

Documento preparatório – Reavaliação Clorpirifós
Edital de Chamamento Nº XX de XX de XXX de 2021

1. Contextualização

Conforme determinado pela RDC nº 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, bem como o perigo e o risco identificados por agências internacionais. A lista de IAs 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 nº 4.074/2002, o disposto nos artigos 12 e 13 da RDC nº 221/2018 e a lista dos IAs selecionados para reavaliação publicada no Portal Eletrônico da Anvisa, a Gerência Geral de Toxicologia (GGTOX) comunica que será iniciado o processo de reavaliação do Clorpirifós.

O Clorpirifós é um composto organofosforado (OF) de amplo espectro, com ação inseticida, formicida e acaricida. Assim como outros OFs, ele se liga e fosforila a enzima acetilcolinesterase (AChE), tanto no sistema nervoso central quanto periférico, levando ao acúmulo e ao aumento da estimulação pela acetilcolina, com ocorrência de sinais clínicos de toxicidade (náusea, tontura, confusão e, em altas exposições, paralisia respiratória e morte) (USEPA, 2011).

Em ratos, o Clorpirifós é amplamente absorvido após administração oral e extensamente distribuído (EFSA, 2019). Sua metabolização ocorre principalmente pelas enzimas microsossomais hepáticas (citocromo P450), com formação de: 1) Clorpirifós-oxon – produto da bioativação por meio de dessulfuração do composto parental, sendo a forma mais tóxica por causar inibição mais potente da AChE; porém, por ser também a mais instável, é rapidamente hidrolisado em 3,5,6-tricloro-2-piridinol (TCPy); e 2) TCPy – produto da clivagem hidrolítica tanto do Clorpirifós quanto da sua forma oxon, sendo o principal metabólito excretado na urina e usado como biomarcador de exposição em estudos epidemiológicos, de toxicocinética e biomonitoramento. Então, embora seja lipofílico, o extenso metabolismo do Clorpirifós, com formação de metabólitos hidrossolúveis, evita o acúmulo do composto parental ou de seus metabólitos nos tecidos (USEPA, 2011, 2014).

Tanto o Clorpirifós quanto seu oxon são extensamente associados a proteínas plasmáticas (aproximadamente 98-99%). Ainda, estudos toxicocinéticos em humanos e ratos mostram que clorpirifós e / ou seus metabólitos podem estar disponíveis para o feto, provavelmente em níveis semelhantes aos tecidos maternos (USEPA, 2014). Quanto à excreção, em ratos, esse IA é excretado principalmente na urina (84%), e em menores quantidades nas fezes (5%), dentro de 72 horas. Já em humanos (homens adultos), aproximadamente 70% do Clorpirifós é excretado na urina como TCP conjugado dentro de 5 dias após a exposição oral aguda. O tempo de meia-vida médio do TCP na urina é de aproximadamente 27 horas após a exposição oral e dérmica (USEPA, 2014).

Nos estudos de toxicidade aguda, o Clorpirifós apresentou toxicidade alta, moderada e baixa quando administrado pelas vias oral, cutânea e inalatória, respectivamente, sendo classificado como “tóxico por ingestão” e “nocivo em contato com a pele” pela agência europeia. Esse IA não apresentou potencial para irritação cutânea ou ocular, sensibilização cutânea ou fototoxicidade (EFSA, 2019).

A inibição da AChE, que leva à neurotoxicidade colinérgica, e o potencial para efeitos adversos no cérebro em desenvolvimento (isto é, efeitos no neurodesenvolvimento) são os efeitos mais sensíveis observados nos dados disponíveis (USEPA, 2011).

Não há relato de potencial carcinogenicidade, imunotoxicidade ou desregulação endócrina associada ao Clorpirifós (EFSA, 2019; USEPA, 2011; JMPR, 1999; NRA, 2000). Ainda, esse IA não afeta adversamente a reprodução/ fertilidade. Os efeitos de toxicidade reprodutiva relatados nos estudos multigeracionais em ratos (redução do peso e aumento da mortalidade dos filhotes) ocorreram somente em níveis de dose com toxicidade parental, sendo a inibição da colinesterase plasmática, eritrocitária e cerebral o efeito mais crítico (USEPA, 2011; EFSA, 2017). Com relação à genotoxicidade, a agência europeia indicou preocupação quanto a esse aspecto toxicológico, em oposição às conclusões das agências americana (USEPA, 2011), australiana (NRA, 2000) e JMPR (1999).

Na Europa, a aprovação do Clorpirifós expirou em janeiro de 2020 e não teve seu registro renovado, conforme disposto no Regulamento de Implementação da Comissão (UE) 2020/18, em razão de preocupação com os seguintes aspectos toxicológicos (EC, 2019):

- 1) Potencial genotóxico: resultados positivos em estudo de aberração cromossômica *in vitro* e em dois ensaios de síntese de DNA não programada

in vitro; resultados positivos *in vivo* para aberrações cromossômicas e danos ao DNA causados por estresse oxidativo ou pela inibição da topoisomerase II, que é considerada um evento molecular iniciador para leucemia infantil. Devido a isso, a agência europeia concluiu que não seria possível o estabelecimento de valores de referência toxicológicos para se proceder com as etapas de avaliação de risco dietético e ocupacional.

- 2) Neurotoxicidade para o desenvolvimento (*Developmental Neurotoxicity - DNT*): efeitos observados no estudo de DNT em ratos, já na menor dose testada (sem definição de NOAEL), associados a evidências epidemiológicas que mostram uma associação entre a exposição ao Clorpirifós durante o desenvolvimento e efeitos adversos para o neurodesenvolvimento em crianças. Isso embasou a classificação desse IA em 1B para toxicidade sobre o desenvolvimento.

No Canadá, a reavaliação do Clorpirifós foi encerrada em maio de 2021, após a etapa de avaliação de risco ambiental ter sido concluída, resultando no cancelamento de quase todos os usos agrícolas, devido a riscos ambientais preocupantes; e a etapa de avaliação da saúde humana ter sido interrompida, devido ao não cumprimento pelos registrantes dos requisitos de dados solicitados pela PMRA. Assim, a agência canadense cancelou todos os usos/ produtos à base de Clorpirifós, inclusive aqueles que permaneceram registrados após a avaliação de risco ambiental, com prazo previsto para uso até dezembro de 2023 (PMRA, 2021).

Na Austrália, o Clorpirifós está em processo de reavaliação. Em 2019 e 2020, foram proibidos os usos desse IA em ambientes domésticos e para jardinagem amadora, como também em espaços públicos, como parques e vias de pedestre. Ainda permanecem autorizados os produtos destinados ao uso agrícola ou outros usos não domésticos, os quais estão em análise, sendo a publicação da decisão regulamentar prevista para meados de 2022 (APVMA, 2021).

Similarmente, nos EUA o Clorpirifós também está ainda em processo de reavaliação. Desde 2000, uma série de medidas de mitigação de riscos à saúde foram adotadas: eliminação da maioria dos usos residenciais; alterações no uso agrícola, no tocante ao cancelamento do uso e/ou redução na taxa de aplicação em algumas culturas, adoção de equipamentos de proteção individual adicionais, redução de deriva com criação de zonas-tampão livres de pulverização para métodos de aplicação terrestre e aérea, próximas a espaços públicos, dentre outros. Em agosto de 2021, em resposta a uma

petição de 2007, na qual foi solicitado à USEPA a revogação de todas as tolerâncias e o cancelamento de todos os registros de produtos à base de Clorpirifós; e em cumprimento à ordem judicial do Tribunal de Apelações dos EUA, na qual determinou-se que a USEPA deveria emitir uma decisão final sobre as tolerâncias do Clorpirifós até essa data limite; a agência americana concluiu não ser possível descartar o risco associado à exposição agregada ao Clorpirifós, revogando assim todas as tolerâncias para resíduos desse IA. A análise da agência indicou que as exposições agregadas (ou seja, exposição dietética pelo consumo de água e alimentos associada a exposições residenciais) resultantes dos usos atualmente registrados excedem os níveis de segurança, quando embasados na inibição de 10% de AChE eritrocitária, desfecho utilizado na avaliação de risco, com inclusão de margem de segurança de 10x, em decorrência das incertezas relacionadas aos potenciais efeitos no neurodesenvolvimento para bebês, crianças e mulheres gestantes. Essa decisão final entrou em vigor em outubro de 2021 e as tolerâncias para todos os alimentos expiram em fevereiro de 2022. Os usos não agrícolas não foram afetados e o IA segue em processo de reavaliação, com encerramento previsto para outubro de 2022 (USEPA, 2021).

No Brasil, o Clorpirifós possui os seguintes usos agrícolas aprovados: a) aplicação foliar nas culturas de algodão, amendoim, aveia, batata, café, centeio, cevada, citros, ervilha, feijão, grão-de-bico, lentilha, maçã, milho, pastagem, soja, sorgo, tomate (somente para tomate rasteiro, com fins industriais), trigo e triticale; b) aplicação localizada na cultura de banana; c) aplicação no solo nas culturas de batata e milho. Na reavaliação anterior desse IA, determinou-se a manutenção apenas das modalidades de aplicação tratorizada, pivot central e aérea com GPS (sem a orientação por bandeiras) (Anvisa, 2021).

Adicionalmente, estão também autorizados os usos: a) não agrícola no controle de formigas, apenas na forma de isca granulada; b) domissanitário na forma de iscas acondicionadas em embalagens porta-iscas dotadas de dispositivo de segurança, para evitar a exposição de crianças, na concentração máxima permitida de 1% p/p; c) como preservante de madeira, exclusivo para o tratamento de madeiras destinadas a dormentes, postes, cruzetas, mourões para cercas rurais, esteios e vigas, com a finalidade de registro no Ibama (Anvisa, 2021).

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

Nº CAS: 2921-88-2

Nome comum: Clorpirifós

Nome químico CAS: *O,O*-diethyl *O*-(3,5,6-trichloro-2-pyridinyl) phosphorothioate
Nome químico IUPAC: *O,O*-diethyl *O*-3,5,6-trichloro-2-pyridyl phosphorothioate

2. Motivo da reavaliação

O Clorpirifós foi colocado em reavaliação devido à preocupação em relação aos seguintes aspectos toxicológicos: mutagenicidade e toxicidade para o desenvolvimento, em especial a neurotoxicidade para o desenvolvimento (DNT).

No ciclo de 2013-2015 do Programa de Análise de Resíduos em Alimentos (PARA), o Clorpirifós foi detectado em 9,04% das amostras, das quais 3,28% foram irregulares – tanto em culturas sem uso aprovado (tomate, cenoura, manga, morango, uva, alface, couve, repolho, pimentão, beterraba) quanto acima do limite máximo de resíduos (LMR) – ocupando assim o terceiro lugar dentre os IAs com maior número de detecções irregulares. Ainda, foi verificado risco dietético agudo, com detecção de resíduos acima da Dose de Referência Aguda (DRfA) de 0,005 mg/kg nos seguintes alimentos: alface (480%), maçã (113%) e repolho (572%). Ocorreu também detecção do composto Clorpirifós-metílico em concentração acima de 0,01mg/kg em 5,88% das amostras, sendo que ele não possui registro no Brasil e, portanto, não há LMR estabelecido para o seu uso agrícola. Não foi relatado risco dietético crônico nesse período (Anvisa, 2016).

Já no período de 2017-2018, esse IA foi detectado em 5,3% das amostras, com irregularidade verificada em 4,6% delas, subindo para o segundo lugar em relação ao índice de detecções irregulares. Nesse caso, todas as detecções foram em culturas cujo uso não está autorizado (goiaba, pimentão, manga, uva, alface, tomate, beterraba, cenoura), isto é, sem estabelecimento de LMR. Não foi detectado risco agudo ou crônico associados à exposição a esse IA nesse período de análise (Anvisa, 2019).

3. Aspectos toxicológicos que serão objeto da reavaliação

Diante dessas preocupações toxicológicas detectadas internacionalmente, a reavaliação toxicológica do Clorpirifós 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 10.833, de 7 de outubro de 2021 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 do Clorpirifós em formato de relatório,

conforme 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 do Clorpirifós, 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 IA. 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 do Clorpirifós. 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 o Clorpirifós induz toxicidade para o desenvolvimento. Em um estudo de toxicidade reprodutiva de duas gerações em ratos, esse IA induziu redução do crescimento e da viabilidade dos filhotes. Já nos estudos de toxicidade para o desenvolvimento, os efeitos do Clorpirifós foram investigados em ratos, coelhos e camundongos, sendo o rato a espécie mais sensível. Nesses animais, a inibição da AChE eritrocitária foi o efeito crítico relacionado à toxicidade materna, enquanto o aumento da perda pós-implantação foi observado na dose mais alta testada. A diminuição do tamanho fetal e o aumento da perda pós-implantação foram observados em coelhos em doses com

toxicidade materna (com base na redução do ganho de peso corporal). Nenhum efeito adverso sobre o desenvolvimento foi observado em camundongos (EFSA, 2019).

Especificamente com relação à DNT, há uma extensa gama de informações – fornecidas por estudos em animais experimentais, estudos epidemiológicos e mecanísticos – associando a exposição pré e pós-natal ao Clorpirifós a uma série de efeitos adversos sobre o neurodesenvolvimento, incluindo diferentes domínios neurológicos: cognição, ansiedade e emoção, interações sociais e função motora. No geral, os estudos com animais experimentais indicaram que a exposição gestacional e/ou pós-natal precoce a esse IA resultou em efeitos adversos comportamentais persistentes até a idade adulta, dentre os quais estão: déficit cognitivo (aprendizagem espacial e memória de trabalho), alterações na atividade locomotora e na interação social (agressão, comportamento materno). Esses dados corroboram a maior suscetibilidade do cérebro de animais em desenvolvimento ao Clorpirifós (USEPA, 2014, 2021).

Com relação aos dados epidemiológicos, os mais relevantes foram fornecidos por três coortes prospectivas de nascimento realizadas nos EUA, quais sejam: Centro de Saúde Ambiental Infantil da Universidade de Columbia (CCCEH), Centro de Avaliação de Saúde de Mães e Crianças de Salinas Valley (CHAMACOS) e Estudo de crescimento e desenvolvimento infantil Monte Sinai. Em geral, elas avaliaram a exposição pré e pós-natal ao Clorpirifós e outros OFs em pares mãe-bebê com relação a efeitos no nascimento, além de alterações neurocomportamentais e de neurodesenvolvimento em recém-nascidos, bebês e crianças pequenas. Embora existam limitações apontadas pelas agências europeia e americana na análise desses estudos, ambas concluíram que há consistência entre os dados em animais experimentais e em humanos, como déficits cognitivos, motores, comportamento social e medidas de inteligência (EFSA, 2019; USEPA, 2021).

O estudo CCCEH, considerado o mais robusto, dentre outros fatores, por ter avaliado a exposição ao Clorpirifós diretamente por meio da sua dosagem no sangue do cordão umbilical, resultou numa série de associações notáveis detalhadas a seguir: a) aos 3 anos, foram relatados atraso cognitivo e psicomotor, como também transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) e transtornos globais do desenvolvimento, na comparação entre grupos de alta e baixa exposição ao Clorpirifós; b) aos 7 anos, relatou-se redução, em média, de 1,4% no valor de QI total e de 2,8% no índice de memória de trabalho, para cada aumento do desvio padrão na exposição ao Clorpirifós; c) aos 11 anos, foram relatados riscos elevados de tremor no braço, indicando comprometimento do desenvolvimento motor dessas crianças (USEPA, 2021).

Por fim, a EFSA (2019) pontuou que linhas distintas de evidências indicam que o Clorpirifós pode afetar uma variedade de alvos e processos neuronais que não estão diretamente relacionados ao mecanismo de ação convencional de inibição da AChE. Isso representaria uma preocupação adicional a ser considerada na avaliação de risco. Assim, com base no conjunto de dados *in vivo*, *in vitro* e em humanos, a agência sugeriu a classificação do Clorpirifós na Categoria 1B em função da toxicidade reprodutiva, devido às evidências de DNT (EFSA, 2019).

Desse modo, diante das conclusões das autoridades internacionais e da relevância da toxicidade sobre o desenvolvimento, em especial dos dados acerca da DNT, para a caracterização da toxicidade do Clorpirifós, 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 n° 294/2019, do Clorpirifós em função da toxicidade sobre o desenvolvimento, com base nos seus estudos regulatórios e da 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 Genotoxicidade

A preocupação quanto a esse aspecto toxicológico foi um dos fatores que motivaram a não renovação do Clorpirifós na UE. A agência europeia relatou resultados positivos *in vitro* em um estudo de aberração cromossômica e em dois ensaios de síntese de DNA não programada. Adicionalmente, ela citou estudos da literatura que indicaram aberrações cromossômicas *in vivo* e danos ao DNA em ensaios cometa *in vitro* e *in vivo*. Ela apontou ainda que, assim como outros OFs, o Clorpirifós induz estresse oxidativo,

resultando em danos aos tecidos e ao DNA nuclear. Esse dano ao DNA pode ocorrer por meio da inibição da topoisomerase II, considerado um evento molecular iniciador para leucemia infantil. Devido a esses indícios de mutagenicidade, a EFSA concluiu não ser possível o estabelecimento de valores de referência toxicológicos para proceder com as etapas de avaliação de risco dietético e ocupacional (EFSA, 2019).

Segundo a USEPA (2011), não há preocupação quanto ao potencial mutagênico do Clorpirifós, com resultados negativos de mutação em bactérias ou células de mamíferos, apesar de evidências de pequenas alterações genéticas em leveduras e danos ao DNA de bactérias.

Diante das conclusões das autoridades internacionais e da relevância da genotoxicidade para a caracterização da toxicidade do Clorpirifós, deverão ser entregues pelas empresas detentoras de registro:

- a) Análise individual dos estudos disponíveis sobre genotoxicidade (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 mutagênico do Clorpirifós, com base nos seus estudos regulatórios e na literatura científica. A análise também deve incluir a comparação detalhada das conclusões das autoridades internacionais, como, por exemplo, FAO, EFSA, USEPA, PMRA e APVMA, sobre esse aspecto toxicológico.
- c) Todos os estudos regulatórios de desfechos relacionados à genotoxicidade, 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 Intoxicações, monitoramento em água e em alimentos e avaliação do risco dietético

A CREA V 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 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.

3.9 Avaliação de risco ocupacional, de residentes e transeuntes

Conforme determinado pelo Art. 33 da RDC n° 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 embrionário 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 Clorpirifós.

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 uma 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

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Monografia C20**. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulado/regularizacao/agrotoxicos/monografias/monografias-autorizadas/c/4226json-file-1>. Acesso em 16/11/2021.

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. **Chlorpyrifos chemical review**. Disponível em: <https://apvma.gov.au/node/12451>. Acesso em 18/11/2021.

EC. European Commission. Chlorpyrifos SANTE/11938/2019 Rev 1. **Final Renewal report for the active substance chlorpyrifos**. 6 December 2019.

EFSA. *European Food Safety Authority*. **Draft Renewal Assessment Report prepared according to the Commission Regulation (EU) N° 1107/2009**. Chlorpyrifos Volume 1. May 2017.

EFSA. *European Food Safety Authority*. **Statement on the available outcomes of the human health assessment in the context of the pesticides peer review of the active substance chlorpyrifos**. *European Food Safety Authority Journal*. 2019.

FAO/WHO JMPR for toxicology. **FAO specifications and evaluations for agricultural pesticides Chlorpyrifos**. 1999.

NRA. National Registration Authority for Agricultural and Veterinary Chemicals. **The NRA Review of Chlorpyrifos**. Volume 1. September 2000.

PMRA. Re-evaluation Note. REV2021-02. **Update on the Re-evaluation of Chlorpyrifos**. 13 May 2021.

USEPA. United States Environmental Protection Agency. **Chlorpyrifos: Preliminary Human Health Risk Assessment for Registration Review**. Office of Chemical Safety and Pollution Prevention. EPA-HQ-OPP-2008-0850-0025. June 2011.

USEPA. United States Environmental Protection Agency. **Chlorpyrifos: Revised Human Health Risk Assessment for Registration Review**. Office of Chemical Safety and Pollution Prevention. EPA-HQ-OPP-2008-0850-0195, December 29, 2014.

USEPA. United States Environmental Protection Agency. **Tolerance Revocations: Chlorpyrifos**. Federal Register /Vol. 86, No. 165 /Monday, August 30, 2021.