).

2.5. As informações médicas e os efeitos crônicos em animais de laboratório, presentes nos rótulo e bula de agrotóxicos e afins, deverão ser devidamente referenciados nas propostas de rótulo e bula encaminhadas pela empresa à Anvisa.

## **Anexo VII**

### **Requerimentos para avaliação toxicológica de produtos de origem vegetal**

Para fins de avaliação toxicológica de produtos de origem vegetal, os documentos devem ser apresentados na seguinte ordem, separados por folha de rosto identificando cada seção:

#### **SEÇÃO 1. Requerimento de registro**

1.1 Requerimento de registro, conforme Anexo II do Decreto nº 4.074/2002;

1.2 Relatório Técnico;

1.3 Comprovante de que a empresa requerente está devidamente registrada nessa modalidade em órgão competente do Estado, do Distrito Federal ou do Município;

- 1.4 Comprovante de que os fabricantes estabelecidos no país estão devidamente registrados nessa modalidade em órgão competente do Estado, do Distrito Federal ou do Município;
- 1.5 Documento comprobatório da condição de representante legal da empresa requerente;
- 1.6 Certificado de análise física do produto;
- 1.7 Quando existentes informações sobre a situação do produto, registro, usos autorizados, restrições e seus motivos, relativamente ao país de origem;
- 1.8 Informações sobre a existência de restrições ou proibições a produtos à base do mesmo ingrediente ativo e seus motivos, em outros países;
- 1.9 Descrição detalhada do(s) método(s) de desativação do produto, acompanhada de laudo técnico que indique o poder de redução dos componentes, com a identificação dos resíduos remanescentes e a entidade instalada no Brasil apta a realização do processo;
- 1.10 Comprovante de pagamento da taxa de fiscalização sanitária;
- 1.11 Outras informações.

## **SEÇÃO 2. Dados do produto formulado**

- 2.1 Declaração do registrante, sobre a composição qualitativa e quantitativa do produto, indicando os limites máximo e mínimo da variação de cada componente e sua função específica, acompanhada de laudo laboratorial de cada formulador;
- 2.2 Unidades impressas do rótulo e da bula do produto, quando existentes no país de origem;
- 2.3 Indicação de uso (culturas e alvos biológicos), informações detalhadas sobre o modo de ação do produto, modalidade de emprego (pré-emergência, pós-emergência etc.), dose recomendada, concentração e modo de preparo de calda, modo e equipamentos de aplicação, época, número e intervalo de aplicações;
- 2.4 Restrições de uso e recomendações especiais;
- 2.5 Intervalo de segurança;
- 2.6 Intervalo de reentrada;
- 2.7 Especificação dos equipamentos de proteção individual apropriados para a aplicação do produto, bem como medidas de proteção coletiva;
- 2.8 Procedimentos para descontaminação de embalagens e equipamentos de aplicação;
- 2.9 Sistema de recolhimento e destinação final de embalagens e restos de produtos;
- 2.10 Modelo de rótulo e bula;
- 2.11 Comprovante ou protocolo de registro no Brasil de todos os seus componentes, inclusive do produto técnico.
  - 2.11.1 O registro do componente deve estar vinculado a cada uso pretendido solicitado
  - 2.11.2 Deve-se descrever para quais componentes o registro foi solicitado.

## **SEÇÃO 3. Relatório técnico de praticabilidade**

- 3.1. Informações sobre a indicação de uso da formulação.
- 3.2. Informações disponíveis referentes a restrições de uso do produto.

3.3. Informações sobre validade, transporte e armazenagem adequada do produto com base nos estudos de estabilidade realizados com a formulação final.

3.4. Outras informações científicas disponíveis.

#### **SEÇÃO 4. Relatório de caracterização e qualificação do derivado vegetal ou da droga vegetal**

4.1 Laudo de análise do produto formulado indicando o método utilizado, especificação e resultados obtidos para um lote;

4.2 Laudo de identificação taxonômica e descrição botânica da espécie vegetal utilizada na formulação, assinado por especialista, obtido junto à instituição de ensino ou pesquisa;

4.3 Composição qualitativa e quantitativa e descrição do estado físico, aspecto e cor do produto, bem como dos equipamentos e métodos analíticos empregados na sua caracterização;

4.4 Modo de ação detalhado sobre organismo(s) alvo(s);

4.5 Descrição do processo de produção, incluindo a coleta das plantas e definição dos tipos de derivados vegetais, de acordo com o [Anexo XI](#);

4.6 Outras informações científicas disponíveis sobre o produto formulado e sua droga ou derivado vegetal.

#### **SEÇÃO 5. Caracterização física e química do produto**

5.1. Teor de ingrediente ativo na formulação;

5.2. Perfil cromatográfico;

5.3. Teor do marcador;

5.4. Relação droga vegetal: derivado vegetal;

5.5. Solubilidade / Miscibilidade;

5.6. Densidade

5.7. pH;

5.8. Estabilidade térmica e ao ar.

#### **SEÇÃO 6. Estudos toxicológicos**

6.1 - Toxicidade oral aguda (DL<sub>50</sub> oral);

6.2 - Toxicidade cutânea aguda (DL<sub>50</sub> cutânea);

6.3 - Toxicidade inalatória aguda (CL<sub>50</sub> inalatória);

6.4 - Corrosão / irritação ocular aguda;

6.5 - Corrosão/irritação cutânea aguda;

6.6 - Sensibilização cutânea;

6.7 - Estudos de mutagenicidade:

a) Estudo de mutação gênica em células bacterianas; e

b) Estudo de dano cromossômico *in vitro* em células de mamíferos.

6.8 – Outros estudos.

#### **SEÇÃO 7. Estudos de Resíduos**

7.1 Conforme legislação específica.

## **SEÇÃO 8. Considerações gerais**

8.1 Os ensaios devem ser concebidos e os dados analisados por meio de métodos estatísticos adequados.

8.2 Caso o requerente tenha conduzido estudos adicionais não mencionados neste Anexo, esses estudos devem ser incluídos no dossiê toxicológico do produto de origem vegetal.

## **SEÇÃO 9. Considerações sobre o requerimento de registro**

9.1 Deve ser apresentada declaração do registrante sobre a composição qualitativa e quantitativa proposta para o produto de origem vegetal, indicando quando aplicáveis, o número CAS e/ou o número SIC (Sistema de Informação de Componentes), a sua função específica, a concentração nominal, os limites máximo e mínimo da variação de cada componente, expressos em g/kg ou g/L, e o percentual massa/massa de cada componente, devidamente assinada pelo representante legal da empresa registrante.

9.1.1 Quando um componente for uma mistura de substâncias, estas devem ser discriminadas, bem como suas respectivas concentrações.

9.2 O balanço de massa para formulações líquidas deve estar adequado à densidade do produto obtida no relatório do estudo de propriedades físico-químicas, assim como as formulações sólidas devem ter somatória de 1000g/kg.

## **SEÇÃO 10. Considerações gerais sobre o relatório de caracterização e qualificação do derivado vegetal ou da droga vegetal**

10.1 Para associações de espécies vegetais em que a determinação quantitativa de um marcador por espécie não é possível, poderá(ão) ser apresentado(s) o(s) perfil(is) cromatográfico(s), que contemple(m) a presença de ao menos um marcador específico para cada espécie na associação, complementado pela determinação quantitativa do maior número possível de marcadores específicos para cada espécie.

10.2 A impossibilidade técnica de determinação quantitativa de um marcador para cada espécie da associação deve ser devidamente justificada.

10.3 A descrição do processo de produção deve conter:

- I- Época da coleta, estágio fenológico e parte da planta a ser utilizada;
- II- Substâncias e métodos utilizados na sua obtenção e suas proporções;
- III- Identificação do derivado vegetal utilizado na formulação final, segundo processo de obtenção descrito no Anexo V desta norma, seja este obtido no próprio processo de produção do produto formulado ou adquirido pronto de terceiro. Neste último caso o processo de produção do derivado vegetal deve ser encaminhado assinado por representante da empresa e/ou fornecedor do mesmo.
- IV- Discussão sobre prováveis impurezas (microrganismos, matérias estranhas, outras partes das plantas) ou presença de micotoxinas e apresentação de testes de controle de qualidade demonstrando os limites mínimo e máximo das mesmas.

V- Cópia do Certificado de Registro Especial Temporário (RET) ou comprovação do uso Tradicional do derivado vegetal e/ou da formulação do produto.

VI- Descrição do processo de produção e do controle de qualidade realizado em todas as etapas, desde a obtenção da matéria-prima vegetal até a formulação final, apresentando laudo de análise do produto formulado, método utilizado, especificação e resultados obtidos para um lote dos ensaios de perfil cromatográfico ou prospecção fitoquímica e análise quantitativa do(s) marcador(es) específico(s) de cada espécie ou controle biológico de qualidade;

10.4 Caso o derivado ou a droga vegetal esteja presente em Farmacopeia reconhecida pela Anvisa, deve-se seguir o método de controle de impurezas descrito na mesma.

### **SEÇÃO 11. Considerações sobre os estudos de propriedades físicas e químicas**

11.1 O teste de perfil cromatográfico pode ser realizado com o derivado ou a droga vegetal isoladamente, ou na formulação.

11.2 O teor do marcador é a concentração presente na formulação do marcador fitoquímico no derivado vegetal ou na droga vegetal.

11.3 As informações dos parâmetros de perfil cromatográfico, teor do marcador podem ser apresentadas por meio de publicação científica completa.

### **SEÇÃO 12. Considerações sobre os estudos toxicológicos para produtos formulados compostos por drogas ou derivados vegetais**

12.1 Os testes toxicológicos podem ser dispensados de apresentação nos seguintes casos:

12.1.1 Quando o derivado ou droga vegetal se enquadrar na caracterização de ingredientes ativos já publicados em monografias, devendo para tal apresentar mesma concentração, marcadores fitoquímicos e forma de obtenção. E cuja formulação seja somente em óleo fixo inerte, água e/ou etanol, ou que contenha apenas o derivado vegetal como componente;

12.1.2 Quando todos os componentes da formulação tiverem uso alimentar incluindo o derivado vegetal, desde que a sua concentração presente na formulação seja igual ou inferior à concentração em uso alimentar;

12.1.3 Quando o produto se caracterizar como formulação dinamizada com potência superior a 12CH, ou quando a potência de cada insumo ativo esteja acima do limite inferior do listado em legislação da Anvisa específica para produtos farmacêuticos dinamizados, e que todos os outros componentes presentes na formulação não tenham relevância toxicológica.

12.1.4 Quando o produto formulado for composto exclusivamente pela droga vegetal ou pelo derivado vegetal e estiver identificado na monografia da Anvisa como produto de origem vegetal com dispensa de avaliação toxicológica para fins de registro;

12.1.5 Quando o derivado vegetal e/ou a formulação tiverem uso tradicional comprovado.

### **SEÇÃO 13. Considerações sobre formulações dinamizadas**

13.1 Serão considerados dinamizados os derivados preparados a partir de um ou mais insumos ativos, em quaisquer potências, segundo métodos de preparação e controle descritos na Farmacopéia Homeopática Brasileira, edição em vigor, ou outras farmacopéias homeopáticas ou compêndios oficiais reconhecidos pela Anvisa.

13.2 Para o registro das formulações dinamizadas, ao invés de estudos toxicológicos, deve ser apresentada ficha técnica do veículo utilizado na dinamização e uma descrição,

respaldada em publicação de referência da homeopatia reconhecida pela Anvisa, do que poderiam ser os efeitos da exposição dérmica, oral ou inalatória a doses repetidas, ou a uma grande quantidade do produto.

13.3 As informações sobre os possíveis efeitos da exposição dérmica, oral ou inalatória a doses repetidas, ou a uma quantidade grande a uma formulação dinamizada devem constar na bula do produto formulado.

#### **Seção 14. Considerações sobre comprovação de uso tradicional**

14.1 A tradicionalidade de uso de um produto de origem vegetal será avaliada caso a caso e deve ser comprovada por meio de estudo etnofarmacológico ou etno-orientado de utilização, documentações técnico-científicas, como Compêndios de Agronomia, ou outras publicações, que serão avaliadas pela Anvisa conforme os seguintes critérios:

14.1.2 indicação da forma de aplicação;

14.1.3 coerência das indicações de uso propostas com as comprovadas pelo uso tradicional;

14.1.4 ausência de risco tóxico ao aplicador;

14.1.5 ausência de grupos ou substâncias químicas tóxicas, ou, se presentes, dentro de limites comprovadamente seguros; e

14.1.6 comprovação de uso seguro por período igual ou superior a 20 anos.

14.2 Os estudos toxicológicos devem ser avaliados seguindo os mesmos critérios e considerações estabelecidos para produtos formulados apresentados no Anexo II desta resolução.

14.3 Outros estudos podem ser solicitados, justificadamente, levando-se em conta os resultados dos estudos toxicológicos ou outras fontes de informação.

### **Anexo VIII**

#### **Lista de componentes suspeitos de apresentarem características proibitivas de registro**

<b>Substância</b>	<b>Nº CAS</b>	<b>Classificação</b>
1-[(2-metoxifenil)azo]-2-naftol	1229-55-6	Carcinogênico 1B
1-Metoxi-2-propanol com um teor $\geq$ 0,3% de 2-metoxipropanol	107-98-2	Tóxico Reprodutivo 1B
1-Metil-2-pirrolidona	872-50-4	Tóxico Reprodutivo 1B
2-Etoxietanol	110-80-5	Tóxico Reprodutivo 1B
Acrilamida	79-06-1	Carcinogênico 1B Mutagênico 1B
Asbestos, tremolite	77536-68-6	Carcinogênico 1A
Borax anidro	1330-43-4	Tóxico Reprodutivo 1B
Borax decahidratado	1303-96-4	
Borax pentahidratado	12179-04-3	Tóxico Reprodutivo 1B
Ácido Bórico	10043-35-3	Tóxico Reprodutivo 1B
Perborato de sódio, tetrahidratado	10486-00-7	Tóxico Reprodutivo 1B

<b>Substância</b>	<b>Nº CAS</b>	<b>Classificação</b>
Diisobutil ftalato	84-69-5	Tóxico Reprodutivo 1B
Dimetil formamida	68-12-2	Tóxico Reprodutivo 1B
Destilados de petróleo, naftênicos pesados tratados com hidrogênio com teor $\geq$ 3,0% de materiais extratáveis em DMSO (medido por IP 346)	64742-52-5	Carcinogênico 1B
Destilados de petróleo, parafínicos pesados tratados com hidrogênio, com teor $\geq$ 3,0% de materiais extratáveis em DMSO (medido por IP 346)	64742-54-7	Carcinogênico 1B
Destilados de petróleo, naftênicos leves tratados com hidrogênio, com teor $\geq$ 3,0% de materiais extratáveis em DMSO (medido por IP 346)	64742-53-6	Carcinogênico 1B
Destilados de petróleo, parafínicos leves tratados com hidrogênio, com teor $\geq$ 3,0% de materiais extratáveis em DMSO (medido por IP 346)	64742-55-8	Carcinogênico 1B
Destilados de petróleo, parafínicos pesados desparafinados com solvente, com teor $\geq$ 3,0% de materiais extratáveis em DMSO (medido por IP 346)	64742-65-0	Carcinogênico 1B
Destilados de petróleo, parafínicos pesados refinados com solvente, com teor $\geq$ 3,0% de materiais extratáveis em DMSO (medido por IP 346)	64741-88-4	Carcinogênico 1B
Destilados de petróleo, parafínicos leves refinados com solvente, com teor $\geq$ 3,0% de materiais extratáveis em DMSO (medido por IP 346)	64741-89-5	Carcinogênico 1B
Óxido de etileno (monômero)	75-21-8	Carcinogênico 1B Mutagênico 1B

<b>Substância</b>	<b>Nº CAS</b>	<b>Classificação</b>
Óleos lubrificantes de petróleo, C15-30, óleo base neutro tratado com hidrogênio, com teor $\geq$ 3,0% de materiais extratáveis em DMSO (medido por IP 346)	72623-86-0	Carcinogênico 1B
Óleos lubrificantes de petróleo, C17-32, extraídos com solvente, desparafinados, hidrogenados, com teor $\geq$ 3,0% de materiais extratáveis em DMSO (medido por IP 346)	101316-70-5	Carcinogênico 1B
Óleos lubrificantes de petróleo, C20-50, óleo base neutro tratado com hidrogênio, com teor $\geq$ 3,0% de materiais extratáveis em DMSO (medido por IP 346)	72623-87-1	Carcinogênico 1B
Óleos lubrificantes de petróleo, C20-50, óleo base neutro tratado com hidrogênio, de alta viscosidade, com teor $\geq$ 3,0% de materiais extratáveis em DMSO (medido por IP 346)	72623-85-9	Carcinogênico 1B
Nafta de petróleo, alquilado pesado predominantemente cadeia ramificada C9-C12, com um teor $\geq$ 0,1% de benzeno	64741-65-7	Carcinogênico 1A Mutagênico 1B
Nafta de petróleo, hidrodessulfurizado pesado predominantemente C7-C12, com um teor $\geq$ 0,1% de benzeno	64742-82-1	Carcinogênico 1A Mutagênico 1B
Nafta de petróleo, hidrodessulfurizado leve, desaromatizado, predominantemente	92045-53-9	Carcinogênico 1A Mutagênico 1B

<b>Substância</b>	<b>Nº CAS</b>	<b>Classificação</b>
parafinas e cicloparafinas C7, com um teor ≥ 0,1% de benzeno		
Nafta de petróleo, tratado com hidrogênio, pesado, predominantemente C6-C13, com um teor ≥ 0,1% de benzeno	64742-48-9	Carcinogênico 1A Mutagênico 1B
Solvente de nafta de petróleo, aromático leve, predominantemente C8-C10, com um teor ≥ 0,1% de benzeno	64742-95-6	Carcinogênico 1A Mutagênico 1B
n-Butano com um teor ≥ 0,1% de 1,3-butadieno	106-97-8	Carcinogênico 1A Mutagênico 1B
Nonilfenoletoxilado	009016-45-9; 009036-19-5	Desregulador endócrino
Piridina, derivado de alquil com um teor ≥ 0,1% de benzeno	68391-11-7	Carcinogênico 1A Mutagênico 1B
Quinolina	91-22-5	Carcinogênico 1B

## Anexo IX

### Avaliação do risco

#### 1 - Fórmulas para Cálculo da Exposição Diária Cutânea e da Exposição Diária Inalatória

Exposição Diária Cutânea(EDC):

$$EDC \text{ (mg i.a./kg p.c./dia)} = (UEd \times DMA \times AMT) / \text{Peso corpóreo}$$

Exposição Diária Inalatória (EDI)

$$EDI \text{ (mg i.a./kg p.c./dia)} = (UEi \times DMA \times AMT) / \text{Peso corpóreo}$$

Onde:

mg i.a./kg p.c./dia = miligramas de ingrediente ativo por quilograma de peso corpóreo por dia

UEc = unidade de exposição cutânea

UEi = unidade de exposição inalatória

DMA = dose máxima de aplicação

AMT = área máxima tratada

#### 2 - Fórmula para Cálculo da Ingestão Diária Máxima Teórica (IDMT)

$$IDMT = \sum(LMR \times C)$$

## Peso Corpóreo

Onde:

LMR = Limite Máximo de Resíduo do agrotóxico no alimento

C = Consumo ou disponibilidade diário médio *per capita* do alimento

### 3 - Fórmulas para Cálculo da Ingestão Máxima Estimada Aguda (IMEA)

Caso 1 - quando  $U < 25g$  ou quando se tratar de carne, fígado, rins, miúdos, ovos, grãos, óleo e *commodities*.

$$IMEA = \frac{LP \times HR}{\text{Peso Corpóreo}}$$

Caso 2 - quando  $U < LP$

$$IMEA = \frac{(U \times HR \times v) + [(LP - U) \times HR]}{\text{Peso corpóreo}}$$

Caso 3 - quando  $U \geq LP$

$$IMEA = \frac{LP \times HR \times v}{\text{Peso Corpóreo}}$$

Onde:

LP = maior porção consumida

HR = maior concentração de resíduo

U = peso da unidade de cada alimento

v = fator de variabilidade

### 4 - Taxas de absorção e áreas máximas de aplicação

4.1 Quando o AOEL for estabelecido a partir de um estudo de exposição pela via oral, deve ser considerada a taxa de absorção cutânea para fins da estimativa da exposição ocupacional específica para cada formulação em avaliação, obtida por meio dos estudos de absorção cutânea *in vivo* em ratos e de estudos de permeação *in vitro* em ratos e humanos ou, na ausência desses estudos, serão utilizadas as taxas de absorção cutânea de 75% para produto diluído (<5% de ingrediente ativo) e de 25% para produto concentrado (>5% de ingrediente ativo).

4.2 A taxa de absorção inalatória será de 100% em todos os casos.

4.3 As áreas máximas de aplicação tratadas por dia serão as descritas a seguir, mas caso haja dados nacionais validados e justificados pelo registrante, podem ser submetidos à Anvisa para avaliação.

	Culturas de baixo porte		Culturas de alto porte		Equipamento aéreo
	Equipamento manual/costal	Equipamento tratorizado	Equipamento manual/costal	Equipamento tratorizado	
Área tratada por dia	1	20	1	8	500

(ha/dia)					
----------	--	--	--	--	--

## Anexo X

### Comunicação do perigo

1. Os agrotóxicos, componentes e afins devem apresentar rotulagem conforme os critérios de classificação para toxicidade aguda oral, dérmica e inalatória, corrosão/irritação cutânea, corrosão/irritação ocular, sensibilização cutânea, suspeita de mutagenicidade, suspeita de carcinogenicidade e suspeita de toxicidade reprodutiva.

2. Os elementos dos rótulos e bulas vão variar conforme resultado de classificação toxicológica aguda oral, dérmica e inalatória e estão descritos nos Quadro 7.

**Quadro 7 - Elementos do rótulo e bula para toxicidade aguda oral, cutânea e inalatória**

	Categoria 1	Categoria 2	Categoria 3	Categoria 4
Símbolo				
Palavra de advertência	Perigo	Perigo	Perigo	Cuidado
Vias de exposição	Frases de perigo			
Exposição Oral	Fatal se ingerido	Fatal se ingerido	Tóxico se ingerido	Nocivo se ingerido
Exposição Cutânea	Fatal em contato com a pele	Fatal em contato com a pele	Tóxico em contato com a pele	Nocivo em contato com a pele
Exposição Inalatória	Fatal se inalado	Fatal se inalado	Tóxico se inalado	Nocivo se inalado

*Nota: Se, para além da classificação pela toxicidade por via inalatória, existirem dados que indiquem que o mecanismo de toxicidade é a corrosividade, a substância ou mistura deve também ser rotulada como "corrosiva para as vias respiratórias". Além do pictograma próprio para toxicidade aguda pode adicionar-se um pictograma da corrosividade (utilizado para corrosividade cutânea e ocular).*

3. Os elementos dos rótulos e bulas vão variar conforme resultado do teste de corrosão/irritação cutânea e estão descritos no Quadro 8.

**Quadro 8 - Elementos do rótulo e bula para potencial de corrosão/irritação cutânea**

	<b>Categoria 1</b>	<b>Categoria 2</b>
<b>Símbolo</b>		
<b>Palavra de advertência</b>	Perigo	Atenção
<b>Frases de perigo:</b>	Causa sérios danos à pele e aos olhos	Causa irritação à pele

4. Os elementos dos rótulos e bulas vão variar conforme resultado do teste de corrosão/irritação ocular e estão descritos no Quadro 9.

**Quadro 9 - Elementos do rótulo e bula para potencial de corrosão/irritação ocular**

	<b>Categoria 1</b>	<b>Categoria 2</b>
<b>Símbolo</b>		
<b>Palavra de advertência</b>	Perigo	Atenção
<b>Frases de perigo:</b>	Causa sérios danos aos olhos	Causas irritação severa aos olhos

5. Os elementos dos rótulos e bulas vão variar conforme resultado do teste de sensibilização cutânea e estão descritos no Quadro 10.

**Quadro 10 - Elementos do rótulo e bula para potencial de sensibilização cutânea**

	<b>Sensibilização cutânea Categoria 1</b>
<b>Símbolo</b>	
<b>Palavra de advertência</b>	Atenção
<b>Frases de perigo:</b>	Pode causar uma reação

	alérgica à pele
--	-----------------

6. Os elementos dos rótulos e bulas vão variar conforme resultado dos testes de genotoxicidade e estão descritos no Quadro 11.

**Quadro 11 - Elementos do rótulo para potencial de genotoxicidade, mas sem evidência de causar mutagenicidade em células germinativas**

	<b>Categoria 2</b>
<b>Símbolo</b>	
<b>Palavra de advertência</b>	Atenção
<b>Frases de perigo:</b>	Suspeito de causar efeitos genotóxicos (não mutagênicos)

7. Os elementos dos rótulos e bulas vão variar conforme resultado dos testes de carcinogenicidade e estão descritos no Quadro 12.

**Quadro 12 - Elementos do rótulo para suspeitos de serem carcinogênicos em seres humanos**

	<b>Categoria 2</b>
<b>Símbolo</b>	
<b>Palavra de advertência</b>	Atenção
<b>Frases de perigo:</b>	<b>Suspeitos de serem carcinogênicos</b>

8. Os elementos dos rótulos e bulas vão variar conforme resultado dos testes de toxicidade reprodutiva e estão descritos no Quadro 13.

**Quadro 13 - Elementos do rótulo para suspeitos de serem tóxicos reprodutivos em seres humanos**

	<b>Categoria 2</b>
<b>Símbolo</b>	
<b>Palavra de advertência</b>	Atenção

<b>Frases de perigo:</b>	<b>Suspeitos de causarem toxicidade reprodutiva</b>
--------------------------	---

9. Os elementos dos rótulos e bulas para produtos que contenham microrganismos estão descritos no Quadro 14.

**Quadro 14 - Elementos do rótulo para produtos que contenham microrganismos**

<b>Símbolo</b>	
<b>Palavra de advertência</b>	Atenção
<b>Frases de perigo</b>	Risco biológico por se tratar de agrotóxico contendo microrganismos vivos

## Anexo XI

### Definição dos tipos de derivados vegetais utilizados na formulação de Produtos de Origem Vegetal

Derivados Vegetais	Formas de obtenção
<b>Derivados brutos</b>	
Óleo essencial puro	Obtido por arraste a vapor com posterior esgotamento da fração não oleosa.
Óleo vegetal ativo (puro)	Obtido diretamente por prensagem da matéria prima vegetal.
Torta Bruta de Sementes	Trituração seguida de prensagem de sementes ou castanhas secas em que se utilizará a semente prensada após a extração do óleo por prensagem ou outro meio.
Torta Vegetal	Trituração de matéria prima vegetal podendo ser: Mosto - seguida de processo fermentativo.
Extrato aquoso	Infusão em água – vertimento da água fervente sobre as plantas e permanência por 10 minutos ou mais. Decocto (decoção ou cozimento) – Adição da planta em água fervente com posterior cozimento da planta por 10 minutos ou mais. Chá – pode ser obtido por infusão ou decoção, utilizando a planta rasgada, esmagada, cortada, triturada ou em pó.

	<p>Maceração simples com água – planta triturada colocada em contato com água, misturada e deixada em repouso por 10 a 24 h para extração do suco.</p> <p>Turbólise (trituração) em água: processo onde a planta rasgada ou cortada é colocada em água quente ou fria e inicia-se o processo de turbolização (processo de agitação e corte do material vegetal semelhante ao princípio de liquidificação).</p>
Extrato etanólico	Produto obtido por maceração a frio em etanol (tintura), maceração a quente em etanol, turbólise em etanol ou percolação com etanol.
Extrato alcoólico dinamizado	Obtido por maceração a frio em etanol seguido de procedimento de diluição e sucussão mecânica ou manual.
Composto homeopático	Produto obtido pela associação de dois ou mais extratos alcoólicos dinamizados.
Extrato oleoso	<p>Produto obtido por maceração a frio em óleo vegetal inerte.</p> <p>Produto obtido por maceração a quente em óleo vegetal inerte.</p> <p>Produto obtido por turbólise (trituração) em óleo.</p>
Extrato seco	Extrato obtido por infusão, decocção, maceração, percolação ou turbólise com posterior eliminação do solvente (água ou etanol) até secagem completa do extrato bruto líquido inicial.
<b>Derivados fracionados</b>	
Fração aquosa	Derivados obtidos por etapas secundárias de extração a partir de extratos brutos fracionados em água.
Fração alcoólica	Derivados obtidos por etapas secundárias de extração a partir de extratos brutos fracionados em etanol.
Fração seca	Extratos fracionados cujo solvente (água ou etanol) tenha sido evaporado completamente.
Outros	Derivados obtidos de forma diversa as apresentadas acima.
Obs.: quando da utilização de outros solventes, estudos adicionais serão exigidos bem como a comprovação de total esgotamento dos mesmos nos derivados vegetais finais.	