

# **Toxicologia: os efeitos dos contaminantes e resíduos** **Avaliação do Risco na Anvisa**

*Dr. Caio Augusto de Almeida*

Gerência de Avaliação da Segurança Toxicológica  
Gerência Geral de Toxicologia

Porto Alegre  
27 de outubro de 2017



# Arcabouço Legal

- Lei 7.802, de 11 de julho de 1989
- Decreto 4.074, de 4 de janeiro de 2002

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

\*De acordo com art. 3º da Lei 7.802/1989



**ANVISA**

Agência Nacional de Vigilância Sanitária



# Arcabouço Legal

- Lei 10.603/02 (proteção de dados)
- Portaria Interministerial n. 292/89 (preservativo de madeira)
- Resoluções de Diretoria Colegiada
- Instruções Normativas Conjuntas (MAPA/ANVISA/IBAMA)

\*De acordo com art. 3º da Lei 7.802/1989



**ANVISA**

Agência Nacional de Vigilância Sanitária



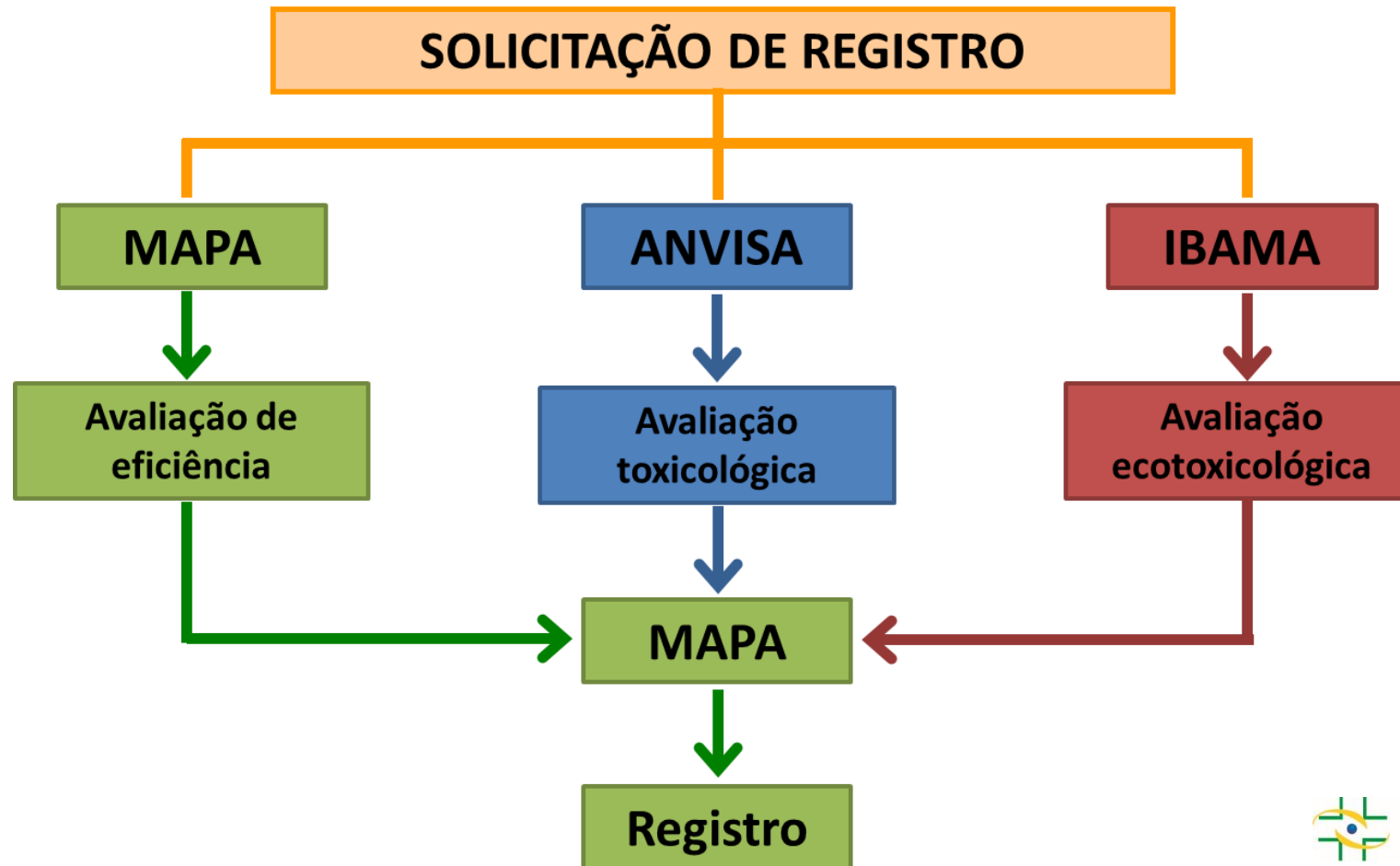
# Definição legal de agrotóxicos

(Lei 7802/89)

Produtos e agentes de processos físicos, químicos ou biológicos, destinados ao uso nos setores agrícolas, 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 desfolhantes, dessecantes, estimuladores e inibidores de crescimento. (art.2º)



# Visão Geral do Registro de Agrotóxicos





# Competências Anvisa

## PRÉ-REGISTRO

- Avaliação e Classificação Toxicológica
- Definição de
  - LMR e Intervalo de Segurança (estudos de resíduos - avaliação do risco dietético)
  - Modalidades de Aplicação
- Elaboração de
  - Monografias dos IAs

## PÓS-REGISTRO

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

**Elaboração de Normas e Regulamentos Técnicos**



# Macrofluxo de Análise da Avaliação Técnica na GGTOX





# Tipos de pleitos

- RET - Registro Especial Temporário
- REX - Registro de Exportação
- Componentes
- Produtos técnicos (novos ou equivalentes)
- Produtos formulados (novos, de ingrediente ativo já registrado e equivalentes)
- Alterações de registro (pós-registro)

**Prazo legal 120 dias (art. 15 Decreto)**





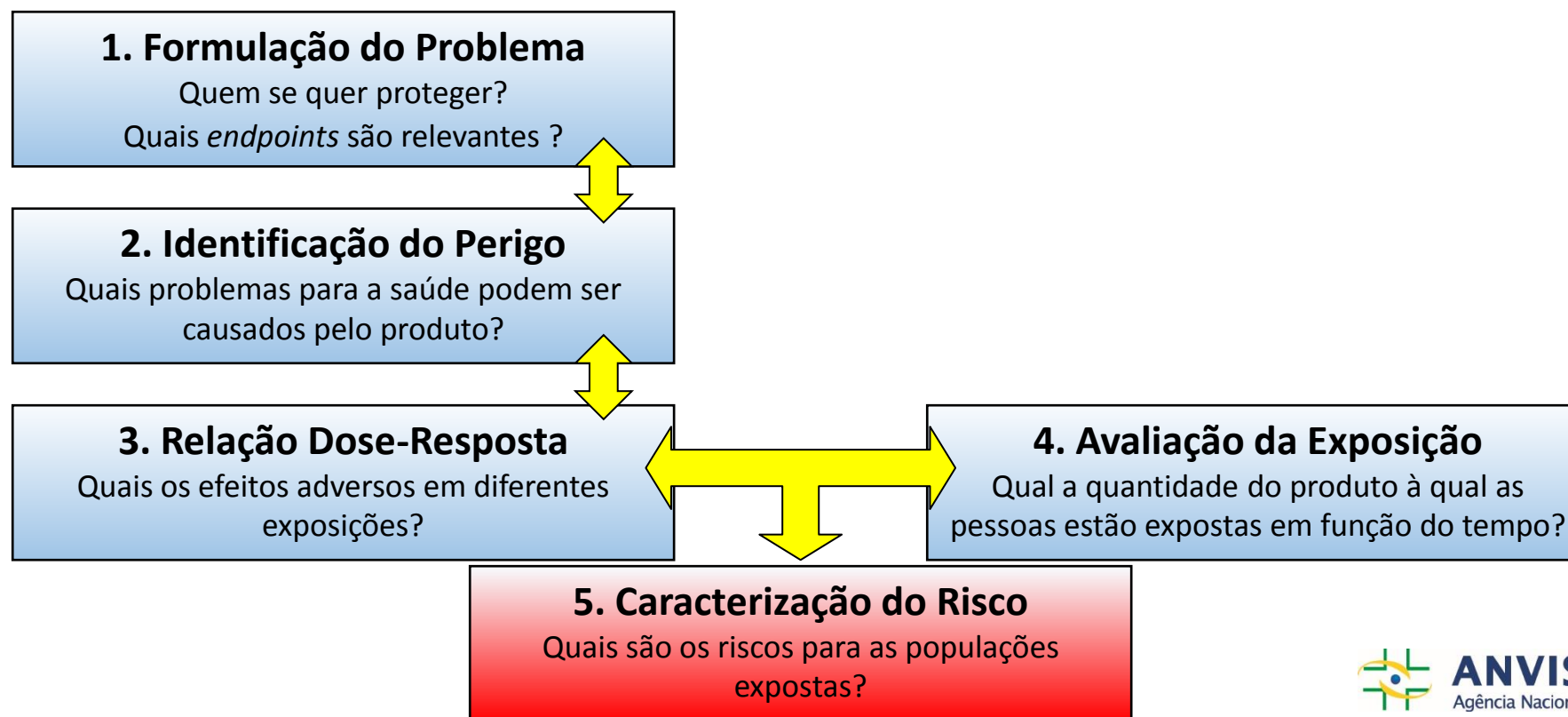
# Anvisa

- ✓ **Reconhecimento da exposição aos agrotóxicos como uma questão importante de saúde pública (intoxicação aguda e crônica).**
- ✓ Regulação de agrotóxicos em consonância com os objetivos estratégicos da Anvisa, tais como:
  - ampliar o acesso a produtos mais seguros (menor toxicidade), aprimorar o marco regulatório, otimizar as ações de pré-mercado, de vigilância pós-uso e de cooperação e convergência regulatória internacional.



# O paradigma da avaliação de risco

## Caracterização do Risco em 5 passos





# O paradigma da avaliação de risco



Todas as substâncias são venenos; não existe uma que não seja veneno.

A dose certa diferencia um veneno de um remédio



# O paradigma da avaliação de risco

Dose and Dose-Rate matter





# O paradigma da avaliação de risco

## Risco

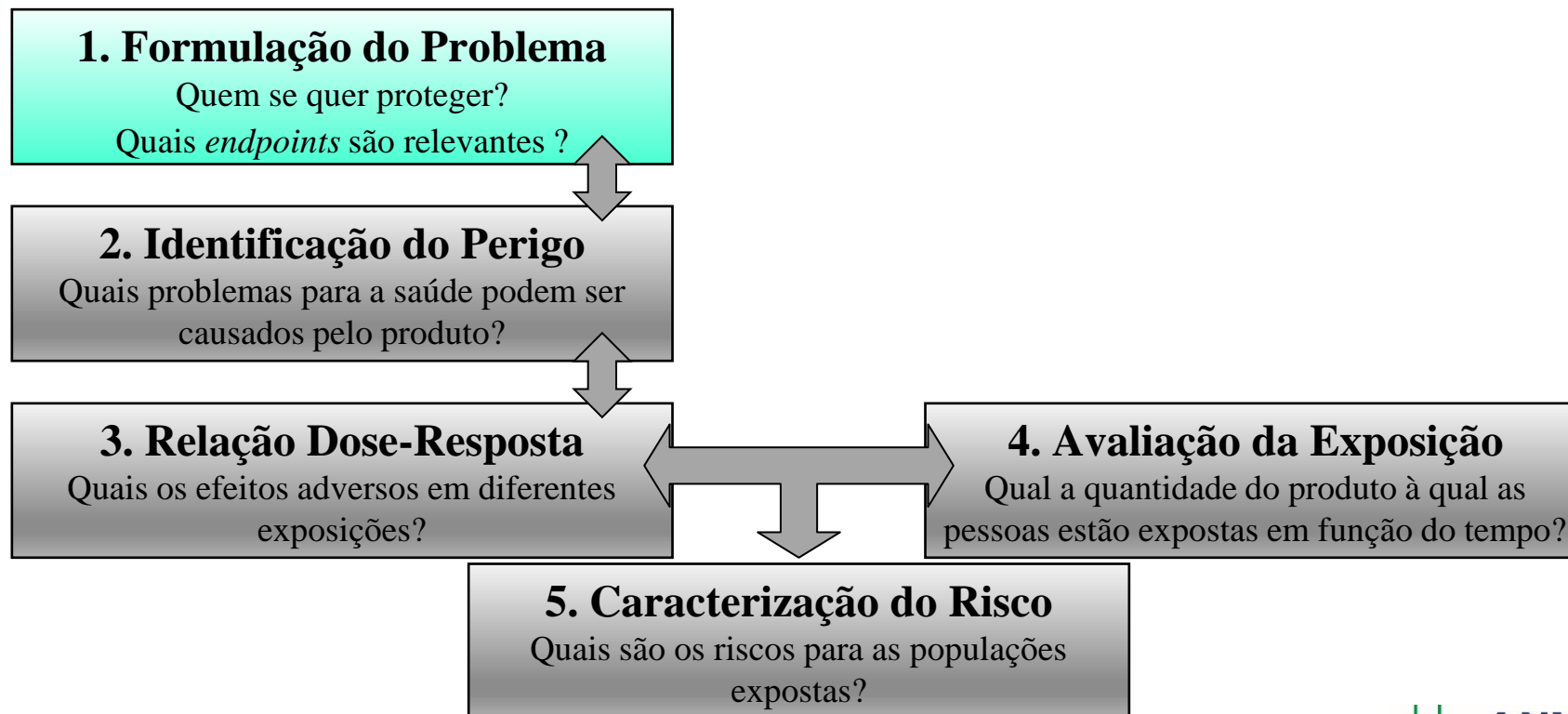
**Probabilidade** de uma substância química promover um efeito nocivo em condições definidas de exposição

$$\text{Risco} = \text{Perigo} \times \text{Exposição}$$

- ✓ Sem perigo ou estressor, não há risco
- ✓ Sem exposição ao agente, não há risco



# Avaliação de Risco: Formulação do Problema





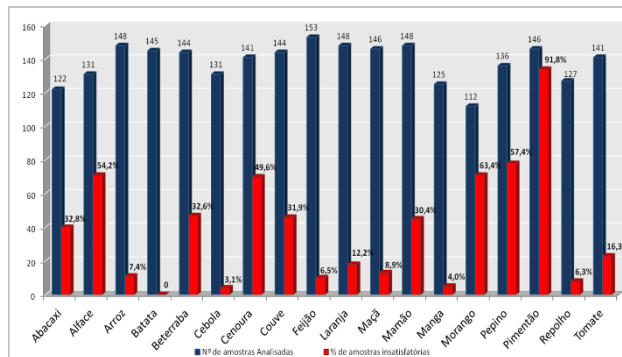
# Avaliação de Risco: Formulação do Problema

- **Definir objetivos e escopo da avaliação**
- **Gerar e avaliar hipóteses preliminares**
- **Avaliar informações pré-existentes**
  - ✓ O que já se sabe?
- **Gerar dados orientados aos objetivos**
  - ✓ O que se precisa saber?
  - ✓ Identificar lacunas
  - ✓ Aquisição de dados de acordo com nível certeza necessário
  - ✓ Precisão suficiente para tomar uma decisão



# Avaliação de Risco: Formulação do Problema

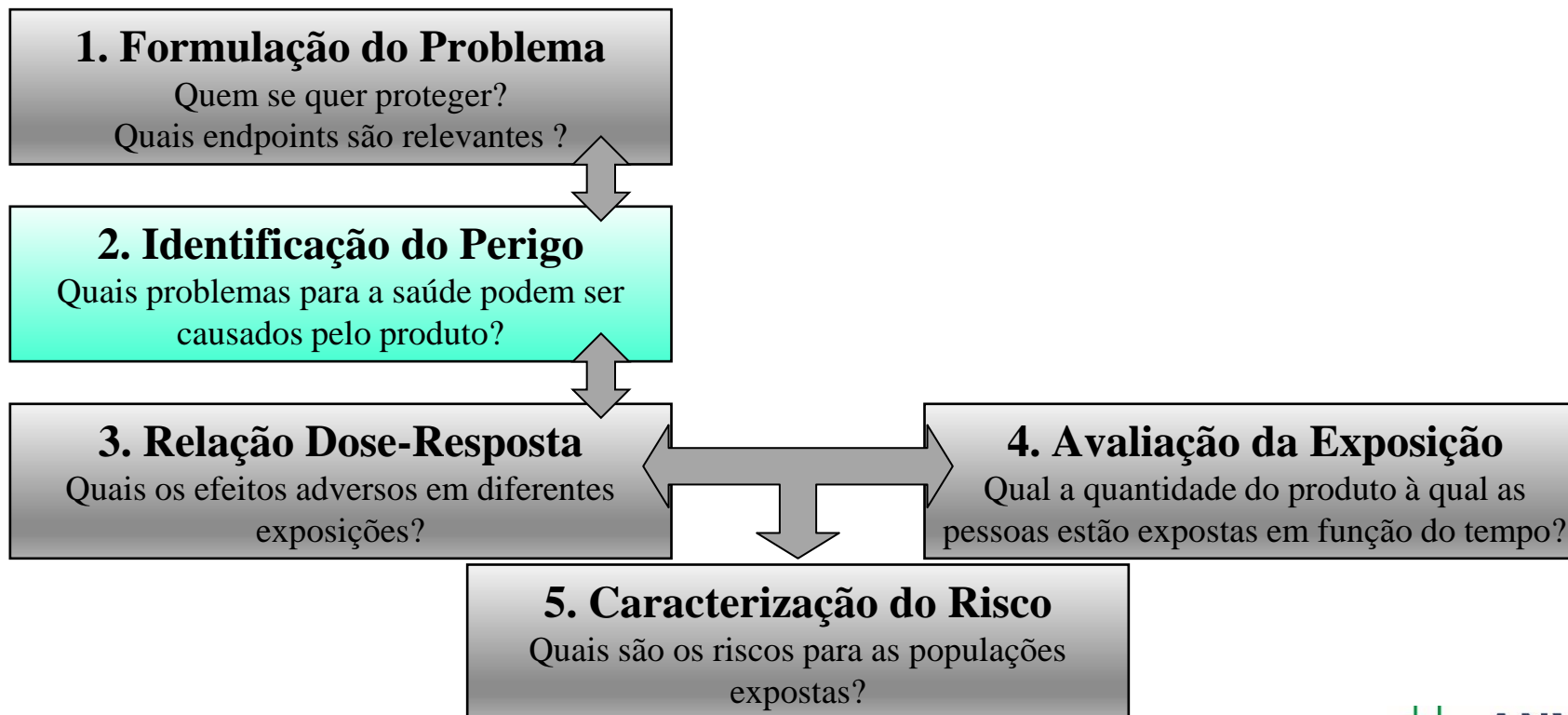
- Exposição do consumidor via dieta: resíduos na comida, na ração animal ou na água.







# Avaliação de Risco: Identificação do Perigo





# Avaliação de Risco: Identificação do Perigo

## Protocolos e Legislação

- **Legislação Brasileira:**
  - ✓ Lei 7.802, de 11 de julho de 2009
  - ✓ Decreto 4.074, de 4 de janeiro de 2002
  - ✓ Portaria SNVS/MS nº 3, de 16 de janeiro de 1992
  - ✓ Instruções Normativas Conjuntas (Mapa, Ibama, Anvisa)
  - ✓ Demais normativas
- **Guidelines e protocolos para estudos regulatórios:**
  - ✓ Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico – OCDE
  - ✓ Publicação de protocolos aceitos internacionalmente
  - ✓ Protocolos para a avaliação de efeitos à saúde
  - ✓ Guias de boas práticas laboratoriais (BPL)



# Avaliação de Risco: Identificação do Perigo

Os protocolos da OCDE são a base para a avaliação e testes de produtos químicos, agrotóxicos e biocidas.

- Sistemas-Teste:
  - ✓ *In silico, in vitro, in vivo*
  - ✓ Irritação ocular e cutânea
  - ✓ Sensibilização
  - ✓ Estudos toxicológicos com modelos animais (dose única e dose repetida)
  - ✓ Genotoxicidade
  - ✓ Carcinogenicidade
  - ✓ Toxicidade reprodutiva



# Avaliação de Risco: Identificação do Perigo

GHS – Acute toxicity						
	Hazard category					
	Category 1	Category 2	Category 3	Category 4	Category 5	Not classified
<b>Pictogram</b>					No symbol	No symbol
<b>Signal Word</b>	Danger	Danger	Danger	Warning	Warning	No signal word
<b>Hazard Statement</b>						
<b>- oral</b>	Fatal if swallowed	Fatal if swallowed	Toxic if swallowed	Harmful if swallowed	May be harmful if swallowed	
<b>- dermal</b>	Fatal in contact with skin	Fatal in contact with skin	Toxic in contact with skin	Harmful in contact with skin	May be harmful in contact with skin	
<b>- inhalation</b>	Fatal if inhaled	Fatal if inhaled	Toxic if inhaled	Harmful if inhaled	May be harmful if inhaled	
<b>Colour band</b>	PMS red 199 C	PMS red 199 C	PMS Yellow C	PMS Blue 293 C	PMS Blue 293 C	PMS Green 347 C



# Avaliação de Risco, o contexto da Anvisa

***A avaliação de Risco, no contexto da saúde humana, é de responsabilidade da Anvisa e somente é aplicada para os agrotóxicos que não se enquadrem dentro dos critérios de proibição de registro, em conformidade com a Lei 7.802/1989***



# Critérios de proibição de registro\*

- a) para os quais o Brasil não disponha de métodos para desativação de seus componentes, de modo a impedir que os seus resíduos remanescentes provoquem riscos ao meio ambiente e à saúde pública;
- b) para os quais não haja antídoto ou tratamento eficaz no Brasil;
- c) que revelem características teratogênicas, carcinogênicas ou mutagênicas, de acordo com os resultados atualizados de experiências da comunidade científica;
- d) que provoquem distúrbios hormonais, danos ao aparelho reprodutor, de acordo com procedimentos e experiências atualizadas na comunidade científica;
- e) que se revelem mais perigosos para o homem do que os testes de laboratório, com animais, tenham podido demonstrar, segundo critérios técnicos e científicos atualizados;
- f) cujas características causem danos ao meio ambiente.

**Identificação do Perigo!**

\*De acordo com o §6º do art. 3º da Lei 7.802/1989

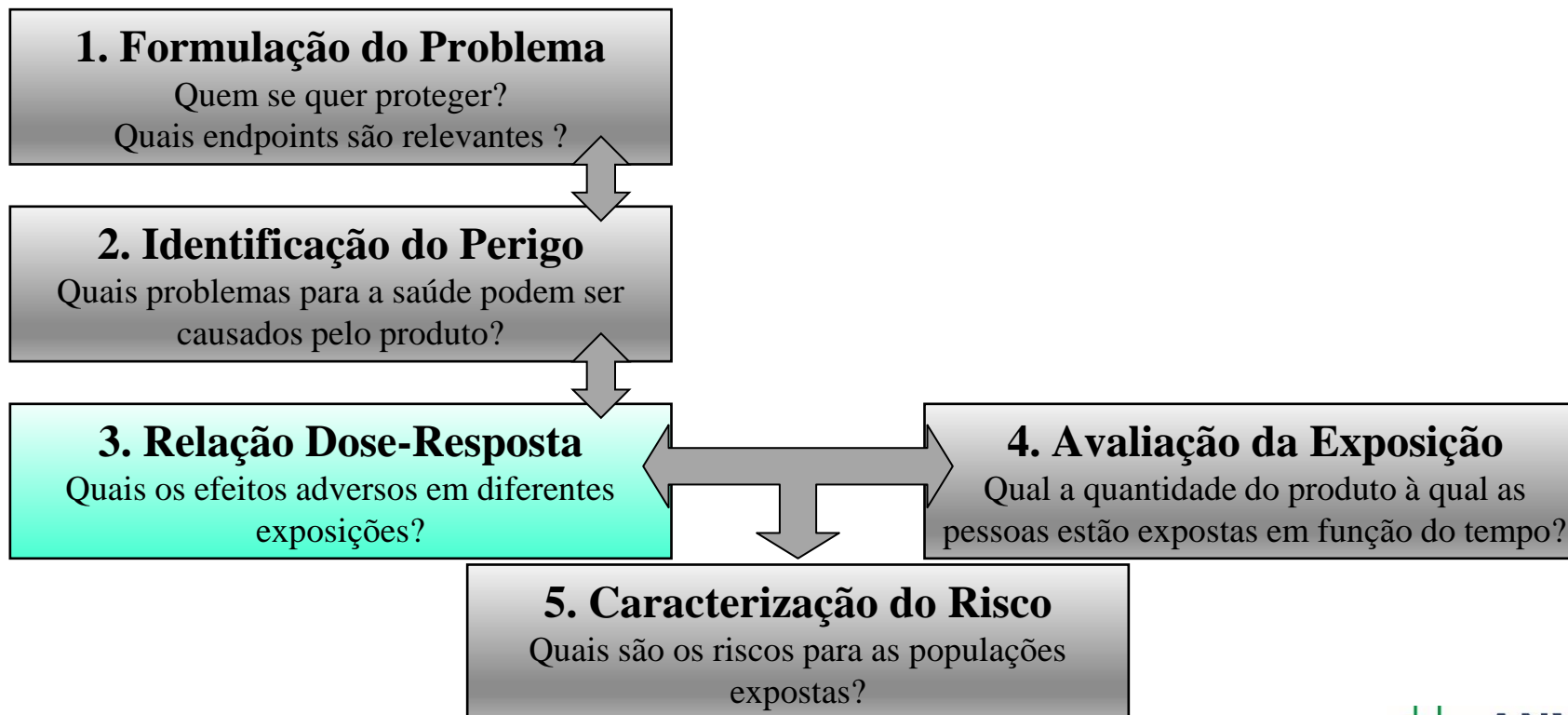


**ANVISA**

Agência Nacional de Vigilância Sanitária



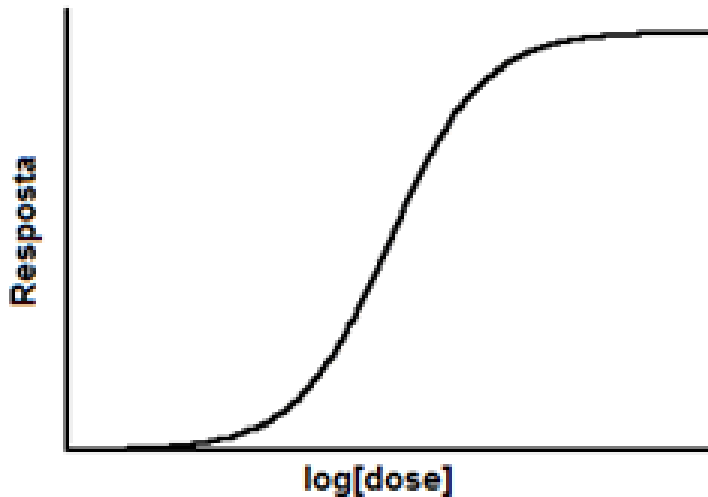
# Avaliação de Risco: Relação Dose-Resposta





# Avaliação de Risco: Relação Dose-Resposta

***A avaliação da relação dose-resposta examina as relações numéricas entre exposição e efeito.***



“A dose faz o veneno”





# Avaliação de Risco: Relação Dose-Resposta

## Relação Dose-Resposta

Dois significados:

**Severidade  
do Efeito**

**A severidade do efeito aumenta em função da dose?**

- Eu estou só passando meio mal ou os efeitos são sérios?
- Há um sistema usado para classificar e graduar a severidade dos danos para cada animal individualmente

**Frequência  
do Efeito**

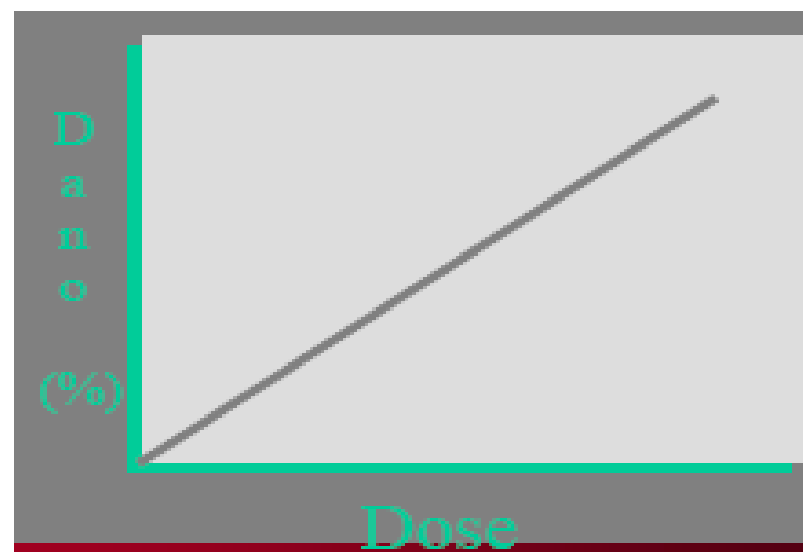
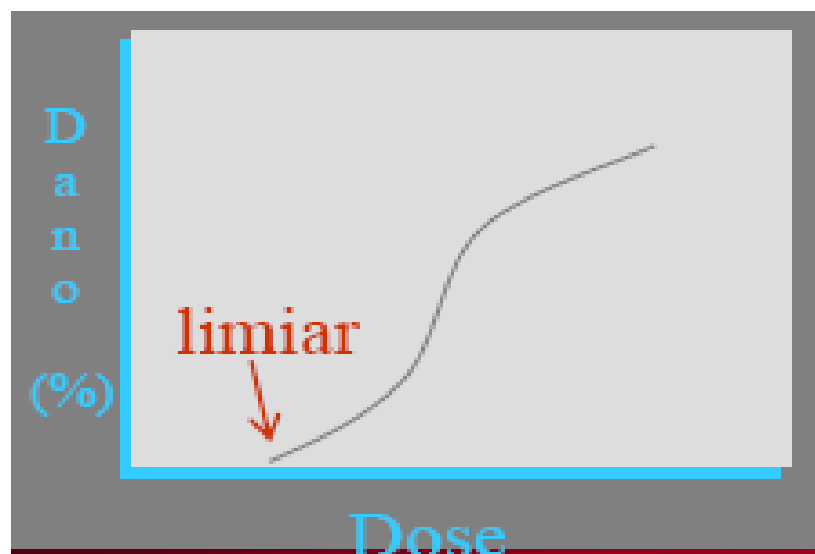
**A frequência do efeito aumenta em função da dose?**

- Um maior número de pessoas vai sofrer com o aumento da dose?
- O número de animais com a mesma gravidade do dano contados em um mesmo estudo.



# Avaliação de Risco: Relação Dose-Resposta

***A relação Dose-Resposta obtida a partir de estudos toxicológicos identifica uma dose “segura” abaixo da qual não se espera a ocorrência de efeitos adversos para a saúde.***

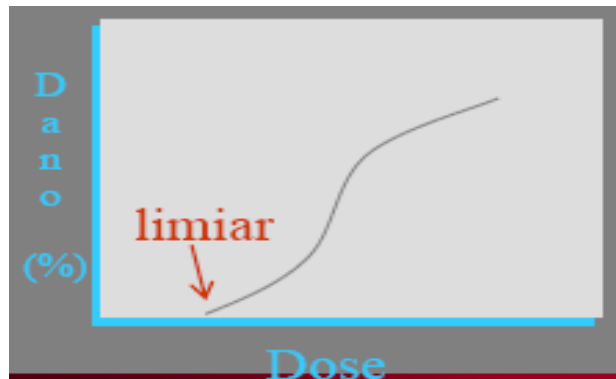


Várias possibilidades de curvas dose-resposta

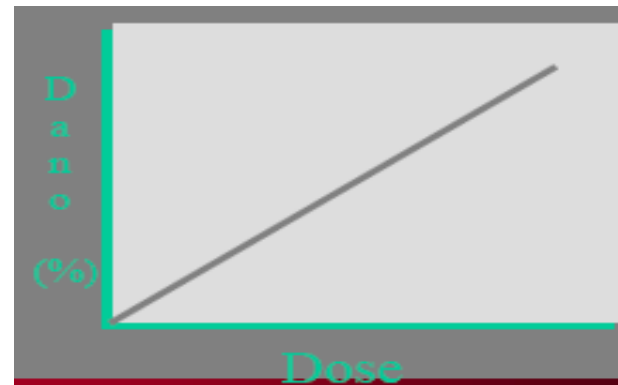


# Avaliação de Risco: Relação Dose-Resposta

## O problema do limiar toxicológico (toxicological threshold)



- Efeito determinístico
- **Limiar de dose**



- Efeito estocástico
- **Sem limiar de dose**  
(carcinogênicos genotóxicos, por exemplo)



# Avaliação de Risco: Relação Dose-Resposta

## O problema do limiar toxicológico (toxicological threshold)

Sem a possibilidade de se determinar um limiar toxicológico não é possível estimar uma exposição segura!

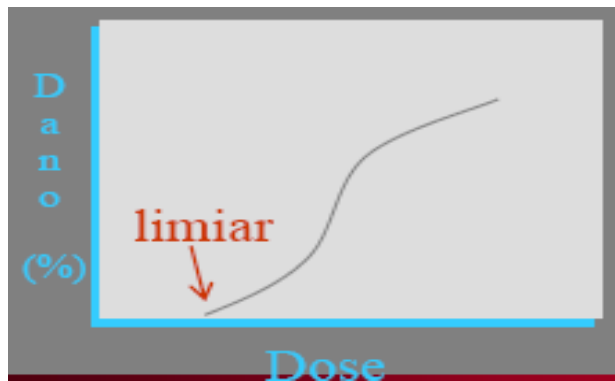
- Efeito
- Limiar

(carcinogênicos genotóxicos, por exemplo)



# Avaliação de Risco: Relação Dose-Resposta

## O problema do limiar toxicológico (toxicological threshold)



Se um limiar é assumido, pode-se estimar um nível de exposição abaixo da qual se acredita não haver efeitos adversos - **NOAEL**



**NOAEL** : no-observed-adverse-effect level

**NOEL**: no-observed-effect level



# Avaliação de Risco: Relação Dose-Resposta

## O problema do limiar toxicológico (toxicological threshold)

***Sob o ponto de vista regulatório há uma série de dificuldades em se lidar com substâncias que não apresentem uma curva dose-resposta linear, ou que não apresentem um limiar toxicológico, ou ainda que produzam efeitos em doses muito baixas.***

- ✓ Dificuldade em se estimar uma exposição segura.
- ✓ Exemplos: Substâncias com propriedades mutagênicas, carcinogênicas com modo de ação genotóxicos, disruptores endócrinos e radiação ionizante.



# Avaliação de Risco: Fatores de Incerteza

- Fator de incerteza para estimar a dose segura
- Números arbitrários pelos quais se divide, por exemplo, a NOAEL ou a LOAEL para extrapolação dos dados para o homem
  - Variabilidade intra e inter espécie
  - Extrapolação de LOAEL para NOAEL
  - Extrapolação de exposições sub-crônicas para crônicas
  - Para severidade de um dado efeito
  - Fator 10 para cada variabilidade



# Avaliação de Risco: Fatores de Incerteza

- Fator de incerteza para estimar a dose segura

- Número de animais utilizados para determinar o NOAEL ou a LOAEL

- Variabilidade
- Extrapolação
- Extrapolação
- Para...
- Fator de incerteza para cada variabilidade

Um fator comumente utilizado é 100 (10x10), devido à variabilidade interespecífica e intraespecífica quando se extrapola os dados de modelos animais com o objetivo de garantir a proteção da saúde humana.





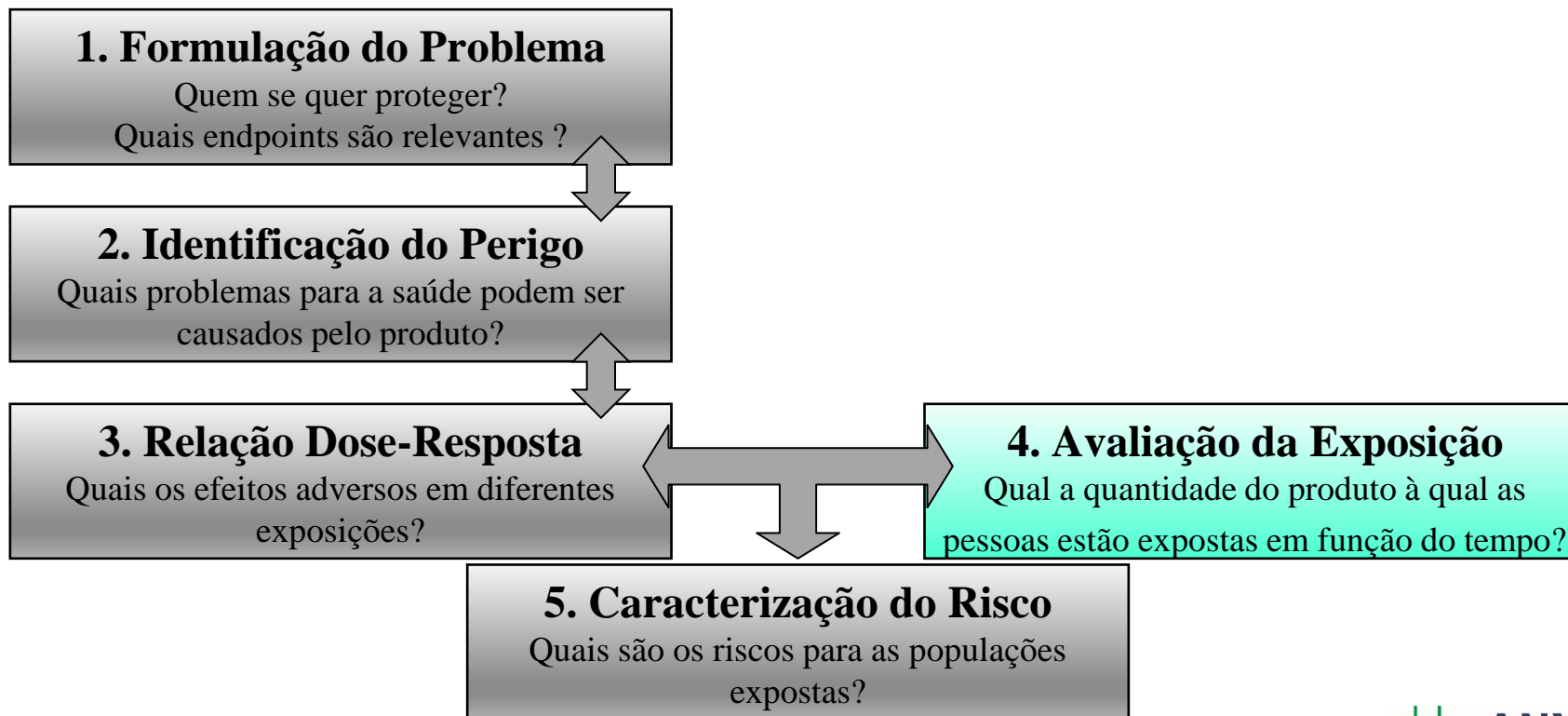
# Avaliação de Risco: Fatores de Incerteza

- Fator de incerteza para estimar a dose segura
- Números arbitrários pelos quais se divide, por exemplo, a LOAEL ou a LOA
- Variabilidade
- Extensão
- Extensão
- Parâmetros
- Fator 10 para cada variabilidade

Dose segura =  $\frac{\text{Dose que não apresenta efeitos (adversos)}}{\text{Fatores de incerteza}}$



# Avaliação de Risco: Avaliação da Exposição





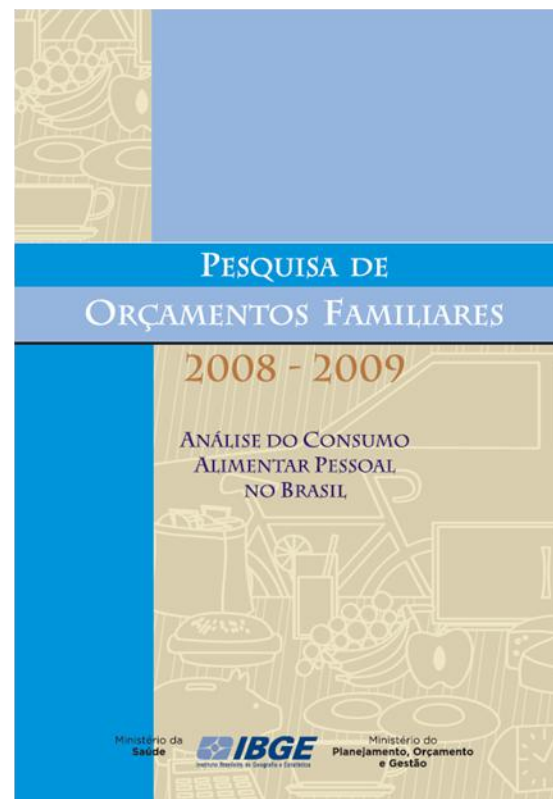
# Avaliação de Risco: Avaliação da Exposição

Ingestão Diária Máxima Teórica Nacional (IDMTN)

Estudo de resíduo



$$\text{IDMTN} = \text{LMR} \times \text{Consumo alimentar}$$





# Avaliação de Risco: Avaliação da Exposição

## IA: PROPICONAZOL

I	II	III	II X III	IDMTN
<b>CULTURA</b>	<b>Consumo (kg/ano)</b>	<b>LMR (mg/kg)</b>	<b>Consumo de IA (mg/ano)</b>	<b>15,440/365 = 0,042</b>
Abacate	0,409	NA	0,00	
Abacaxi	4,289	NA	0,00	
Algodão	0,323	0,05	0,016	IDA (mg/kg p.c.) = 0,04
...	...	...		IDA X 60 (kg) = 2,40
Arroz	45,056	0,10	4,506	
...	...	...		
Feijão	24,230	0,05	1,212	% IDA = 1,763
...	...	...		
Tomate	7,518	0,10	0,752	IDMTN < IDA =
Trigo	51,821	0,10	5,182	Risco aceitável
Vagem	0,332	NA		
<b>TOTAL</b>	<b>375,713</b>		<b>15,440</b>	



# Avaliação de Risco: Avaliação da Exposição

## IA: PROPICONAZOL

I	II	III	II X III	IDMTN
<b>CULTURA</b>	<b>Consumo (kg/ano)</b>	<b>LMR (mg/kg)</b>	<b>Consumo de IA (mg/ano)</b>	<b>115,440/365 = 0,315</b>
Abacate	0,409	NA	0,00	
Abacaxi	4,289	NA	0,00	
Algodão	0,323	0,05	0,016	IDA (mg/kg p.c.) = 0,005
...	...	...		IDA X 60 (kg) = 0,30
Arroz	45,056	0,10	4,506	
...	...	...		
Feijão	24,230	0,05	1,212	% IDA = 105
...	...	...		
Tomate	7,518	0,10	0,752	IDMTN > IDA =
Trigo	51,821	0,10	5,182	Risco
Vagem	0,332	NA		inaceitável
<b>TOTAL</b>	<b>375,713</b>		<b>115,440</b>	



# Avaliação de Risco: Avaliação da Exposição

## Vias de exposição – Oral (dietética)

### *Limite Máximo de Resíduos (LMR).*

- O maior nível permitido para a concentração de resíduos de um agrotóxico em alimentos ou ração animal
  - ✓ Baseado nas boas práticas agrícolas.
  - ✓ Visa garantir a menos exposição possível dos consumidores.
- LMRs são derivados a partir de uma avaliação abrangente
  - ✓ Das propriedades do ingrediente ativo.
  - ✓ Níveis de resíduos resultantes de boas práticas agrícolas definidas para os cultivos tratados.



# Avaliação de Risco: Avaliação da Exposição

Vigilância Sanitária

Os LMRs são uma ferramenta legal para facilitar o comércio de alimento.

- Os LMRs não são valores baseados em aspectos relacionados à saúde, contudo são indispensáveis na Avaliação do Risco para se demonstrar a segurança do consumidor.

- A ingestão do consumidor não pode exceder os valores de referência toxicológicos.

Níveis de resíduos resultantes de boas práticas agrícolas definidas para os cultivos tratados.



# Avaliação de Risco: Caracterização do Risco







# Avaliação de Risco: Caracterização do Risco

## *Passo a passo da caracterização do risco*

- Definir os parâmetros de avaliação:
  - ✓ Qual a população que se quer proteger (trabalhadores, bystanders, população geral)?
  - ✓ Proteger contra quais riscos (aplicação, deriva, ingestão via dietética)?
  - ✓ Sobre quanto tempo (exposição aguda, crônica, intermitente)?
- Calcular a dose de referência
  - ✓ Dose limiar experimental dividida por fatores de incerteza
  - ✓ Dose na qual, com razoável certeza não causará danos à saúde humana.
- Comparar a exposição com a dose de referência



# Avaliação de Risco: Caracterização do Risco

*Compara o nível seguro de exposição com a exposição real*



Se exposição < dose de segurança

**RISCO ACEITÁVEL**



Se exposição > dose de segurança

**RISCO DEPENDE DE DOSE**



# Situações que favorecem as intoxicações

- Brasil é um dos maiores consumidores de agrotóxicos;
- Modelo de produção agrícola estimula o uso de agrotóxicos (plantio direto). Desconhecimento das práticas orgânicas e agroecológicas.
- Utilização de produtos tóxicos e de contrabando: desconhecimento sobre a toxicidade/segurança?
- Falta de orientação sobre as indicações de uso: culturas autorizadas, número de aplicações, método de aplicação,...
- Desconhecimento dos riscos causados pelos agrotóxicos;



## VIAS DE EXPOSIÇÃO

- dérmica
- inalatória
- oral

## EFEITOS LOCAIS

- Irritação/corrosão
- sensibilização

Avaliação dos efeitos em trabalhadores e na população em geral (avalição do risco ocupacional e dietético)

## EFEITOS SISTÊMICOS

- sintomas agudos
- sintomas subagudos
- sintomas crônicos
- mutagenicidade
- reprodução
- teratogenicidade
- carcinogenicidade
- neurotoxicidade
- metabólicos

# Toxicidade

## RESÍDUOS EM ALIMENTOS

- métodos de análise
- IAs e metabólitos
- resíduos em alimentos

### EFEITOS

irritação, vômito, desmaio, dificuldade respiratória

Irritação/queimadura, mutação gênica, disfunção hormonal, câncer, malformação fetal, ulcerações, hiperpigmentação, câncer de pele, úlceras de pele e mucosas, fibrose pulmonar, morte por asfixia, parkinsonismo, alergia, alteração do sistema nervoso central



**ANVISA**

Agência Nacional de Vigilância Sanitária



# Avaliação de Risco: Sumário

- A avaliação da exposição deve considerar as populações alvo, as vias de exposição, fonte e método de análise dos dados.
- A caracterização do risco é o *output* da avaliação do risco, na qual se compara valores de referência orientado para a saúde humana com valores de exposição estimados.
- Os valores de referência são produzidos a partir de dados experimentais com premissas conservadoras.
- Para perigos que possuam um limiar toxicológico, fatores de incerteza são incluídos na análise.



# Avaliação de Risco: Sumário

- Mesmo que todas as incertezas científicas sejam eliminadas a Ciência ainda não pode decidir sobre políticas a serem aplicadas.
- Decisões sobre a política de segurança devem considerar a aceitação de possíveis riscos e incertezas, em troca dos benefícios esperados.
- Há julgamentos de valores a serem considerados que são variáveis sociais, estas são questões políticas e não científicas.

## **Qual o risco é considerado aceitável pela população brasileira?**

- Nosso direcionamento político são as leis, que não são elaboradas unicamente no âmbito científico.



# Avaliação de Risco: Considerações Finais

- A problemática dos agrotóxicos é muito mais complexa do que simplesmente proibir ou permitir o uso de uma determinada molécula;
- Muitas vezes o banimento de um produto, mesmo que se enquadre nas características legais proibitivas de registro pode levar o produtor a buscar alternativas que são até mais lesivas à saúde do que o produto banido;
- Na grande maioria dos casos os problemas de contaminação causados por agrotóxicos se deve ao uso inadequado e fora das especificações do produto;



# Avaliação de Risco: Considerações Finais

- A não aplicação dos princípios de Boas Práticas Agrícolas leva ao uso inadequado dos produtos, o que acarreta desperdícios e prejuízos;
- O percentual do produto que não atinge o alvo biológico é desperdício de dinheiro, e fonte de contaminação humana e ambiental. Algumas estimativas apontam um desperdício da ordem de 50% do volume de produto aplicado;
- Investimentos em Assistência Técnica e Extensão Rural são, mais do que nunca, extremamente necessários;
- A avaliação do risco é parte de um processo maior que envolve atividades pós-mercado de monitoramento e fiscalização que devem ser fortalecidos;





# Desafios

- Desafios para a regulação de agrotóxicos na Anvisa.
  - ✓ Tamanho reduzido da equipe;
  - ✓ Necessidade de capacitação dos servidores;
  - ✓ Necessidade de elaboração de um modelo brasileiro para estimativa da exposição ocupacional nos cenários nacionais (dados de exposição);
  - ✓ Prazo de análise definido no Decreto 4074/2002 é inexecutável e tem gerado excessivas ações judiciais, o que atrapalha as atividades de planejamento da área para a implementação das inovações regulatórias.



# Desafios

- ✓ A reestruturação do arcabouço de análise toxicológica para uma perspectiva da avaliação de risco, é necessário, mas não é suficiente para garantir uma evolução do cenário regulatório de agrotóxicos.
- ✓ Importância de articulação como o Ministério da Saúde e também do Trabalho com vistas a aprimorar as questões relacionadas às condições de trabalho (certificação do trabalhador);
- ✓ Necessidade de uma “transição ecológica” para a agricultura familiar, considerando que esse tipo de agricultura nem sempre dispõe de tecnologia, assistência ou expertise para racionalização do uso de agrotóxicos.



# Obrigado!

## Contato:

Agência Nacional de Vigilância Sanitária  
Setor de Indústrias e Abastecimento (SIA) – Trecho 5, área especial 57  
Brasília – DF – CEP:71205-050

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

twitter.com/anvisa\_oficial

ANVISA ATENDE – 0800-642-9782

ouvidoria@anvisa.gov.br