



MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO
SECRETARIA DE DEFESA AGROPECUARIA
DEPARTAMENTO DE SANIDADE VEGETAL E INSUMOS AGRICOLAS
COORDENACAO-GERAL DE AGROTOXICOS E AFINS
DIVISAO DE REGISTRO DE PRODUTOS FORMULADOS

MINUTA DE INSTRUÇÃO NORMATIVA CONJUNTA MAPA, IBAMA E ANVISA

MINUTA Nº 02/2020

O SECRETÁRIO DE DEFESA AGROPECUÁRIA DO MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO – MAPA, O DIRETOR-PRESIDENTE DA AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA E O PRESIDENTE DO INSTITUTO BRASILEIRO DO MEIO AMBIENTE E DOS RECURSOS NATURAIS RENOVÁVEIS – IBAMA, no uso de suas atribuições legais, e tendo em vista o disposto na Lei nº 7.802, de 11 de julho de 1989, e no Decreto nº 4.074, de 4 de janeiro de 2002, considerando a necessidade de estabelecer norma específica para fins de registro de produtos microbiológicos, e o que consta do processo 21016.001324/2020-18, resolvem:

Art. 1º Estabelecer procedimentos a serem adotados para o registro de produtos microbiológicos empregados no controle de uma população ou de atividades biológicas de um outro organismo considerado nocivo ou ainda sendo responsável pela promoção do crescimento e defesa vegetal.

CAPÍTULO I

DAS DISPOSIÇÕES PRELIMINARES

Art. 2º Para os efeitos desta Instrução Normativa Conjunta, entende-se por:

I - ácido desoxirribonucléico - ADN, ácido ribonucléico - ARN: material genético que contém informações determinantes dos caracteres hereditários transmissíveis à descendência;

II - agentes microbiológicos de controle (AMC): os microrganismos vivos, incluindo vírus e os enquadrados como organismos geneticamente, que destinam-se a prevenir, destruir, repelir ou mitigar qualquer praga ou a ser utilizado como regulador, bioestimulante, desfolhante ou dessecante de plantas;

III - bioestimuladores: microrganismos aplicados no vegetal ou no solo com a finalidade de melhorar o vigor da planta, a produtividade, a qualidade e a tolerância a estresse abiótico ou biótico, ou ainda mitigar o crescimento ou desenvolvimento de microrganismos patogênicos;

IV - engenharia genética: atividade de produção e manipulação de moléculas de ADN/ARN recombinante;

V - fermentado: produto resultante do processo de multiplicação de microrganismos, contendo seus metabolitos, resíduos do meio de cultura, células ou resíduos celulares, em caso de microrganismos inativados;

VI - isolado, linhagem ou estirpe: refere-se a um grupo de descendentes com um ancestral comum que compartilham semelhanças morfológicas ou fisiológicas;

VII - infectividade: habilidade do microrganismo para atravessar ou escapar das barreiras naturais, colonizando o hospedeiro;

VIII - moléculas de ADN/ARN recombinante: as moléculas manipuladas fora das células vivas mediante a modificação de segmentos de ADN/ARN natural ou sintético e que possam multiplicar-se em uma célula viva, ou ainda as moléculas de ADN/ARN resultantes dessa multiplicação; consideram-se também os segmentos de ADN/ARN sintéticos equivalentes aos de ADN/ARN natural;

IX - organismo geneticamente modificado - OGM: organismo cujo material genético – ADN/ARN tenha sido modificado por qualquer técnica de engenharia genética;

X - patogenicidade: habilidade do microrganismo para causar doença ao hospedeiro após a infecção;

XI - produto microbiológico: os microrganismos vivos ou inativados, incluindo vírus, bem como aqueles resultantes de técnicas que impliquem na introdução natural de material hereditário ou tenham sido modificados por qualquer técnica de engenharia genética (OGM), que destinam-se a prevenir, destruir, repelir ou mitigar qualquer praga ou a ser utilizado como regulador, bioestimulante, desfolhante ou dessecante de plantas;

XII - produto microbiológico clone: se trata de produtos idênticos entre si, diferindo apenas quanto à marca comercial, devendo obrigatoriamente possuir mesma declaração de composição qualitativa e quantitativa;

XIII - produto microbiológico de referência: qualquer produto registrado já avaliado quanto ao potencial de periculosidade ambiental, perigo para a saúde humana e eficiência agrônômica;

XIV - risco biológico: Os agentes biológicos que afetam o homem, os animais e as plantas são distribuídos em classes de risco assim definidas:

1. Classe de Risco Biológico 1 (baixo risco individual e para a comunidade): inclui os agentes biológicos conhecidos por não causarem doenças no homem ou nos animais adultos saudáveis.
2. Classe de Risco Biológico 2 (moderado risco individual e limitado risco para a comunidade): inclui os agentes biológicos que provocam infecções no homem ou nos animais, cujo potencial de propagação na comunidade e de disseminação no meio ambiente é limitado, e para os quais existem medidas profiláticas e terapêuticas conhecidas eficazes.
3. Classe de Risco Biológico 3 (alto risco individual e moderado risco para a comunidade): inclui os agentes biológicos que possuem capacidade de transmissão, em especial por via respiratória, e que causam doenças em humanos ou animais potencialmente letais, para as quais existem usualmente medidas profiláticas e terapêuticas. Representam risco se disseminados na comunidade e no meio ambiente, podendo se propagar de pessoa a pessoa.
4. Classe de Risco Biológico 4 (alto risco individual e para a comunidade): inclui os agentes biológicos com grande poder de transmissibilidade, em especial por via respiratória, ou de transmissão desconhecida. Até o momento não há nenhuma medida profilática ou terapêutica eficaz contra infecções ocasionadas por estes. Causam doenças humanas e animais de alta gravidade, com alta capacidade de disseminação na comunidade e no meio ambiente. Esta classe inclui principalmente vírus.

XV - toxicidade: lesão ou dano causado ao hospedeiro, por toxina, independentemente da infecção, da replicação ou da viabilidade do microrganismo;

XVI - toxina: substância tóxica, gerada por um microrganismo, capaz de causar lesão ou dano ao interagir com as células do hospedeiro.

CAPÍTULO II

DA SOLICITAÇÃO DE REGISTRO

Seção I

Das disposições gerais

Art. 3º Os produtos microbiológicos caracterizados como OGM, para serem registrados como agrotóxicos e afins devem previamente apresentar decisão técnica do ente competente e parecer favorável à sua comercialização, conforme disposto em legislação específica.

Art. 4º Os produtos microbiológicos ficam dispensados de registro de produto técnico.

§ 1º Para efeito desta instrução normativa conjunta, será considerado como ingrediente ativo de produtos microbiológicos com microrganismos vivos o próprio agente microbiológico de controle (AMC), enquanto para os produtos microbiológicos com microrganismos inativados, será considerado como ingrediente ativo a(s) substância(s) provenientes de seu metabolismo.

§ 2º O responsável pela multiplicação e fornecimento do AMC ou fermentado é denominado fabricante.

Art. 5º Fica proibido o registro de produtos microbiológicos com base em AMC que se enquadre nas classes de risco biológico 3 ou 4, com base nos critérios definidos na legislação vigente.

Parágrafo único. Os produtos microbiológicos, quando provenientes de outros países, estarão também sujeitos à legislação específica relativa a requisitos quarentenários.

Art. 6º Os produtos microbiológicos associados a outras substâncias químicas sintéticas indicadas como ingrediente ativo deverão atender ao disposto nessa normativa, além da legislação vigente para o registro de substâncias químicas como agrotóxico.

Art. 7º O registro de produtos microbiológicos será feito com a indicação do isolado, estirpe ou linhagem da espécie de microrganismo presente no produto comercial.

§ 1º Para registro de um produto microbiológico dados de um produto já registrado podem ser utilizados, desde que seja estabelecida similaridade suficiente entre os isolados para apoiar o registro.

§ 2º O requerente deve apresentar a indicação completa do local e referência da cultura depositada em coleção.

Seção II

Da documentação

Art. 8º Para solicitar o registro de produto microbiológico, sem prejuízo do disposto em outras normativas, o requerente deve apresentar:

I - aos órgãos federais de agricultura, saúde e meio ambiente:

a) Requerimento de registro, conforme os itens 1 a 11 e 14 do Anexo II do Decreto nº 4.074, de 4 de janeiro de 2002, e suas atualizações;

b) cópia do Registro Especial Temporário (RET);

II - Ao MAPA:

1. os estudos de eficiência e praticabilidade agrônômica, que devem ser conduzidos conforme o disposto em normativa específica;
2. item 1 do anexo I para o registro de produtos com microrganismos inativados
3. item 1 do anexo III para o registro de produtos microbiológicos com base em AMC.

III - à Anvisa:

1. para o registro de produtos com microrganismos inativados apresentar dossiê toxicológico composto pelos estudos e informações listados nos itens 1 e 2 do anexo I, que devem ser identificados e ordenados, conforme a ordem solicitada;
2. para o registro de produtos microbiológicos com base em AMC, apresentar dossiê toxicológico composto pelos estudos e informações listados nos Anexos II e itens 1 e 2 do Anexo III, que devem ser identificados e ordenados, conforme a ordem solicitada;
3. revisão bibliográfica sobre a espécie considerando a produção de toxinas toxicologicamente relevantes para mamíferos, sua persistência no meio, resistência ao calor; a ocorrência de infecções em humanos causadas pelo microrganismo, mesmo que oportunistas; alergias dérmicas e respiratórias; irritação ocular e outros pontos relevantes que discutam a segurança para humanos do uso da espécie.

IV - ao Ibama:

1. para o registro de produtos com microrganismos inativados apresentar dossiê ecotoxicológico composto pelos estudos e informações listados nos itens 1 e 3 do anexo I, que devem ser identificados e ordenados, conforme a ordem solicitada;
2. para o registro de produtos microbiológicos com base em AMC, apresentar dossiê ecotoxicológico composto pelos estudos e informações listados nos itens 1 e 3 do Anexo III, que devem ser identificados e ordenados, conforme a ordem solicitada;

§ 1º Os estudos requeridos nos incisos III e IV devem seguir metodologias internacionalmente reconhecidas e ser conduzidos de acordo com os princípios de Boas Práticas de Laboratório (BPL);

§ 2º Outros protocolos que sigam os parâmetros internacionalmente reconhecidos poderão ser aceitos, a critério dos órgãos avaliadores, desde que descritos detalhadamente e acompanhados de referências científicas.

§ 3º Os produtos microbiológicos ficam dispensados da apresentação de descrição detalhada dos métodos de desativação do produto, bem como laudo técnico que indique o poder de redução de seus componentes e identificação dos resíduos remanescentes e a entidades instaladas no país aptas a realização do processo.

§ 4º A não apresentação de qualquer um dos estudos requeridos nos incisos II, III e IV deve ser justificada de acordo com o disposto no art. 9º.

Seção III

Da isenção, dispensa ou substituição de estudo requerido

Art. 9º A dispensa ou substituição de qualquer estudo requerido nos incisos II, III e IV do art. 8º pode ser solicitada, mediante apresentação de justificativa técnica:

I – para cada estudo, deve ser apresentada justificativa técnica específica;

II – a justificativa técnica deve ser referenciada e embasada em publicações de revistas científicas indexadas e com revisão por pares, publicações de instituições de pesquisa e pareceres emitidos por entes internacionais que tenham similaridade de medidas e controles em relação aos requisitos de avaliação aplicados no Brasil;

III – as publicações científicas e pareceres devem fazer referência à mesma espécie de microrganismos, considerando a variabilidade intraespecífica e virulência;

IV – as cópias das publicações referenciadas na justificativa técnica devem ser apresentadas; e

V – a justificativa técnica para a solicitação de dispensa ou substituição de algum dos estudos, com o produto formulado, listados no item 2 do Anexo I e no item 2 do Anexo III, deve apresentar uma estimativa de toxicidade que possibilite a classificação quanto à toxicidade aguda.

Parágrafo único. A concessão da dispensa ou substituição de estudos ficará a cargo dos órgãos federais competentes.

Art. 10. O produto microbiológico fica isento da apresentação dos estudos toxicológicos nas seguintes situações:

I – quando utilizado em armadilha ou dispositivo liberador, desde que não seja aplicado sobre o fruto ou parte da planta a serem consumidos, estão isentos de apresentação os estudos listados nos anexos I, II e III;

II – quando a espécie de microrganismos utilizada no produto comercial for registrada no Brasil por período superior a 10 anos, estão dispensados os estudos requeridos para o ingrediente ativo dispostos no anexo II;

III – quando o ingrediente ativo for exclusivamente baculovírus, o produto está dispensado da apresentação dos estudos requeridos no anexo II;

IV – quando o ingrediente ativo for enquadrado exclusivamente como bioestimulante, o produto está dispensado da apresentação dos estudos requeridos no anexo II;

V – quando o isolado do AMC estiver contemplado nas condições estabelecidas em uma especificação de referência publicada para os produtos fitossanitários com uso aprovado para a agricultura orgânica, fica dispensada a apresentação dos estudos requeridos no Anexo II.

VI – quando o produto formulado possuir, em sua composição, na condição de outros ingredientes, apenas substâncias autorizadas para uso na agricultura orgânica, fica isenta a apresentação dos estudos requeridos no item 2 do Anexo III;

VII – os produtos descritos no inciso VI ficam isentos de apresentação de registro de componentes, devendo esse enquadramento deve ser informado no processo de registro.

Art. 11. Os produtos microbiológicos ficam isentos da apresentação dos estudos ecotoxicológicos requeridos no item 3 do Anexo III, desde que seja comprovado o seu enquadramento em uma das seguintes situações:

I – quando utilizado como isca em armadilha ou dispositivo liberador, desde que não seja aplicado sobre o fruto ou parte da planta a serem consumidos;

II - quando o ingrediente ativo for exclusivamente baculovírus.

CAPÍTULO III

DA AVALIAÇÃO TOXICOLÓGICA E ECOTOXICOLÓGICA

Seção I

Dos estudos e informações requeridos para a avaliação toxicológica

Art. 12. A segurança do produto microbiológico é avaliada por meio de estudos e informações apresentados no dossiê toxicológico do produto, elaborado de acordo com os requisitos apresentados no art. 8º, e com o disposto nos art. 9º e 10º.

Parágrafo único. Os estudos condicionalmente requeridos, bem como quaisquer outros documentos ou informações adicionais pertinentes, poderão ser solicitados a critério do órgão da saúde.

Art. 13. Cada espécie de microrganismo deve ter monografia própria.

§ 1º A modificação do binômio nomenclatural da espécie implicará em inclusão em monografia do novo nome, com a manutenção do anterior.

§ 2º A utilização do microrganismo inativado ou de novo método de produção que implique na indicação de novas toxinas como marcadores implicará em alteração da monografia.

§ 3º O requerente pode apresentar proposta de texto de monografia.

Seção II

Dos estudos e informações requeridos para a avaliação ecotoxicológica

Art. 14. A avaliação ecotoxicológica é realizada por meio de estudos e informações apresentados no dossiê ecotoxicológico do produto, de acordo com os requisitos apresentados no art. 8º, e com o disposto nos art. 9º e 11.

§ 1º Os estudos de que trata o *caput* podem ser conduzidos com o ingrediente(s) ativo(s) ou com o produto formulado.

§ 2º Os estudos condicionalmente requeridos, bem como quaisquer outros documentos ou informações adicionais pertinentes, poderão ser solicitados a critério do órgão ambiental.

Seção III

Dos subsídios que podem ser empregados na avaliação toxicológica e ecotoxicológica

Art. 15. Para produtos já registrados em países que tenham similaridade de medidas e controles em relação aos requisitos de avaliação aplicados no Brasil, os pareceres emitidos pelos entes internacionais referente à avaliação toxicológica e ecotoxicológica podem ser utilizados para subsidiar a avaliação para fins de registro, podendo ser dispensada a apresentação de estudos.

Parágrafo único. Os estudos para eficácia agrônômica também poderão ser utilizados desde que conduzidos em locais de clima semelhante ao território brasileiro.

CAPÍTULO V

DOS ESTUDOS DE RESÍDUOS

Art. 16. Os produtos microbiológicos ficam dispensados da apresentação de estudos de resíduos.

Parágrafo único. Estudos de resíduos podem ser condicionalmente requeridos a critério da Anvisa quando houver indicação de potencial efeito de toxicidade para humanos.

CAPÍTULO VI

DO REGISTRO DE CLONE

Art. 17. O requerimento de registro para o produto microbiológico clone será avaliado, exclusivamente, pelo MAPA.

Art. 18. Para solicitar o registro de produto microbiológico clone, o requerente deve apresentar as seguintes documentações:

1. requerimento de registro, conforme os itens 1 a 11 e 14 do Anexo II do Decreto nº 4.074, de 4 de janeiro de 2002, e suas atualizações;
2. indicação de um produto de referência previamente registrado;

3. declaração do registrante que ateste que o produto clone possui mesma composição qualitativa e quantitativa do produto de referência;
4. carta de cessão de dados para acesso de informações, caso o produto clone e de referência não pertençam ao mesmo titular do registro.

Art. 19. As classificações toxicológica e de potencial de periculosidade ambiental serão as mesmas do produto de referência.

Art. 20. O produto clone poderá ter indicações de uso e fabricantes/formuladores iguais ou mais restritivos que o produto já registrado indicado como referência no requerimento de registro.

Art. 21. Os dizeres de rótulo e bula do produto clone referentes à saúde e meio ambiente devem ser iguais aos aprovados para o produto de referência.

CAPÍTULO VII

DO RÓTULO E BULA

Art. 22. Os modelos de rótulo e bula deverão contemplar as características específicas dos produtos microbiológicos.

§ 1º Para produtos destinados a usos não agrícolas, como ambientes hídricos, proteção de florestas nativas e de outros ecossistemas, deverão constar, apostas ao nome do produto comercial, as iniciais "N.A."

§ 2º Produtos registrados com a isenção dos estudos toxicológicos serão enquadrados, quanto à classificação toxicológica, na Categoria 5 ou como Não Classificados, de acordo com informações disponíveis sobre o perigo da espécie.

§ 3º Produtos microbiológicos enquadrados na "Categoria 5" ou como "Não Classificados", quanto à toxicidade aguda, estão dispensados de incluir o pictograma da caveira com as duas tábias cruzadas em rótulo, bula e embalagem.

§ 4º Produtos microbiológicos serão enquadrados na "Categoria IV – Pouco Perigoso ao Meio Ambiente", quanto à classificação do potencial de periculosidade ambiental.

Art. 23. No rótulo e bula de produtos microbiológicos, não constará a indicação de cultura, ficando autorizado o uso do produto para o controle dos alvos biológicos indicados em qualquer cultura na qual ocorram, excetuando-se os casos em que houver restrições pelos órgãos competentes.

Parágrafo único. Fica facultado o uso da expressão: "Produto com eficiência agrônômica comprovada para as culturas de [listar culturas para as quais o produto foi testado]".

Art. 24. A frase: "ORGANISMOS VIVOS DE USO RESTRITO AO CONTROLE DE PRAGAS", somente deverá ser empregada quando pertinente, de acordo com a natureza e forma de ação do produto microbiológico.

§ 1º A frase deve ser inserida na coluna central do rotulo e na primeira folha da bula.

§ 2º Fica dispensada a apresentação dessa frase quando o produto apresentar microrganismo inativado.

Art. 25. Na coluna da direita do rotulo e na bula em "dados relativos à proteção da saúde humana" devem ser inseridas as seguintes frases:

1. "PRODUTO POTENCIALMENTE IRRITANTE PARA OS OLHOS",
2. "INDIVÍDUOS IMUNOSSUPRIMIDOS OU COM HISTÓRICO RECENTE DE IMUNOSSUPRESSÃO NÃO DEVEM MANUSEAR NEM APLICAR ESTE PRODUTO",
3. "PESSOAS COM IMPLANTE DE LENTE INTRAOCULAR OU USO DE LENTES DE CONTATO NÃO DEVEM MANIPULAR OU APLICAR O PRODUTO",

4. “PESSOAS QUE TENHAM SIDO SUBMETIDAS À CIRURGIAS OCULARES COMO TRABECULECTOMIA, IRIDECTOMIA, IMPLANTE DE VALVULA DE AHMED OU PROCEDIMENTOS SIMILARES NÃO DEVEM MANIPULAR OU APLICAR O PRODUTO”.

Parágrafo único. Para produtos cujo ingrediente ativo seja exclusivamente baculovírus, ou outro microrganismo comprovadamente com hospedeiro específico, fica dispensada a apresentação das frases constantes nas alíneas “b”, “c” e “d”.

CAPÍTULO VIII

DAS ALTERAÇÕES PÓS-REGISTRO

Art. 26. As alterações de pós registro de produtos microbiológicos terão tramitação própria e prioritária.

Art. 27. Além das alterações previstas na legislação vigente, é permitido aos produtos microbiológicos pleitear alterações de concentração do(s) ingrediente(s) ativo(s).

§ 1º As alterações do tipo de modalidade de emprego, concentração do(s) ingrediente(s) ativo(s), alteração dos outros ingredientes da formulação e suas concentrações serão avaliadas por todos os órgãos competentes.

§ 2º As alterações de pós-registro relativas à formulação, quando implicarem na utilização apenas de substâncias autorizadas para uso na agricultura orgânica, serão avaliadas, exclusivamente, pelo MAPA, que dará conhecimento de sua decisão aos demais órgãos federais envolvidos.

§ 3º Os pedidos de alterações de processo produtivo, inclusão/exclusão de fabricante e formulador, inclusão de alvos biológicos, mesmo que implique na modificação da dosagem, estabelecimento de doses superiores às registradas, aumento da frequência de aplicação e indicação de mistura em tanque serão avaliadas, exclusivamente, pelo MAPA, que dará conhecimento de sua decisão aos demais órgãos federais envolvidos.

§ 4º. Nos casos excepcionais em que for necessário conduzir estudos de resíduos, as alterações de pós-registro deverão ser avaliadas por todos os órgãos competentes.

Art. 28. Não serão permitidas alterações na formulação que:

I - impliquem em alteração da classificação toxicológica ou do potencial de periculosidade ambiental do produto formulado registrado para classes mais restritivas.

II - impliquem na substituição de componentes por outro de maior preocupação toxicológica

CAPÍTULO IX

DAS DISPOSIÇÕES FINAIS

Art. 29. Os pleitos de registro de produtos microbiológicos terão tramitação própria e prioritária.

Art. 30. Os produtos microbiológicos classificados quanto à toxicidade aguda na Categoria 5 e como Não Classificados são enquadrados como produtos de baixa toxicidade.

Art. 31. Os produtos microbiológicos estão dispensados de receituário agrônomo e a dispensa da receita constará do rótulo e da bula do produto.

Art. 32. Os titulares de registro de produtos já registrados e que se enquadrarem na definição de “produto microbiológico” terão um prazo de 120 dias para adequarem seus rótulos e bulas, conforme o disposto nos art. 22 ao art. 25.

Parágrafo único. Os titulares de registro deverão atualizar os modelos de rótulo e bula no Sistema de Agrotóxicos Fitossanitários – Agrofit e comunicar ao MAPA as adequações realizadas.

Art. 33. O disposto nesta Instrução Normativa Conjunta será considerado, em benefício dos requerentes, na análise dos pleitos de registro em andamento, protocolizados em data anterior à sua publicação, quando os produtos se enquadrarem na definição de produto microbiológico.

Art. 34. Os casos omissos serão decididos pelos órgãos federais dos setores de agricultura, saúde e meio ambiente.

Art. 35. Esta Instrução Normativa Conjunta entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 36. Fica revogada a Instrução Normativa Conjunta MAPA/ANVISA/IBAMA nº 03 de 10 de março de 2006.

ANEXO I

ESTUDOS E INFORMAÇÕES REQUERIDAS PARA O REGISTRO DE PRODUTOS COM MICRORGANISMOS INATIVADOS

1 - RELATÓRIO TÉCNICO PARA PRODUTOS COM MICRORGANISMOS INATIVADOS

Quando o produto formulado apresentar microrganismos inativados, ou seja, quando a ação do produto for atribuída a toxinas produzidas durante a fase de multiplicação do microrganismo, o dossiê de registro deverá conter as seguintes informações:

1. Caracterização do fermentado:

1. Descrição do processo de multiplicação do microrganismo: memorial descritivo do processo de produção, especificando todas as etapas e equipamentos utilizados, desde o material de partida até a obtenção do fermentado utilizado no produto formulado.
2. Comprovação da ausência de viabilidade do microrganismo utilizado no processo de fermentação.
3. Da escolha dos marcadores químicos:

1. apresentar pelo menos dois marcadores químicos (toxinas) presentes no fermentado;
2. a opção por marcadores ativos ou analíticos deve ser justificada tecnicamente.
3. a concentração dos marcadores deve constar na declaração qualitativa e quantitativa para a caracterização do ingrediente ativo.

1. Da identificação e quantificação:

1. a identificação dos marcadores químicos deve conter o nome químico, número CAS, quando disponível, massa molecular, fórmula molecular e fórmula estrutural;
2. perfil cromatográfico, com a identificação dos principais compostos do fermentado; e
3. descrição dos métodos analíticos empregados para a identificação e quantificação dos marcadores químicos: perfil analítico característico, podendo ser o perfil cromatográfico, espectro de massas, espectro de infravermelho (ex.: áreas e tempos de retenção dos picos cromatográficos, curvas de calibração, memórias de cálculo, pureza dos padrões);
 1. Descrição do controle de qualidade realizado em todas as etapas, incluindo todos procedimentos e metodologias utilizadas.
1. Caracterização físico-química do produto formulado com a descrição do estado físico, aspecto, cor, pH, densidade, solubilidade, volatilidade e pressão de vapor.

1. Teor dos marcadores (refere-se à concentração individual dos marcadores químicos presentes na formulação final).

1. Controle de contaminantes conforme quadro abaixo:

Espécies:	Parâmetros:
<i>Salmonella</i> sp.	ausência em 25 g ou ml
Coliformes termotolerantes	limite de aceitação máximo de 10^3 UFC/g ou ml
<i>Staphylococcus</i> coagulase positiva	limite de aceitação máximo de 10^3 UFC/g ou ml

1. Controle de toxinas relevantes: se necessário, o controle de toxinas relevantes será estabelecido para cada espécie em monografia, e deve ser aplicado como procedimento de controle de qualidade do produto com apresentação do teste no momento do registro.

2 - ESTUDOS TOXICOLÓGICOS REQUERIDOS PARA PRODUTOS COM MICRORGANISMOS INATIVADOS A SEREM REALIZADOS COM PRODUTO FORMULADO

PARÂMETROS	ESPECIFICAÇÃO DA EXIGÊNCIA	OBSERVAÇÃO
1. Toxicidade oral aguda (DL ₅₀ oral)	R	
2. Toxicidade cutânea aguda (DL ₅₀ cutânea)	CR	Requerido quando a DL ₅₀ oral for menor que 2000 mg/kg pc
3. Corrosão/irritação cutânea aguda	R	Deve ser conduzido de acordo com as considerações presentes na Resolução da Diretoria Colegiada (Anvisa) nº 294, de 29 de julho de 2019, e suas atualizações.
4. Sensibilização cutânea	R	
5. Estudos de mutagenicidade		
5. Mutação gênica em células bacterianas	R	
5. Estudo de dano cromossômico <i>in vitro</i> em células de mamíferos	R	
5. Mutação gênica <i>in vitro</i> em células de mamífero	CR	Quando o estudo de mutação gênica em células bacterianas apresentar resultado positivo ou equívoco
	CR	Quando o estudo de dano cromossômico <i>in vitro</i> apresentar

5. Estudo de dano cromossômico <i>in vivo</i> em células somáticas	resultado positivo ou equívoco
--	--------------------------------

Legenda: R - requerido teste completo; CR - teste condicionalmente requerido.

Obs: A não apresentação de qualquer informação ou estudo requerido deve ser justificada conforme orientações descritas no art. 9°. A solicitação de dispensa também pode ser embasada nas orientações do documento "Guidance Document on considerations for waiving or bridging of mammalian acute toxicity testes" OECD Environment, Health and Safety Publications, Serie on Testing and Assessment, nº 237, 2016, e suas atualizações.

3 - ESTUDOS ECOTOXICOLÓGICOS REQUERIDOS PARA PRODUTOS COM MICRORGANISMOS INATIVADOS A SER REALIZADO COM PRODUTO FORMULADO.

ESTUDOS	ESPÉCIES TESTADAS	ESPECIFICAÇÃO DA EXIGÊNCIA	OBSERVAÇÃO
Transformação do carbono	Microrganismos do solo envolvidos em processos de ciclagem de nutrientes	R	
Transformação do nitrogênio	Microrganismos do solo envolvidos em processos de ciclagem de nutrientes	R	
Toxicidade aguda (CL ₅₀ 14 dias)	Minhocas	R	
Toxicidade oral aguda (CL ₅₀ oral)	Abelhas	R	
Toxicidade de contato (CL ₅₀ contato)	Abelhas	R	
Toxicidade oral aguda (CL ₅₀ oral)	Abelhas (larvas)	CR	Quando forem observados efeitos tóxicos nos estudos para abelhas (oral ou contato)
Toxicidade oral aguda (DL ₅₀ oral)	Aves	R	
Toxicidade oral aguda (DL ₅₀ oral)	Ratos	R	
Toxicidade aguda	Microcrustáceos	R	
Toxicidade aguda	Peixes	R	
Toxicidade aguda	Algas	CR	Quando o uso for direto em estuário e ambientes hídricos, ou com expectativa de atingir tais ambientes em concentrações significativas (padrão de uso/mobilidade da substância)

Legenda: R – requerido teste completo; CR - teste condicionalmente requerido.

Obs: A não apresentação de qualquer informação ou estudo requerido deve ser justificada conforme orientações descritas no art. 9°.

ANEXO II**ESTUDOS E INFORMAÇÕES REQUERIDAS PARA O INGREDIENTE ATIVO – AGENTE MICROBIOLÓGICO DE CONTROLE**

PARÂMETROS	ESPECIFICAÇÃO DA EXIGÊNCIA	OBSERVAÇÃO
1. Toxicidade/patogenicidade oral aguda.	R	
2. Toxicidade/patogenicidade pulmonar aguda.	R	
3. Toxicidade/patogenicidade intravenosa aguda.	CR	Requerido somente para espécies de bactérias ou vírus (com exceção de baculovírus) classificadas como de risco biológico 2 ou que ainda não sejam registradas no Brasil.
4. Toxicidade/patogenicidade intraperitoneal aguda.	CR	Requerido somente para espécies de fungos ou protozoários classificadas como de risco biológico 2 ou que ainda não sejam registradas no Brasil.
5. Cultura de células	CR	Requerido quando o IA for vírus (com exceção de baculovírus).

Legenda: R - requerido teste completo; CR - teste condicionalmente requerido.

Obs:

1) Estes estudos visam avaliar a toxicidade, infectividade e patogenicidade do ingrediente ativo. Eles poderão ser realizados com o produto formulado desde que atinjam a concentração do ingrediente ativo requerida nos protocolos.

2) A não apresentação de qualquer informação ou estudo requerido deve ser justificada conforme orientações descritas no art. 9º. A solicitação de dispensa também pode ser embasada nas orientações do documento "Guidance Document on considerations for waiving or bridging of mammalian acute toxicity testes" OECD Environment, Health and Safety Publications, Serie on Testing and Assessment, nº 237, 2016, e suas atualizações.

ANEXO III**ESTUDOS E INFORMAÇÕES REQUERIDAS PARA O REGISTRO DE PRODUTOS FORMULADOS****1. CARACTERIZAÇÃO DO PRODUTO FORMULADO**

1. Caracterização físico-química do produto formulado com a descrição do estado físico, aspecto, cor, pH, densidade, solubilidade, volatilidade e pressão de vapor.

1. Controle de contaminantes conforme quadro abaixo:

Espécies:	Parâmetros:
<i>Salmonella</i> sp,	ausência em 25 g ou ml
Coliformes termotolerantes	limite de aceitação máximo de 10^3 UFC/g ou ml
<i>Staphylococcus</i> coagulase positiva	limite de aceitação máximo de 10^3 UFC/g ou ml

1. Controle de toxinas relevantes: se necessário, o controle de toxinas relevantes será estabelecido para cada espécie em monografia, e deve ser aplicado como procedimento de controle de qualidade do produto com apresentação do teste no momento do registro.

2. ESTUDOS TOXICOLÓGICOS REQUERIDOS PARA O PRODUTO FORMULADO

PARÂMETROS	ESPECIFICAÇÃO DA EXIGÊNCIA	OBSERVAÇÃO
1. Toxicidade oral aguda	R	
2. Toxicidade cutânea aguda (DL ₅₀ cutânea)	CR	Requerido quando a DL ₅₀ oral for menor que 2000 mg/kg pc
3. Corrosão/irritação cutânea aguda	R	Deve ser conduzido de acordo com as considerações presentes na Resolução da Diretoria Colegiada (Anvisa) nº 294, de 29 de julho de 2019, e suas atualizações.
4. Sensibilização cutânea	R	

Legenda: R - requerido teste completo. CR - teste condicionalmente requerido.

Obs: A não apresentação de qualquer informação ou estudo requerido deve ser justificada conforme orientações descritas no art. 9º. A solicitação de dispensa também pode ser embasada nas orientações do documento "Guidance Document on considerations for waiving or bridging of mammalian acute toxicity testes" OECD Environment, Health and Safety Publications, Serie on Testing and Assessment, nº 237, 2016, e suas atualizações.

3. ESTUDOS ECOTOXICOLÓGICOS REQUERIDOS PARA O PRODUTO FORMULADO

ESTUDOS	ESPÉCIES TESTADAS	ESPECIFICAÇÃO DA EXIGÊNCIA	OBSERVAÇÃO
Transformação do carbono	Microrganismos do solo envolvidos em processos	R	

	de ciclagem de nutrientes		
Transformação do nitrogênio	Microrganismos do solo envolvidos em processos de ciclagem de nutrientes	R	
Toxicidade aguda (CL ₅₀ 14 dias)	Minhocas	R	
Toxicidade oral aguda (CL ₅₀ oral)	Abelhas	R	
Toxicidade de contato (CL ₅₀ contato)	Abelhas	R	
Toxicidade oral aguda (CL ₅₀ oral)	Abelhas (larvas)	CR	Quando forem observados efeitos tóxicos nos estudos para abelhas (oral ou contato)
Toxicidade oral aguda (DL ₅₀ oral)	Aves	R	
Toxicidade / patogenicidade oral aguda	Ratos	R	
Toxicidade aguda	Microcrustáceos	R	
Toxicidade aguda	Peixes	R	
Toxicidade aguda	Algas	CR	Quando o uso for direto em estuário e ambientes hídricos, ou com expectativa de atingir tais ambientes em concentrações significativas (padrão de uso/mobilidade da substância)

Legenda: R – requerido teste completo; CR - teste condicionalmente requerido.

Obs: A não apresentação de qualquer informação ou estudo requerido deve ser justificada conforme orientações descritas no art. 9º.



Documento assinado eletronicamente por **BRUNO CAVALHEIRO BREITENBACH, Coordenador-Geral de Agrotóxicos e Afins**, em 02/04/2020, às 19:11, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sistemas.agricultura.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **10340893** e o código CRC **2E60283A**.