



Análise de Resíduos e Risco Dietético durante o Processo de Registro de Pesticidas

Adriana Torres de Sousa Pottier
Peter Rembischevski

Gerência de Monitoramento e Avaliação do Risco - GEMAR

Gerência-Geral de Toxicologia - GGTOX

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA



Atuação da Anvisa



Alimentos



Medicamentos



Cosméticos



Domissanitários



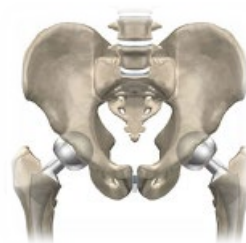
Agrotóxicos



Serviços de saúde



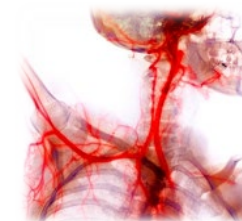
Tabaco



Produtos para saúde



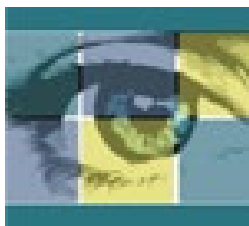
Laboratórios



Sangue, tecidos e órgãos



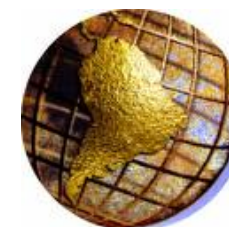
Vigilância pós-mercado



Propaganda



Controle de fronteiras



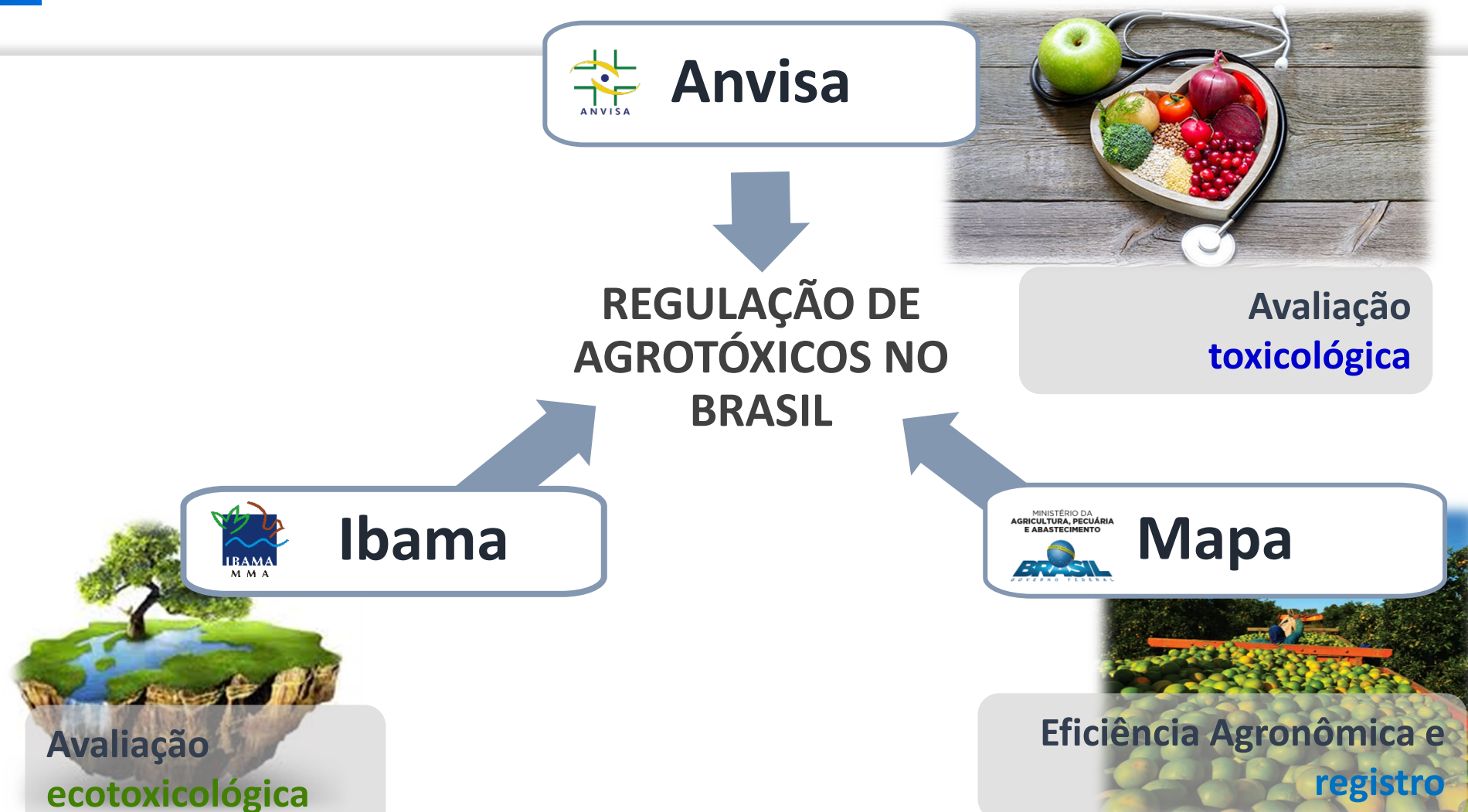
*Assessoria
International*



Coordenação do SNVS



Regulação de Agrotóxicos





Regulação de Agrotóxicos

Principais Atribuições da Anvisa

PRÉ-REGISTRO

- Avaliação e Classificação Toxicológica
- Estabelecimento de $\left\{ \begin{array}{l} - \text{ LMR e Intervalo de Segurança} \\ - \text{ Modalidades de Aplicação} \end{array} \right.$
- Elaboração de $\left\{ \begin{array}{l} - \text{ Monografias dos Ing. Ativos (IAs)} \\ - \text{ Normas e Regulamentos Técnicos} \end{array} \right.$

PÓS-REGISTRO

- Alterações pós-registro
- Reavaliações Toxicológicas
- Monitoramento de resíduos de agrotóxicos em alimentos (PARA)



Perigo e Risco

Perigo

vs.

Risco

Potencial de causar
algum dano à saúde

Probabilidade de um perigo
causar um dano à saúde





RISCO



PROBABILIDADE

Risco = f (probabilidade, severidade)

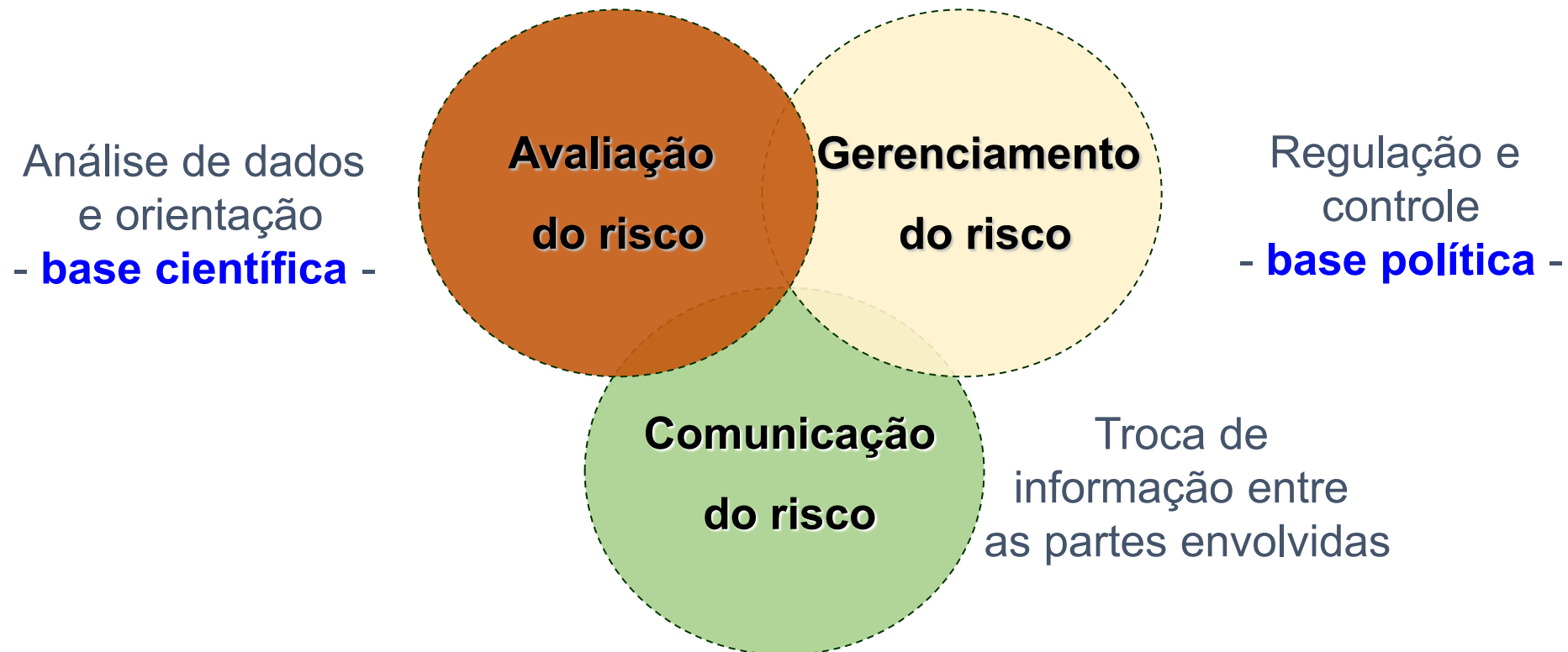
Em Toxicologia $\Rightarrow$ Risco = f (toxicidade, exposição)

'Risco Aceitável' (para quem?) $\Rightarrow$ Baseado em ciência, porém tem premissas subjetivas



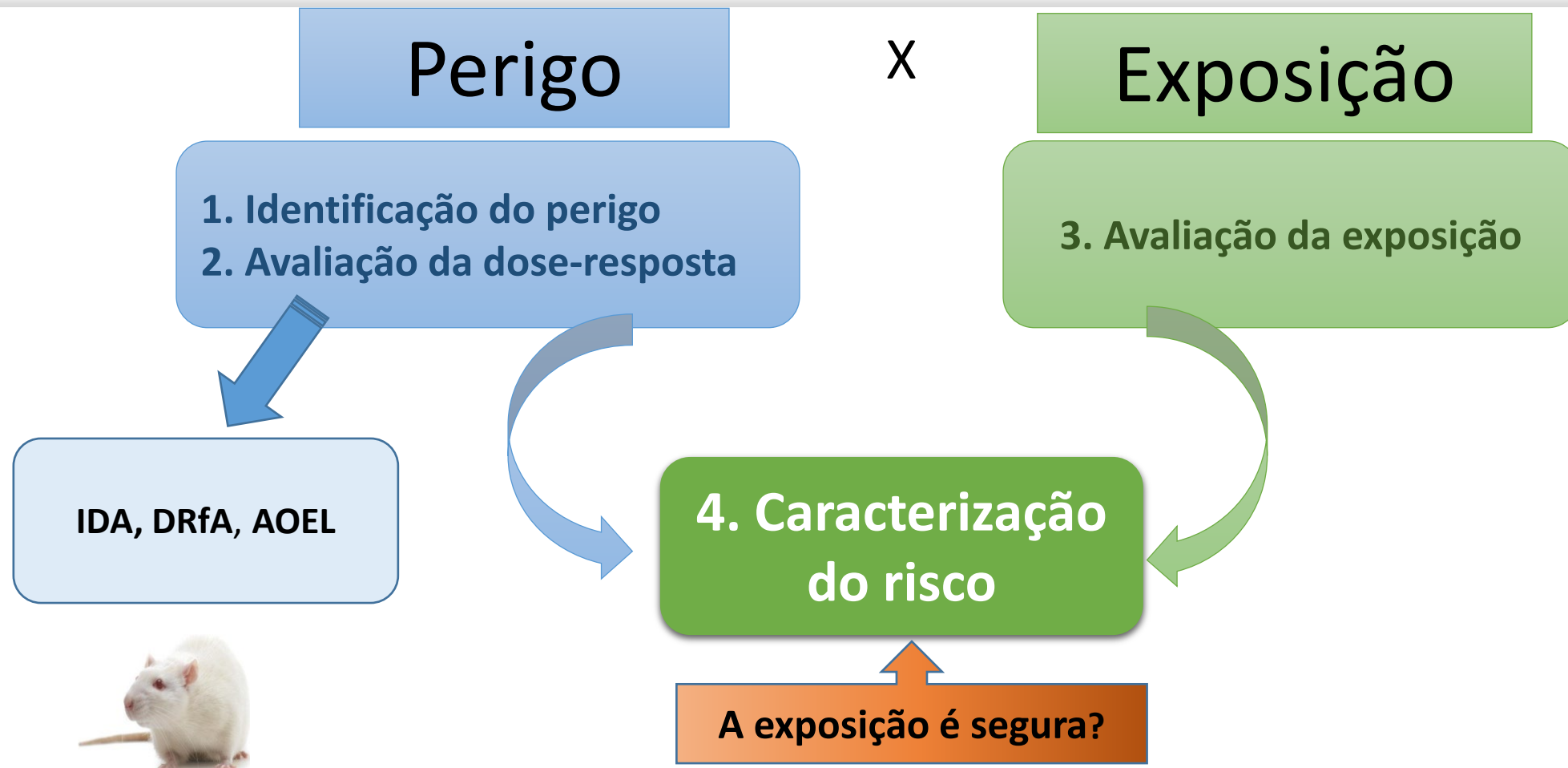
Análise de Risco

Processo para identificar e controlar o risco de uma população exposta a um dano causado por um organismo, sistema ou substância





Princípios da Avaliação do Risco





Avaliação do Risco

Identificação do perigo e avaliação dose-resposta

Avaliação toxicológica do Produto Técnico - Insumo, geralmente com elevada concentração do ingrediente ativo

Estudos Agudos

- ✓ DL50 Oral
- ✓ DL50 Dérmica
- ✓ CL50 Inalatória
- ✓ Irritação/corrosão ocular
- ✓ Irritação/corrosão dérmica
- ✓ Sensibilização cutânea



Estudos de mutagenicidade e crônicos

- ✓ Estudos de toxicidade oral com doses repetidas
- ✓ Estudos de toxicidade crônica e carcinogenicidade
- ✓ Estudos de toxicidade reprodutiva ou de toxicidade sobre o desenvolvimento
- ✓ Estudos de neurotoxicidade
- ✓ Outros estudos (absorção, metabolismo, modo de ação, etc.)

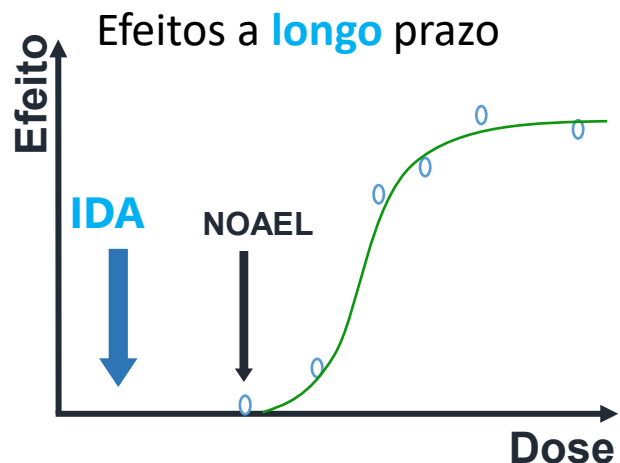
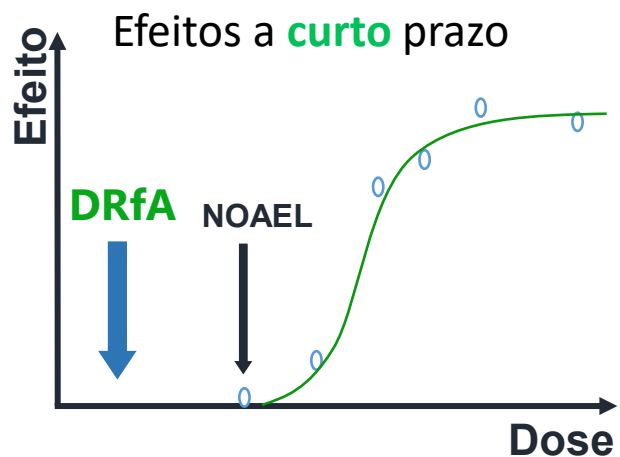
NOAEL

Nível de efeito adverso não observado

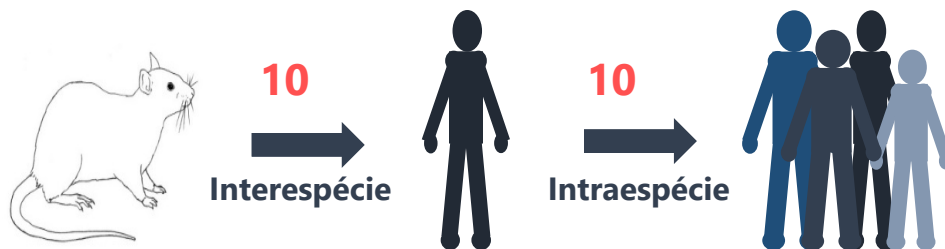


Avaliação do Risco

Identificação do perigo e avaliação dose-resposta



Fatores de Segurança



$$\text{DRfA (mg/kg p.c.): } \frac{\text{NOAEL}}{100}$$

$$\text{IDA (mg/kg p.c.): } \frac{\text{NOAEL}}{100}$$



Avaliação do Risco Dietético

Identificação do perigo e avaliação dose-resposta

Dose de Referência Aguda - DRfA



Agudo: exposição em até 24h

DRfA: **D**ose de
Referência
Aguda

Quantidade de resíduos nos alimentos, que pode ser ingerida em um período de 24 horas ou menos, sem efeito(s) adverso(s) à saúde, à luz dos conhecimentos atuais.

Ingestão Diária Aceitável - IDA



Crônico: exposição ao longo da vida

IDA: **I**ngestão
Diária
Aceitável

Quantidade de resíduos que, se ingerida diariamente durante toda a vida, não oferece risco apreciável à saúde, à luz dos conhecimentos atuais.



Limite Máximo de Resíduo - LMR

Conceitos Importantes

*Quantidade máxima de **resíduo de agrotóxico** ou afim oficialmente aceita no alimento, em decorrência da aplicação adequada numa fase específica, desde sua produção até o consumo.*

- **Resíduo de agrotóxico**
 - Substâncias remanescentes decorrente do uso de agrotóxicos
 - Pode incluir o ingrediente ativo, metabólitos, produtos de degradação, etc.



Limite Máximo de Resíduo - LMR

Conceitos Importantes

- **Concentração baseada na Boa Prática Agrícola (BPA)**
 - Valores obtidos a partir da simulação da aplicação do produto na lavoura - parâmetro agrônômico;
 - Expresso em mg/kg de alimento (parte por milhão);
 - Deve ser implementado legalmente;
 - Deve ser bem estabelecido para não penalizar produtores que respeitam às BPA permitidas.



Marco Legal

Lei 7.802/89 - Lei dos Agrotóxicos

- Os agrotóxicos, seus componentes e afins só poderão ser produzidos, exportados, importados, comercializados e utilizados, se previamente registrados em órgão federal, de acordo com as diretrizes e exigências dos órgãos federais responsáveis pelos setores da saúde, do meio ambiente e da agricultura (Art. 3º)

Lei 9.782/99 - Lei de criação da Anvisa

- Compete à Agência **estabelecer normas e padrões sobre limites** de contaminantes, **resíduos tóxicos**, desinfetantes, metais pesados e outros que envolvam **risco à saúde** (Inciso IV, Art. 7º)

Decreto 4.074/02 - Regulamenta a Lei dos Agrotóxicos

- Cabe aos órgãos envolvidos no registro **estabelecer diretrizes e exigências o objetivando minimizar os riscos** apresentados por agrotóxicos seus componentes e afins (Inciso II, Art. 2º)
- Cabe ao Ministério da Saúde estabelecer o **limite máximo de resíduos** e o intervalo de segurança dos agrotóxicos e afins (Inciso VII, Art. 6º)



ESTIMATIVA DO VALOR DE LMR

Identificação da BPA

- Estudos supervisionados de campo (BPL)
- Culturas, locais, modo de aplicação, número de aplicações, dose, intervalo de segurança

Definição de resíduo

- Ingrediente ativo, metabólitos, etc.
- Quais substâncias deverão ser pesquisadas para verificar a conformidade com o LMR ou para avaliação do risco

Estimativa do limite máximo do resíduo

- Cálculo estatístico (Calculadora OECD)
- LMR atribuído para cada cultura ou para grupos



Os valores de **LMR** estimados a partir dos estudos supervisionados de campo são **seguros** ao **consumidor**?





Avaliação e Classificação Toxicológica

- ❑ RDC nº 294, de 29 de julho de 2019 – avaliação e classificação
- ❑ RDC nº 296, de 29 de julho de 2019 – diretrizes para informações toxicológicas de rótulo e bula de agrotóxicos

Critérios para realização dos estudos de resíduos e avaliação do risco dietético

- ❑ RDC nº 04, de 18 de janeiro de 2012 – critérios para a realização de estudos de resíduos de agrotóxicos
- ❑ INC nº 01, de 16 de junho de 2014 – diretrizes para culturas com suporte fitossanitário insuficiente (*minor crops*)
- ❑ RDC nº 295, de 29 de julho de 2019 – critérios para avaliação do risco dietético



Sobre LMR, é importante destacar:



O LMR reflete o nível mais baixo necessário de agrotóxico utilizado, garantindo o uso eficiente e levando ao menor nível de exposição, protegendo os consumidores;



O LMR é a concentração mais alta esperada de um agrotóxico resultante da aplicação do produto de acordo com a BPA autorizada;



O LMR representa a concentração do resíduo de agrotóxico sem efeito deletério à saúde;



O LMR **não é** a fronteira entre a concentração de resíduos toxicologicamente aceitável e a toxicologicamente não aceitável.



LMRs diferentes, o que significa?

AGROTÓXICOS ALÉM DO LIMITE

Em alguns casos, o limite máximo de resíduos em alimentos e na água potável aceito no Brasil é centenas de vezes maior

LIMITE MÁXIMO DE RESÍDUOS EM ALIMENTOS – MG/KG				
				
Alimento	Tipo de agrotóxico	Limite UE	Limite BRASIL	Quantas vezes o limite no Brasil é maior que na UE
 Soja	Glifosato HERBICIDA	0,05	10,00	200
 Trigo	Glifosato HERBICIDA	10,00	0,05	



Avaliação do Risco ao Consumidor

Avaliação da Exposição Aguda

Concentração do resíduo

mg resíduo/kg de alimento



×

Consumo (POF/IBGE)

Kg de alimento/pc



Exposição Aguda

(mg resíduo/pc)

- ✓ Consumo de uma grande porção do alimento em uma única refeição ou ao longo do dia
- ✓ Concentração de resíduo: Resíduo detectado no nível mais alto nos estudos de campo
- ✓ Considera uma possível distribuição não homogênea dentro do lote em que o alimento foi coletado
- ✓ Consumo no percentil 97,5 (POF/IBGE) – consumidores extremos



Avaliação do Risco ao Consumidor

Avaliação da Exposição Crônica

$$\sum \text{Concentração do resíduo} \times \text{Consumo (POF/IBGE)}$$

mg resíduo/kg de alimento Kg de alimento/pc



Exposição Crônica
(mg resíduo/pc)

- ✓ Exposição durante toda vida
- ✓ Calculada para todos os alimentos com uso autorizado ou com resíduos detectados
- ✓ Concentração de resíduos: mediana dos níveis de resíduos dos estudos supervisionados de campo
- ✓ Dados de consumo médio da POF/IBGE

PC = peso corpóreo



Avaliação do Risco ao Consumidor

Caracterização do Risco Crônico e Agudo

Caracterização do risco

$$\% IDA \text{ ou } \%DRfA = \frac{Exposição \times 100}{IDA \text{ ou } DRfA}$$

→ $\leq 100\%$ **Não representa risco apreciável**

→ $> 100\%$ **Potencial risco**

Nas situações de potencial risco é necessário verificar as possibilidades de refinamento da exposição, a fim de melhor representar a exposição real



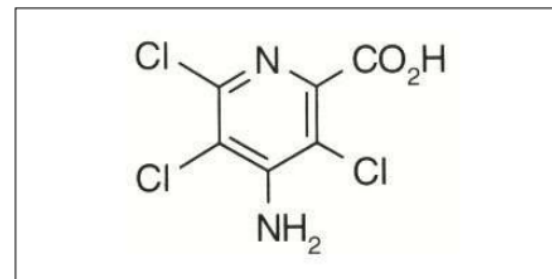
Monografias de Agrotóxicos

- ❑ RDC nº 571, de 15 de outubro de 2021 - Dispõe sobre as monografias dos ingredientes ativos de agrotóxicos, saneantes desinfestantes e preservativos de madeira e seu processo regulatório
- ❑ Instrução Normativa (IN) nº 103, de 19 de outubro de 2021 - Relação de ingredientes ativos de agrotóxicos, saneantes desinfestantes e preservativos de madeira.
- ❑ Conjunto de informações relativas aos ingredientes ativos de agrotóxicos, saneantes desinfestantes e preservativos de madeira, que permite identificá-los de forma inequívoca e estabelece os seus respectivos parâmetros de referência toxicológica e as condições de uso aprovadas pela Anvisa

ÍNDICE MONOGRAFICO	NOME
P07	PICLORAM

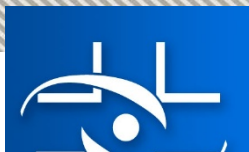
P07 – Picloram

- a) Ingrediente ativo ou nome comum: PICLORAM (picloram)
- b) Sinonímia: ATCP
- c) N° CAS: 1918-02-1
- d) Nome químico: 4-amino-3,5,6-trichloropyridine-2-carboxylic acid
- e) Fórmula bruta: $C_5H_3Cl_3N_2O_2$
- f) Fórmula estrutural:



- g) Grupo químico: Ácido piridinocarboxílico
 - h) Classe: Herbicida
 - i) Classificação toxicológica: **específica para cada produto, conforme art. 38 da Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 294, de 29 de julho de 2019.**
 - j) Uso agrícola: autorizado conforme indicado.
- Modalidade de emprego:
- Aplicação em pós-emergência das plantas infestantes nas culturas de arroz, pastagens e trigo.
- Aplicação em pré e pós-emergência das plantas infestantes na cultura da cana-de-açúcar.
- Aplicação para erradicação da cultura de eucalipto.

Culturas	Modalidade de Emprego (Aplicação)	LMR (mg/kg)	Intervalo de Segurança
Arroz	Pós-emergência	0,1	90 dias
Cana-de-açúcar	Pré/Pós-emergência	0,02	(1)
Eucalipto	Erradicação		UNA



Painel de Monografias de agrotóxicos

**ANVISA**

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

Monografias de Agrotóxicos - Em vigência

EM VIGÊNCIA

HISTÓRICO

Arquivo CSV



Dados atualizados em: 26/10/2020 11:19:54

Cultura

SOJA

Classe agronômica

Todos

Ingrediente Ativo (Monografias)

Todos

Uso agrícola autorizado

Todos

Monografias

163

Cultura

1

Informações gerais sobre cada monografia

Cod-IA	INGREDIENTE ATIVO	Nº CAS	GRUPO QUÍMICO	FÓRMULA BRUTA	CLASSE AGRONÔMICA	IDA (mg/kg p.c)	DRfA (mg/kg p.c)	LINK
A02	ACEFATO (ACEPHATE)	30560-19-1	ORGANOFOSFORADO	C4H10NO3PS	INSETICIDA E ACARICIDA	0,0012	-	Link
A05.1	ACIFLUORFEM (ACIFLUORFEN)	62476-59-9	ÉTER DIFENÍLICO	C14H6F3ClNO5Na	HERBICIDA	-	-	Link
A06	ALACLORO (ALACHLOR)	15972-60-8	CLOROACETANILIDA	C14H20ClNO2	HERBICIDA	-	-	Link
A14	ATRAZINA (ATRAZINE)	1912-24-9	TRIAZINA	C8H14ClN5	HERBICIDA	-	-	Link
A18	ABAMECTINA (ABAMECTIN)	71751-41-2	AVERMECTINAS	Ver monografia	ACARICIDA, INSETICIDA E N...	0,002	-	Link
A24	ACETOCLORO (ACETOCHLOR)	34256-82-1	CLOROACETANILIDA	C14H20ClNO2	HERBICIDA	-	-	Link
A26	AZOXISTROBINA (AZOXYSTROBIN)	131860-33-8	ESTROBILURINA	C22H17N3O5	FUNGICIDA	0,02	-	Link
A29	ACETAMIPRIDO (ACETAMIPRID)	135410-20-7	NEONICOTINÓIDE	C10H11ClN4	INSETICIDA	0,024	-	Link
B03	BENTAZONA (BENTAZONE)	25057-89-0	BENZOTIADIAZINONA	C10H12N2O3S	HERBICIDA	0,1	-	Link
B26	BIFENTRINA (BIFENTHRIN)	82657-04-3	PIRETRÓIDE	C23H22ClF3O2	INSETICIDA, FORMICIDA E ...	0,02	-	Link

Limite de Resíduos (LMR)

Cod-IA	INGREDIENTE ATIVO	CULTURA	LMR (mg/kg)	ATO LEGAL	INÍCIO DA VIGÊNCIA
D27	2,4-D	SOJA	0,100	RESOLUÇÃO-RE Nº 1.471, DE 2 DE JUNHO DE 2017	05/06/2017
A18	ABAMECTINA	SOJA	0,010	RESOLUÇÃO-RE Nº 2.102, DE 03 DE AGOSTO DE 2016	08/08/2016
A02	ACEFATO	SOJA	0,020	RESOLUÇÃO-RE Nº 3.083, DE 17 DE NOVEMBRO DE 2016	21/11/2016



Monografias de agrotóxicos

Total de Monografias $\approx$ **460 IAs**

Biológicos, Extratos Veg., Semioquímicos (ex. Feromônios) $\approx$ **115 a 120 IAs**

Usos não agrícolas $\approx$ **40 a 45 IAs**

Químicos (agrícolas) $\approx$ **300 IAs** (incluindo enxofre, sais de cobre e outros inorgânicos)

$\Rightarrow$ $\approx$ 70 monografias (IAs químicos) **excluídas** nos últimos 3 anos
(170 desde a 1ª relação de monografias em 1985)



Reavaliação Toxicológica

Instrumento de revisão do registro de ingredientes ativos de agrotóxicos com **potenciais riscos à saúde não identificados no momento da concessão de registro**

- O registro de agrotóxicos no Brasil não possui renovação ou revalidação.
- A reavaliação ocorre quando existem:
 - (i) indícios de alteração do perigo ou do risco do produto;
 - (ii) alertas internacionais de riscos não aceitáveis.
- 2009 - 2021: 16 IAs reavaliados; 9 proibidos.

Reavaliações finalizadas pela Anvisa desde 2009

Ingrediente Ativo (IA)	Resolução da Diretoria Colegiada		Decisão
	Início	Término	
<u>2,4 - D</u>	<u>RDC 124/2006</u>	<u>RDC 284/2019</u>	Mantido com restrições no registro
<u>Abamectina</u>	<u>RDC 10/2008</u>	<u>RDC 442/2020</u>	Manutenção com restrições no registro
<u>Acefato</u>	<u>RDC 10/2008</u>	<u>RDC 45/2013</u>	Mantido com restrições no registro
<u>Cihexatina</u>	<u>RDC 10/2008</u>	<u>RDC 34/2009</u>	Proibido
<u>Carbofurano</u>	<u>RDC 10/2008</u>	<u>RDC 185/2017</u>	Proibido
<u>Endossulfam</u>	<u>RDC 10/2008</u>	<u>RDC 28/2010</u>	Proibido
<u>Forato</u>	<u>RDC 10/2008</u>	<u>RDC 12/2015</u>	Proibido
<u>Fosmete</u>	<u>RDC 10/2008</u>	<u>RDC 36/2010</u>	Mantido com restrições no registro
<u>Glifosato</u>	<u>RDC 10/2008</u>	<u>RDC441/2020</u>	Mantido com restrições no registro
<u>Lactofem</u>	<u>RDC 10/2008</u>	<u>RDC 92/2016</u>	Mantido sem alterações no registro
<u>Metamidofós</u>	<u>RDC 10/2008</u>	<u>RDC 01/2011</u>	Proibido
<u>Paraquate</u>	<u>RDC 10/2008</u>	<u>RDC 177/2017</u>	Proibido
<u>Parationa metílica</u>	<u>RDC 10/2008</u>	<u>RDC 56/2015</u>	Proibido
<u>Procloraz</u>	<u>RDC 44/2013</u>	<u>RDC 60/2016</u>	Proibido
<u>Tiram</u>	<u>RDC 10/2008</u>	<u>RDC 320/2019</u>	Mantido com restrições no registro
<u>Triclorfom</u>	<u>RDC 10/2008</u>	<u>RDC 37/2010</u>	Proibido



Reavaliação Toxicológica

Lista de ingredientes ativos selecionados para reavaliação para os próximos anos segundo critérios da RDC nº. 221/2018

Classificação	Ingrediente ativo	Uso	Aspecto toxicológico que enseja preocupação
1º*	Carbendazim	Fungicida	Mutagenicidade, Toxicidade para o desenvolvimento e Toxicidade reprodutiva
2º*	Tiofanato metílico	Fungicida	Mutagenicidade, Desregulação endócrina
3º*	Epoxiconazol	Fungicida	Desregulação endócrina, Toxicidade para o desenvolvimento e Toxicidade reprodutiva
4º*	Procimidona	Fungicida	Carcinogenicidade, Desregulação endócrina, Toxicidade para o desenvolvimento
5º*	Clorpirifós	Inseticida, acaricida	Neurotoxicidade para o desenvolvimento
6º	Linurom	Herbicida	Desregulação endócrina, Toxicidade para o desenvolvimento e Toxicidade reprodutiva
7º	Clorotalonil	Fungicida	Carcinogenicidade
*Reavaliação em andamento			



Fortalecimento da Regulação de Agrotóxicos

Iniciativas da Anvisa em Andamento

Avaliação por analogia

- Otimização na avaliação toxicológica de novos ingredientes ativos

Revisão da RDC nº 04/2012

- Ampliar harmonização aos critérios internacionais de avaliação de estudos de resíduos e estabelecimento de LMR

Desenvolvimento de regulamentação da avaliação do risco ocupacional, de residentes e transeuntes

- Maior proteção ao agricultor e às comunidades situadas em regiões de plantio

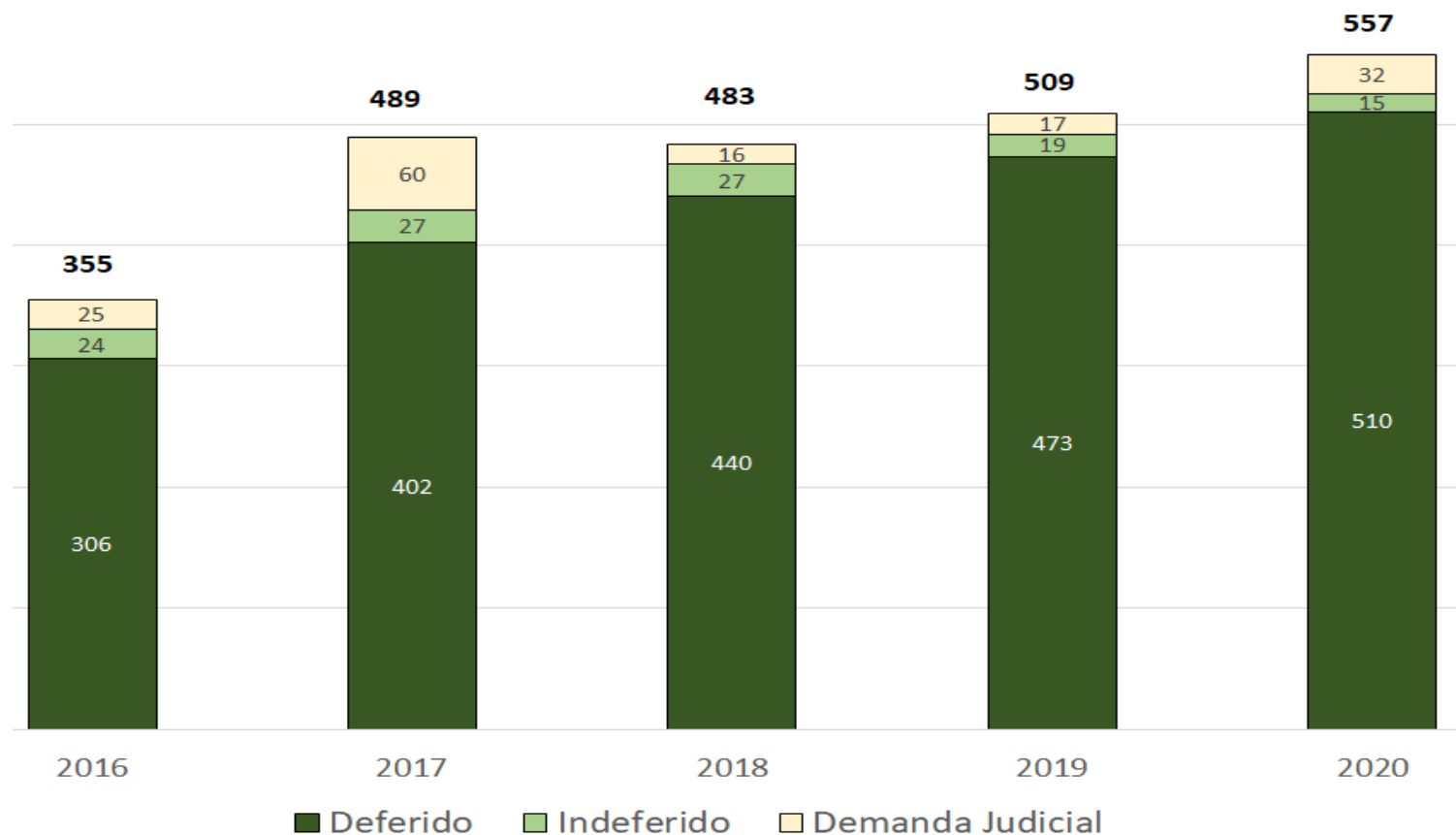


Fortalecimento da Regulação de Agrotóxicos

Processos Publicados de Registro de Agrotóxicos (2016 – 2020)



Implementação de melhorias, **sem flexibilização** dos critérios de avaliação técnica





COP Tripla - Genebra, 06 a 17/06/22 ⇒ Questão das Certificadoras

6-17 JUNE 2022

Geneva, Genève,
Switzerland

SHARE THIS



Second Segment of the Basel Convention COP15, Rotterdam Convention COP10, and Stockholm Convention COP10

The BRS Triple COP (15th meeting of the COP to the Basel Convention, the tenth meeting of the COP to the Rotterdam Convention, and the tenth meeting of the COP to the Stockholm Convention) will convene for a second, in-person, segment in Geneva, Switzerland in June 2022.

In accordance with the agreement of the bureaux of the Conferences of the Parties to the Basel, Rotterdam and Stockholm (BRS) conventions, the COPs of the Conventions met back-to-back and online from 26-30 July 2021. The [online segment](#) of the meetings, which was the first of two segments of the 2021-2022 BRS COP meetings, focused on adopting a set of prioritized and time-sensitive decisions aimed at continuing the work of the conventions in 2022.

The Earth Negotiations Bulletin coverage of the online segment of the COPs is [here](#).

UN
environment
programme



STOCKHOLM
CONVENTION

SDGS

12. RESPONSIBLE CONSUMPTION & PRODUCTION

17. PARTNERSHIPS FOR THE GOALS

ISSUES

Governance, Sustainable Consumption & Production, Hazardous Waste, Persistent Organic Pollutants, Pesticides, Chemicals & Wastes, International



**BASEL / ROTTERDAM / STOCKHOLM
CONVENTIONS**



Obrigado!

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa

SIA Trecho 5 - Área especial 57

CEP: 71205-050

Brasília/DF

Telefone: (61) 3462-6000

www.anvisa.gov.br

www.twitter.com/anvisa_oficial

Anvisa Atende: 0800 642 9782

ouvidoria@anvisa.gov.br