

Consulta Pública da ANVISA nº 02, de 25 de janeiro de 2011

Análise e Contribuições Técnico-Científicas para a proposta de Regulamento Técnico, objeto de Resolução da Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, que “dispõe sobre os critérios e as exigências para avaliação e classificação toxicológica, o conteúdo de rótulos e bulas e o procedimento de alteração pós-registro de agrotóxicos, componentes e afins”.

1. INTRODUÇÃO

O Brasil tem quase 200 milhões de habitantes (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2011a) e, desde 2009, lidera o mercado mundial de agrotóxicos (PACHECO, 2009). Em 2010, com produção recorde de 155,6 milhões de toneladas (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2011b), o país passou a ser o terceiro maior exportador de produtos agrícolas do mundo, atrás dos Estados Unidos e da União Européia, e à frente do Canadá, Austrália e China (LANDIM, 2010). Naquele ano, as exportações do agronegócio totalizaram US\$76,4 bilhões, confirmando o setor como um componente importante do PIB nacional (FROUFE, 2011).

Esses aspectos, dentre outros de relevância social e econômica, indicam a importância da Consulta Pública No. 2 da ANVISA. Trata-se, de um lado, de garantir a segurança alimentar da nação, ou seja, a produção, distribuição e acesso a alimentos seguros e em quantidade suficiente para nossa população e, de outro, de manter uma agricultura competitiva, favorecedora do desenvolvimento social e econômico do país.

Ciente dos esforços que a ANVISA tem realizado para que o país seja referência mundial na avaliação toxicológica dos produtos agrotóxicos, as Sociedades Científicas nacionais relacionadas ao assunto, que assinam o presente documento*, entendem que é seu dever, sob coordenação da Sociedade Brasileira de Toxicologia, analisar e propor o aprimoramento do

*Sociedade Brasileira de Toxicologia (SBTox); Sociedade Brasileira de Mutagênese, Carcinogênese e Teratogênese Ambiental (SBMCTA); Associação Latino-americana de Patologia Toxicológica (ALAPT) e Associação Brasileira de Centros de Informação e Assistência Toxicológica e Toxicologistas Clínicos (ABRACIT).

Regulamento Técnico objeto da Consulta Pública indicada acima. Deste modo, essas Sociedades pretendem participar da importante contribuição que esse Regulamento aportará ao cenário legislativo brasileiro relacionado aos agrotóxicos.

Nesta linha, o presente documento foi redigido por membros de nossa comunidade científica, que se apoiaram no *estado-da-arte* da ciência e buscaram alinhar nosso país aos procedimentos técnicos adotados ao redor do mundo. Para isto, basearam-se em normas adotadas por agências internacionais e nacionais de todo o globo, como as da Organização para Cooperação Econômica e Desenvolvimento (OECD), do Sistema Harmonizado Globalmente para Classificação e Rotulagem de Químicos da Organização das Nações Unidas (GSH/ONU), da Agência de Proteção ao Meio Ambiente dos EUA (USEPA), da Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer da Organização Mundial da Saúde (IARC/OMS), do Conselho Nacional de Pesquisa norte-americano (US/NRC), e as diretrizes do Parlamento e Conselho da Comunidade Européia (UEE), entre outras. Além dessas, foram consideradas publicações científicas com política editorial seletiva, isto é, que veiculam informações reconhecidamente consistentes.

Assim, as Sociedades Científicas abaixo assinadas recomendam que se proceda à revisão deste Regulamento Técnico, adotando como critérios o *estado-da-arte* da ciência e o alinhamento às normas técnicas em uso pelas nações mais desenvolvidas. No sentido de contribuir para um Regulamento eficiente e atual, as referidas Sociedades Científicas, além das sugestões e comentários que se seguem, dispõem-se a indicar, dentre seus membros, especialistas e técnicos para constituir uma força-tarefa junto à ANVISA, para apoiá-la na ampla revisão deste Regulamento.

2. COMENTÁRIOS SOBRE A PROPOSTA DE REGULAMENTO

Sobre o CAPUT

Resolução RDC no XX, de XXXX de XXXx

Dispõe sobre os critérios e as exigências para avaliação e classificação toxicológica, o conteúdo de rótulos e bulas e o procedimento de alteração pós-registro de agrotóxicos, componentes e afins.

A leitura da presente proposta de Regulamento indica claramente que é intenção do legislador introduzir a Avaliação do Risco como ferramenta no registro de agrotóxicos no país, conforme preconiza o Decreto 4072/2002. Entretanto, este objetivo foi omitido no *caput* da Resolução de que trata o documento em análise. Assim, é primordial incluir neste *caput* que a Resolução dispõe sobre os critérios e exigências para a avaliação toxicológica **e para a avaliação do risco**.

Sobre o CAPÍTULO I – Das Disposições Gerais

Art. 2º e incisos

Nas definições, sugere-se que alguns conceitos sejam revistos, principalmente aqueles já previamente definidos por outros documentos, reconhecidos e vigentes no Brasil. Problemas com essas definições e conceitos **repetem-se ao longo de toda a proposta do Regulamento em discussão**. Os comentários sobre esses aspectos são os seguintes:

- Quando forem utilizados exemplos nas definições, esses devem ser apresentados com precisão e cautela, para que não fiquem restritos ou falhos. Por exemplo, no inciso VII, a expressão “entre outras”, muito imprecisa, é utilizada três vezes.
- Estão ausentes da lista de definições alguns termos utilizados no texto e que, dada sua relevância, merecem ser adequadamente definidos, como: *cancerígeno, desregulação e interferência endócrina, malformação, margem de exposição, metabólito ativo, modo de ação (MOA), composto mutagênico, oncogenicidade, peso das evidências, relevância para seres humanos, risco aceitável, risco inaceitável, teratígeno, endpoint*.
- Com relação ao peso das evidências, o Regulamento deve explicitar o que entende por “evidência científica”. Por exemplo, para caracterizar potencial cancerígeno de um agente químico, tanto a Agência Internacional de Pesquisa para o Câncer (IARC), ligada à Organização Mundial da Saúde, como o Programa Nacional de Toxicologia norte-americano, definem claramente o que são evidências “adequadas” e “inadequadas”, “suficientes” e “insuficientes”, geradas por estudos epidemiológicos e de laboratório (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2006; NATIONAL TOXICOLOGY PROGRAM, 2010).

Sobre o CAPÍTULO II – Dos estudos e das informações a serem apresentadas para a Avaliação Toxicológica de Agrotóxicos, seus componentes e afins

Neste capítulo, quando são listados os estudos a serem apresentados para a “avaliação toxicológica dos agrotóxicos, seus componentes e afins”, faltam informações importantes para a caracterização desses estudos. Essas imprecisões **repetem-se ao longo de toda a proposta do Regulamento em discussão**. Assim, pode ser visto o seguinte.

- Em vários momentos não é citado em qual(is) espécie(s) o teste deve ser conduzido, como por exemplo, no teste de irritação/corrosão ocular aguda e/ou dérmica. Não é claro se há possibilidade de adoção de testes *in vitro* para avaliar corrosão ocular/dérmica, para o que já existem protocolos validados internacionalmente (ORGANISATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT, 2004a, 2004b, 2004c, 2006, 2009a, 2009b).

- Para avaliação da mutagenicidade, são solicitados ao longo do texto, e de modo genérico, somente dois (02) testes, um de mutação reversa em bactérias e um de micronúcleos em eritrócitos de mamíferos. Os resultados destes e de outros ensaios de mutagênese costumam fazer parte de matrizes de decisão com objetivos claramente definidos. Não existindo a definição do uso dos resultados destes testes, ou de quaisquer outros cujos *endpoints* sejam as mutações, não é possível definir que ensaios são adequados e pertinentes.

- Com relação à imunotoxicidade, é bem conhecido que os efeitos tóxicos sobre o sistema imunológico não se restringem ao desenvolvimento de reações alérgicas, cuja avaliação é contemplada pelos testes de sensibilização cutânea, mas se estendem a todas as respostas do sistema imune, o que pode envolver processos imunossupressores e de auto-imunidade. No Inciso XXXVI, o teste requerido é indicado somente como “imunotoxicidade”. Como ainda existe grande discussão sobre protocolos de estudo para investigar estes *endpoints*, não fica claro qual estudo ou teste está sendo requerido. Existe somente um protocolo de estudo sobre imunotoxicidade, publicado pela USEPA (UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 1998). Pela OECD, não existe disponível um protocolo de estudo específico, validado, para investigação do potencial imunotóxico de compostos químicos. O protocolo 407, referente ao estudo de doses repetidas durante 28 dias em roedores, prevê algumas medidas para obter informações adicionais sobre imunotoxicidade (ORGANISATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT, 2008a). Desta maneira, o adequado será o Inciso XXXVI indicar que esta avaliação deve ocorrer quando “houver indícios de imunotoxicidade em estudos de doses repetidas (sobreaduado, subcrônico e crônico)” e sugerir que “os estudos sejam desenvolvidos conforme o *estado-da-arte* da área”, enquanto não houver consenso

internacional sobre os testes e sua aplicação na avaliação do risco (UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2007).

- Da mesma forma, sugere-se adotar terminologias mais abrangentes quando são descritos os estudos de toxicidade para a reprodução e para o desenvolvimento, para que estas contemplem a adoção de novos protocolos de estudo. Exemplificando, no Inciso XXIX, “Toxicidade reprodutiva por duas gerações em ratos” deve ser entendido como “Toxicidade reprodutiva sobre gerações sucessivas em ratos” e, os Incisos XXX e XXXI devem ser reunidos em um único inciso como “Toxicidade sobre o desenvolvimento pré-natal em duas espécies distintas de mamíferos”.

- Outro exemplo de como o avanço do conhecimento científico pode influenciar o processo de identificação do perigo químico diz respeito ao estudo de toxicidade crônica (01 ano) em cães. Há evidências de que o prolongamento da duração do estudo com cães para além de 90 dias não adiciona informações relevantes às já fornecidas pelo estudo (subcrônico) de 90 dias (BAETCKE et al., 2005; UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2007b). Assim, a eliminação do estudo de um (01) ano em cães dentre os testes requeridos não comprometerá as informações necessárias para a determinação das “doses de referência crônicas” e das “margens de exposição”. No mais, esta medida vem ao encontro do movimento internacional de reduzir o uso desnecessário de animais de experimentação (RUSSEL, BURCH, 1992; BALLS, 1994).

- O Artigo 35º. item VIII, que trata dos dados clínicos e/ou laboratoriais referentes a pessoas expostas ao produto, deve levar em conta os casos confirmados de intoxicações registrados pelos Centros de Informação Toxicológica e relatados aos sistemas de notificação de intoxicações agudas em operação no país (Sinitox, Notivisa, SINAN e outros), quando existentes e disponíveis.

Sobre o CAPÍTULO III – Da Avaliação Toxicológica

Os critérios adotados para a avaliação toxicológica conforme apresentados nos Artigos **38º**, **39º**, **40º**, **41º**. e **42º**. e seu parágrafo único não estão alinhados com sistemas internacionais de caracterização do perigo e sua regulamentação. Nos Estados Unidos da América do Norte e nos países da Comunidade Européia, os critérios de avaliação dos efeitos toxicológicos são claros e definidos. As agências reguladoras desses países realizam a avaliação toxicológica considerando o peso da evidência (*weight of evidence = WOE*) e a relevância destes efeitos para os seres humanos, o que implica em identificação prévia do modo de ação (*mode of action = MOA*) da substância (UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2005a). Esses países contam com sistemas de classificação ou categorização das evidências para cada um dos efeitos toxicológicos de que tratam os Artigos indicados acima: teratogenicidade, mutagenicidade, distúrbios hormonais e/ou danos no aparelho reprodutor e carcinogenicidade (UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 1991;; UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2005a; UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2007a; ORGANISATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT, 2010).

O sistema internacional de harmonização de avaliação e classificação toxicológica, *Globally Harmonized System* (GHS) (UNITED NATIONS, 2009), atualmente adotado por vários países e pela OMS para os agrotóxicos, deve também ser adotado pelo Brasil, que faz parte de fóruns internacionais de discussão e de avaliação de agrotóxicos, como por exemplo, o *Global Joint Review*.

Os comentários que se seguem procuram ajustar a questão da avaliação toxicológica ao *estado-da-arte*, baseados no importante avanço ocorrido nesta área nos últimos anos.

-Todos os artigos do Capítulo III não consideram o *peso das evidências*, o *modo de ação*, nem a relevância para seres humanos que podem ser gerados pelos ensaios/testes disponíveis.

- Quando restringe a conclusão sobre potencial teratogênico somente aos resultados de pelo menos “um dos estudos realizados em animais”, o **Art. 38º**. não contempla a diferença de sensibilidade entre espécies, nem as questões do modo de ação e de relevância para a espécie humana.

- O **Art. 39º**. está em desacordo com as recomendações globais sobre como se caracteriza um produto mutagênico. Além disto, o Regulamento deixa de considerar os agentes genotóxicos.

-Ao longo do Regulamento, várias vezes foi indicada a necessidade de realização do teste de mutação reversa em bactérias e do teste de micronúcleo em células de mamífero. No entanto, o **Art. 40** sugere que, isoladamente, o resultado positivo do teste *in vitro* não é suficiente para caracterização de mutagenicidade, sendo requeridos “estudos com maior peso de evidência” não especificados. Dessa maneira, não fica claro como serão usados os resultados dos testes. É necessário definir os objetivos de cada teste solicitado dentro do cenário total, que engloba todos os testes preconizados no Regulamento.

- Em relação ao **Art.41**, como sugerido para a avaliação da imunotoxicidade, o adequado é que a pesquisa de alterações hormonais e/ou danos ao aparelho reprodutor seja feita quando houver indícios destas alterações em estudos de doses repetidas, e/ou em estudos de toxicidade para a reprodução em gerações sucessivas, e/ou de toxicidade pré-natal. Esta pesquisa deve ser desenvolvida conforme o *estado-da-arte* da área. Algumas agências internacionais sugerem abordagem hierarquizada (*tier approach*) para caracterização do potencial de indução de distúrbios hormonais (ORGANISATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT, 2010; MARTY; CARNEY; ROWLANDS, 2011).

- O inciso II do **Art. 42** não procede, já que existe a possibilidade de substâncias serem cancerígenas em duas espécies de animais de experimentação e não serem cancerígenas para o homem (GOLD et al., 1997). Além disso, o parágrafo único deste Artigo deve esclarecer o que se entende por “autoridade reguladora”, se nacional, se de outros países, ou agências internacionais. Além disto, estudos já relatados na literatura, quando consistentes cientificamente, podem ser relevantes para compor o peso das evidências, e indicar a existência ou não de relevância do modo de ação para o homem (MEEK et al, 2003; COHEN, S. M. et al., 2004; EUROPEAN CENTRE FOR ECOTOXICOLOGY AND TOXICOLOGY OF CHEMICALS, 2006)).

Sobre o CAPÍTULO IV – Dos Critérios de Classificação Toxicológica

Sugere-se a adoção dos critérios de classificação toxicológica do *Globally Harmonized System* (GHS) (UNITED NATIONS, 2009), com o intuito de harmonizar todas as questões relacionadas à classificação e rotulagem de produtos químicos, incluindo os agrotóxicos. A classificação toxicológica de agrotóxicos pela Organização Mundial da Saúde (OMS), seguida pelos países membros do Mercosul, do qual o Brasil faz parte, também segue o GHS como base para a classificação toxicológica (FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009). Isto reforça a necessidade de o Brasil adotar um sistema comum que possa facilitar a comunicação internacional em relação às informações sobre seus produtos existentes em bulas e rótulos.

Sobre o CAPÍTULO V – Dos Rótulos e das Bulas de Agrotóxicos e Afins

Sugere-se rever quais são as informações que devem constar nos **rótulos e bulas** dos produtos, para comunicar aos consumidores e profissionais da saúde aquelas mais relevantes de maneira clara e objetiva.

Sobre o CAPÍTULO VII – Da Avaliação do Risco de Agrotóxicos

A adoção da Avaliação do Risco (AR) Toxicológico Ocupacional e do Risco pela Dieta representa um considerável avanço no cenário regulatório de agrotóxicos no Brasil, que se tornará mais próximo das práticas utilizadas pelos Estados Unidos, Japão e Comunidade Européia. Os componentes universalmente adotados (NATIONAL RESEARCH COUNCIL, 1983; PURDUE PESTICIDE PROGRAMS, 1999; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1999; FAUSTMAN, OMENN, 2001; INSTITUTE FOR HEALTH AND CONSUMER PROTECTION, 2003; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2004; NATIONAL RESEARCH COUNCIL, 2008) ;) para a AR estão descritos no **Art. 2º.**, Inciso II da proposta de Regulamento. Pela descrição desses componentes, fica claro que a AR é uma metodologia na qual a subjetividade é reduzida. A AR é necessariamente sucedida pelo Gerenciamento e pela Comunicação do Risco, com metodologias próprias, voltadas para mitigar o risco de ocorrência de efeitos adversos em nível individual e coletivo. Resumidamente, a AR é uma ferramenta científica, utilizada pelo Gerenciamento do Risco para suas decisões e ações em relação à determinada substância química, levando em consideração os fatores econômicos, sociais, tecnológicos e legais relacionados a cada caso. Exemplos de inadequabilidades neste capítulo são os seguintes:

- O **Art. 71º.** desta proposta de Regulamento introduz elementos de “contexto social” que não devem ser contemplados na metodologia de Avaliação do Risco.. Estes elementos devem ser considerados somente no Gerenciamento e na Comunicação do Risco, processos que não fazem parte da AR e, conseqüentemente, não devem ser incluídos no escopo do Regulamento. Se legislador está se referindo às condições de uso do agrotóxico e às populações expostas a ele, deve ser lembrado que esses elementos são levados em conta pelo avaliador do risco ao estabelecer as características da exposição que serão consideradas na AR, momento em que adotará os cenários mais conservadores e abrangentes quanto ao uso correto do agrotóxico.

Quanto as condições de uso do agrotóxico e as populações expostas a ele, deve ser lembrado que esses elementos já são levados em conta pelo avaliador do risco ao estabelecer as características da exposição que serão considerada na AR, momento em que adotará os cenários mais conservadores e abrangentes quanto ao uso correto do agrotóxico.

- Em relação ao **Art. 72º.** o estabelecimento do *endpoint* toxicológico de maior relevância para o estabelecimento da dose de referência crônica é um dos pontos mais críticos e complexos do processo de AR. Na seleção dos *endpoints*, a disponibilidade dos dados de toxicidade e da relação dose-resposta para uma substância química é avaliada pelo peso das evidências com o

intuito de determinar os efeitos relevantes/pertinentes e as doses críticas para uso na AR (PURDUE PESTICIDE PROGRAMS, 1999; HAMERNIK, 2003; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1999). Quando se usa a abordagem pelo peso das evidências, os *endpoints* de toxicidade **não** são necessariamente escolhidos nos estudos de toxicidade que apresentam os **menores** níveis de não observação de efeito adverso (NOAEL) (HAMERNIK, 2003). Consideração semelhante é feita pela OMS, que descreve que o menor NOAEL não é necessariamente a base para o estabelecimento da ingestão diária aceitável (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1990). Sendo assim, a seleção dos *endpoints* deve ser feita de forma a permitir ao avaliador do risco a escolha dos estudos mais adequados, escolhas estas que devem ser justificadas técnica e cientificamente, levando em consideração a coerência dos dados, a relevância dos achados para o homem, a adequabilidade do modelo animal para as doenças do homem e a significância biológica dos dados (ROWLAND, 1998; 2004).

Em busca de uma harmonização e de uma maior facilidade de interpretação, é adequado que o Brasil adote ao invés do termo Dose de Referência Crônica (CRfD) terminologia alinhada como o que já é utilizado por Órgãos Reguladores Internacionais; ou seja, para a Avaliação do Risco Ocupacional os Estados Unidos da América adotam MOE – *Margin of Exposure* e na Comunidade Européia adotam o AOEL – *Acceptable Operator Exposure Level*. E para a Avaliação do Risco pela Dieta a FAO aplica a terminologia IDA – Ingestão Diária Aceitável, adotada por vários países.

A avaliação do risco deve refletir um determinado cenário de exposição. A duração da exposição pode ser dividida em: curto prazo (30 dias ou menos), médio prazo (de 1 a 6 meses) e longo prazo (acima de 6 meses). Os estudos de 21 ou 28 dias ou de desenvolvimento pré-natal são relevantes para exposição de curto e médio prazo; o estudo subcrônico de 90 dias é geralmente utilizado para exposição de médio prazo; e os estudos crônicos para avaliação da exposição de longo prazo. Assim, cabe ressaltar que o termo Dose de Referência Crônica (CRfD) está sendo aplicado para a Avaliação do Risco Ocupacional de forma errada, pois os trabalhadores não são usualmente expostos durante período crônico (ou durante toda a vida). Usualmente, os períodos de aplicação são seguidos de períodos sem ou com esporádico uso do produto. Enquanto os cenários de longo prazo são usualmente aplicados para se estimar a exposição pela dieta.

- No **Art. 73º**, não estão descritos como serão definidos os fatores de incerteza (FI) ou fatores de segurança que deverão ser considerados no estabelecimento da dose de referência crônica (OFFICE OF PESTICIDE PROGRAMS, 2002a; OFFICE OF PESTICIDE PROGRAMS, 2002b; PEST MANAGEMENT REGULATORY AGENCY, 2007).

- No **Art. 74º.**, Inciso II a avaliação da exposição pela dieta deve incluir o consumo de água (UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2007c, WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2008).

- O **Art. 77º.** e o Anexo VI da proposta de Regulamento indicam os cálculos que devem ser aplicados para determinar a Dose de Exposição Diária ou Exposição Diária Dérmica ou Inalatória. Em geral, aplicam-se os coeficientes de absorção dérmica da substância em análise, para refinamento dos resultados. Porém, a fórmula apresentada neste documento não faz menção a esta importante variável, embora existam diversos documentos e guias da comunidade científica para auxiliar na aplicabilidade desses dados (KEIGWIN, 1998; EUROPEAN COMMISSION, 2004; KIELHORN et al., 2006; DRIVER et al., 2007; ORGANISATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT, 2008).

- **Nos Arts. 85, 86 e 87**, Subseção I – “Da Caracterização do Risco Ocupacional”, se desenha um cenário de exposição no qual o aplicador deve estar totalmente desprovido de Equipamento de Proteção Individual (EPI) para os cálculos de exposição. Isto está em desacordo com o Art. 56, parágrafo 1º, inciso II, item a, subitens 7 a 10 e 12, 17, 18 e 23 da própria proposta de Regulamento, que tratam de quais são e como devem ser usados os EPIs. Além disto, os Arts. 86 e 87 impossibilitam o uso correto da ferramenta da Avaliação do Risco e, portanto, qualquer mitigação do risco. Assim, oprimem o objetivo maior da AR que é garantir a segurança do trabalhador sob circunstâncias determinadas de exposição.

Não estão presentes na seção IV e suas subseções desta proposta de Regulamento Técnico as fórmulas para se calcular o Risco. Assim como foi apresentado na seção III – Da Avaliação da Exposição, Subseção I – Da Avaliação da Exposição Ocupacional e Subseção II – Da Avaliação da Exposição Dietética e nos anexos VI e VII as equações que devem ser adotadas para se calcular a exposição não estão apresentadas. Este fato deixa este Regulamento Técnico incompleto, ou seja, a caracterização do risco que deve ser obtida no final do processo da AR não tem critérios claros de como deve ser obtida.

Sobre o CAPÍTULO VIII – Disposições Finais

O Artigo 91º que trata da aplicação do Princípio da Precaução (PP), deve ser excluído da proposta de Regulamento. O PP sucede a Avaliação do Risco na etapa do Gerenciamento do Risco, que, como já ressaltado anteriormente, não é o objetivo desta proposta de Regulamento..

3. COMENTÁRIOS FINAIS

A adoção da Avaliação do Risco como ferramenta de regulamentação é um avanço de grande mérito por parte da ANVISA e vem ao encontro do movimento global de harmonização da regulamentação de agrotóxicos. Porém, a Avaliação do Risco não é uma fórmula ou número, mas uma ferramenta analítica que define as informações técnico-científicas e a metodologia que serão empregadas para se avaliar o risco. A Avaliação do Risco deve ser conduzida *caso-a-caso*, levando em consideração todas as informações relevantes. Esta abordagem *caso-a-caso* significa que os avaliadores revisarão toda informação sobre cada produto em questão, e utilizarão a interpretação científica mais apropriada para levar a termo sua tarefa. Devem ser identificadas a consistência e a fragilidade de cada avaliação, descrevendo as incertezas e as limitações observadas e as suposições adotadas, bem como a base científica e racional de cada avaliação (GRAHAM, 1995; RODRICKS, 2001; UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2005b). Em sucessivos momentos, a proposta de Regulamento desconsiderou algumas características da Avaliação do Risco. Assim, se o Regulamento for adotado com está, dificilmente a ferramenta da AR alcançará seu objetivo principal, que é estimar os riscos envolvidos e contribuir para uma sociedade mais segura.

Faz-se assim necessária uma profunda revisão do Regulamento proposto, para contemplar o melhor da Ciência na área, bem como respaldar técnica e adequadamente as tomadas de decisão, buscando sempre a segurança no uso dos agrotóxicos. Reiteramos a disposição das Sociedades Científicas, que assinam este documento, de colaborar com a ANVISA nesta tarefa.

São Paulo, 24 de maio de 2011.

Carlos Augusto Mello da Silva
Presidente da SBTOX

Elza Hojo
Presidente da SBMCTA

Maria Lucia Dagli
Presidente da ALAPT

Fabio Bucaretti
PresidentedaABRACIT

REFERÊNCIAS

BAETCKE, K.P; PHANG, W.; DELLARCO, V. A Comparison of the results of studies on pesticides from 12- or 24-month dog studies with dog studies of shorter duration. USEPA, 4 July, 2005. Disponível em <http://www.epa.gov/scipoly/sap/meetings/2005/may2/dogstudymay05.pdf>. Acesso em 10 ago 2009.

BALLS, M. **Replacement of animal procedures: alternatives in research, education and testing.** Laboratory Animals, v. 28, p. 193-211, 1994.

COHEN, S. M. et al. Evaluating the human relevance of chemically induced animal tumors. **Toxicological Sciences**, v. 78, n. 2, p. 181-186, 2004.

DRIVER, J. et al. Derivation of single layer clothing penetration factors from the pesticide handlers exposure database. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, n. 49, v. 2, p. 125-137, 2007.

EUROPEAN CENTRE FOR ECOTOXICOLOGY AND TOXICOLOGY OF CHEMICALS (ECETOC). **Toxicological Modes of Actions: Relevance for Human Risk Assessment.** Brussels, Belgium, 2006. Technical Report N°. 99.

EUROPEAN COMMISSION. **Endocrine Disrupters Website**, 2008. Disponível em: http://ec.europa.eu/environment/endocrine/index_en.htm. Acesso em: 09 maio. 2011.

EUROPEAN COMMISSION. **Guidance Document on Dermal Absorption.** [S.l.], 2004.

FAUSTMAN, E. M.; OMENN, G. S. Risk Assessment. In: KLASSEN, C. D. **Casarett & Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons.** 6th Ed. International Edition: McGraw-Hill, 2001; Cap.4, p.67-81.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION; WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Report of 3rd FAO/WHO Joint Meeting on Pesticide Management and 5th Session of the FAO Panel of Experts on Pesticide Management.** Rome, Italy: Food and Agriculture Organization, 2009. Disponível em: http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests_Pesticides/Code/JMP_M09Report.pdf. > Acesso em: 28 abr. 2011.

FROUFE C. Superávit comercial do agronegócio tem recorde de US\$63bi em 2010. IN: Economia&Negócios. ESTADÃO.COM.BR. 12 de janeiro de 2011. Disponível em <http://economia.estadao.com.br/noticias/negocios+agronegocio,superavit-comercial-do-agronegocio-tem-recorde-de-us-63-bi-em-2010,50676,0.htm>. Acesso em 10 de maio de 2011.

GOLD, L.S.; SLONE, T.H.; AMES, B.N. Summary of the Carcinogenic Potency Database by Chemical. IN: Handbook of Carcinogenic Potency and Genotoxicity Databases. Edited by Lois Swirsky Gold and Errol Zeiger. Chapter 3. CRC Press, Inc., Boca Raton, 1997. p.621-660

GRAHAM, J. D. Historical perspective on risk assessment in the federal government. **Toxicology**, v. 102, p. 29-52, 1995.

HAMERNIK, K. Workshop 5.4 – General process for the risk assessment of pesticides that interact with or affect the endocrine system. **Pure Appl. Chem.**, vol. 75, Nos. 11-12, pp. 2531-2534, 2003.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Sinopse do censo demográfico 2010 Brasil, 2011a. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Disponível em <http://www.censo2010.ibge.gov.br/sinopse> . Acesso em 10 de maio de 2011.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Levantamento sistemático da produção agrícola, 2011b. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Comunicação Social 06 de abril de 2011. Disponível em http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_impressao.php?id_noticia=1854. Acesso em 27 de abril de 2011.

INSTITUTE FOR HEALTH AND CONSUMER PROTECTION. **Technical Guidance Document on Risk Assessment**. [S.I.]: European Communities, 2003.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. IARC Monographs on the Carcinogenic Risks to Humans. Preamble. International Agency for Research on Cancer, IARC, Lyon, France, 2006. Disponível em <http://monographs.iarc.fr/ENG/Preamble/CurrentPreamble.pdf>. Acesso em 25 de abril de 2011.

KEIGWIN, L. T. **PHED Surrogate Exposure Guide: Estimates of Worker Exposure from The Pesticide Handler Exposure Database Version 1.1**. August, 1998. 67p. Manual.

KIELHORN, J.; MELCHING-KOLLMUS, S.; MANGELSDORF, I.. **Environmental Health Criteria 235: Dermal absorption**. Switzerland: World Health Organization, 2006. Disponível em: <<http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc235.pdf>>. Acesso em 08 mai 2009.

LANDIM R. Brasil já é o terceiro maior exportador agrícola do mundo. IN Economia&Negócios. ESTADÃO.COM.BR. 05 de março de 2010. Disponível em <http://www.estadao.com.br/noticias/economia,brasil-ja-e-o-terceiro-maior-exportador-agricola-do-mundo,520500,0.htm> . Acesso em 10 de maio de 2011.

MARTY, M.S.; CARNEY, E.W.; ROWLANDS, J.C. Endocrine Disruption: Historical Perspectives and its Impacts on the Future of Toxicology Testing. **Toxicological Sciences**, n.120, p. S93-108, suppl. 1, 2011.

MEEK, M. E.; BUCHER, J. R.; COHEN, S. M.; DELLARCO, V.; HILL, R. N.; LEHMAN-MCKEEMAN, L. D.; LONGFELLOW, D. G.; PASTOOR, T.; SEED, J.; PATTON, D. E. A Framework for human relevance analysis of information on carcinogenic modes of action. **Critical Reviews in Toxicology**, vol. 33, n. 6, p. 591-653, 2003.

NATIONAL RESEARCH COUNCIL. **Risk Assessment in the Federal Government: Managing the Process**. 1st ed. Washington, DC, United States of America: National Academy Press, 1983.

NATIONAL RESEARCH COUNCIL. **Science and Decision: Advancing Risk Assessment**. 1st ed. Washington, DC, United States of America: The National Academies Press, 2008.

NATIONAL TOXICOLOGY PROGRAM. 11th Report on Carcinogens, 11th Edition. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service, National Toxicology Program, 2010. Disponível em <http://ntp.niehs.nih.gov/index.cfm?objectid=32BA9724-F1F6-975E-7FCE50709CB4C932>. Acesso em 25 de abril 2011.

OFFICE OF PESTICIDE PROGRAMS. **Determination of the Appropriate FQPA Safety Factor(s) in Tolerance Assessment.** Washington, DC, United States of America: United States Environmental Protection Agency, 2002a.

OFFICE OF PESTICIDE PROGRAMS. **Office of Pesticide Programs' Policy on the Determination of the Appropriate FQPA Safety Factor(s) for use in the Tolerance-setting Process:** Response to Public Comments. Washington, DC, United States of America: United States Environmental Protection Agency, 2002b.

ORGANISATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT. **Draft Guidance notes for the estimation of dermal absorption values. 2008b.** Disponível em: http://www.oecd.org/document/12/0,3343,en_2649_34377_1898188_1_1_1_1,00.html
Acesso em: 15 jan. 2010.

ORGANISATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT. OECD Guideline for the testing of chemicals: *In vitro* 3T3 NRU phototoxicity test. Guideline 432. Paris, France, 2004a.

ORGANISATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT. OECD Guideline for the testing of chemicals: *In vitro* Skin Corrosion: Human Skin Model Test. Guideline 431. Paris, France, 2004b.

ORGANISATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT. OECD Guideline for the testing of chemicals: *In vitro* Skin Corrosion: Transcutaneous Electrical Resistance Test (TER). Guideline 430. Paris, France, 2004c.

ORGANISATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT. OECD Guideline for the testing of chemicals: *In vitro* Membrane Barrier Test Method for Skin Corrosion. Guideline 435. Paris, France, 2006.

ORGANISATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT. OECD Guideline for the testing of chemicals: Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study in Rodents. Guideline 407. Paris, France, 2008.

ORGANISATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT. OECD Guidelines for testing of chemicals: Bovine Corneal Opacity and Permeability Test Method for Identifying Ocular Corrosives and Severe Irritants. Guideline 437. Paris, France, 2009a.

ORGANISATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT. OECD Guidelines for testing chemicals: Isolated Chicken Eye (ICE) Test Method for Identifying Ocular Corrosives and Severe Irritants. Guideline 438. Paris, France, 2009b.

ORGANISATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT. **Guidance Document on the Assessment of Chemicals for Endocrine Disruption.** Version 9. Copenhagen, Denmark, 2010.

PACHECO P. Brasil lidera uso mundial de agrotóxicos. IN. Economia&Negócios. ESTADÃO.COM.BR. 07 de agosto de 2009. Disponível em http://estadao.com.br/estadaodehoje/20090807/not_imp414820,0.php. Acesso em 27 de abril de 2011.

PEST MANAGEMENT REGULATORY AGENCY - HEALTH CANADA. **Use of Uncertainty and Safety Factors in the Human Health Risk Assessment of Pesticides.** Ottawa, Ontario, Canada, 2007.

PURDUE PESTICIDE PROGRAMS. **Pesticides and Human Health Risk Assessment: Policies, Processes and Procedures (PPP-48)**. West Lafayette, United States of America: Purdue University Cooperative Extension Service, 1999.

RODRICKS, J. V. Historical Perspective of Risk Assessment and Review of Steps in the Process. In: INSTITUTE OF MEDICINE. **Food Safety Policy, Science and Risk Assessment: Strengthening the Connection: Workshop Proceedings**. [S.l.]: [s.n.], 2001.

ROWLAND, J. **G2004.01: Guidance for Hazard Identification and Toxicity Endpoint Selection**. Washington, D.C., U.S.: United States Environmental Protection Agency, 2004.

ROWLAND, J. **Hazard Identification Toxicology Endpoint Selection Process: A Guidance Document**. [S.l.]: Chairman, Hazard Identification Assessment Review Committee, Health Effects Division, Office of Pesticide Programs, 1998.

RUSSEL, W. M. S. e BURCH, R. L. **The Principles of humane Experimental Technique**. 1992. Disponível em http://altweb.jhsph.edu/publications/humane_exp/het-toc.htm. Acesso em julho, 2003.

SANTOS, J.M.F. Cenários da Tecnologia de Aplicação de Agrotóxicos na Agricultura Brasileira. **O Biológico**, São Paulo, Brasil, v. 72, supl. 2, p. 16-108 , 2010.

SCIENCE ADVISORY COUNCIL FOR EXPOSURE. **Policy number 9.1 Regarding Standard Values for Daily Acres Treated in Agriculture**. Washington, DC, United States of America: United States Environmental Protection Agency, 2001.

UNITED NATIONS. **Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS): Part 3 - Health Hazards**. 3rd revised edition. New York, United States of America; Geneva, Switzerland, 2009.

UNITED NATIONS EDUCATIONAL, SCIENTIFIC AND CULTURAL ORGANIZATION. World Commission on the Ethics of Scientific Knowledge and Technology (COMEST), **The Precautionary Principle** , 2005

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. **Endocrine Disrupters Screening Program: Overview of the April 2009 Final List of Chemicals for Initial Tier 1 Screening**, 2009. Disponível em: <
http://www.epa.gov/scipoly/oscpendo/pubs/prioritysetting/final_listfacts.htm>. Acesso em: 09 maio 2011.

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. **Guidelines for Carcinogen Risk Assessment**. Washington, DC, United States of America, 2005a.

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. **Framework for Determining a Mutagenic Mode of Action for Carcinogenicity. External Peer Review Draft**. Washington, DC, United States of America, 2007a.

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. **Assessing health risks from pesticides**, 2007c. Disponível em <http://www.epa.gov/pesticides/factsheets/riskassess.htm>. Acesso em 02 mai 2011.

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. **Guidelines for Developmental Toxicity Risk Assessment**. Washington, DC, United States of America, 1991.

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. **Health Effects Test Guidelines OPPTS 870.7800: Immunotoxicity**. Washington DC, United States of America, 1998.

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. **Pesticides. Data requirements for conventional chemicals**. USA, 2007b. Disponível em <http://www.epa.gov/fedrgstr/EPA-PEST/2007/October/Day-26/p20826.htm>. Acesso em 15 ago 2009.

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. Pesticides; Data Requirement for Conventional Chemicals. **Federal Register**, vol. 70, n. 47, 2005b. Disponível em: <http://www.epa.gov/EPA-PEST/2005/March/Day-11/p4466.htm>. Acesso em: 09 maio 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Guidelines for Drinking-water Quality: incorporating 1st and 2nd addenda, vol.1 recommendations. 3rd ed.** Geneva, Switzerland: 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Principles for Modeling Dose-Response for the Risk Assessment of Chemicals. **Environ. Health Criteria**, Geneva, 2004.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Principles for the Toxicological Assessment of Pesticide Residues in Food**: Environmental Health Criteria 104. Geneva: International Programme on Chemical Safety, 1990.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Principles for the Assessment of Risks to Human Health from Exposure to Chemicals**: Environmental Health Criteria 210. Geneva: International Programme on Chemical Safety, 1999. Disponível em: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc210.htm>. Acesso em: 09 maio 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION Regional Office for Europe. **The Precautionary Principle: protecting public health, the environment and the future of our children**. Martuzzi M. & Tickner J.A., eds. Copenhagen, Denmark. 220p, 2004.