

Documento preparatório – Reavaliação Procimidona
EDITAL DE CHAMAMENTO N° 15, DE 7 DE OUTUBRO DE 2021

1. Contextualização

Conforme determinado pela RDC n° 221, de 28 de março de 2018, a Anvisa definiu critérios para selecionar os ingredientes ativos (IA) de agrotóxicos para as próximas reavaliações toxicológicas. Esses critérios incluíram a relevância da exposição ao IA no Brasil e o perigo e risco identificados por agências internacionais. A lista de IA selecionados para a reavaliação foi publicada no portal da Anvisa em 26 de agosto de 2019, disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/registros-e-autorizacoes/agrotoxicos/produtos/reavaliacao-de-agrotoxicos>.

Considerando as competências da Anvisa estabelecidas pelo Decreto n° 4.074/2002, o disposto nos artigos 12 e 13 da RDC n° 221/2018 e a lista dos IA selecionados para reavaliação publicada no Portal Eletrônico da Anvisa, a Gerência Geral de Toxicologia (GGTOX) comunica que será iniciado o processo de reavaliação da Procimidona.

A Procimidona é um fungicida pertencente ao grupo dicarboximida com atividade sistêmica moderada, usada em culturas alimentares e não-alimentares. Embora a maioria dos usos envolva aplicação foliar, a absorção pelas raízes ocorre com a translocação para as folhas e flores. Atua inibindo a germinação de esporos, o crescimento micelial e a síntese de triglicerídeos em fungos (FAO, 2001; APVMA, 2017).

A Procimidona apresenta baixa toxicidade aguda pelas vias oral, cutânea ou inalatória, não causa irritação cutânea ou ocular, nem é sensibilizante cutâneo (EC, 2007; FAO, 2001; APVMA, 2017). Os principais órgãos-alvo após exposição de curta e longa duração são o fígado, com ocorrência de hepatotoxicidade em roedores; e os testículos, com ocorrência de atrofia testicular em camundongos (curto prazo) e de hiperplasia em células intersticiais testiculares em ratos (longo prazo) (EC, 2007).

Nesses mesmos órgãos, há ainda evidências de carcinogenicidade: hepatoblastoma em camundongos e tumores de células intersticiais testiculares em ratos (EC, 2007). A Agência de Proteção Ambiental Americana também classificou a Procimidona como um provável carcinogênico humano (USEPA, 2005). Já a Autoridade Australiana de Pesticidas e Medicina Veterinária relatou esses mesmos efeitos testiculares em ratos (hiperplasia e aumento na incidência de tumores benignos de células intersticiais), mas não os considerou como evidências relevantes de carcinogenicidade (APVMA, 2017).

Esse IA é rápido e extensivamente absorvido em ratos pela via oral, com biodisponibilidade de 80-90%. É amplamente distribuído, inclusive com evidência de transferência placentária. Apresenta um baixo potencial de bioacumulação, sendo rapidamente excretado quando administrado em baixas doses (80% em 24 h em ratos), com 63–90% pela urina e o restante pelas fezes. Os metabólitos urinários predominantes são os isômeros de procimidona-amida-ácido carboxílico (50% da dose administrada). Não há relato de diferenças entre os sexos, embora em fêmeas prenhes a excreção tenha sido ligeiramente inferior pela urina e superior nas fezes. Há significativas diferenças interespecie nos parâmetros toxicocinéticos de roedores, coelhos e macacos. A meia-vida plasmática foi de 10h em camundongos e de 12h em ratos, após administração oral única

de 100 mg/kg p.c.. As concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) foram observadas após 8–24 h em ratos, 1–4 h em coelhos e 4–10 h em macacos, após administração oral única de 500 mg/kg p.c.. A administração repetida não afetou significativamente os parâmetros toxicocinéticos (APVMA, 2017).

Não há relato de potencial genotóxico *in vitro* ou *in vivo* (EC, 2007; FAO, 2001; APVMA, 2017), de neurotoxicidade tardia ou de imunotoxicidade (APVMA, 2017).

Esse IA é classificado pela ECHA na Categoria 1B em função da toxicidade reprodutiva, com indicação de que pode prejudicar a fertilidade ou o feto. As seguintes evidências de TR foram relatadas em diferentes estudos de exposição repetida à Procimidona: infertilidade, anormalidades nos órgãos sexuais masculinos (aumento testicular, redução no peso da próstata e de vesículas seminais), redução na distância anogenital em fetos e filhotes, hipospádia (malformação no sexo masculino - abertura anormal da uretra), atrofia testicular e testículos não descendentes (criptorquidismo) (FAO, 2001; EC, 2007; APVMA, 2017).

Esses efeitos adversos foram associados à atividade antiandrogênica da Procimidona (FAO, 2001; APVMA, 2017; USEPA, 2005; EC, 2007). Estudos mecanísticos indicam que esse IA inibe a ligação da testosterona ao receptor de andrógenos em roedores e humanos, sendo essa ligação essencial para o desenvolvimento do sistema reprodutor masculino (APVMA, 2017).

Na Austrália, a Procimidona tem uso agrícola aprovado para uma variedade de culturas de campo, frutas, vegetais, plantas ornamentais e gramado (APVMA, 2017).

Nos EUA, não há registro para a Procimidona, com estabelecimento de tolerância de 5 ppm para o consumo pela população americana de vinho importado produzido com uvas tratadas com Procimidona. Ou seja, atualmente, a população é exposta somente pelo consumo de vinho importado produzido a partir dessas uvas e não se espera a ocorrência de exposição ocupacional, residencial ou pelo consumo de água potável (USEPA, 2005). Similarmente, no Canadá também não há registro desse IA, mas somente definição de limite máximo de resíduos (LMR) para passas, uvas e vinhos, permitindo a importação de produtos tratados com Procimidona (APVMA, 2017).

Na Europa, a Procimidona não tem uso aprovado desde 2008, sendo, a partir de então, somente definidos LMR para uma série de culturas para importação (frutas, vegetais, grãos etc.). Tais LMR foram revisados em 2009 e, para várias dessas culturas, foram reduzidos ou excluídos, a fim de reduzir a exposição aguda e/ou do consumidor (EC, 2007; EFSA, 2009).

No Brasil, a Procimidona possui os seguintes usos agrícolas aprovados: a) aplicação foliar nas culturas de alface, algodão, batata, cebola, cenoura, feijão, gladiolo, maçã, melancia, melão, morango, pêssego, rosa, soja, tomate e uva; b) aplicação em bulbilhos de alho; c) aplicação em sementes de algodão; d) aplicação no solo na cultura de batata (Anvisa, 2021).

Nome químico e comum do ingrediente ativo do agrotóxico a ser reavaliado

Nº CAS: 32809-16-8

Nome comum: Procimidona

Nome químico CAS: 3-(3,5-dichlorophenyl)-1,5-dimethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione

Nome químico IUPAC: N-(3,5-dichlorophenyl)-1,2-dimethylcyclopropane-1,2-dicarboximide

2. Motivo da reavaliação

A Procimidona foi colocada em reavaliação devido à preocupação em relação aos seguintes aspectos toxicológicos: carcinogenicidade, desregulação endócrina e toxicidade para o desenvolvimento. No ciclo de análises de 2013-2015 do Programa de Análise de Resíduos em Alimentos (PARA), foi identificado risco dietético agudo para o consumo desse IA em amostras de feijão, com exposição de 121% da DRfA (Anvisa, 2016). Entre 2017-2018, ele ficou em 8º lugar dentre os IA mais detectados, totalizando 297 detecções (Anvisa, 2019).

3. Aspectos toxicológicos que serão objeto da reavaliação

Diante dessas preocupações toxicológicas detectadas internacionalmente, a reavaliação toxicológica da Procimidona terá como foco os aspectos toxicológicos identificados como sendo características proibitivas de registro conforme a Lei nº 7.802, de 11 de julho de 1989, o Decreto nº 4.074, de 04 de janeiro de 2002 e a RDC nº 294, de 29 de julho de 2019. Entretanto, demais aspectos considerados relevantes para a avaliação toxicológica também serão incluídos nas análises. As empresas detentoras de registro de produtos técnicos e formulados deverão abordar todos os aspectos elencados como relevantes para a reavaliação toxicológica da Procimidona em formato de relatório, conforme o detalhamento descrito a seguir e utilizando os modelos disponíveis no portal da Anvisa (<http://portal.anvisa.gov.br/registros-e-autorizacoes/agrotoxicos/produtos/reavaliacao-de-agrotoxicos>).

3.1 Situação internacional

Deverá ser elaborada uma descrição detalhada da situação regulatória internacional da Procimidona, incluindo a maior quantidade possível de países e os motivos que levaram à decisão do(s) país(es) em conceder, negar, manter ou restringir o ingrediente ativo. Também deverá ser incluída uma descrição detalhada da situação desse IA em organismos internacionais em relação à sua toxicidade (IARC, FAO, Convenção de Roterdã, dentre outros). Deverá ser incluído um quadro que resuma a situação regulatória em cada um dos países.

3.2 Caracterização físico-química e definição de resíduos

Deverá ser entregue pelas empresas detentoras de registro a análise e conclusão sobre as propriedades físico-químicas, impurezas, produtos de degradação, contaminantes de importância toxicológica e definição de resíduos baseada nos seus estudos regulatórios, além de comparação da discussão feita por autoridades internacionais como FAO, EFSA,

USEPA, APVMA e PMRA. Deve-se incluir no relatório quadro comparativo com as definições e os valores adotados pelas autoridades internacionais.

Caso seja necessária a apresentação de algum estudo relacionado a esses aspectos no decorrer da reavaliação, a Anvisa irá emitir exigência para cumprimento no prazo máximo de 30 dias.

3.3 Toxicocinética

Deverá ser entregue pelas empresas detentoras de registro a análise dos dados de seus estudos regulatórios e da literatura científica sobre a toxicocinética da Procimidona. A análise também deve incluir a comparação da discussão feita por autoridades internacionais como FAO, EFSA, APVMA, USEPA e PMRA.

Caso seja necessária a apresentação de algum estudo relacionado a esse aspecto no decorrer da reavaliação, a Anvisa irá emitir exigência para cumprimento no prazo máximo de 30 dias.

3.4 Toxicidade aguda oral, cutânea, inalatória; corrosão ou irritação cutânea e ocular; sensibilização cutânea e respiratória; e toxicidade para órgão-alvo específico por exposição única

Deverá ser entregue pelas empresas detentoras de registro a análise e conclusão sobre a toxicidade aguda de seus produtos técnicos e sua classificação final, conforme estabelecido pela RDC nº 294/2019. A análise deve ser baseada nos seus estudos regulatórios, como também deve incluir a comparação da discussão feita por autoridades internacionais, como FAO, EFSA, USEPA, APVMA e PMRA.

Caso seja necessária a apresentação de algum estudo relacionado a esses aspectos no decorrer da reavaliação, a Anvisa irá emitir exigência para cumprimento no prazo máximo de 30 dias.

3.5 Toxicidade para órgão-alvo específico por exposição repetida e doses de referência

Deverá ser entregue pelas empresas detentoras de registro a análise e conclusão sobre a toxicidade subcrônica e crônica de seus produtos técnicos, inclusive sua classificação final, conforme estabelecido pela RDC nº 294/2019, e as doses de referência a serem adotadas para a avaliação de risco, com base nos seus estudos regulatórios. A análise também deve incluir quadro com a comparação das doses de referências adotadas pelas autoridades internacionais, como FAO, EFSA, USEPA, PMRA e APVMA.

Caso seja necessária a apresentação de algum estudo relacionado a esses aspectos no decorrer da reavaliação, a Anvisa irá emitir exigência para cumprimento no prazo máximo de 30 dias.

3.6 Toxicidade para o desenvolvimento

Há ampla evidência de que a Procimidona induz toxicidade para o sistema reprodutivo de ratos machos adultos e em desenvolvimento. Os principais efeitos relatados em diferentes estudos, conduzidos com distintas linhagens de ratos, foram: aumento do peso testicular, formação de tumores benignos de células intersticiais, aumento na incidência de hipospádia; redução no tamanho da ninhada, no peso da próstata / vesícula seminal, na distância anogenital e na fertilidade; hipertrofia hipofisária e aumento do peso hepático (APMVA, 2017; FAO, 2001; EC, 2007). Além disso, também há outras evidências de toxicidade para o desenvolvimento: feminização permanente em filhotes machos a partir do terceiro dia de nascimento, hipospádia peniana e bolsas vaginais. Os resultados de vários estudos publicados onde a Procimidona foi administrada a ratas prenhes confirmaram os efeitos no desenvolvimento fetal masculino, os quais foram consistentes com o modo de ação desse IA como antagonista androgênico (APVMA, 2017).

Estudos em macacos e coelhos com enfoque no desenvolvimento do sistema reprodutor masculino, no entanto, não revelaram efeitos semelhantes nos fetos machos. Há evidências que sugerem que a toxicidade para o desenvolvimento observada em ratos pode ser mediada pelo metabólito PCM-CH₂OH, pois foi verificada uma maior transferência placentária desse metabólito em ratos, em comparação a macacos e coelhos. Embora sua afinidade pelos receptores androgênicos seja cerca de 8 vezes mais fraca do que a da Procimidona, esse metabólito é capaz de se ligar aos receptores androgênicos de maneira competitiva e desencadear os efeitos adversos (APVMA, 2017).

A FAO (2001) descreveu que nos estudos de teratogenicidade em ratos e coelhos não ocorreram efeitos embriotóxicos ou teratogênicos e que os efeitos na reprodução e a indução de tumores testiculares no estudo de longo prazo com ratos podem ser explicados pela ação da Procimidona no sistema endócrino. Similarmente, a USEPA (2005) relatou que esses efeitos testiculares observados em vários estudos com ratos têm relação com a ação antiandrogênica da Procimidona.

Diante das conclusões das autoridades internacionais e da relevância da toxicidade sobre o desenvolvimento para a caracterização da toxicidade da Procimidona, deverão ser entregues pelas empresas detentoras de registro:

- a) Análise individual dos estudos disponíveis sobre toxicidade sobre o desenvolvimento, com descrição da metodologia e das limitações identificadas.
- b) Análise, conclusão e classificação, conforme RDC nº 294/2019, sobre a toxicidade sobre o desenvolvimento da Procimidona, com base nos seus estudos regulatórios e na literatura científica. A análise também deve incluir a comparação detalhada das conclusões das autoridades internacionais, como FAO, EFSA, USEPA, PMRA e APVMA, sobre esse aspecto toxicológico.
- c) Todos os estudos regulatórios de desfechos relacionados à toxicidade sobre o desenvolvimento, inclusive estudos analisados por outras autoridades regulatórias que não tenham sido apresentados no momento do registro na Anvisa, e estudos novos concluídos até a data limite de entrega de documentos para reavaliação.

3.7 Desregulação endócrina

Estudos mecanísticos mostraram que a Procididona possui atividade antiandrogênica (EC, 2007). Dados *in vitro* indicaram que esse IA atua como antagonista androgênico, por meio de inibição competitiva com a diidrotestosterona, podendo se ligar com afinidade semelhante aos receptores de andrógeno em roedores e humanos (EC, 2007; APVMA, 2017). Isso altera o mecanismo de feedback hipotálamo-hipófise e, conseqüentemente, aumenta a produção de hormônios esteroides circulantes, na tentativa de superar a aparente redução nos níveis de testosterona. A ausência de estimulação celular pela testosterona resulta na atrofia dos órgãos sexuais masculinos adultos e dos órgãos sexuais acessórios, como a próstata. Por outro lado, órgãos como os testículos e a hipófise, que estão ativamente envolvidos na síntese de esteroides, respondem ao bloqueio androgênico com aumento de atividade, o que resulta em hiperplasia. Ratos machos expostos à Procididona *in utero* podem se tornar externamente indistinguíveis de fetos fêmeas, como também o sistema reprodutor interno pode exibir o desenvolvimento de características masculinas e femininas. Isso é causado pela estimulação reduzida ou ausente do tecido em desenvolvimento pela testosterona (APVMA, 2017).

O domínio de ligação do andrógeno do receptor de andrógeno é altamente conservado em mamíferos e, portanto, parece improvável a ocorrência de uma diferença relevante interespecie na afinidade de ligação da Procididona e/ou de seus metabólitos ao receptor de andrógeno. As diferenças observadas na toxicidade para o desenvolvimento entre ratos, coelhos e macacos podem ser parcialmente explicadas por diferenças interespecie nos parâmetros toxicocinéticos da Procididona. Sobre isso, a agência australiana discutiu que, considerando uma afinidade semelhante em humanos e ratos para a ligação desse IA e do seu metabólito PCM-CH₂OH ao receptor de andrógeno *in vitro*; considerando que a Procididona pode atravessar facilmente a barreira placentária do macaco e sua concentração no feto de macaco é da mesma ordem de magnitude que no feto de rato; e ainda que não há dados humanos indicando que os efeitos antiandrogênicos da Procididona não ocorrerão em humanos; deve-se adotar a suposição conservadora de que humanos e ratos são igualmente sensíveis aos efeitos antiandrogênicos desse IA. Portanto, apesar da ausência de efeitos no desenvolvimento nos estudos em macacos e coelhos, a possibilidade de efeitos desreguladores endócrinos em humanos não pode ser descartada (APVMA, 2017).

Diante das conclusões das autoridades internacionais e da relevância dos efeitos endócrinos para a caracterização da toxicidade da Procididona, deverão ser entregues pelas empresas detentoras de registro:

- a) Análise individual dos estudos disponíveis sobre desregulação endócrina *in vitro* e *in vivo* (regulatórios e da literatura científica), com descrição da metodologia e das limitações identificadas.
- b) Análise, conclusão e classificação, conforme RDC n° 294/2019, sobre o potencial de desregulação endócrina da Procididona, com base nos seus estudos regulatórios e na literatura científica. A análise também deve incluir a comparação

detalhada das conclusões das autoridades internacionais, como FAO, EFSA, USEPA, PMRA e APVMA, sobre esse aspecto toxicológico.

- c) Todos os estudos regulatórios que possam indicar desfechos relacionados à desregulação endócrina, inclusive estudos analisados por outras autoridades regulatórias que não tenham sido apresentados no momento do registro na Anvisa, e estudos novos concluídos até a data limite de entrega de documentos para reavaliação.

3.8 Carcinogenicidade

Há evidências de hepatoblastoma em camundongos e tumores de células intersticiais testiculares em roedores, após administração dietética crônica de Procimidona (EC, 2007; APVMA, 2017; FAO, 2001).

A APVMA (2017) relatou que o aumento na incidência de hepatoblastoma em camundongos (acima do controle histórico), após administração dietética por 2 anos, foi associado a alterações histológicas e aumento de peso do fígado. A agência australiana discutiu que a relevância desse efeito para humanos não é conhecida, mas que há importantes diferenças interespecie quanto ao desenvolvimento desses tumores. Enquanto em humanos os hepatoblastomas se desenvolvem em crianças muito pequenas, inclusive por vezes na fase intrauterina, e são excepcionalmente raros em adultos; em camundongos, eles ocorrem apenas em animais idosos, mesmo quando agentes carcinogênicos são administrados a fêmeas prenhes. Foi discutido ainda que como os hepatoblastomas frequentemente parecem surgir em adenomas hepatocelulares e carcinomas hepatocelulares, é razoável combinar as incidências em camundongos com cada uma dessas neoplasias em uma avaliação geral para identificação de perigo.

Então, a APVMA (2017) concluiu que não houve efeito adverso relacionado ao tratamento quando a incidência desses tumores foi analisada de forma combinada. Similarmente, em dois estudos dietéticos, sendo um com exposição por 18 meses de camundongos e outro por 2 anos em ratos, também ocorreu aumento de peso e alterações histológicas no fígado, porém sem evidência de carcinogenicidade.

Com relação aos efeitos testiculares, a APVMA (2017) relatou aumento do peso dos testículos e de tumores benignos de células intersticiais testiculares, em ratos expostos via dieta por 2 anos. Em camundongos, foi relatada a ocorrência de atrofia dos túbulos seminíferos, mas sem evidência de carcinogenicidade. A JMPR/FAO (2001) atribuiu a formação desses tumores testiculares em ratos à ação da Procimidona no sistema endócrino, ao invés de uma ação genotóxica. Da mesma forma, a APVMA (2017) discutiu que é provável que esses tumores sejam resultantes da ação antiandrogênica da Procimidona e, assim, a relevância desses achados para humanos não pode ser descartada. No entanto, por terem ocorrido em doses relativamente altas e com NOAEL bem definido, a agência australiana indicou que não são uma preocupação e que, pela análise do peso da evidência, esse IA não apresenta risco genotóxico ou carcinogênico para humanos (APVMA, 2017).

Em contrapartida, a agência americana classificou a Procimidona como um provável carcinogênico humano (USEPA, 2005). Entretanto, ela indicou que foram adotados pressupostos conservadores em sua análise e que a exposição real provavelmente é substancialmente inferior à exposição estimada e, portanto, livre de preocupação. Uma avaliação do risco agregado de câncer foi realizada para 3,5-dicloroanilina, que é um metabólito da Procimidona.

Diante das conclusões das autoridades internacionais e da relevância da carcinogenicidade para caracterização da toxicidade da Procimidona, deverão ser entregues pelas empresas detentoras de registro:

- a) Análise individual dos estudos crônicos e de carcinogenicidade (regulatórios e da literatura científica), com descrição da metodologia e das limitações identificadas.
- b) Análise, conclusão e classificação, conforme RDC nº 294/2019, sobre a carcinogenicidade da Procimidona, com base nos seus estudos regulatórios e na literatura científica. A análise também deve incluir a comparação detalhada das conclusões das autoridades internacionais, como FAO, EFSA, USEPA, PMRA e APVMA, sobre esse aspecto toxicológico.
- c) Todos os estudos regulatórios de desfechos relacionados à carcinogenicidade, inclusive estudos analisados por outras autoridades regulatórias que não tenham sido apresentados no momento do registro na Anvisa, e estudos novos concluídos até a data limite de entrega de documentos para reavaliação.

3.9 Intoxicações, monitoramento em água e em alimentos e avaliação do risco dietético

A CREAV conduzirá a análise desses aspectos com base nos dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), do Sistema de Informação de Vigilância da Qualidade da Água para Consumo humano (SISAGUA), do Programa de Análise de Resíduos em Alimentos (PARA) e de dados de outras autoridades internacionais e da literatura científica. As empresas detentoras de registro podem incluir no relatório a análise crítica sobre esses aspectos para avaliação pela Anvisa.

3.10 Avaliação de risco ocupacional, de residentes e transeuntes

Conforme determinado pelo Art. 33 da RDC nº 294/2019, a avaliação de risco apenas será conduzida quando as etapas de identificação do perigo e de avaliação dose-resposta indicarem evidências suficientes para os produtos serem categorizados como conhecidos ou presumidamente mutagênicos, carcinogênicos, teratogênicos, causadores de efeitos adversos ao desenvolvimento embriofetal ou neonatal, de dano ao aparelho reprodutor ou de distúrbios hormonais e for possível determinar um limiar de dose para algum desses desfechos que permita proceder com as demais etapas da avaliação do risco. Nesse caso, será emitida exigência com o prazo de 60 dias para entrega de estudos que

possam subsidiar a análise e relatório de avaliação de risco pelas empresas detentoras de registro de produtos formulados à base de Procimidona.

4. Avaliação do peso da evidência

As conclusões serão alcançadas com base na avaliação do peso da evidência, conforme diretrizes internacionalmente aceitas e seguindo as determinações da RDC n° 294/2019. Para tanto, inicialmente, será feita análise comparativa entre as discussões e conclusões das autoridades internacionais, conforme normalmente feito na reavaliação e no registro. Caso seja necessário aprofundamento da análise para alcançar uma conclusão sobre determinado aspecto toxicológico, serão avaliados também os estudos considerados relevantes de forma individual. Nesse caso, a CREA utilizará as evidências necessárias para aprofundamento, podendo solicitar, por meio de exigência, novas informações e estudos às empresas detentoras de registro, com prazo de 30 dias para o seu cumprimento.

5. Referências Bibliográficas

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Monografia P33 – Procimidona. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulado/regularizacao/agrotoxicos/monografias/monografias-autorizadas/p/4480json-file-1>. Acesso em 10/08/2021.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Programa de Análise de Resíduos de Agrotóxicos em Alimentos - PARA – Relatório das análises de amostras monitoradas no período de 2013 a 2015. Brasília, 2016.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Programa de Análise de Resíduos de Agrotóxicos em Alimentos – PARA. Relatório das Amostras analisadas no período de 2017-2018. Primeiro Ciclo do Plano Plurianual 2015-2020. GGTOX. 2019.

APVMA. Australian Pesticide and Veterinary Medicines Authority. Reconsideration of Procymidone: Human health risk assessment report. 2017.

ECHA. European Chemicals Agency. Summary of Classification and Labelling. Disponível em: <https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/113237>. Acesso em 16/08/2021.

EC. European Commission. Review report for the active substance Procymidone. SANCO/4064/2001 final. 2007

EFSA. European Food Safety Authority. Reasoned opinion of EFSA. MRLs of concern for the active substance procymidone, taking into account revised toxicological reference values. 2009

FAO. Food and Agriculture Organization of the United Nations. FAO specifications and evaluations for plant protection products. 2001

USEPA. United States Environmental Protection Agency. Report of the Food Quality Protection Act (FQPA) Tolerance Reassessment Progress and Risk Management Decision (TRED) for Procymidone. 2005