

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

**Análise dos aspectos técnicos relativos à saúde humana para a
rotulagem de praguicidas e suas novas perspectivas para o Brasil**

Maria Carolina Boni Fazzi

Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da
Universidade de São Paulo.

Orientador(a):

Prof.(a). Dr(a) Elizabeth Souza
Nascimento

São Paulo

2019

SUMÁRIO

	Pág.
Lista de Abreviaturas	1
RESUMO	3
1. INTRODUÇÃO.....	4
2. OBJETIVOS.....	8
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	8
3.1 Estratégias de pesquisa.....	9
3.2 Critérios de inclusão e exclusão.....	9
3.3 Coleta e análise dos dados.....	9
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	10
4.1 Avaliação Toxicológica.....	10
4.2 Classificação Toxicológica: aspectos técnicos vigentes e adoção do GHS.....	16
4.3 Rotulagem: aspectos técnicos ANVISA e adoção do GHS.....	21
5. CONCLUSÃO.....	36
6. BIBLIOGRAFIA.....	37
7. ANEXOS.....	43

LISTA DE ABREVIATURAS

ANDEF	Associação Nacional de Defesa Vegetal
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APPA	Avaliação do Potencial de Periculosidade Ambiental
CL50	Concentração letal 50
C.P.	Consulta Pública
DDT	Diclorodifeniltricloroetanos
DL50	Dose letal 50
D.O.U	Diário Oficial da União
ECHA	European Chemicals Agency
EFSA	European Food Safety Authority
EPA	Parecer de Eficiência e Praticabilidade Econômica
EPI	Equipamento de Proteção Individual
FAO	Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura (Food and Agriculture Organization of the United Nations)
GHS	Globally Harmonized System
IARC	Agência Internacional de Pesquisas Sobre o Câncer
IAT	Informe de Avaliação Toxicológica
IBAMA	Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis
IDA	Ingestão diária aceitável
LMR	Limite Máximo de Resíduo
MAPA	Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento
OMS	Organização Mundial da Saúde

ONU	Organização das Nações Unidas
PPO	Protoporfirinogênio oxidase
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
SCBI	Sodium Channel Blocker Insecticide
SINDIVEG	Sindicato Nacional da Industria de Produtos para a Defesa Vegetal
SINITOX	Sistema Nacional de Informação Tóxico-Farmacológicas
SNA	Sistema Nervoso Autônomo
SNC	Sistema Nervoso Central
SNVS	Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária
US-EPA	United State Environmental Protection Agency

RESUMO

Boni Fazzi, M.C. **Análise dos aspectos técnicos relativos à saúde humana para a rotulagem de praguicidas e suas novas perspectivas para o Brasil.** 2019. 24 f. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019.

Palavras-chave: Praguicidas; rotulagem; toxicologia; legislação;

INTRODUÇÃO: O Brasil é o sétimo maior consumidor de praguicidas e isso ocorre pelo fato desses produtos auxiliarem na produção agrícola, por meio do controle de pragas, doenças e plantas daninhas. Apesar de essenciais, podem desencadear consequências para a saúde humana e, portanto, seu uso foi regulamentado pela lei dos agrotóxicos de 1989 e seu decreto de 2002. Além disso, a ANVISA possui competência para avaliar aspectos referentes à saúde humana e estabelece diretrizes por meio da portaria nº 03 de 1992. Como a normativa data de 1992, há a necessidade de uma revisão, portanto, duas propostas de normativa entraram em consultas públicas, modernizando aspectos de rotulagem e de avaliação e classificação toxicológica, por meio da adoção de um sistema globalmente harmonizado para classificação e rotulagem (GHS). **OBJETIVO:** O objetivo é analisar e comparar as normas vigentes para rotulagem de praguicidas no Brasil, com foco nos aspectos relacionados à saúde humana, com as novas propostas de normativas, que visam a modernização da portaria de 1992 por meio da adoção do (GHS). **MATERIAIS E MÉTODOS:** Para elaboração do trabalho foram consultadas a legislação brasileira referente a praguicidas e as normas, protocolos, guias e manuais oficiais do MAPA, da ANVISA e do IBAMA, referentes a assuntos de rotulagem e avaliação e classificação toxicológica. Entidades relevantes como a ANDEF, FAO e OMS, bem como a entidade americana EPA e a europeia EFSA, também foram consultadas. Para aprofundamento e levantamento de dados científicos, foram utilizadas as bases Pubmed®, Scielo e Web of Sciences, sendo selecionados os materiais publicados entre 2009 e 2019 e que fossem pertinentes ao trabalho. **RESULTADOS:** As novas proposta de normativa, que abordam aspectos de avaliação e classificação toxicológica, além de rotulagem, foram comparadas com a legislação vigente. Para a avaliação e classificação toxicológica, foram observadas alterações que visam a maior segurança da saúde humana, tendo em vista que leva em consideração estudos toxicológicos mais detalhados e o sistema GHS que considera mais de um desfecho (*endpoint*) para a classificação, tornando o processo mais complexo, porém, alinhado internacionalmente. Para rotulagem, a proposta de RDC traz modificações que facilitam a comunicação do perigo aos agricultores, além de padronização mundial das informações de perigo. **CONCLUSÃO:** A proposta de normativa traz morosidade e complexidade ao cenário regulatório, além da reclassificação e possíveis indeferimentos de produtos, prejudicando o processo de registro e inovação do país. Por isso, é importante que a nossa lei e decreto dos agrotóxicos sejam reavaliados e melhor discutidos. Contudo, a aprovação torna-se necessária para que promova uma melhor segurança da saúde humana e melhor comunicação do risco, além de harmonizar internacionalmente as informações e a comunicação do perigo.

1. INTRODUÇÃO

O Brasil, por ser um país onde o agronegócio tem grande representatividade, é o sétimo maior consumidor de praguicidas, levando-se em conta a quantidade de produtos utilizados por área de aplicação. Este uso é disseminado, uma vez que estes produtos auxiliam no cultivo de alimentos, por meio do controle de pragas, doenças e plantas daninhas, que ocorrem no campo prejudicando o rendimento agrícola (ANDEF, 2019). Além disso, o uso de praguicidas no campo também está relacionado com sustentabilidade, evitando o desmatamento desnecessário, com intuito de melhor rendimento (SINDIVEG, 2018). Porém, como dizia Paracelso, o pai da toxicologia, à quinhentos anos atrás: “A dose faz o veneno”.

Esse conceito se aplica ao uso dos praguicidas que, apesar de serem essenciais e contribuírem muito para a produção agrícola, podem, em determinadas doses, desencadear consequências para a saúde humana, a qual pode ser demonstrada pelas notificações de casos de intoxicações sofridas por trabalhadores rurais (Santana, et. al, 2016). Para exemplificar, em 2016, ocorreram 2.855 casos de intoxicações por praguicidas de uso agrícola no Brasil, sendo relacionados principalmente as seguintes circunstâncias: acidente individual (29,98%), ocupacional (27,5%) e suicídio (37,79%) (Sinitox, 2016).

Segundo a Lei nº 7.802 de 1989, também conhecida como *lei dos agrotóxicos* (Brasil, 1989), esses produtos são definidos como: “Produtos e agentes de processos físicos, químicos ou biológicos, destinados ao uso nos setores de produção, no armazenamento e beneficiamento de produtos agrícolas, nas pastagens, na proteção de florestas, nativas ou plantadas, e de outros ecossistemas e de ambientes urbanos, hídricos e industriais, cuja finalidade seja alterar a composição da flora ou da fauna, a fim de preservá-las da ação danosa de seres vivos considerados nocivos, bem como as substâncias e produtos empregados como desfolhantes, dessecantes, estimuladores e inibidores de crescimento”, ou seja, são produtos formulados utilizados na agricultura com objetivo de melhorar o cultivo de alimentos, por meio da prevenção, diminuição, ou eliminação de pragas, evitando não só prejuízos econômicos, por perda da produção, como também social devido a possível escassez de alimentos seguros ao consumo humano.

Os praguicidas podem ser classificados de diversas formas, tais como: Finalidade - inseticidas, fungicidas, herbicidas; Modo de ação - sistêmico, contato, ingestão; Ou natureza química - inorgânicos ou orgânicos (SUCEN, 2018). Podem ser, também, classificados como produtos químicos, biológicos, microbiológicos, semioquímicos (ferormônios) e bioquímicos formulados (hormônios, reguladores de crescimento e enzimas), sendo as duas últimas categorias relacionadas com regulação de funções fisiológicas das plantas alvo (MAPA, 2012). Além disso, existem as classificações quanto à periculosidade ambiental (IBAMA, 1996) e quanto à toxicidade para a saúde humana (SNVS, 1992).

Com o objetivo de garantir a eficácia, segurança à saúde humana e evitar a contaminação ambiental, a *Lei dos agrotóxicos* “Dispõe sobre a pesquisa, a experimentação, a produção, a embalagem e rotulagem, o transporte, o armazenamento, a comercialização, a propaganda comercial, a utilização, a importação, a exportação, o destino final dos resíduos e embalagens, o registro, a classificação, o controle, a inspeção e a fiscalização de agrotóxicos, seus componentes e afins, e dá outras providências.” (Brasil, 1989), sendo esta Lei regulamentada pelo Decreto 4.074 de 2002 (Brasil, 2002).

Este decreto concede competência ao Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento (MAPA), ao Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis (IBAMA) e à Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA) para estabelecer diretrizes, dentro de suas atribuições, para análise e aprovação de praguicidas, portanto, se uma delas não aprovar o uso, o registro do produto é indeferido (MAPA, 2012; Brasil, 2002).

O MAPA é a entidade registrante dos praguicidas, ou seja, após a análise e aprovação do produto pelo IBAMA e pela ANVISA, este ministério faz uma análise da eficiência e praticabilidade econômica de cada produto, por meio de análises dos laudos e estudos científicos apresentados pelas empresas, emitindo o Parecer de Eficiência e Praticabilidade Econômica (EPA) e, por fim, a concessão do registro por meio de publicação no Diário Oficial da União (MAPA, 2012; Brasil, 1989).

O IBAMA tem como responsabilidade a análise e classificação do produto quanto ao impacto ambiental e, dessa forma, após sua análise e aprovação, emite o documento de Avaliação do Potencial de Periculosidade Ambiental (APPA) (IBAMA, 1996).

A ANVISA avalia aspectos da saúde humana, por meio da qual estabelece os limites máximos de resíduos (LMR's) em alimentos, os Equipamentos de Proteção Individual necessários, avaliação e classificação toxicológica e orientação referente as informações de rotulagem (SNVS, 1992). Por fim, a aprovação se dá por meio do Informe de Avaliação Toxicológica (IAT) (MAPA, 2012; Brasil, 1989).

O LMR é um parâmetro que indica a quantidade máxima de resíduo de praguicida, que pode estar presente em cada cultura, desde sua produção até o consumo. Esse parâmetro é calculado para todas as culturas registradas de todos os ingredientes ativos aprovados, tendo o seu valor divulgado e publicado na forma de monografia técnica. Ele se relaciona com o valor de Ingestão Diária Aceitável (IDA), derivado do procedimento conhecido como Avaliação de Risco Dietético, que garante a segurança alimentar do consumidor final. Para proteção do agricultor, durante o manuseio do produto, existem os Equipamentos de Proteção Individual - EPI's, necessários, cujo uso é preconizado à partir da avaliação toxicológica (ANVISA, 2019; SNVS, 1992).

A partir do momento em que o praguicida chega ao campo, é preciso que o agricultor tenha conhecimento e orientação sobre os perigos relacionados ao produto, além de sua forma correta de manipulação e descarte, portanto, é de suma relevância o desenvolvimento de uma rotulagem clara e objetiva. (Santana, et. al, 2016; SINDIVEG, 2018).

De acordo com a Lei nº 7.802 de 1989 e com o Decreto nº 4.074 de 2002, a rotulagem de praguicidas consiste na elaboração de rótulos e bulas próprios para cada produto registrado, que devem conter informações em português relativas à saúde humana, ao meio ambiente e à agricultura. Desse modo, a rotulagem se torna uma importante ferramenta de comunicação para os profissionais de saúde e para os usuários do produto (ANVISA, 2018).

Atualmente, a ANVISA utiliza a Portaria nº 03 de janeiro de 1992, da Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária (Ministério da Saúde), para avaliação e classificação toxicológica, fixação de limites máximos de resíduos e rotulagem referente à saúde humana. Como a normativa é de 1992, há a necessidade de uma revisão e modernização da portaria, tendo em vista os avanços tecnológicos ocorridos nos últimos anos, portanto, a ANVISA abriu consultas públicas para modernização das diretrizes de avaliação e classificação toxicológica e, conseqüentemente, das informações de rotulagem, de forma a alinhar as práticas adotadas pelo país às mundiais (ANVISA, 2018).

O Sistema Globalmente Harmonizado de Classificação e Rotulagem de Produtos Químicos (GHS) é o sistema recomendado pela FAO, OMS e pela ONU para padronização de bulas e rótulos, sendo assim, a ANVISA pretende se basear nesse sistema (ANVISA, 2018; ONU, 2017; FAO & OMS, 2015). Ele é o resultado de um trabalho que envolveu diversos profissionais de vários países e organizações mundiais, abrangendo ampla variedade de conhecimento, desde toxicologia até proteção contra incêndios, tendo sido publicado oficialmente em 2003 e revisado a cada 2 anos (ONU, 2017).

O objetivo desse desenvolvimento, além de melhorar a proteção da saúde humana e ambiental, foi o de harmonizar os diferentes sistemas de classificação já existentes em vários países, pois, apesar de similares, suas diferenças eram suficientes para resultar em rótulos e fichas de segurança divergentes, tendo em vista uma mesma molécula química. Além disso, veio como solução para países que não possuem sua própria classificação ou para os que dependem de comércio internacional e que necessitam de maior quantidade de funcionários para acompanhamento das mudanças regulatórias de cada país (ONU, 2017).

As novas propostas de modernização da legislação, baseada no GHS, podem vir a trazer vantagens e desvantagens para o país, tendo em vista cenários de comunicação do perigo aos agricultores, alinhamento às práticas internacionais, além do cenário regulatório e de desenvolvimento da inovação agrícola brasileira.

2. OBJETIVOS

O objetivo do trabalho proposto é analisar o procedimento técnico vigente necessário para a rotulagem de praguicidas no Brasil, com foco nas informações relativas à saúde humana, analisar e discutir as novas propostas de RDCs, realizadas pela ANVISA, que visam modernizar da portaria nº 03 de 1992 da Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), por meio de um novo procedimento para rotulagem, avaliação e classificação toxicológica, sendo estas baseadas no GHS, sistema acordado internacionalmente e criado pela Organização das Nações Unidas (ONU).

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Para elaboração deste trabalho foram realizadas consultadas não só à legislação brasileira referente a praguicidas como também a normas, protocolos, guias e manuais oficiais do MAPA, da ANVISA e do IBAMA, referentes a assuntos de rotulagem e classificação toxicológica de praguicidas no Brasil. Além de consultas a entidades relevantes como a Associação Nacional de Defesa Vegetal (ANDEF), a Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura (FAO) e a Organização Mundial da Saúde (OMS).

Além disso, foram utilizadas bases de dados como Pubmed®, Scielo e Web of Sciences para o aprofundamento do tema e levantamento de artigos científicos e literaturas técnicas sobre os principais aspectos inerentes à rotulagem e classificação toxicológica para praguicidas, sendo selecionados apenas os materiais publicados entre 2009 e 2019. Por fim, para elaboração da discussão sobre a proposta de utilização do sistema GHS para classificação toxicológica e rotulagem de praguicidas, também foram consultadas normas, guias oficiais e informações da Agência de Proteção Ambiental (US-EPA), autoridade dos Estados Unidos da América, e da Autoridade Europeia de Segurança Alimentar (EFSA), que atende a União Europeia.

3.1. Estratégias de pesquisa

A estratégia de pesquisa utilizada, para o levantamento de artigos científicos e literaturas técnicas nas bases de dados anteriormente citadas, foi a pesquisa individual ou em combinação dos seguintes termos, incluindo-se os seus equivalentes em inglês: “Agrotóxicos”, “Praguicidas”, “Rotulagem”, “Classificação toxicológica”, “GHS”, “Registro” e “Avaliação do risco”, sendo este último termo seguido de: “organofosforado”, “dimetoato” ou “metaflumizone”. Para consultas a dados oficiais de autoridades e agências renomadas, foram avaliados seus respectivos sites.

3.2. Critérios de inclusão e exclusão

Para escolha e coleta dos materiais de trabalho oficiais e científicos, foram adotados dois critérios de inclusão. O primeiro foi o de legislações, normativas, guias e manuais oficiais, referentes à rotulagem, avaliação e classificação toxicológica de praguicidas, que sejam atualmente seguidas pelas autoridades e agências reguladoras Brasileiras, Americanas e Europeias. Além de informações publicadas, como já mencionado, entre os anos de 2009 e 2019 pela ANDEF e por agências e organizações renomadas como a OMS e a FAO. O segundo foi o de artigos científicos e literaturas técnicas relacionados ao tema do trabalho, que foram publicadas entre os anos de 2009 e 2019 e que estejam escritos em português ou em inglês.

Artigos científicos e literaturas técnicas que não atendiam aos dois critérios de inclusão citados, ou que não estavam relacionados ao tema e assunto do trabalho, foram excluídos.

3.3. Coleta e análise dos dados

Os materiais de trabalho coletados foram analisados com o objetivo de verificar quais são os aspectos técnicos referentes a rotulagem preconizada pela ANVISA e classificação toxicológica de praguicidas e qual sua importância para a promoção e segurança da saúde humana dos agricultores que fazem uso do produto no campo.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Avaliação Toxicológica

A adoção e orientação de medidas de prevenção e proteção à saúde dos trabalhadores é muito importante, pois estes estão diariamente expostos aos praguicidas. Elas são fornecidas com base na avaliação do risco de produtos técnicos (ingredientes ativos) e de produtos formulados. Este processo é denominado como a “*identificação e quantificação de dados sobre perigo, exposição e risco.*” e leva em consideração tanto a exposição do agricultor ao produto quanto às propriedades toxicológicas dos ativos e componentes, ou seja, o perigo inerente à molécula, de modo que a junção e análise dos dois parâmetros levam a quantificação do risco real do uso do produto pelo agricultor. Além disso, o trabalho também comenta que a síntese de todos os elementos citados representa um elo de ligação entre os dados científicos obtidos e as decisões governamentais quanto ao gerenciamento e a comunicação do risco (Selmi & Trapé, 2014).

Para fins de identificação e caracterização/quantificação do perigo/toxicidade, utilizou-se o termo “*avaliação toxicológica*”, definida pela portaria da SNVS de 1992 como: “*Estudos e resultados de dados biológicos, bioquímicos e toxicológicos da substância, com o objetivo de conhecer sua atuação em animais de prova e inferir os riscos para a saúde humana.*” e, dentre os vários estudos solicitados, são os resultados toxicológicos agudos que devem ser analisados para a classificação toxicológica de cada produto formulado (ANVISA, 2018). Os praguicidas representam um grupo heterogêneo de ativos e possuem estruturas químicas das mais variadas, portanto, é esperado que as propriedades toxicológicas das moléculas sejam diferentes (Bedor, et al, 2009).

A toxicologia compreende o estudo da toxicocinética e da toxicodinâmica. A primeira é o estudo quantitativo do percurso de uma substância química desde sua exposição aos organismos até seu destino final, sendo suas fases correspondentes a absorção, distribuição, metabolismo/biotransformação, armazenamento e excreção do agente químico. Os estudos de toxicocinéticas são importantes pois por meio deles é possível decidir o melhor tratamento para casos de intoxicações,

além de determinar a periodicidade e as vias de coleta de amostras para monitoramento de pacientes. A toxicodinâmica está relacionada aos mecanismos de toxicidade relevantes para o organismo humano, ou seja, interações biológicas em que a substância exerce um efeito tóxico (ANVISA, 2018).

Para exemplificar dados toxicológicos e ações tóxicas, foram selecionados dois ingredientes ativos em um banco de dados do MAPA, sendo eles encontrados em formulações comercializadas. Os ativos selecionados foram o dimetoato e a metaflumizona, pertencente aos grupos químicos organofosforados e semicarbazona, respectivamente (MAPA, 2018).

Os organofosforados são moléculas derivadas do ácido fosfórico e desencadeiam efeito no Sistema Nervoso Central (SNC) e no Sistema Nervoso Autônomo (SNA), por meio da inibição da enzima acetilcolinesterase, que é a responsável pela degradação do excesso de acetilcolina na fenda sináptica de neurônios colinérgicos. Dessa forma, seu uso pode levar ao acúmulo de acetilcolina e a ativação de receptores muscarínicos e nicotínicos (Kranawetvogl, et. al, 2018).

Os sintomas e sinais clínicos de intoxicação observados são divididos em efeitos muscarínico periférico (salivação, lacrimação, desconforto gastrointestinal), nicotínico periférico (fasciculação, paralisia) e efeitos centrais (convulsões respiratórias) (Kranawetvogl, et. al, 2018).

O dimetoato apresenta rápida e extensiva absorção, após administração por via oral em ratos, e ampla distribuição, metabolização e excreção, sendo esta última principalmente por via urinária. Estudos de detecção de resíduo apresentaram as moléculas de dimetoato, ometoato, dimetilditiofosfato e ácido carboxílico de dimetoato como principais metabólitos encontrados em fluidos corporais e tecidos (EFSA, 2018).

Em relação a toxicidade aguda, essa molécula pode ser considerada de alta toxicidade quando administrada por via oral ou de baixa a moderada quando administrada por via dérmica ou inalatória. Além disso, o ativo não é considerado irritante ou sensibilizante cutâneo, mas pode estar relacionado à irritação ocular. Por fim, apesar de alguns testes darem negativos, seu potencial carcinogênico e genotóxico não podem ser descartados (EFSA, 2018).

A metaflumizona, pertencente às semicarbazonas, é um exemplo de inseticida bloqueador de canais de sódio (SCBI – Sodium Channel Blocker Insecticide). Os SCBIs possuem mecanismo de ação voltado para o bloqueio de canais de sódio voltagem-dependentes desencadeando no inseto uma síndrome neurológica, que inclui convulsões, descoordenação, diminuição da alimentação, estado de pseudoparalisia e morte. O potencial do novo ativo metaflumizona está no fato deste ser mais eficiente em insetos e ter baixa toxicidade humana, quando comparado com os piretróides e os diclorodifeniltricloroetanos (DDTs) utilizados antigamente. Isso ocorre devido ao fato de a molécula ter um sítio de ligação em uma região diferente do canal de sódio, se assemelhando a alguns anestésicos locais e anticonvulsivantes (Silver, Dong, Zhorov, 2017).

Na literatura, existe pouca informação e poucos estudos publicados a respeito de sintomas de toxicidade associados aos mamíferos. Um estudo realizado com a metaflumizona não observou a morte dos ratos tratados com uma dose aguda de 5.000mg/kg, embora alguns deles tenham apresentado temporariamente sintomas como dispneia e eriçamento dos pelos (CaEPA, 2015; Silver, Dong, Zhorov, 2017). A toxicidade da metaflumizona para humanos ainda não é bem conhecida e apenas poucos casos foram relatados até o momento, sendo a maioria destes relacionado com o efeito de metemoglobinemia, condição em que grande parte das hemoglobinas presentes nos eritrócitos está na forma de meta-hemoglobina, prejudicando o transporte de oxigênio para as células (Oh & Choi, 2014).

Esse ativo apresenta absorção e excreção relativamente rápidas, com os maiores níveis de acúmulo da substância localizados nos músculos, fígado, rins, plasma e, principalmente, no tecido adiposo. Seu metabolismo é limitado e sua excreção ocorre, principalmente, pela via fecal sendo a metaflumizona o principal resíduo (EFSA, 2013).

Esse ingrediente ativo apresentou baixa toxicidade aguda oral, cutânea ou inalatória, quando administrado em ratos, e não é considerado irritante ou sensibilizante cutâneo, apesar de acarretar leve irritação ocular (EFSA, 2013). Estudos em cães indicam que as células vermelhas sanguíneas, baço e fígado são

os órgãos-alvo do ativo. Por fim, a metaflumizona foi considerada como improvável fator de desencadeamento de efeito genotóxico para humanos, não sendo carcinogênica (EFSA, 2013)

Segundo o Decreto de 2002 cabe ao Ministério da saúde, no âmbito de sua competência, estabelecer diretrizes e exigências objetivando minimizar os riscos apresentados por praguicidas. Além da avaliação e classificação toxicológica do produto. Ele também determina que os critérios de avaliação serão estabelecidos em instruções normativas complementares da ANVISA, considerando prioritariamente parâmetros como: toxicidade aguda, neurotoxicidade, fetotoxicidade, ação hormonal, comportamental, ação reprodutiva, persistência no ambiente, bioacumulação, forma de apresentação e método de aplicação. Outra diretriz é a proibição de registros de praguicidas que sejam considerados teratogênicos, carcinogênicos, mutagênicos ou que provoquem distúrbios hormonais e danos ao aparelho reprodutor. Por fim, o decreto também diz sobre a obrigatoriedade de envio de informações físico-químicas dos produtos para os órgãos competentes, a fim de auxiliar nas análises toxicológicas (Brasil, 2002).

Estando de acordo com o decreto e visando a segurança e a saúde humana, atualmente a ANVISA utiliza a Portaria nº 03 de 16 de janeiro de 1992, da Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), para determinar diretrizes de avaliação e classificação toxicológica, fixação de limites máximos de resíduos e rotulagem.

As normas vigentes são antigas, pois datam de 1992, sendo assim, a ANVISA visando sua modernização propôs uma nova normativa utilizando a seguinte justificativa: *“A norma que regulamenta o tema é de 1992 e, desde lá, o conhecimento científico teve avanço significativo, o que gerou necessidade de revisão dos critérios e exigências de forma a atualizar e alinhar o processo de avaliação e classificação às melhores práticas adotadas internacionalmente.”* (ANVISA, 2018). Para isso, a agência divulgou propostas de RDCs, por meio de consultas públicas (CPs), as quais visam a revisão da portaria de 1992. Uma delas *“Dispõe sobre os critérios para avaliação e classificação toxicológica de agrotóxicos, componentes, afins e preservativos de madeira, no âmbito da Anvisa, e dá outras providências.”* (ANVISA, 2018).

Essa nova proposta melhora a definição de avaliação toxicológica, porém não muda seu sentido e objetivo, sendo definida como: “*análise de dados toxicológicos de agrotóxicos, componentes, afins e preservativos de madeira com o objetivo de classificar quanto ao perigo, definir parâmetros para análise do risco à saúde humana e estabelecer medidas de prevenção e tratamento no caso de agravos resultantes da exposição a esses produtos.*” (ANVISA, 2018). Ela inclui diretrizes para a avaliação toxicológica de componentes não ativos da formulação e o uso de métodos alternativos para avaliações de toxicidade visando a diminuição do uso de animais em testes para fins regulatórios, diretrizes estas que não constam na portaria vigente de 1992.

Em relação aos componentes não ativos de formulação, estes eram apenas regulamentados pelo decreto, porém, no novo texto estes passam a ter algumas diretrizes e orientações por parte da ANVISA e, por meio da consulta pública nº 484/2018, os componentes não ativos que estão incluídos em listas de substâncias liberadas são considerados avaliados, enquanto que os incluídos em listas de componentes não autorizados são substâncias consideradas mutagênicas, carcinogênicas, teratogênicas e com potencial de danos ao aparelho reprodutor ou distúrbios hormonais. Por fim, caso o componente não esteja em nenhuma lista, são necessários testes e análises toxicológicas para sua inclusão em alguma delas.

Em relação aos métodos alternativos a ANVISA sinaliza a utilização de seu uso, porém, devem seguir alguns critérios, como a disponibilização pública de método validado pela OECD e seu reconhecimento como substituto à experimentação animal como parte integrante de estratégia de teste em fases, desde que aplicável para fins regulatórios. Portanto, o teste em animais apenas deverá ser conduzido quando o teste alternativo, nas condições citadas, for inconclusivo ou quando houver justificativa técnica-científica, para a não praticabilidade do método em função de características físico-químicas ou limitação do teste.

Ao incluir diretrizes específicas na nova proposta, é possível observar uma melhoria na regulamentação, tendo em vista a diminuição da utilização de animais no processo de registro, porém, é necessário análise de impacto econômico quanto

a implementação e utilização dos estudos alternativos, tais como *in vitro* e *in silico* na indústria.

A utilização de lista de autorização de componentes não ativos facilita o processo de registro tendo em vista que as substâncias já estão avaliadas e não necessitam de apresentação de novos estudos, porém os componentes já registrados podem sofrer mudanças em sua avaliação caso a ANVISA altere seus critérios, podendo gerar impactos econômicos. Além disso, o estabelecimento de novas diretrizes e o detalhamento dos estudos necessários para a avaliação de componentes que não estão incluídos em lista pode tornar moroso o processo de registro de um novo produto, apesar do processo visar uma maior proteção e segurança da saúde humana.

Além das novas atribuições, a ANVISA propôs alterações nos estudos solicitados para avaliação toxicológica. Segundo a portaria de 1992, os estudos devem ser efetuados de acordo com especificações das entidades listadas a seguir: Organização Mundial da Saúde (OMS); Programa Internacional de Segurança de Substâncias Químicas (IPCS/ OMS); Agência Internacional de Pesquisas Sobre o Câncer (IARC / OMS); Centro Pan Americano de Ecologia Humana e Saúde (ECO / OPS); Organização das Nações Unidas para a Agricultura e Alimentação (FAO); Registro Internacional de Substâncias Potencialmente Tóxicas do Programa das Nações Unidas para o Meio Ambiente (IRPTC / UNEP); Organização para Cooperação Econômica e Desenvolvimento da Comunidade Econômica Europeia (OECD / CEE) e Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos da América (US-EPA). No caso da nova normativa proposta, esta determina que os estudos estejam de acordo apenas com a OECD ou outras autoridades similares, portanto, ela torna mais flexível a adoção de protocolos e procedimentos internacionais e nacionais.

Os estudos toxicológicos solicitados pela normativa vigente e suas modificações foram compiladas nas tabelas do **anexo A** deste trabalho, sendo a primeira referente a produtos técnicos e a segunda à produtos formulados. Os produtos técnicos não são comercializados e apresentam os ingredientes ativos na forma sólida e em grau de pureza elevado. Os produtos formulados são

comercializados e contém não só os produtos técnicos (ingredientes ativos) como também adjuvantes, tensoativos, solventes e outros produtos que venham a contribuir nas propriedades e qualidade da formulação final do produto.

A comparação entre os estudos solicitados atualmente e a nova proposta nos mostra que a avaliação se tornou mais complexa e detalhada, tornando o processo de avaliação mais lento, porém, visando uma maior proteção à saúde humana e adotando práticas de estudos *in vitro* para fins regulatórios.

4.2 Classificação Toxicológica: aspectos técnicos vigentes e adoção do GHS

Segundo Decreto de 2002, cabe ao Ministério da Saúde estabelecer diretrizes e exigências objetivando minimizar os riscos apresentados por praguicidas, além de avaliar e classificar os produtos. Portanto, para fins de classificação, deve-se seguir as orientações e diretrizes constantes na Portaria SNVS nº 03 de 1992.

Com o intuito de modernização de suas diretrizes a ANVISA abriu a consulta pública nº 484 de 2018 que, além de modernizar a avaliação toxicológica citada anteriormente, também propõe modificações quanto a classificação de produtos praguicidas, por meio da adoção de um sistema de classificação internacional, denominado *Sistema Globalmente Harmonizado de Classificação e Rotulagem de Produtos Químicos (GHS)* (ONU, 2017). Ele é indicado pela ONU, OMS e FAO (FAO & OMS, 2015; ONU, 2017), sendo um sistema harmonizado que inclui critérios para classificação de substâncias químicas e misturas, de acordo com seus riscos físicos e perigos à saúde humana e ao meio ambiente. Além disso, estabelece elementos para a comunicação do perigo, requisitos para a rotulagem e fichas de segurança. Dessa forma, o sistema visa a eliminação das divergências de informações de segurança, que ocorre por meio do estabelecimento de diferentes tipos de classificação em vários países do mundo (ONU, 2017). Portanto, o GHS tem como objetivo uma melhor comunicação dos riscos e melhor promoção da saúde.

O nosso sistema atual de classificação, segundo a Portaria de 1992, define a classificação toxicológica como a “*classificação dos produtos técnicos e das*

formulações levando em consideração os seus aspectos toxicológicos.” (SNVS, 1992), ou seja, leva em conta as informações e resultados experimentais obtidos por meio da avaliação toxicológica, tanto do produto técnico quanto do formulado. Porém, pela nova proposta de normativa, temos a seguinte definição de classificação toxicológica: “*Enquadramento de produtos em diferentes categorias de acordo com o desfecho toxicológico avaliado*”, sendo o desfecho toxicológico (*endpoint*) definido como: “*resultado ou efeito monitorado por um estudo toxicológico*” (ANVISA, 2018). Portanto, é possível observar que a classificação continua se baseando nos resultados dos estudos de avaliação toxicológica, porém, a nova proposta inclui o estabelecimento de mais de um desfecho toxicológico possível para classificação de produtos, ou seja, mais de um tipo de classificação.

A portaria de 1992 estabelece apenas uma classificação geral para o produto formulado, dividida em quatro classes desde I – Extremamente Tóxico a IV- Pouco tóxico. Esta leva em conta resultados de estudos toxicológicos agudos como dose resposta (DL50) e irritação/corrosão cutânea e ocular, sendo que os estudos de dose letal 50 (DL50) determinam uma dose de praguicida suficiente para matar 50% da quantidade total de animais testados, levando em conta a via de exposição (Corrêa, et al, 2009). Além disso, essa portaria também determina que a classificação do produto levará a uma cor específica para a faixa toxicológica, que deve estar presente em rótulos e bulas (SNVS, 1992).

Na nova proposta, baseada no sistema GHS, são utilizados vários desfechos toxicológicos para a classificação de produtos formulados, portanto, diferente da portaria atual, pode-se observar uma ou mais classificações para um mesmo produto. Contudo, a classificação quanto à toxicidade aguda continua sendo a principal e a responsável pela determinação da cor específica da faixa toxicológica, sendo dividida em seis categorias que vão de 1- Extremamente tóxico até 5- Improvável de causar dano agudo, além da sexta categoria denominada “*Não classificado*” (ANVISA, 2018). Além disso, ainda na nova normativa, percebemos também que os estudos de corrosão/irritação ocular e dérmica não são utilizados para classificação quanto ao desfecho de toxicidade aguda (ANVISA, 2018), portanto, diferente da portaria vigente, esse novo procedimento não considera

desfechos diferentes como mortalidade e potencial de irritação, em uma mesma classificação.

Outras diferenças incluem a separação entre sólidos e líquidos para estudos de DL50, apenas pela portaria vigente, e a separação entre vapores, gases e sólidos/líquidos para estudos de CL50, apenas pela nova proposta. Por fim, observamos alterações nos valores de DL50 e CL50 referentes às categorias, podendo levar um produto a ter sua classificação alterada e passar a ser considerado mais ou menos tóxico, após possível aprovação da nova normativa. Para facilitar o entendimento das mudanças quanto a classificação toxicológica aguda, é apresentada na tabela do anexo B deste trabalho.

No processo de classificação, tanto pelas diretrizes vigentes como pela nova proposta, cada um dos estudos solicitados poderá ter resultados que se encaixem em classes ou categorias diferentes e, nesses casos, as duas normativas convergem para o estabelecimento da classificação mais restritiva, ou seja, será escolhida a classe que indicar o maior perigo à saúde humana (ANVISA, 2018; SNVS, 1992). Portanto, a adoção do sistema harmonizado GHS leva a mudanças nos nomes, cores de faixas e valores de DL50 e CL50 referentes a cada categoria estabelecida, além da diminuição dos estudos necessários para classificação quanto à toxicidade aguda, que é a determinante das cores de faixa toxicológica para bulas e rótulo de produtos, podendo levar a uma reclassificação dos praguicidas já registrados e comercializados.

Por meio do decreto regulamentador da lei dos agrotóxicos, temos que o registro de novo praguicida só poderá ser concedido se sua ação tóxica sobre o ser humano for igual ou menor em relação aos produtos já registrados para o mesmo fim (BRASIL, 2002), ou seja, o processo de novo registro será indeferido caso o produto tenha uma classificação aguda do perigo mais próxima da classe I – Extremamente tóxico, em relação a outros produtos comercializados (SNVS, 1992).

A nova proposta também determina e propõe mudanças na comparação de ação tóxica dos produtos e passa a comparar por meio da definição de grupos de toxicidade de 1 a 3, que são separados conforme as cores de cada categoria, ou seja, vermelho, amarelo e azul, respectivamente (ANVISA, 2018). Como a nova

normativa também determina que os produtos sejam analisados pelas empresas e, caso necessário, sejam reclassificados conforme o GHS (ANVISA, 2018), esse panorama pode vir a gerar um impacto negativo, pois determinados produtos já registrados podem vir a ser indeferidos por se tornarem mais tóxicos que outros para o mesmo fim, mesmo sendo mais eficientes. Além disso, essa comparação pode ser tornar um problema para as indústrias de inovação, pois estas podem não conseguir registrar produtos mais eficientes e que necessitem de menos aplicações no campo simplesmente porque o produto tem um perigo maior, não levando em conta a avaliação do risco e a diminuição de resíduos em alimentos.

A adoção do sistema de classificação GHS, além de alterar o procedimento quanto ao desfecho de toxicidade aguda, inclui a classificações do produto quanto a outros desfechos toxicológicos, apresentados nas tabelas do anexo C, como órgão-alvo específico com dose única ou exposição repetida, corrosão/irritação ocular e dérmica, sensibilização cutânea e respiratória, além de mutagenicidade, carcinogenicidade e toxicidade reprodutiva, sendo os três últimos determinantes para o indeferimento do produto, salvo casos especiais com análise crítica e permissão da ANVISA (ANVISA, 2018; ONU, 2017).

Diferente da nova proposta, a normativa vigente determina que os praguicidas não devem seguir para o processo de classificação caso seja comprovada ação teratogênica, carcinogênica e/ou mutagênica. Além disso, sua classificação quanto a irritação/corrosão ocular e dérmica está enquadrada na sua classificação única relativa à toxicidade aguda (SNVS, 1992), diferente do GHS que considera esse estudo como um desfecho diferente, tendo sua análise separa dos estudos de DL 50 (ANVISA, 2018; ONU, 2017). Por fim, pela nova proposta, os produtos devem ser considerados como “não classificados” para a classificação analisada caso não se enquadrem em nenhuma das categorias apresentadas para os diferentes desfechos (ANVISA, 2018).

Para produtos técnicos (ingredientes ativos) o processo de classificação ocorre de maneira semelhante e deve ser realizado anteriormente à classificação do produto formulado, não tendo necessidade de se inserir faixa toxicológica

colorida, tanto pela nova proposta de normativa quanto pela vigente (ANVISA, 2018; SNVS,1992).

Portanto, tendo em vista toda essa modernização, é possível observar maior complexidade no processo de classificação toxicológica e algumas desvantagens quanto ao processo interno de reclassificação, porém, visa alinhar nosso procedimento às práticas adotadas internacionalmente, pois esse sistema é cada vez mais bem visto no mundo e recomendado pela OMS e pela FAO. Além disso, ele já é adotado pela União Europeia (UE), que foi considerada a maior importadora e exportadora de produtos agrícolas, pela classificação de 2016 (FAO, 2018; FAO & OMS, 2015; ECHA, 2009). Os Estados Unidos é o segundo maior importador e exportador e, apesar de sua Agência de Proteção Ambiental (US-EPA) ainda não adotar o GHS, ela comenta em seu site oficial sobre algumas vantagens da adoção desse sistema (US-EPA, 2017).

A Organização Mundial da Saúde e a Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura, propõem um guia conjunto para “*Orientações sobre boas práticas de rotulagem de pesticidas*”, no qual adotam elementos do sistema GHS e fornecem conselhos sobre como aplicar esse sistema aos praguicidas, além de fornecer opções específicas nas questões onde o GHS permite a interpretação nacional de suas provisões. Portanto, as duas entidades recomendam a adoção do GHS para classificação e rotulagem de praguicidas e comentam sobre a importância dele para a compreensão dos riscos químicos e para o comércio internacional (FAO & OMS, 2015)

A União Europeia adotou mandatoriamente o sistema GHS, por meio da regulamentação (EC) no 1272/2008 em 2008, cinco anos após a publicação do GHS (*Purple book*) pela ONU. Seu objetivo ao adotar esse sistema era o de seguir as recomendações internacionais e o de facilitar a exportação e importação de produtos, tendo em vista que a adoção de um sistema harmonizado globalmente reduziria custos relativos a reclassificação e re-rotulagem, pois os países seguiriam o mesmo procedimento (ECHA, 2009; TA, et al, 2011).

Como mencionado anteriormente, a EPA não adotou o GHS como sistema de classificação e rotulagem de praguicidas, porém, em seu site oficial, discute

sobre algumas vantagens na sua adoção. A agência comenta que o GHS é capaz de fornecer uma base internacionalmente consistente para a classificação de perigos químicos, tendo em vista que sua adoção mundial levaria a uma garantia de que as palavras de advertência, pictogramas e frases de perigo tenham o mesmo significado em todos os ambientes, tanto nacional quanto internacional. Além disso, a US-EPA também comenta que esse sistema simplificaria a comunicação do perigo resultando em um transporte, manipulação e uso mais seguro dos praguicidas. Por fim, a agência também vai de acordo com a União Europeia, pois também diz que a adoção do GHS reduziria custo e tempo necessário para adequação de bulas e rótulos à regulamentações de outros países, e, assim, reduziria barreiras comerciais não-tarifárias (US-EPA, 2017).

A análise sobre a situação do GHS nas maiores potências e entidades internacionais permite inferir que o Brasil pretende seguir uma tendência mundial, que visa o acesso a informações seguras e harmonizadas e a redução de barreira comercial não tarifária, devido a processos de reclassificação e re-rotulagem, tendo em vista que o Brasil é um grande exportador de alimentos (FAO, 2018).

4.3 Rotulagem: aspectos técnicos ANVISA e adoção do GHS

A rotulagem de praguicidas consiste na elaboração de rótulos e bulas para cada produto comercializado, sendo este processo muito importante para proteger a saúde humana e o meio ambiente (FAO & OMS, 2015).

Por meio da rotulagem é possível transmitir recomendações e orientações de uso, informações de segurança e de perigo, além de dados toxicológicos, estabelecendo um importante meio de comunicação e contato entre as empresas de praguicidas, consumidores finais dos produtos e profissionais de saúde. Dessa forma, os agentes de saúde podem ter acesso aos tratamentos e antídotos para casos de intoxicação, e os agricultores podem avaliar o risco real inerente aos compostos químicos e ter acesso a orientações do uso correto, promovendo a segurança da saúde humana durante a rotina de trabalho (FAO & OMS, 2015; ANVISA, 2018). Devido à grande importância dos rótulos e bulas, é fundamental que sejam elaborados com uma linguagem simples, clara e objetiva, de forma a

garantir que as informações e orientações importantes, sejam facilmente compreendidas e seguidas pelos usuários finais (FAO & OMS, 2015).

A rotulagem de praguicidas no Brasil deve seguir as diretrizes constantes na *Lei dos agrotóxicos* e em seu decreto regulamentador (BRASIL, 1989; Brasil, 2002), além da portaria nº 03 de 1992 da SNVS (SNVS, 1992), tendo em vista que o Decreto de 2002 determina que a ANVISA tem como competência a determinação de parâmetros para rótulos e bulas de praguicidas.

Por meio da C.P. nº 483/2018 a ANVISA publicou uma segunda proposta de RDC que também visa a modernização da portaria de 1992, por meio da adoção do GHS, e que “*Dispõe sobre as informações toxicológicas para rótulos e bulas de agrotóxicos, afins e preservativos de madeira, no âmbito da Anvisa*” (ANVISA, 2018). Por fim, é importante lembrar que apenas as orientações relativas a saúde humana estão sendo modernizadas e, portanto, a rotulagem também deve continuar a seguir as normativas estabelecidas pelo MAPA e pelo IBAMA, cada um em seu âmbito e competência (ANVISA, 2018).

Segundo a Lei de 1989, os praguicidas que serão comercializados devem constar de bula e rótulo obrigatoriamente, sendo estes escritos em português e contendo as seguintes informações (Brasil, 1989):

I- Indicações para identificação do produto: nome do praguicida; quantidade do ingrediente ativo; volume da embalagem; nome e endereço das empresas fabricantes/formuladoras; número de registro; lote; seus principais usos e sua classificação toxicológica.

II- Instruções para utilização: data de fabricação/vencimento; intervalo de segurança (intervalo de tempo entre última aplicação e colheita); procedimento para utilização do produto; nome das pragas, doenças ou plantas daninhas a serem combatidas; épocas e número máximo de aplicações; doses; relação de equipamentos de proteção individual a serem utilizados; descrição de processos de tríplex lavagem da embalagem; devolução, destinação, transporte, reciclagem, reutilização e inutilização das embalagens vazias; e efeitos sobre o meio ambiente em caso de destinação inadequada.

III- Informações relativas aos perigos potenciais: possíveis efeitos prejudiciais sobre a saúde do homem, dos animais e do meio ambiente; precauções para evitar danos a pessoas que os manipulam, a terceiros, aos animais domésticos, fauna, flora e meio ambiente; Símbolos de perigo e frases de advertência padronizados, de acordo com a classificação toxicológica; Instruções para o caso de acidente, incluindo sintomas de alarme, primeiros socorros, antídotos e recomendações médicas.

Por meio do decreto de 2002, além das diretrizes constantes na lei, ele estabelece orientações específicas para a elaboração de rótulos e bulas. Segundo ele, as embalagens e a rotulagem de praguicidas devem ser feitas do modo a impedir que sejam confundidas com produtos de higiene, farmacêuticos, alimentares, dietéticos, bebidas, cosméticos ou perfumes, de modo a evitar intoxicações humanas por descuido ou falta de atenção (BRASIL, 2002).

No caso do rótulo, este deve ser elaborado com materiais em que a qualidade assegure sua resistência tanto à ação dos agentes atmosféricos quanto à manipulação usual. Além disso, ele deve ser dividido em três colunas iguais, denominadas de coluna central e colunas laterais (direita e esquerda). Na coluna central constam informações de identificação do produto, expressões gerais, recomendações e classificação toxicológica e ambiental. Já nas colunas laterais, deverá constar informações relativas ao meio ambiente e à saúde humana, sendo esta última presente na coluna da direita e apresentando informações como precauções de uso, primeiros socorros, antídotos e tratamentos, além de telefones da empresa no caso de emergência (BRASIL, 2002).

Para a elaboração de bulas, o decreto estabelece que ela deve conter instruções de uso do produto, como mencionado na lei, além de dados relativos à proteção do meio ambiente e da saúde humana, levando em conta possíveis restrições estabelecidas por órgão competente dos Estados ou do Distrito Federal. No que se refere à saúde humana, a bula deve conter todas as informações contidas no rótulo, acrescidas de informações como mecanismo de ação, absorção e excreção para animais de experimentação ou humanos, sintomas de alarme para

intoxicação, efeitos agudos e crônicos para animais de experimentação ou humanos, além de efeitos adversos conhecidos (BRASIL, 2002).

Por fim, deve-se também levar em conta as orientações descritas na portaria vigente de 1992, relativa apenas à saúde humana. Segundo a normativa, os rótulos de praguicidas devem conter recomendações de uso do produto, especificando os cuidados a serem tomados e levando em conta o maior risco toxicológico. Além disso, deve conter a relação de EPIs, para várias etapas de uso do produto, e informações referentes a cuidados como primeiros socorros, tratamentos médicos, antídotos e telefones de emergência, tanto da empresa como do Centro de Informações Toxicológicas da região. Por fim, a normativa vigente também recomenda a utilização de pictogramas utilizados pelas organizações mundiais e frases de advertência que podem constar na rotulagem. Para a elaboração de bulas, a portaria de 1992 diz que esta deve conter todas as informações presentes no rótulo, além das orientações e diretrizes constantes no decreto de 2002 (SNVS, 1992).

Com o intuito de analisar e comparar as questões mais técnicas e específicas da rotulagem vigente com a nova proposta de normativa, será utilizado como base tanto o guia da ANVISA nº 12/2018 - versão 1 denominado "*Guia para Elaboração de Rótulo e Bula de Agrotóxicos, afins e preservativos de madeira*" como a consulta pública nº 483/2018. A utilização do guia ANVISA se dá pelo fato da legislação possuir muitas especificações distribuídas entre lei, decreto e portaria, além de ter o objetivo de facilitar e harmonizar a rotulagem no Brasil. Por fim, para melhor análise e entendimento sobre as informações presentes na rotulagem, são apresentados modelos de rótulo e de bula, presentes no guia ANVISA, por meio dos anexos D e E deste trabalho, respectivamente.

4.3.1 Rótulos de praguicidas: informações relativas à saúde humana

4.3.1.1 Coluna Central:

Para elaboração dessa coluna, segundo as diretrizes vigentes, as informações devem estar na ordem e disposição estabelecida no modelo de rótulo do guia ANVISA versão 1 - 2018, presente no anexo D e conter as seguintes

informações: Marca comercial do produto; logotipo da empresa; número de registro; composição; conteúdo da embalagem; grupo químico e classe dos ingredientes ativos e componentes toxicologicamente relevantes; tipo de formulação do produto; empresas titulares do registro, fabricantes, formuladores e manipuladores dos produtos; Quadro sobre Informações Relativas ao Lote do Produto; informações e frases de orientação; e classificação toxicológica e ambiental (ANVISA, 2018).

A nova normativa propõe poucas mudanças nessa parte do rótulo, tendo em vista que ele é bem regulamentado pelo decreto de 2002, alterando informações respectivas aos itens “*fabricantes do produto técnico*”, “*Frases e outras informações*” e, principalmente, no item “Classificação toxicológica”, que serão detalhados a seguir (ANVISA, 2018). Os outros itens presentes na coluna central, que não sofreram alterações, são apresentados na tabela do anexo F.

Fabricantes do Produto Técnico

Para os fabricantes do produto técnico, a legislação vigente possibilita a utilização da marca comercial e número de registro do produto em substituição às razões sociais e endereços da empresa, porém a nova normativa propõe a obrigatoriedade da presença da marca comercial e número registro (ANVISA, 2018).

Frases e Outras Informações:

Os rótulos de praguicidas, pela normativa vigente, devem apresentar determinadas frases de veiculação obrigatória, sendo elas apresentadas no item “Frases e outras informações” na tabela do anexo F. A nova normativa propõe a inclusão da frase “ESTE PRODUTO CONTÉM MICROORGANISMOS VIVOS”, para produtos denominados biológicos, ou seja, que utilizem microorganismos como ingredientes ativos e que possuam a mesma finalidade dos praguicidas (ANVISA, 2018).

Classificação Toxicológica:

De acordo com as diretrizes vigentes, a classificação é feita com base nos resultados de estudos toxicológicos agudos da formulação, e deve ser indicada no rótulo contendo seu número de classe (I a IV), seu respectivo nome (Extremamente

até pouco tóxico) e sua cor específica para faixa toxicológica. Além disso, para que os rótulos presentes no mercado mantenham a fidelidade das cores das faixas, deve ser seguida uma codificação de cores, apresentadas na tabela 1, que se baseia no *Pantone Matching System* (ANVISA, 2018).

A nova proposta de normativa para rotulagem adota os elementos do GHS e, portanto, a proposta altera o modo em que se apresenta a classificação toxicológica nos rótulos de produtos. O sistema GHS se baseia na adoção de vários desfechos toxicológicos para a classificação de produtos e, portanto, apresenta ou não mais do que uma classificação presente na coluna central do rótulo (ANVISA, 2018).

As CPs nº 483 e 484/2018 indicam a necessidade da comunicação do perigo nos rótulos e bulas, porém não fica claro o local específico em que devem estar presentes as indicações de cada categoria toxicológica para cada um dos desfechos a seguir: toxicidade aguda, sensibilização, mutagenicidade, irritação/corrosão, carcinogenicidade e toxicidade reprodutiva (ANVISA, 2018).

Tabela 1: Indicação da codificação segundo *Pantone Matching System* para as classes e categorias de classificação toxicológica.

Categoria GHS ou Classe toxicológica segundo portaria de 1992	Codificação segundo <i>Pantone Matching System</i> (Portaria 1992 e CP Nº483/2018 - GHS)
Classe I - Extremamente tóxico (Portaria 1992)	Vermelho PMS Red 199 C
Categoria 1 - Extremamente tóxico (GHS)	
Categoria 2 - Altamente tóxico (GHS)	
Classe II - Altamente tóxico (Portaria 1992)	Amarelo PMS Yellow C
Categoria 3 - Moderadamente tóxico (GHS)	
Classe III - Moderadamente tóxico (Portaria 1992)	Azul PMS Blue 293 C
Categoria 4 - Pouco tóxico (GHS)	
Categoria 5 - Improvável de causar dano agudo (GHS)	
Classe IV - Pouco tóxico (Portaria 1992)	Verde PMS green 347 C
Categoria 6 - Não classificado (GHS)	

Portanto, é possível observar duas hipóteses de organização dessas informações na coluna central. A primeira seria indicar apenas a classificação quanto à toxicidade aguda, já que é esta que determina a cor da faixa toxicológica e que continua a seguir a mesma codificação de cor da legislação vigente, levando em conta sua categoria (1 a 5 ou “Não classificado”) e seu nome relativo (Extremamente tóxico à Improvável de causar danos). A segunda opção seria indicar todas as classificações relevantes do produto, ou seja, as categorias relacionadas a todos os desfechos classificados. Apesar da segunda opção parecer mais detalhada para o agricultor, ela poderia poluir o rótulo e prejudicar a comunicação do risco, portanto, o presente trabalho avalia que a primeira opção seja mais válida, desde que as outras classificações dos outros desfechos analisados sejam colocadas em outros lugares mais apropriados, como na bula do praguicida ou na coluna da direita do rótulo.

Com a possível adoção do GHS para rotulagem, pode-se observar um maior detalhamento e um maior número de informações sobre classificação, que podem ou não estar presentes no rótulo. Dessa forma, o novo sistema consegue abranger melhor os riscos aos quais o agricultor poderá estar exposto, melhorando a percepção do perigo pelos trabalhadores rurais. Porém, se o rótulo se tornar um documento muito extenso, poluído e sem objetividade nas informações, a comunicação dos perigos pode ser prejudicada, o que não é conveniente. Portanto, a presença de uma ou mais classificações na coluna central deve ser bem pensada e avaliada, afim de que a mensagem de perigo seja transmitida de forma clara e objetiva.

A coluna central está relacionada apenas à indicação das categorias toxicológicas para cada desfecho (endpoint), portanto, as informações quanto aos pictogramas, frases de perigo e as palavras de advertência, são abordadas nos tópicos relativos à coluna da direita dos rótulos, apresentados a seguir.

4.3.1.2 Coluna da direita:

Para elaboração dessa coluna, segundo as diretrizes vigentes, as informações devem estar na ordem e disposição estabelecida no modelo de rótulo

do guia ANVISA versão 1 - 2018, presente no anexo D, e conter as seguintes informações em itens: “Frases relativas à proteção humana”, “Quadro de primeiros socorros” e “Quadro de Antídoto, Tratamentos e de Telefones de Emergência” (ANVISA, 2018). A nova normativa propõe mudanças nas informações respectivas ao item de “Frases relativas à proteção da saúde humana”, que é detalhada a seguir, já os outros itens presentes na coluna da direita, que não foram alterados pela proposta de normativa, serão abordados nas tabelas do anexo G (ANVISA, 2018).

Frases Relativas à Proteção da Saúde Humana

Pela normativa vigente, a coluna da direita do rótulo deve conter frases de advertências e de orientação quanto ao manuseio dos produtos pelos trabalhadores rurais, afim de promover a saúde humana. A primeira frase que deve ser inserida é a expressão: “Antes de usar o produto, leia com atenção as instruções da bula”, com o intuito de reforçar a leitura da bula pelo trabalhador rural e, assim, o deixar informado sobre os perigos relacionado ao produto e sobre os cuidados que ele deve ter durante o preparo, manuseio e descarte do praguicida em questão. Outras frases de advertência devem ser adotadas e divididas nos seguintes itens: “Precauções gerais”, “Precauções durante a preparação da calda” / “Precauções durante o manuseio”, “Precauções para o tratamento de sementes”, “Precauções durante aplicação do produto” e “Precauções após a aplicação do produto” (SNVS, 1992; ANVISA, 2018). A portaria da SNVS de 1992 e a tabela do anexo H deste trabalho detalham estas advertências. Por fim, as expressões padrão para cada item podem ser substituídas pela expressão “Para evitar acidentes, leia com atenção as instruções contidas na bula”, caso o rótulo não apresente espaço suficiente para a inclusão de todas as frases obrigatórias (ANVISA, 2018).

A nova proposta de normativa mantém o uso da frase “Antes de usar o produto, leia com atenção as instruções de bula” e acrescenta, para todos os produtos microbiológicos, a seguinte frase: “Indivíduos imunossuprimidos ou com histórico recente de imunossupressão não podem manusear nem aplicar este produto”. Outra alteração proposta foi a de substituir todas as frases de precauções

gerais, precauções durante o manuseio, precauções para o tratamento de sementes, precauções durante aplicação e precauções após aplicação, por elementos do GHS como pictogramas para perigo, uma palavra de advertência e frases de perigo mais objetivas e padronizadas mundialmente. Para aplicação desses novos elementos de rotulagem, é preciso levar em conta as características e classificação toxicológica do produto, relativas a desfechos de toxicidade aguda, sensibilização, irritação/corrosão, toxicidade crônica e mutagenicidade, seguindo as orientações de pictogramas, palavra de advertência e frases presentes nos anexos de I a IV da consulta pública ANVISA nº 483/2018, que são apresentadas no anexo I (ANVISA, 2018).

Por fim, para aplicação da palavra de advertência, deve ser escolhida apenas a relacionada a classificação aguda mais restritiva, ou seja, a palavra de advertência relativa à classificação que está presente na coluna central e que determinou a denominação da categoria (extremamente a pouco tóxico) e a cor da faixa toxicológica (ANVISA, 2018).

Analisando as normativas vigentes e a nova proposta é possível perceber a substituição da maior parte do texto escrito relacionado a extensas e numerosas frases de advertência da portaria de 1992, por elementos do GHS que utilizam imagens de pictogramas de perigo, apenas uma palavra de advertência e poucas frases de perigo, que são mais objetivas e em menor número em relação à portaria de 1992. Portanto, a nova proposta melhora a comunicação do perigo, tendo em vista que a grande quantidade de frases da legislação vigente é reduzida a poucas expressões mais objetivas e imagens de pictogramas, que são mais eficientes que textos longos. Porém, para que as imagens sejam de fato entendidas pelos agricultores, é necessário que estes sejam capacitados e orientados quanto a interpretação do sistema GHS, afim de garantir a saúde humana.

4.3.1.3 Faixa do Rótulo:

Segundo a normativa de 1992 e decreto de 2002, deve conter na parte inferior do rótulo uma faixa colorida nitidamente separada do restante do documento, com altura igual a 15% da impressão da embalagem e cor

correspondente à classe toxicológica do praguicida, conforme modelo de rótulo presente no guia da ANVISA versão 1-2018 e no anexo D (ANVISA, 2018).

Além disso, a faixa deve conter pictogramas específicos recomendados pela FAO, que abordam medidas de orientação ao uso com objetivo de prevenção quanto a perigos relacionados ao produto. A escolha dos EPIs adequados ao produto é realizada pela empresa registrante e leva em conta a avaliação de risco, a formulação, o método de preparo e o modo de aplicação do praguicida em questão (ANVISA, 2018). A figura 1 ilustra os pictogramas recomendados pela FAO e seus significados, levando em conta as orientações e EPIs necessários para aplicação e manejo do produto.

Figura 1: Pictogramas recomendados pela FAO e seus significados (Anvisa, 2018; FAO & OMS, 2015)



Os pictogramas devem estar presentes no rótulo em uma sequência específica, orientando sobre a ordem correta de vestimenta dos EPIs, nos momentos de Manuseio do produto/calda e de aplicação. Esta sequência deve ser apresentada da esquerda para a direita e deve coincidir com a ordem indicada nos itens de “Precauções na preparação da calda” / “Precauções durante o manuseio” e “Precauções durante a aplicação”, presentes na coluna da direita do rótulo na parte de “Frases relativas à proteção humana” (ANVISA, 2018). A ordem correta de

vestimenta, visando a maior proteção as saúde humana e um exemplo de faixa toxicológica, são apresentados a seguir na figura 2.

Figura 2: Exemplo de faixa toxicológica que apresenta a ordem correta de vestimenta dos EPIS (ANVISA, 2018).



À esquerda do símbolo da caveira deve conter pictogramas relativos ao item “Precauções na preparação da calda” ou ao item “Precauções durante o manuseio” e, à direita do símbolo, deve conter as imagens de EPIs referentes ao item “Precauções durante a aplicação do produto”. Por fim, pela legislação vigente, os pictogramas devem ocupar 50% da altura da faixa e estarem dispostos do centro para as extremidades (ANVISA, 2018).

Analisando a nova proposta de normativa, temos que esta altera poucas informações referentes a faixa do rótulo. Além de mudar a cor da faixa, já citada em tópicos anteriores, ela dispensa a presença da caveira com duas tíbias cruzadas em produtos considerados de baixa toxicidade, ou seja, as classes de cor azul e verde denominadas de “Pouco tóxico”, “Improvável de causar dano agudo” e “Não classificado” (ANVISA, 2018). Por fim, os EPIs indicados na faixa devem coincidir com os itens de “Precauções na preparação da calda” ou “Precauções durante o manuseio” e com o item “Precauções durante a aplicação do produto”, que, pela nova proposta, estarão presentes apenas na bula dos produtos e não mais nos rótulos (ANVISA, 2018). Portanto, as alterações presentes nesse tópico novamente se relacionam com as novas orientações do sistema GHS, que inclui a presença de novos pictogramas, uma palavra de advertência e poucas frases de alerta relacionadas à classificação toxicológica e comunicação do perigo, enquanto que as informações de EPIs e orientações quanto aos cuidados e uso continuam iguais às adotadas atualmente.

4.3.2 Bulas de praguicidas: informações relativas à saúde humana

A bula de um praguicida é um documento mais completo que o rótulo e tem por objetivo comunicar de forma mais completa as informações e orientações sobre os produtos, promovendo o uso correto destes e a promoção da saúde humana e do meio ambiente. Para elaboração da bula, segundo as diretrizes vigentes, as informações devem estar na ordem e disposição estabelecida no modelo de bula do guia ANVISA versão 1 - 2018, presente no anexo E, e conter as seguintes informações: dados e orientações iguais aos presentes na coluna central do rótulo; instruções de uso do produto; frases relativas à proteção da saúde humana; quadro de primeiros socorros; quadro de informações médicas; mecanismos de ação, absorção e excreção para animais de laboratório; e efeitos agudos e crônicos para animais de laboratório (ANVISA, 2018).

Por meio da legislação vigente e pelo modelo de bula presente no anexo E, as primeiras páginas da bula deverão conter todas as informações presentes na coluna central do rótulo com a mesma disposição e terminando com a faixa toxicológica colorida. Nesse tópico, a única exceção é a informação sobre “Conteúdo” que, na bula, deverá constar da frase “Vide rótulo”. Além disso, a legislação vigente também determina que as informações dos itens “quadro de primeiros socorros” e “frases relativas à proteção da saúde humana”, também devem estar da mesma maneira que apresentado no rótulo, porém, por se tratar de bula, as informações não poderão ser substituídas pela frase: “Vide bula” (ANVISA, 2018).

No que diz respeito aos itens “instruções de uso do produto”, “quadro de informações médicas”, “mecanismos de ação, absorção e excreção para animais de laboratório” e “Efeitos agudos e crônicos para animais de laboratório”, este são incluídos apenas na bula do produto, não estando presentes no rótulo (ANVISA, 2018; Brasil, 2002).

A nova normativa propõe algumas mudanças nas informações respectivas aos itens de “Frases relativas à proteção da saúde humana”, “Quadro de informações médica”, “Mecanismos de Ação, Absorção e Excreção para Animais de Laboratório” e aos “Efeitos agudos e crônicos para animais de laboratório”, que são

detalhados a seguir (ANVISA, 2018). Para os outros itens presentes na bula, estes não são abordados de forma detalhada e são apenas citados como obrigatórios, portanto, possivelmente não devem sofrer alterações com a aprovação da nova proposta de normativa, sendo abordados na tabela do anexo J (ANVISA, 2018).

Frases Relativas à Proteção da Saúde Humana

Em relação as frases relativas à proteção humana, a normativa vigente diz que devem ser iguais as expressões presentes no rótulo, ou seja, que estão presentes nos itens de “Precauções gerais”, “Precauções durante a preparação da calda” / “Precauções durante o manuseio”, “Precauções para o tratamento de sementes”, “Precauções durante a aplicação do produto” e “Precauções após aplicação do produto”. Por se tratar de bula, estas informações não podem estar resumidas ou ocultas, como no caso dos rótulos, e estão relacionadas no anexo H ou na portaria da SNVS de 1992 (ANVISA, 2018).

A nova proposta de normativa da ANVISA também visa a utilização dessas mesmas frases da legislação vigente em sua bula, porém, acrescidas dos elementos do GHS que seguem as orientações de pictogramas, palavra de advertência e frases presentes nos anexos de I a IV da consulta pública ANVISA nº 483/2018 ou no anexo I, sendo que estes elementos devem estar iguais aos apresentados nos rótulos dos produtos, conforme citado anteriormente no tópico “4.3.1.2 Coluna da direita - Frases relativas à saúde humana” (ANVISA, 2018), portanto, a utilização do GHS juntamente com textos atualmente utilizados torna a bula um documento mais completo, que faz uso tanto de textos como de imagens. Além disso, a bula se adequa às práticas internacionais facilitando a comercialização internacional e a padronização da comunicação e informações de perigo de cada praguicida.

Quadro de Informações Médicas

Segundo as normativas vigentes, as informações médicas devem ser incluídas de forma objetiva e concisa, sustentadas pelos estudos de avaliação toxicológica ou por literatura técnico-científica (ANVISA, 2018).

Para a determinação dessas informações, é necessário avaliar a composição quali-quantitativa do produto e a toxicologia tanto dos ingredientes ativos como dos componentes relevantes, portanto, as diretrizes vigentes determinam que é preciso apresentar informações referentes aos seguintes itens: “1- Grupo Químico”, “2- Classe toxicológica”, “3- Vias de Exposição”, “4- Toxicocinética”, “5- Toxicodinâmica”, “6- Sintomas e Sinais clínicos”, “7- Diagnóstico”, “8- Tratamento”, “9- Contra indicações”, “10 - Efeitos das interações químicas (Efeitos Sinérgicos)” e “11- Atenção”, itens apresentados e detalhados na tabela do anexo L (ANVISA, 2018).

Analisando a nova proposta da ANVISA, esta determina, que a elaboração das informações médicas deve considerar todos os itens da legislação vigente com exceção do item 2 de “classificação toxicológica” e do item 11 de “atenção”. Além disso, ela determina uma análise crítica e objetiva que aborde os itens dessa seção, por meio da apresentação do Parecer de Análise Técnica da Empresa (PATE) no momento do registro do produto em questão (ANVISA, 2018).

Mecanismos de Ação, Absorção e Excreção para Animais de Laboratório:

Segundo a legislação vigente nessa seção, devem constar os mecanismos de ação, absorção e excreção, especificamente para animais de laboratório. Caso o produto não tenha informações relativas a esses mecanismos em humanos, os dados em animais devem ser informados no item “Toxicocinética” e “Toxicodinâmica” e, dessa forma, a seção de “Mecanismos de Ação, Absorção e Excreção para animais de laboratório” deverá apresentar a seguinte frase: “Vide item Toxicocinética” e/ou “Vide item Toxicodinâmica” (ANVISA, 2018). A nova proposta da ANVISA não cita esse tópico em seu documento, porém, determina a obrigatoriedade da presença da tabela de informações médicas, na qual já solicita essas informações de toxicocinética e toxicodinâmica (ANVISA, 2018). Portanto, a nova proposta visa a objetividade e melhora das bulas dos produtos, evitando a repetição de informações ou a inclusão de tópicos que contém apenas frases que direcionam a outros tópicos.

Efeitos agudos e crônicos para animais de laboratório:

A normativa vigente diz sobre a obrigatoriedade da presença e descrição dos resultados de ensaios de toxicidade aguda e crônica realizados pela empresa registrante, nessa seção da bula. Para a primeira parte, relativa a efeitos agudos, é deve indicar os resultados dos seguintes ensaios: Dose letal oral (DL50 oral), Dose letal cutânea (DL50 cutânea), Concentração letal inalatória (CL50 inalatória), corrosão/irritação ocular e cutânea, sensibilização cutânea, sensibilização respiratória e mutagenicidade (ANVISA, 2018).

No caso dos estudos agudos de doses e concentrações letais é preciso a indicação dos valores de DL50 e CL50 obtidos em cada um dos estudos realizados, levando em conta as vias oral, dérmica e inalatória. Em situações onde a toxicidade aguda inalatória não possa ser determinada, devido a características físico-químicas do produto, é preciso adotar a seguinte frase: “CL50 (inalatória): não determinada nas condições do teste”. Para os ensaios de irritação/corrosão ocular e dérmica é preciso a apresentação em bula de um resumo da sintomatologia observada em animais e de informações sobre a reversibilidade ou não dos efeitos. Por fim, é preciso informar nesse item se o produto formulado é ou não um sensibilizante cutâneo e/ou respiratório, além de apresentar um breve resumo dos resultados de estudos de mutagenicidade (ANVISA, 2018).

Em relação a segunda parte do item, relativo a efeitos crônicos, devem ser descritas as conclusões dos seguintes estudos: metabolismo e vias de excreção; efeitos hematológicos, anatomopatológicos e histopatológicos; possíveis efeitos hormonais; efeitos sobre a reprodução e prole; efeitos teratogênicos, mutagênicos e carcinogênicos; e possíveis efeitos neurotóxicos. Por fim, é necessária a descrição dos resultados de estudos que comprovem que o produto em questão e seu produto técnico, não são considerados como casos impeditivos de registro, ou seja, que não apresentam efeitos teratogênicos, carcinogênicos, mutagênicos, de distúrbios hormonais e de danos ao aparelho reprodutor (ANVISA, 2018).

A nova proposta de normativa aborda os efeitos agudos e crônicos, em apenas um item de sua consulta pública, que diz sobre a obrigatoriedade de especificar estes efeitos em animais de experimentação e, quando disponível, para

humanos. Além disso, a normativa exige a apresentação dos resultados dos mesmos estudos cobrados pela legislação vigente acrescidos da informação sobre efeitos para órgão-alvo específicos (ANVISA, 2018), portanto, esta seção da bula apresenta apenas a inclusão de mais uma informação com a nova proposta de normativa, sem alterar consideravelmente as normativas atuais.

Levando em conta todos os itens e informações de veiculação obrigatória em bula e tendo em vista as mudanças propostas na rotulagem pela consulta pública da ANVISA nº 483/2018 é possível perceber que a mudança que mais impacta a elaboração da bula é o aumento das classificações possíveis para o produto e a inclusão dos seguintes elementos do GHS: pictogramas, palavras de advertência e frases de perigo presentes na seção de “Frases relativas à saúde humana”. O restante das informações apenas sofreram mudanças organizacionais ou pequenos ajustes, portanto, a bula continua com as informações em um modelo já conhecido atualmente pelos agricultores e melhora sua comunicação do risco com a inclusão de novos elementos padronizados internacionalmente, que são mais objetivos na comunicação do perigo e evitam que os praguicidas apresentem informações diferentes em cada país que o comercialize.

5. CONCLUSÃO

As propostas de RDC para rotulagem e avaliação e classificação toxicológica, realizadas pela ANVISA por meio das consultas públicas nº483/2018 e nº484/2018, respectivamente, poderão trazer tanto melhorias como impactos negativos ao Brasil.

Podemos destacar como pontos positivos a modernização e inclusão de estudos de avaliação toxicológica, que visam maior segurança e promoção a saúde humana, além da redução de testes em animais e a flexibilização na adoção de protocolos experimentais para registro, citando apenas a OECD e possibilitando a adoção de entidades similares, facilitando o processo de avaliação e registro. A adoção do sistema GHS para classificação e rotulagem, que abrange melhor os perigos relacionados aos praguicidas, também traz melhorias na promoção da saúde humana e na comunicação do perigo aos agricultores. Por fim, o alinhamento às práticas adotadas e recomendadas internacionalmente facilita o comércio

internacional e o acesso à informações harmonizadas. Porém, com a aprovação das normativas, o processo de registro e classificação serão mais complexos e morosos, além da reclassificação toxicológica de produtos, que levará a indeferimentos de praguicidas já comercializados, juntamente com impactos negativos no desenvolvimento da inovação no país. Por fim, poderá desencadear impactos econômicos quanto a implementação e utilização de novos estudos *in vitro* e *in vivo* na indústria.

Dessa forma, é importante que as novas propostas de normativas sejam aprovadas e o sistema GHS adotado, porém, também é importante que a nossa lei e decreto dos agrotóxicos sejam reavaliados e melhor discutidos, afim de trazer melhorias para o cenário regulatório, o desenvolvimento da inovação e a economia agrícola do país, evitando os impactos negativos citados nessa conclusão.

6. BIBLIOGRAFIA

ASSOCIAÇÃO NACIONAL DE DEFESA VEGETAL (ANDEF). **Fatos e mitos sobre os agrotóxicos**. Disponível em: <<http://www.undef.com.br/conheca-os-fatos-e-mitos-sobre-o-setor-de-defensivos-agricolas/>>. Acesso em: 11 mar. 2019.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Guia para Elaboração de Rótulo e Bula de Agrotóxicos, Afins e Preservativos de Madeira**. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/4016300/GUIA++Elaboração+de+Rótulo+e+Bula++versão+28-9-2017+DIARE.pdf/85a0fb5f-a18b-478c-b6ea-e6ae58d9202a?version=1.0>>. Acesso em: 7 fev. 2019.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Agenda Regulatória. Ficha de Planejamento de Tema**. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/4585572/3.1.pdf/40a99330-339f-41e7-ae77-37240b0587c1>>. Acesso em: 7 fev. 2019.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Consulta Pública nº 483, de 16 de março de 2018 ((D.O.U de 19/03/2018))**. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2858730/CONSULTA+PÚBLICA+Nº+483+GGTOX.pdf/93c350f9-d14c-4714-864d-9d356f136327>>. Acesso em: 7 fev. 2019.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Consulta Pública nº 484, de 16 de março de 2018 (D.O.U de 19/03/2018)**. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2858730/CONSULTA+PÚBLICA+Nº+484+-+GGTOX/18d3d6d5-0623-4daf-871b-f6825f92fd32>>. Acesso em: 7 fev. 2019.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Agrotóxico, Herbicida e Pesticida**. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_returnToFullPageURL=%2Fresultado-de-busca%3Fp_p_id%3D101%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_state_rcv%3D1%26_101_struts_action%3D%252Fasset_publisher%252Fview_content%26_101_urlTitle%3Dagrotoxico-erbicida-e-pesticida%26_101_groupId%3D219201%26_101_type%3Dcontent%26_101_assetEntryId%3D2861541&_101_assetEntryId=2861541&_101_type=content&_101_groupId=219201&_101_urlTitle=agrotoxico-erbicida-e-pesticida&redirect=http%3A%2F%2Fportal.anvisa.gov.br%2Fresultado-de-busca%3Fp_p_id%3D3%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dmaximized%26p_p_mode%3Dview%26_3_groupId%3D0%26_3_keywords%3DAGROT%25C3%2593XICO%252C%2BHERBICIDA%2BE%2BPESTICIDA%26_3_struts_action%3D%252Fsearch%252Fsearch%26_3_redirect%3D%252Fresultado-de-busca%253Fp_p_id%253D101%2526p_p_lifecycle%253D0%2526p_p_state%253Dnormal%2526p_p_state_rcv%253D1%2526_101_struts_action%253D%25252Fasset_publisher%25252Fview_content%2526_101_urlTitle%253Dagrotoxico-

erbicida-e-
pesticida%2526_101_groupId%253D219201%2526_101_type%253Dcontent%2526_101_assetEntryId%253D2861541&inheritRedirect=true>. Acesso em: 3 fev. 2019.

BRASIL. Decreto nº 4074, de 4 de janeiro de 2002. Regulamenta a Lei no 7.802, de 11 de julho de 1989. **Diário Oficial da União, Brasília, 8 jan. 2002.**, 2002.

BRASIL. Lei nº 7.802, de 11 julho de 1989. Lei dos agrotóxicos. **Diário Oficial da União, Brasília, 12 jul. 1989**, 1989.

CALIFORNIA ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (CALEPA). Summary of Toxicology Data: Metaflumizone. **Department of Pesticide Regulation - Human Health Assessment Branch**, 2015. Disponível em: <<http://www.cdpr.ca.gov/docs/risk/toxsums/pdfs/5935.pdf>>. Acesso em: 3 fev. 2019.

CORRÊA, C. L.; LEMONICA, I. P.; ZAMBRONE, F. A. D.; CAMARGO, J. L. V. **Bases Científicas para a Avaliação da Toxicidade de Agrotóxicos. Guidance for Pesticides Toxicity Evaluation.** [s.l.: s.n.], 2009.

EUROPEAN CHEMICALS AGENCY (ECHA). **Questions & Answers on Regulation (EC) No 1272/2008 on classification, labelling and packaging of substances and mixtures.** Disponível em: <https://echa.europa.eu/documents/10162/13643/questions_and_answers_clp_20090526_en.pdf>. Acesso em: 9 mar. 2019.

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY (EFSA). Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance dimethoate. **EFSA Journal**, v. 16, n. 10, 2018. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.2903/j.efsa.2018.5454>>.

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY (EFSA). Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance metaflumizone. **EFSA Journal**, v. 11, n. 10, 2013. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.2903/j.efsa.2013.3373>>.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS (FAO); ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Guidelines on good labelling practice for pesticides. **International code of conduct on pesticide management**, 2015.

GALINDO BEDOR, Cheila Nataly; OLIVEIRA RAMOS, Lara; PEREIRA, Paulo José; *et al.* Vulnerabilidades e situações de riscos relacionados ao uso de agrotóxicos na fruticultura irrigada Vulnerability and risk situations related to the use of pesticides in irrigated fruit farming. **Rev Bras Epidemiol**, v. 12, n. 1, p. 39–49, 2009.

INSTITUTO BRASILEIRO DO MEIO AMBIENTE E DOS RECURSOS NATURAIS RENOVÁVEIS (IBAMA). Portaria Normativa Ibama Nº 84, de 15 de Outubro de 1996. 1996.

KRANAWETVOGL, Andreas; SIEGERT, Markus; EYER, Florian; *et al.* Verification of organophosphorus pesticide poisoning: Detection of phosphorylated tyrosines and a cysteine-proline disulfide-adduct from human serum albumin after intoxication with dimethoate/omethoate. **Toxicology Letters**, v. 299, n. August, p. 11–20, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2018.08.013>>.

MINISTÉRIO DA AGRICULTURA PECUÁRIA E ABASTECIMENTO (MAPA). **Manual de Procedimentos para Registro de Agrotóxicos**. Coordenação Geral de Agrotóxicos e Afins. Disponível em: <[file:///C:/Users/Mah/USP/TCC/material_LiteraturaLegislacaoInternet_TCC/Manual MAPA-RegistroAgro/manual-de-procedimentos-para-registro-de-agrotoxicos.pdf](file:///C:/Users/Mah/USP/TCC/material_LiteraturaLegislacaoInternet_TCC/Manual%20MAPA-RegistroAgro/manual-de-procedimentos-para-registro-de-agrotoxicos.pdf)>. Acesso em: 2 fev. 2019.

MINISTÉRIO DA AGRICULTURA PECUÁRIA E ABASTECIMENTO (MAPA). **AGROFIT - Sistema de Agrotóxicos Fitossanitários - produtos formulados.** Disponível em: <http://agrofit.agricultura.gov.br/agrofit_cons/principal_agrofit_cons>. Acesso em: 16 jul. 2018.

OH, J. S.; CHOI, K. H. Methemoglobinemia associated with metaflumizone poisoning. **Clinical Toxicology**, v. 52, n. 4, p. 288–290, 2014. Disponível em: <<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/15563650.2014.900180>>.

ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS (ONU). GLOBALLY HARMONIZED SYSTEM OF CLASSIFICATION AND LABELLING OF CHEMICALS (GHS). seven edit. 2017. Disponível em: <https://www.unece.org/fileadmin/DAM/trans/danger/publi/ghs/ghs_rev07/English/ST_SG_AC10_30_Rev7e.pdf>.

ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS PARA ALIMENTAÇÃO E AGRICULTURA (FAO). **The State of Agricultural Commodity Markets: Agricultural Trade, Climate Change and Food Security.** [s.l.: s.n.], 2018.

SANTANA, Claudiana Mangabeira; COSTA, Antonia Rosa da; NUNES, Rafaela Mariana Pessoa; *et al.* Exposição ocupacional de trabalhadores rurais a agrotóxicos. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 24, n. 3, p. 301–307, 2016. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1414-462X2016000300301&lng=pt&tlng=pt>.

SECRETARIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (SNVS). Portaria no 03, de 16 de janeiro de 1992. **Diário Oficial da União, Brasília, 16 jan.1998**, 1992.

SELMÍ, Giuliana da Fontoura Rodrigues; TRAPÉ, Angelo Zanaga. Proteção da saúde de trabalhadores rurais: a necessidade de padronização das metodologias

de quantificação da exposição dérmica a agrotóxicos. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 30, n. 5, p. 952–960, 2014. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2014000500952&lng=pt&tlng=pt>.

SILVER, Kristopher; DONG, Ke; ZHOROV, Boris S. Molecular Mechanism of Action and Selectivity of Sodium Channel Blocker Insecticides. **Current Medicinal Chemistry**, v. 24, n. 27, p. 2912–2924, 2017. Disponível em: <<http://www.eurekaselect.com/148452/article>>.

SINDICATO NACIONAL DA INDÚSTRIA DE PRODUTOS PARA DEFESA VEGETAL (SINDIVEG). **O que você precisa saber sobre defensivos agrícolas**. Disponível em: <<http://sindiveg.org.br/wp-content/uploads/2018/08/oquevoceprecisasabersobredefensivosagricolas.pdf>>. Acesso em: 11 mar. 2019.

SISTEMA NACIONAL DE INFORMAÇÕES TÓXICO-FARMACOLÓGICAS (SINITOX). **Dados agentes tóxicos, 2016. Tabela 1- Casos de Intoxicação por Agrotóxicos de Uso Agrícola por Unidade Federada, Segundo Circunstâncias Registrado em 2016**. Disponível em: <https://sinitox.iciet.fiocruz.br/sites/sinitox.iciet.fiocruz.br/files//2-AgrotoxicosUsoAgricola-1_0.pdf>. Acesso em: 17 mar. 2019.

SUPERINTENDÊNCIA DE CONTROLE DE ENDEMIAS (SUCEN). **Manual de Segurança em Controle Químico de Vetores**. Disponível em: <<http://www.saude.sp.gov.br/sucen-superintendencia-de-controle-de-endemias/programas/seguranca-do-trabalhador/manual-de-seguranca-em-controle-quimico-de-vetores>>. Acesso em: 16 jul. 2018

TA, Goh Choo; MOKHTAR, Mazlin Bin; PETERSON, Peter John; *et al.* A comparison of mandatory and voluntary approaches to the implementation of

Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS) in the management of hazardous chemicals. **Industrial health**, v. 49, n. 6, p. 765–73, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22020020>>.

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (US-EPA). **Pesticide Labels and GHS: Comparison and Samples**. Disponível em: <<https://www.epa.gov/pesticide-labels/pesticide-labels-and-ghs-comparison-and-samples#affects>>. Acesso em: 9 mar. 2019.

7. ANEXOS

ANEXO A - Comparação entre os estudos toxicológicos da portaria SNVS de 1992 e da proposta de normativa da consulta pública nº484/2018 (SNVS, 1992; ANVISA, 2018).

ANEXO B - Comparação entre as classificações quanto à toxicidade aguda pela portaria SNVS de 1992 e a consulta pública nº484/2018 (SNVS, 1992; ANVISA, 2018).

ANEXO C - Classificação toxicológica para desfechos toxicológicos diferentes segundo GHS e consulta pública nº 484/2018 (ONU, 2017; ANVISA, 2018).

ANEXO D - Modelo de rótulo pela legislação vigente: Lei de 1989, decreto de 2002 e portaria SNVS de 1992 (ANVISA, 2018).

ANEXO E - Modelo de bula pela legislação vigente: Lei de 1989, decreto de 2002 e portaria SNVS de 1992 (ANVISA, 2018).

ANEXO F - Descrição técnica para elaboração dos itens da coluna central do rótulo, que não sofreram alteração pela CP nº483/2018 (ANVISA, 2018)

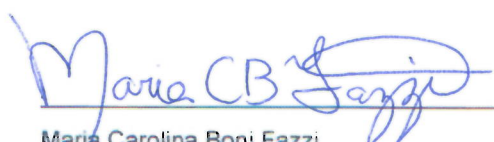
ANEXO G - Descrição técnica para elaboração dos itens da coluna da direita do rótulo, que não sofreram alteração pela CP nº483/2018 (ANVISA, 2018)

ANEXO H - Frases padrão de advertência que devem estar presentes na coluna direita do rótulo e na bula, pela portaria de 1992 (SNVS, 1992; ANVISA, 2018).

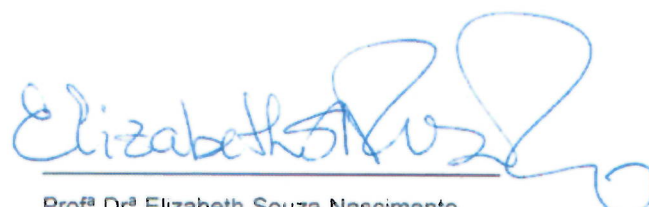
ANEXO I - Dados de rotulagem e classificação toxicológica de acordo com os diferentes desfechos abordados pelo GHS (ANVISA, 2018).

ANEXO J - Descrição técnica para elaboração dos itens da bula que não sofreram possíveis alteração pela CP nº483/2018 (ANVISA, 2018).

ANEXO L - Descrição técnica para elaboração dos itens do quadro de informações médicas presente na bula do produto, segundo legislação vigente (ANVISA, 2018).



Maria Carolina Boni Fazzi
24/04/2019



Profª Drª Elizabeth Souza Nascimento
24/04/2019

ANEXO A - Comparação entre os estudos toxicológicos da portaria SNVS de 1992 e da proposta de normativa da consulta pública nº484/2018 (SNVS, 1992; ANVISA, 2018).

Tabela 1: Comparação entre estudos toxicológicos da portaria de 1992 e os estudos solicitados pela nova proposta de normativa, referente ao produto técnico.

Estudos e Dados toxicológicos exigidos para Avaliação de Produto Técnico		
Tipo de Estudo	Portaria de 1992 – vigente	Proposta RDC - CP 484/2018
Toxicidade aguda (Dose letal 50) Em animais de laboratório	Via oral e dérmica	Via oral e dérmica
Toxicidade aguda (Concentração letal 50)	-	Condicional Dispensados para produtos sólidos quando mais de 99% em massa sejam partículas com diâmetro $\geq 50 \mu\text{m}$.
Corrosão/Irritação aguda	-	Cutânea e ocular
Sensibilização	-	Cutânea e respiratória
Estudos de toxicocinéticas e mecanismo de toxicidade/ação	Metabolismo, vias de excreção e meia vida biológica: Animais de laboratório	Absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME): em mamíferos Metabolismo in vitro: quando da existência de protocolo específico
	Toxicidade de metabólitos: quando diferentes nas plantas e animais.	Estudo de metabolismo em plantas Estudos de modo e/ou mecanismo de ação
Toxicidade a curto prazo (Doses diárias)	Via oral 90 dias para ratos ou camundongos; 1 ano para cães; (Período superior a um décimo da vida média) Inclui detecção de efeitos hormonais.	Via oral 90 dias para ratos e camundongos 90 dias para animais não roedores Via dérmica 21/28 dias Outras vias de exposição

<p>Toxicidade a longo prazo (Doses diárias)</p>	<p>Via oral 18 meses para camundongos 24 meses para ratos (Período superior ou igual a metade da vida média) Estudo de carcinogenicidade</p>	<p>Estudos de toxicidade crônica: em ratos Estudo de carcinogenicidade: ratos e camundongos</p>
<p>Toxicidade reprodutiva</p>	<p>Reprodução e prole: três gerações sucessivas</p>	<p>Reprodução e prole: Em ratos por duas gerações ou uma geração estendida</p>
<p>Efeitos teratogênicos (toxicidade sobre o desenvolvimento)</p>	<p>Duas espécies de animais de experimentação <u>Dose alta:</u> toxicidade materna <u>Dose base:</u> sem efeito para adulto ou ninhada</p>	<p>Estudo de toxicidade sobre o desenvolvimento pré-natal em ratos e coelhos</p>
<p>Efeitos mutagênicos</p>	<p>Possíveis efeitos: Detecção de mutações gênicas e de mutações cromossômicas</p>	<p>A. mutação gênica em células bacterianas; B. mutação gênica in vitro em células de mamíferos; (Não realizado se A e C derem positivos) C. dano cromossômico in vitro em células de mamíferos; D. dano cromossômico in vivo em células somáticas *. <u>Só conduzir estudo in vivo de mutação gênica caso algum estudo in vitro seja positivo ou equívoco.</u></p>
<p>Efeito de Neutotoxicidade</p>	<p>Possíveis efeitos retardados</p>	<p>Efeitos em roedores Efeito tardio após exposição aguda (apenas quando há indícios em avaliações aguda) Efeito tardio com doses repetidas: por 28 dias. (Quando houver indícios no teste de efeito tardio ou em outros testes de doses repetidas). Efeito no desenvolvimento (quando houver indícios de efeitos em outros estudos toxicológicos)</p>

Informações de ordem médica	Dados clínico e laboratoriais: pessoas expostas (voluntária ou Ocupacionalmente)	PATE (Parecer elaborado pela empresa incluindo uma avaliação crítica dos estudos e documentação apresentada).
	Confirmações de diagnóstico: casos de intoxicação	
	Medidas de primeiros socorros, terapêuticas e antídotos.	

*Dispensado caso seja conduzida uma avaliação de micronúcleos em medula óssea no momento da eutanásia, durante estudos de dose repetida.

Tabela 2: Comparação entre estudos toxicológicos da portaria de 1992 e os estudo solicitados pela nova proposta de normativa, referente ao produto formulado.

Estudos exigidos para Avaliação Toxicológica de Produto Formulado		
Tipo de Estudo	Portaria de 1992 – vigente	Proposta RDC - CP 484/2018
Toxicidade aguda (Dose letal 50) Em animais de laboratório	Via oral e dérmica	Via oral e dérmica
Toxicidade aguda (Concentração letal 50)	Produtos: fumigantes, vaporizáveis, voláteis e pós que contenham partículas de diâmetro igual ou menos de 15 micrometros, nas condições de uso.	Dispensados para: - produtos sólidos quando mais de 99% em massa sejam partículas com diâmetro $\geq 50 \mu\text{m}$ - quando houver dados de toxicidade inalatória aguda de todos os componentes. - quando houver predição confiável de toxicidade inalatória menor ou igual à do produto técnico já analisado
Corrosão/Irritação aguda	Lesões oculares: coelhos Lesões cutâneas	Ocular e cutânea
Sensibilização	Cutânea	Cutânea e respiratória
Efeitos mutagênicos	Deteção de mutações gênicas e de mutações cromossômicas	A. Estudo de mutação gênica em células bacterianas; B. Estudo de dano cromossômico in vitro em células de mamíferos. *

<p>Toxicidade a curto prazo (Doses diárias)</p> <p><u>(Condicional)</u></p>	<p>Mínimo de 21 dias. Quando houver risco de exposição humana não intencional com contato dérmico repetido.</p> <p>Produtos: fumigantes, vaporizáveis e volatilizáveis nas condições de emprego.</p>	<p>-</p>
<p>Informações de ordem médica</p>	<p>Dados clínico e laboratoriais: pessoas expostas (volutaria ou Ocupacionalmente)</p> <p>Confirmações de diagnóstico: casos de intoxicação</p> <p>Medidas de primeiros socorros, terapêuticas e antídotos.</p>	<p>PATE (Parecer elaborado pela empresa incluindo uma avaliação crítica dos estudos e documentação apresentada).</p>

*(Estudo adicional in vivo para mutação gênica e dano cromossômico quando os estudos A e/ou B forem positivos ou equívocos)

ANEXO B - Comparação entre as classificações quanto à toxicidade aguda pela portaria SNVS de 1992 e a consulta pública nº484/2018 (SNVS, 1992; ANVISA, 2018).

Tabela 3: Comparação entre classificações toxicológicas agudas da portaria de 1992 e consulta pública nº 484/2018 (GHS).

		Portaria de 1992						C.P. nº 484/2018			
		Classe I	Classe II	Classe III	Classe IV	Categoria 1	Categoria 2	Categoria 3	Categoria 4	Categoria 5	Não classificado
		Extremamente tóxico	Altamente tóxico	Moderadamente tóxico	Pouco tóxico	Extremamente tóxico	Altamente tóxico	Moderadamente tóxico	Pouco tóxico	Improvável de causar dano agudo	Não classificado
DL ₅₀ Oral (mg/kg)	Sólido	≤ 5	> 5 ≤ 50	> 50 ≤ 500	> 500	≤ 5	> 5 ≤ 50	> 50 ≤ 300	> 300 ≤ 2000	> 2000 ≤ 5000	> 5000
	Líquido	≤ 20	> 20 ≤ 200	> 200 ≤ 2000	> 2000	≤ 50	> 50 ≤ 200	> 200 ≤ 1000	> 1000 ≤ 2000	> 2000 ≤ 5000	> 5000
DL ₅₀ Dérmica (mg/kg)	Sólido	≤ 10	> 10 ≤ 100	> 100 ≤ 1000	> 1000	≤ 50	> 50 ≤ 200	> 200 ≤ 1000	> 1000 ≤ 2000	> 2000 ≤ 5000	> 5000
	Líquido	≤ 40	> 40 ≤ 400	> 400 ≤ 4000	> 4000	≤ 100	> 100 ≤ 500	> 500 ≤ 2500	> 2500 ≤ 20000	> 20000	-
CL ₅₀ Inalatória* (mg/L)	Gases (ppm/V)					≤ 0,5	> 0,5 ≤ 2,0	> 2,0 ≤ 10	> 10 ≤ 20	> 20	-
	Vapores	≤ 0,2mg/L.h	> 0,2mg/L.h ≤ 2mg/L.h	> 2mg/L.h ≤ 20mg/L.h	> 20mg/L.h	≤ 0,5	> 0,5 ≤ 0,5	> 0,5 ≤ 1,0	> 1,0 ≤ 5,0	> 5,0	-
	sólidos e líquidos (mg/L)										
Irritação Ocular	Opacidade na córnea reversível ou não dentro de 7 dias, ou irritação persistente nas mucosas oculares.	Sem opacidade na córnea e irritação nas mucosas oculares reversível dentro de 7 dias.	Sem opacidade na córnea e irritação nas mucosas oculares reversível dentro de 72 horas.	Sem opacidade na córnea e irritação leve nas mucosas oculares reversível dentro de 24 horas.							
	Ulceração ou corrosão na pele.	Irritação severa. Draize e CoIs ≥ 5s	Irritação moderada. Draize e CoIs ≥ 3s ≤ 5s	Irritação leve. Draize e CoIs < 3s							

* Estudos de CL50 inalatória apenas são utilizados quando for observada mortalidade ao longo do estudo (C.P. nº 484, 2018).

ANEXO C - Classificação toxicológica para desfechos toxicológicos diferentes segundo GHS e consulta pública nº 484/2018 (ONU, 2017; ANVISA, 2018).

Tabela 4: Classificação toxicológica segundo GHS e CP nº 484/2018 para mutagenicidade, carcinogenicidade e toxicidade reprodutiva.

	Categoria 1A	Categoria 1B	Categoria 2
Mutagenicidade	Indutor de mutação em células germinativas de seres humanos.	Presumidamente indutor de mutação em células germinativas para seres humanos.	indicação de causar efeitos genotóxicos, mas sem evidência de causar mutagenicidade em células germinativas.
Carcionogênico	considerado como conhecido por apresentar potencial carcinogênico para seres humanos.	presumidamente possui potencial carcinogênico para seres humanos	suspeito de ser carcinogênico em seres humanos.
Toxicidade reprodutiva	considerado como conhecido por apresentar toxicidade reprodutiva para seres humanos.	presumidamente possui potencial de causar toxicidade reprodutiva para seres humanos.	suspeito de causar toxicidade reprodutiva em seres humanos.

Tabela 5: Classificação toxicológica segundo GHS e CP nº 484/2018 para diferentes desfechos toxicológicos.

	Categoria 1	Categoria 2	Categoria 3
Órgão alvo-específico (dose única)	Produce toxicidade significativa em humanos ou com evidências em animais que possa se presumir o potencial de produzir toxicidade significante em humanos seguido de exposição única.	Produto que com base em evidências de estudos em animais possa se presumir o potencial de produzir danos à saúde humana seguido de exposição única.	Efeitos de curta duração a órgão-alvo específico
Órgão alvo-específico (exposição repetida)	Produto que produz toxicidade significativa em humanos ou com evidências em animais que possa se presumir o potencial de produzir toxicidade significante em humanos seguido de exposição repetida	Produto que com base em evidências de estudos em animais possa se presumir o potencial de produzir danos à saúde humana seguido de exposição repetida	-
Corrosão/irritação cutânea	Produto que tem o potencial de provocar corrosão cutânea	Produto que tem o potencial de provocar irritação cutânea	Produto que tem o potencial de provocar leve irritação cutânea
Corrosão/irritação ocular	Produto que tem o potencial de provocar sérios danos nos olhos/efeitos irreversíveis nos olhos	Produto que tem o potencial de induzir irritação nos olhos/efeitos reversíveis nos olhos	-
Sensibilização cutânea	Produto que tem o potencial de provocar sensibilização cutânea	-	-
Sensibilização respiratória	Produto que tem o potencial de provocar sensibilização respiratória	-	-



AGROTÓXICOS – GUIA nº 12, versão 1, de 19 de janeiro de 2018

9. ANEXO II – MODELO DE BULA

BULA

Nome da marca comercial do produto

**Registrado no Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento – MAPA sob no
XXXX**

COMPOSIÇÃO:

Ingrediente ativo 1 [nome químico (nome comum)] xxx g/L (xx% m/v)

Ingrediente ativo 2 [nome químico (nome comum)]..... xxx g/L (xx% m/v)

Componente toxicologicamente relevante 1: [nome químico (nome comum)]

..... xxx
g/L (xx% m/v)

Componente toxicologicamente relevante 2: [nome químico (nome comum)]

..... xxx
g/L (xx% m/v)

Outros Ingredientes xxx g/L (xx%
m/v)

CONTEÚDO: VIDE RÓTULO.

CLASSE:

GRUPO QUÍMICO:

TIPO DE FORMULAÇÃO:

TITULAR DO REGISTRO:

FABRICANTES DO PRODUTO TÉCNICO ou PRODUTO TÉCNICO

FORMULADOR ou MANIPULADOR:

Nº do lote ou partida :	VIDE EMBALAGEM
Data de fabricação :	
Data de vencimento :	

**ANTES DE USAR O PRODUTO LEIA O RÓTULO, A BULA E A RECEITA AGRONÔMICA E
CONSERVE-OS EM SEU PODER.**

É OBRIGATÓRIO O USO DE EQUIPAMENTOS DE PROTEÇÃO INDIVIDUAL. PROTEJA-SE.



AGROTÓXICOS – GUIA nº 12, versão 1, de 19 de janeiro de 2018

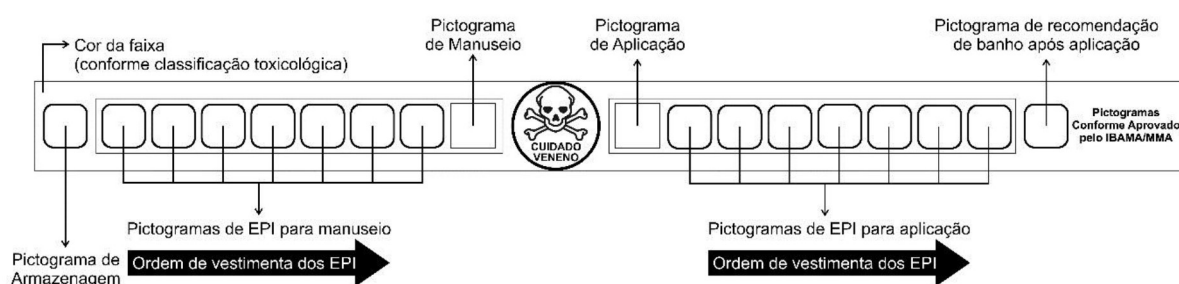
É OBRIGATÓRIA A DEVOÇÃO DA EMBALAGEM VAZIA.

Indústria Brasileira (quando aplicável)

Combustível/Inflamável/Corrosivo (conforme o tipo de produto)

CLASSIFICAÇÃO TOXICOLÓGICA: XXX

CLASSIFICAÇÃO DO POTENCIAL DE PERICULOSIDADE AMBIENTAL: Conforme aprovado pelo IBAMA/MMA



INSTRUÇÕES DE USO DO PRODUTO

CULTURAS, PRAGAS/DOENÇAS/PLANTAS INFESTANTES, DOSES, NÚMERO, ÉPOCA E INTERVALO DE APLICAÇÃO:

Cultura	Alvo biológico Nome comum/ Nome científico	Doses (L/ha)	Número de aplicações	Época/Intervalo de aplicação
A	XXX/XXX	X	Z aplicações	...
B	XXX/XXX	Y	W aplicações	...

MODO DE APLICAÇÃO:

INTERVALO DE SEGURANÇA:

Cultura A:	X dias
Cultura B:	Y dias

INTERVALO DE REENTRADA DE PESSOAS NAS CULTURAS E ÁREAS TRATADAS:

LIMITAÇÕES DE USO:

**RECOMENDAÇÕES PARA O MANEJO DE RESISTÊNCIA E INFORMAÇÕES SOBRE MANEJO INTEGRADO DE PRAGAS:**

(De acordo com as recomendações aprovadas pelo órgão federal competente – MAPA).

DESCRIÇÃO DOS PROCESSOS DE TRÍPLICE LAVAGEM DA EMBALAGEM OU TECNOLOGIA EQUIVALENTE:

(De acordo com as recomendações aprovadas pelo órgão responsável pelo meio ambiente - IBAMA/MMA).

INFORMAÇÕES SOBRE OS EQUIPAMENTOS DE PROTEÇÃO INDIVIDUAL A SEREM UTILIZADOS:**INFORMAÇÕES SOBRE OS EQUIPAMENTOS DE APLICAÇÃO A SEREM USADOS:****INFORMAÇÕES SOBRE OS PROCEDIMENTOS PARA A DEVOLUÇÃO, DESTINAÇÃO, TRANSPORTE, RECICLAGEM, REUTILIZAÇÃO E INUTILIZAÇÃO DAS EMBALAGENS VAZIAS:**

(De acordo com as recomendações aprovadas pelo órgão responsável pelo meio ambiente - IBAMA/MMA).

INFORMAÇÕES SOBRE OS PROCEDIMENTOS PARA A DEVOLUÇÃO E DESTINAÇÃO DE PRODUTOS IMPRÓPRIOS PARA UTILIZAÇÃO OU EM DESUSO:

(De acordo com as recomendações aprovadas pelo órgão responsável pelo meio ambiente - IBAMA/MMA).

DADOS RELATIVOS À PROTEÇÃO DA SAÚDE HUMANA

“ANTES DE USAR O PRODUTO, LEIA COM ATENÇÃO AS INSTRUÇÕES DA BULA.”

PRECAUÇÕES GERAIS**PRECAUÇÕES NA PREPARAÇÃO DA CALDA ou PRECAUÇÕES DURANTE O MANUSEIO****PRECAUÇÕES PARA O TRATAMENTO DE SEMENTES****PRECAUÇÕES DURANTE A APLICAÇÃO DO PRODUTO****PRECAUÇÕES APÓS A APLICAÇÃO DO PRODUTO****PRIMEIROS SOCORROS:**

Ingestão:

Olhos:

Pele:

Inalação:



**INTOXICAÇÕES POR “INSERIR MARCA COMERCIAL DO PRODUTO”
 INFORMAÇÕES MÉDICAS**

Grupo químico	
Classe toxicológica	
Vias de exposição	
Toxicocinética	
Toxicodinâmica	
Sintomas e sinais clínicos	
Diagnóstico	
Tratamento	
Contraindicações	
Efeitos das interações químicas	
ATENÇÃO	

Mecanismo de Ação, Absorção e Excreção para Animais de Laboratório:

Efeitos Agudos e Crônicos para Animais de Laboratório:

Efeitos agudos:

DL₅₀ oral em XXX:

DL₅₀ dérmica em XXX:

CL₅₀ inalatória em XXX:

Corrosão/Irritação cutânea em XXX:

Corrosão/Irritação ocular em XXX:

Sensibilização cutânea em XXX:

Sensibilização respiratória em XXX:

Mutagenicidade:

Efeitos crônicos:

ANEXO F - Descrição técnica para elaboração dos itens da coluna central do rótulo, que não sofreram alteração pela CP nº483/2018 (ANVISA, 2018).

Tabela 6: Descrição técnica para itens da coluna central do rótulo de praguicidas.

Itens da coluna central do rótulo	Descrição técnica
Marca comercial do produto	A marca comercial (nome comercial) deverá ficar no topo da coluna central, levando em conta símbolos como ® e ™.
Logotipo da empresa	Deve-se ficar no topo do rótulo e não pode ultrapassar o tamanho máximo de 2 centésimos da área útil do documento.
Número de registro	O número de registro federal deve estar logo abaixo da marca comercial, indicado por meio da seguinte frase: “Registrado no Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento - MAPA sob nº (indicar o número de registro)” .
Composição	Deve-se informar o nome químico e comum, em português, para todos os ingredientes ativos e componentes tóxicos relevantes; ou um nome internacionalmente aceito. Para indicação de outros componentes da formulação, utilizar a seguinte frase: “Outros ingredientes”. Unidades de concentração adequadas para o seu tipo de formulação: Líquidos em g/L; sólidos em g/kg.
Conteúdo	Deve-se indicar a quantidade, em unidade de massa ou volume, de produto presente na embalagem em que este rótulo estará fixado
Classe	Informar a classe de uso, levando em conta sua classificação por finalidade. Exemplos: herbicida, fungicida ou inseticida.
Grupo químico	Informar os grupos químicos referentes aos ingredientes ativos e componentes que apresentem toxicidade relevante, sendo estes classificados com base em sua estrutura química Para ingredientes ativos, deve estar de acordo com a monografia da ANVISA publicada.
Tipo de Formulação	Informação deve estar de acordo com a apresentação do produto formulado, conforme norma NBR 12679 da ABNT e a suas atualizações.

	Exemplos: concentrado emulsionável (EC), suspensão concentrada (SC), pó molhável (WP), dentre outros presentes na norma.
Titular do registro, Fabricantes, Formuladores e Manipuladores.	<p>Deve-se informar quais são as empresas registrantes, fabricantes, formuladoras e manipuladoras do praguicida em questão, citando: endereço, Cadastro Nacional de Pessoa Jurídica (CNPJ) e número de registro em órgão competente do Estado, do Distrito Federal ou do Município.</p> <p>Quanto à empresa titular do registro, é recomendado que se acrescente o seu telefone de contato, além de uma indicação caso esta também seja a importadora do produto.</p>
Quadro sobre Informações Relativas ao Lote do Produto	<p>Deve-se apresentar um quadro que contenha dados relativos ao número do lote ou da partida do produto, data de fabricação e vencimento.</p> <p>Para esse fim, pode ser incluída uma mensagem 'vide embalagem' dentro do quadro.</p>
Frases e Outras Informações	<p>Os rótulos de praguicidas devem apresentar determinadas frases de veiculação obrigatória, sendo elas:</p> <p>“ANTES DE USAR O PRODUTO LEIA O RÓTULO, A BULA E A RECEITA AGRONÔMICA E CONSERVE-OS EM SEU PODER.”;</p> <p>“É OBRIGATÓRIO O USO DE EQUIPAMENTOS DE PROTEÇÃO INDIVIDUAL. PROTEJA-SE.”;</p> <p>“É OBRIGATÓRIA A DEVOLUÇÃO DA EMBALAGEM VAZIA.”</p> <p>“Indicações e restrições de uso: vide bula e receita agronômica”</p> <p>“Restrições Estaduais, do Distrito Federal e Municipais: vide bula”</p> <p>“Produto registrado para cultura de: <u>(inserir as culturas solicitadas no pleito de registro)</u>”</p> <p>“Indústria Brasileira (quando aplicável)”</p> <p>“Indicação se a formulação é explosiva, inflamável, comburente, corrosiva, irritante ou sujeita à venda aplicada”</p>
Classificação ambiental	A classificação ambiental é dividida em quatro classes, desde I – Altamente perigoso ao meio ambiente até IV- Pouco perigoso ao meio ambiente (IBAMA, 1996). Seguir orientações determinadas pelo IBAMA.

ANEXO G - Descrição técnica para elaboração dos itens da coluna da direita do rótulo, que não sofreram alteração pela CP nº483/2018 (ANVISA, 2018).

Tabela 7: Descrição técnica para itens da coluna da direita do rótulo de praguicidas.

Itens da coluna da direita do rótulo	Descrição técnica
<p>Quadro de primeiros socorros</p>	<p>Quadro contendo as seguintes orientações:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Principais cuidados em casos de acidente e intoxicação, levando em conta as vias de risco: ingestão, contato com os olhos, contato com a pele e inalação. - Uso de frases específicas de atenção para os casos de sensibilização e corrosão/irritação cutânea e ocular. Essas frases devem estar em caixa alta e no início do texto sobre a conduta a ser seguida no caso da exposição. - Uso de frases padrão para cada via de exposição, orientando sobre os principais cuidados em caso de acidentes <p><u>As frases específicas e as frases padrão para orientações estão indicadas na tabela 9 deste mesmo anexo.</u></p>
<p>Quadro de antídoto e tratamentos</p>	<p>O quadro pode conter o seguinte exemplo de frase: “Não existe antídoto específico. Tratamento sintomático. Para outras informações: vide bula”.</p>
<p>Quadro de telefones de emergência</p>	<p>Apresentar os telefones de emergência da empresa e do disque-intoxicação da Rede Nacional de Centros de Informação e Assistência Toxicológica (RENACIAT).</p> <p>Recomendar linhas telefônicas que funcionem durante 24 horas nos sete dias da semana</p> <p>Apresentar orientações sobre notificações obrigatórias em casos de intoxicação, por meio das frases:</p> <ul style="list-style-type: none"> - “Notifique ao Sistema de Agravo de Notificação (SINAN/MS)” - “Notifique ao Sistema de Notificação em Vigilância Sanitária (Notivisa)”.

Tabela 8: Frases de orientação (padrão) para cada via de exposição, indicadas pela Portaria SNVS de 1992 e pelo Guia ANVISA de Elaboração para Bulas e Rótulos de 2018.

		INGESTÃO	OLHOS	PELE	INALAÇÃO
SNVS, 1992	Frase de atenção específica	-	Atenção: Produto extremamente irritante para os olhos	Produto sensibilizante cutâneo; Atenção: Produto extremamente irritante para a pele.	-
	Frase 1	Provoque vômito e procure logo o médico, levando a embalagem, rótulo, bula ou receituário agrônômico do produto.	Lave com água em abundância e procure o médico levando a embalagem, rótulo, bula ou receituário agrônômico do produto.	Lave com água em abundância e procure logo o médico, levando a embalagem, rótulo ou bula do produto.	Procure um lugar arejado.
	Frase 2	Não provoque vômito e procure o médico, levando a embalagem, rótulo, bula ou receituário agrônômico do produto.	Em caso de contato, lave com muita água corrente durante pelo menos 15 minutos. Evite que a água de lavagem entre no outro olho. Caso utilize lente de contato, deve-se retirá-la.	Lave com água e sabão em abundância e, se houver irritação, procure o médico, levando a embalagem, rótulo, bula ou receituário agrônômico do produto.	Procure lugar arejado e vá ao médico, levando a embalagem, rótulo, bula ou receituário agrônômico do produto.
Guia ANVISA, 2018	Frase 3	Caso o vômito ocorra naturalmente, deite a pessoa de lado e não dê nada para beber ou comer.	-	Em caso de contato, tire toda a roupa e acessórios contaminados e lave a pele com muita água corrente e sabão neutro, por pelo menos 15 minutos.	Se o produto for inalado (“respirado”), leve a pessoa para um local aberto e ventilado.

ANEXO H - Frases padrão de advertência que devem estar presentes na coluna direita do rótulo e na bula, pela portaria de 1992 (SNVS, 1992; ANVISA, 2018).

Tabela 9: relação de frases padrão de advertência, para veiculação obrigatória nos rótulos e bulas de praguicidas.

Frases para Precauções Gerais
“Produto para uso exclusivamente agrícola.”
“Não manuseie ou aplique o produto sem os equipamentos de proteção individual (EPI) recomendados.”
“Caso ocorra contato acidental da pessoa com o produto, siga as orientações descritas em primeiros socorros e procure rapidamente um serviço médico de emergência.”
“O manuseio do produto deve ser realizado apenas por trabalhador capacitado.”
“Não utilize equipamentos com vazamentos ou defeitos e não desentupa bicos, orifícios e válvulas com a boca.”
“Mantenha o produto adequadamente fechado, em sua embalagem original, em local trancado, longe do alcance de crianças e de animais.”
“Não coma, não beba e não fume durante o manuseio e a aplicação do produto.”
“Não utilize Equipamentos de Proteção Individual (EPI) danificados, úmidos, vencidos ou com vida útil fora da especificação. Siga as recomendações determinadas pelo fabricante.”
“Os Equipamentos de Proteção Individual (EPI) recomendados devem ser vestidos na seguinte ordem: [ordenar os EPI, conforme recomendação de uso pela empresa registrante, com base na avaliação do risco].”
“Não transporte o produto juntamente com alimentos, medicamentos, rações, animais e pessoas.”

“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.”

“Seguir as recomendações do fabricante do Equipamento de Proteção Individual (EPI) com relação à forma de limpeza, conservação e descarte do EPI danificado.”

Frases para: "Precauções Durante Preparação da calda" ou "Precauções Durante o manuseio"

“Utilize equipamento de proteção individual (EPI): (Descrição dos EPI a serem utilizados nesta etapa, conforme recomendação de uso pela empresa registrante, com base na avaliação do risco)

“Manuseie o produto em local aberto e ventilado, utilizando os equipamentos de proteção individual (EPI) recomendados.”

“Ao abrir a embalagem, faça-o de modo a evitar respingos / dispersão de poeira.”
(Conforme o tipo de formulação, líquido ou sólido)

Frases para "Precauções para o tratamento de sementes"

“Evite o máximo possível o contato com as sementes tratadas.”

“Aplique o produto somente nas doses recomendadas.”

“Não permita que animais, crianças ou qualquer pessoa não autorizada permaneça na área em que estiverem sendo tratadas as sementes.”

“Utilize adequadamente todos os Equipamentos de Proteção Individual (EPI) recomendados nas atividades que envolvam o tratamento das sementes.”

Frase para: (Descrição dos EPI recomendados para a aplicação do produto, para o manuseio e para o plantio das sementes tratadas, recomendados pela empresa registrante);

“Recomendações adicionais de segurança podem ser adotadas pelo técnico responsável pela unidade de tratamento de semente em função do método utilizado ou da adoção de medidas coletivas de segurança.”.

Frases para "Precauções durante aplicação do produto"

“Evite o máximo possível o contato com a área tratada.”

“Aplique o produto somente nas doses recomendadas e observe o intervalo de segurança (intervalo de tempo entre a última aplicação e a colheita).”

“Não permita que animais, crianças ou qualquer pessoa não autorizada permaneça na área em que estiver sendo aplicado o produto.”

“Não aplique o produto na presença de ventos fortes e nas horas mais quentes do dia, respeitando as melhores condições climáticas para cada região”

“Verifique a direção do vento e aplique de modo a não entrar na névoa do produto.”

“Utilize equipamento de proteção individual (EPI): Descrição dos EPI a serem utilizados nesta etapa, conforme recomendação de uso pela empresa registrante, com base na avaliação do risco”.

“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.”

Frases para: "Precauções após a aplicação do produto"

“Sinalizar a área tratada com os dizeres: “PROIBIDA A ENTRADA. ÁREA TRATADA” e manter os avisos até o final do período de reentrada”

“Evite o máximo possível o contato com a área tratada. 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.”

“Não permita que animais, crianças ou qualquer pessoa não autorizada permaneça em áreas tratadas logo após a aplicação”

“Aplique o produto somente nas doses recomendadas e observe o intervalo de segurança (intervalo de tempo entre a última aplicação e a colheita).”

“Antes de retirar os Equipamentos de Proteção Individual (EPI), sempre lave as luvas ainda vestidas para evitar contaminação.”

“Mantenha o restante do produto adequadamente fechado em sua embalagem original, em local trancado, longe do alcance de crianças e animais.”

“Tome banho imediatamente após a aplicação do produto e troque as roupas.”

“Lave as roupas e os Equipamentos de Proteção Individual (EPI) separados das demais roupas da família. Ao lavar as roupas, utilizar luvas e avental impermeáveis.”

“Após cada aplicação do produto faça a manutenção e a lavagem dos equipamentos de aplicação.”

“Não reutilizar a embalagem vazia.”




“No descarte de embalagens, utilize Equipamentos de Proteção Individual (EPI): (ordenar os EPI, conforme recomendação de uso pela empresa registrante, com base na avaliação do risco do produto à saúde).”


“Os Equipamentos de Proteção Individual (EPI) recomendados devem ser retirados na seguinte ordem: (ordenar os EPI, conforme recomendação de uso pela empresa registrante, com base na avaliação do risco do produto à saúde).”

“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.”

ANEXO I - Dados de rotulagem e classificação toxicológica de acordo com os diferentes desfechos abordados pelo GHS (ANVISA, 2018).








Anexo I - Classificação toxicológica e dados de rotulagem de acordo com a toxicidade aguda


Classificação					Rotulagem			
CLASSE DE PERIGO	NOME DA CATEGORIA	CATEGORIA DE PERIGO E CONCENTRAÇÃO LIMITE		FRASE DE PERIGO	PICTOGRAMA GHS	PALAVRA DE ADVERTÊNCIA	COR DA FAIXA	
Toxicidade Aguda	Extremamente tóxico	1	Oral (mg/kg p.c.)	≤ 5	"Fatal se ingerido"		PERIGO	Vermelho PMS Red 199 C
			Cutânea (mg/kg p.c.)	≤ 50	"Fatal em contato com a pele"			
			Inalatória		"Fatal se inalado"			
			Gases (ppm/V)	≤ 100				
			Vapores (mg/L)	≤ 0,5				
			Produtos sólidos e líquidos (mg/L)	≤ 0,05				
	Altamente tóxico	2	Oral	>5 - 50	"Fatal se ingerido"		PERIGO	Vermelho PMS Red 199 C
			Cutânea	>50 - 200	"Fatal em contato com a pele"			
			Inalatória		"Fatal se inalado"			
			Gases (ppm/V)	>100 - 500				
			Vapores (mg/L)	> 0,5 - ≤ 2,0				
			Produtos sólidos e líquidos (mg/L)	>0,05 - 0,5				
	Moderadamente tóxico	3	Oral	>50 - 300	"Tóxico se ingerido"		PERIGO	Amarelo PMS Yellow C
			Cutânea	>200 - 1000	"Tóxico em contato com a"			

					pele”			
			Inalatória					
			Gases (ppm/V)	>500 - 2500	“Tóxico se inalado”			
			Vapores (mg/L)	>2,0 - ≤ 10				
			Produtos sólidos e líquidos (mg/L)	>0,5 - 1,0				
Pouco tóxico	4		Oral	>300-2000	“Nocivo se ingerido”		CUIDADO	Azul PMS Blue 293 C
			Cutânea	>1000-2000	“Nocivo em contato com a pele”			
			Inalatória					
			Gases (ppm/V)	>2500-20000	“Nocivo se inalado”			
			Vapores (mg/L)	> 10 ≤ 20				
	Produtos sólidos e líquidos (mg/L)	>1,0-5,0						
Improvável de Causar Dano Agudo	5		Oral	>2000 - 5000	“Pode ser perigoso se ingerido”	Sem símbolo	CUIDADO	Azul PMS Blue 293 C
			Cutânea	>2000 - 5000	“Pode ser perigoso em contato com a pele”			
			Inalatória					
			Gases (ppm/V)	>2000 0	“Pode ser perigoso se inalado”			
			Vapores (mg/L)	> 20				
	Produtos sólidos e líquidos	> 5,0						





		(mg/L)					
Não classificado	Oral	> 5000	-	Sem símbolo	-	Verde PMS Green 347 C	
	Cutânea	> 5000					
	Inalatória	-					


Anexo II – Classificação e dados de rotulagem de acordo com as características de sensibilização, mutagenicidade e irritação e corrosão.

Classificação		Rotulagem		
Classe de perigo	Categoria	Pictograma GHS	Palavra de Advertência	Frase de Perigo
Corrosão/Irritação cutânea	Categoria 1		Perigo	“Provoca queimadura severa à pele e dano aos olhos”
	Categoria 2		Atenção	“Provoca irritação à pele”
	Categoria 3	Não exigido	Atenção	“Provoca moderada irritação à pele”
Corrosão/Irritação ocular	Categoria 1		Perigo	“Provoca lesões oculares graves”
	Categoria 2		Atenção	“Provoca irritação ocular grave”
Sensibilização cutânea	Categoria 1		Atenção	“Pode provocar reações alérgicas na pele”
Sensibilização respiratória	Categoria 1		Perigo	“Quando inalado pode provocar sintomas alérgicos, de asma ou dificuldades respiratórias”
Mutagenicidade	Categoria 1A e 1B		Perigo	Pode provocar defeitos genéticos (indicar a via de exposição, se for conclusivamente comprovado que nenhuma outra via de exposição provoca o dano)



	Categoria 2		Atenção	Suspeito de provocar defeitos genéticos (descrever a via de exposição, se for conclusivamente comprovado que nenhuma outra via de exposição provoca o dano)
--	-------------	---	---------	---


Anexo III –Classificação e dados de rotulagem de acordo com toxicidade a órgão-alvos específicos - Exposição única e repetida

Classificação		Rotulagem		
Classe de perigo	CATEGORIA	Pictograma GHS	Palavra de advertência	FRASE DE PERIGO
Exposição única	Categoria 1		Perigo	Provoca danos aos órgãos (indicar todos os órgãos afetados, se conhecidos) se (indicar a via de exposição, se for conclusivamente comprovado que nenhuma outra via de exposição provoca o dano)
	Categoria 2		Atenção	Pode provocar danos aos órgãos (indicar todos os órgãos afetados, se conhecidos) se (indicar a via de exposição, se for conclusivamente comprovado que nenhuma outra via de exposição provoca o dano)
	Categoria 3		Atenção	Pode provocar irritação das vias respiratórias. Ou Pode provocar sonolência ou vertigem
Exposição repetida	Categoria 1		Perigo	Provoca danos aos órgãos (indicar todos os órgãos afetados,

				se conhecidos) por exposição repetida ou prolongada (indicar a via de exposição, se for conclusivamente comprovado que nenhuma outra via de exposição provoca o dano)
	Categoria 2		Atenção	Pode provocar danos aos órgãos (indicar todos os órgãos afetados , se conhecidos) por exposição repetida ou prolongada (indicar a via de exposição, se for conclusivamente comprovado que nenhuma outra via de exposição provoca o dano)

Anexo IV - Classificação e dados de rotulagem de acordo com toxicidade crônica

Classificação		Rotulagem		
Classe de perigo	CATEGORIA	Pictograma GHS	Palavra de advertência	FRASE DE PERIGO
Carcinogenicidade	Categoria 1A e 1B		Perigo	Pode provocar câncer (indicar a via de exposição, se for conclusivamente comprovado que nenhuma outra via de exposição provoca o dano)
	Categoria 2		Atenção	Suspeito de provocar câncer (descrever a via de exposição, se for conclusivamente comprovado que nenhuma outra via de exposição provoca o dano)

Toxicidade Reprodutiva	Categoria 1A e 1B		Perigo	Pode prejudicar a fertilidade ou o feto (indicar o efeito específico, se conhecido) se ... (indicar a via de exposição, se for conclusivamente comprovado que nenhuma outra via de exposição provoca o dano)
	Categoria 2		Atenção	Suspeita-se que prejudique a fertilidade ou o feto (indicar o efeito específico, se conhecido) se ... (indicar a via de exposição, se for conclusivamente comprovado que nenhuma outra via de exposição provoca o dano)
	Categoria Adicional para Efeitos na Lactação ou Efeitos na Via de Lactação	Sem pictograma	Sem palavra de advertência	Pode ser nocivo às crianças alimentadas com leite materno

ANEXO J - Descrição técnica para elaboração dos itens da bula que não sofreram possíveis alteração pela CP nº483/2018 (ANVISA, 2018).

Tabela 10: Descrição técnica para itens presente na bula de praguicidas.

Itens presentes na bula	Descrição técnica
<p>Páginas iniciais da bula</p>	<p>Deve conter todas as informações presentes na coluna central do rótulo. Desde o número de registro do produto até faixa toxicológica.</p> <p>Para o campo “Conteúdo”, poderá conter a seguinte frase: “Vide rótulo”.</p>
<p>Quadro de primeiros socorros</p>	<p>Deve apresentar quadro de primeiro socorros igual o apresentado no rótulo do produto.</p>
<p>Instruções de uso para o produto</p>	<p>Informações avaliadas tanto pelo MAPA e IBAMA quanto pela ANVISA.</p> <p>No que diz respeito às informações de saúde, as informações avaliadas e necessárias são:</p> <p><u>Culturas:</u> devem estar presentes apenas culturas aprovadas e presentes na monografia da ANVISA para o produto em questão.</p> <p><u>Doses de produto:</u> as doses apresentadas devem estar representadas em unidades de massa ou volume por hectare ou por número de plantas. Além disso, devem estar de acordo com doses testadas nas análises de resíduos do produto.</p> <p><u>Adjuvantes:</u> Caso seja necessário o uso de adjuvante para eficácia do produto, este deve ser indicado em bula e dispor de informações como: nome químico, função e concentração na calda.</p> <p><u>Número máximo de aplicações:</u> Esse valor deve estar de acordo com os estudos de resíduos, realizados pela empresa detentora do registro do produto.</p> <p><u>Modo de aplicação:</u> recomendado pela empresa de acordo com as características do produto, da cultura, da via de aplicação, dos alvos biológicos, equipamentos de aplicação e condições climáticas, seguindo sempre as orientações presentes na monografia do ingrediente ativo.</p> <p><u>Intervalo de segurança:</u> intervalo entre a última aplicação e a colheita, conforme publicado em monografia.</p>

	<p><u>Intervalo de reentrada em culturas tratadas:</u></p> <p>- Deve conter a seguinte frase:</p> <p>“Não entre na área em que o produto foi aplicado antes da secagem completa da calda (no mínimo 24 horas após a aplicação). Caso necessite entrar antes deste período, utilize os Equipamentos de Proteção Individual (EPI) recomendados para o uso durante a aplicação”.</p> <p>- No caso de iscas granuladas, tratamento de mudas por imersão e tratamento de sementes ou outros casos justificáveis, incluir a seguinte frase:</p> <p>“Não há necessidade de observância de intervalo de reentrada, desde que as pessoas estejam calçadas ao entrarem na área tratada”.</p> <p><u>Limitações de uso:</u> informar restrições de uso relacionados à agricultura, ambiente e saúde.</p> <p><u>EPIs:</u> deve-se indicar os EPIs recomendados pela empresa registrante do produto para o preparo da calda/manuseio do produto e para os cenários de aplicação, conforme abordado no rótulo do praguicidas.</p> <p><u>Equipamento de aplicação:</u> A empresa deve recomendar equipamentos, seguindo recomendações e restrições presentes nas monografias dos ingredientes ativos.</p>
--	---

ANEXO L - Descrição técnica para elaboração dos itens do quadro de informações médicas presente na bula do produto, segundo legislação vigente (ANVISA, 2018).

Tabela 11: Descrição técnica para itens presente do quadro de informações médicas da bula do praguicida.

Itens presentes na Quadro de Informações Médicas	Descrição técnica
1. Grupo químico:	Deve-se apresentar os grupos químicos dos ingredientes ativos e componentes toxicológicos relevantes, de acordo com a monografia e informações já apresentada nos rótulos.
2. Classe toxicológica	Informar classe toxicológica referentes ao produto, sendo essa informação igual a apresentada no rótulo
3. Vias de Exposição	Nesse item devem constar as potenciais vias de exposição ao produto. Exemplo: via oral, inalatória, ocular e dérmica.
4. Toxicocinética:	Apresentar dados referentes tanto aos ingredientes ativos presentes na formulação quanto aos componentes toxicologicamente relevantes. Abordar os dados e parâmetros de absorção, distribuição, metabolismo, eliminação e modo de ação dos ativos e componentes, para humanos ou animais de laboratório
5. Toxicodinâmica:	Descrever os mecanismos de toxicidade ou modo de ação de todos os componentes toxicologicamente relevantes e ingredientes ativos, para humanos ou animais de experimentação.
6. Sintomas e sinais clínicos	Deve-se apresentar os sintomas e sinais clínicos para todos os componentes ativos e para os componentes com potencial tóxico. Deve-se descrever a evolução da sintomatologia e apresentar sinais e sintomas relacionados a intoxicação e exposição crônica. As informações devem ser agrupadas por sistemas (pele, sistema respiratório, sistema nervoso e etc.).
7. Diagnóstico	Deve-se abordar a confirmação e descrição do quadro clínico compatível com intoxicação, detalhando as possíveis alterações em exames clínicos laboratoriais e indicando possíveis diagnósticos diferenciais.

	<p><u>Citar a existência de testes analíticos toxicológicos para:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Identificação do agente causador em exposições agudas; - Monitoramento de exposições ocupacionais.
8. Tratamento	Indicar medidas de tratamentos em casos de intoxicação, descrevendo informações sobre os ativos e componentes relevantes da formulação.
9. Contraindicações	<p>Deve-se indicar orientações quanto a medidas de tratamento que podem ser contraindicadas nos casos de intoxicação, evitando que a saúde do paciente possa vir a se agravar.</p> <p>As informações devem ser indicadas considerando as seguintes situações:</p> <ul style="list-style-type: none"> - contraindicações medicamentosas; - contraindicações de procedimento; - contraindicações relevantes para o produto.
10. Efeitos das interações químicas (Efeitos Sinérgicos)	Componentes químicos da formulação podem vir a interagir entre si ou com medicamentos utilizados em tratamentos de intoxicação, portanto, é necessário que conste na bula uma análise crítica sobre efeitos aditivos, sinérgicos, potencializadores e antagônicos entre componentes e medicamentos.
11. Atenção	<p>Apresentar informações de meios de comunicação para casos de emergência ou de necessidade de informações toxicológicas, conforme rótulo do produto.</p> <p>Deve-se mencionar a RENACIAT/ANVISA/MS, o Disque-Intoxicação e o telefone de emergência da empresa, conforme já indicado em rótulo.</p> <p>Deve-se sugerir a notificação de agravo ou intoxicação para o SINAN/MS e para a Notivisa, conforme já indicado no rótulo.</p>