

Webinar com a Coordenação de Reavaliação discute o Guia de Toxicidade Reprodutiva para avaliação de ingredientes ativos de agrotóxicos.



webinar
seminários virtuais

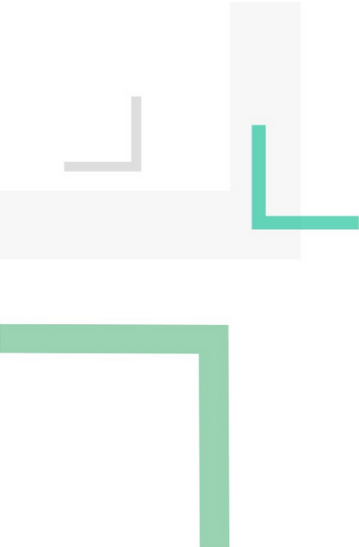
Realização:

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Coordenação de Reavaliação - CREAV

Gerência de Monitoramento e Avaliação do Risco - GEMAR

Gerência-Geral de Toxicologia - GGTOX



GUIA

TOXICIDADE REPRODUTIVA

Guia 67/2023 – Versão 1

Avaliação do potencial de toxicidade reprodutiva de agrotóxicos

Contribuições até 15 de abril de 2024

CREAV – Março 2024



**Princípios
fundamentais
da avaliação**

**Análise
baseada no
peso da
evidência**

**Decisão com ausência de
documentos: justificativa
técnica, previsão legal,
exigência de estudos
adicionais.**

**Produtos novos
RDC n.º 294/2019**

**Decisão com os dados
disponíveis no momento
da análise.**

**Reavaliação
RDC nº 221/2018**

Lei nº 14.785/2023

- Novo marco legal.

RDC nº 294/2019

- Avaliação e classificação toxicológica.

RDC nº 296/2019

- Rotulagem.

RDC nº 221/2018

- Procedimento de reavaliação toxicológica.

Lei nº 14.785/2023

- Novo marco legal

Mudança na
avaliação
dose-resposta

Retirada de
desfechos
proibitivos de
registro da Lei

Limiar não é
mais usado
como critério
para proibição

Avaliação de
risco para
todos os
desfechos

Restrições
com base em
risco
inaceitável à
saúde

Item sobre limiar será
retirado dos Guias

Guia sobre Doses de
Referência em elaboração

Lei nº 14.785/2023

- Novo marco regulatório de agrotóxicos.

RDC nº 294/2019

- Avaliação e classificação toxicológica.

Quando um produto é tóxico para a reprodução?

RDC nº 296/2019

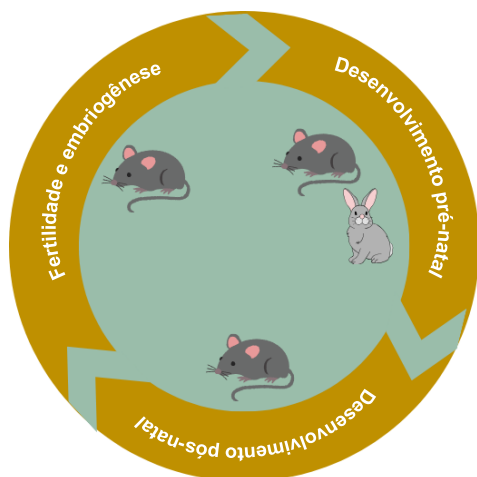
- Rotulagem.

RDC nº 221/2018

- Procedimento de reavaliação toxicológica.

RDC nº 294/2019

Quando um produto é tóxico para a reprodução?

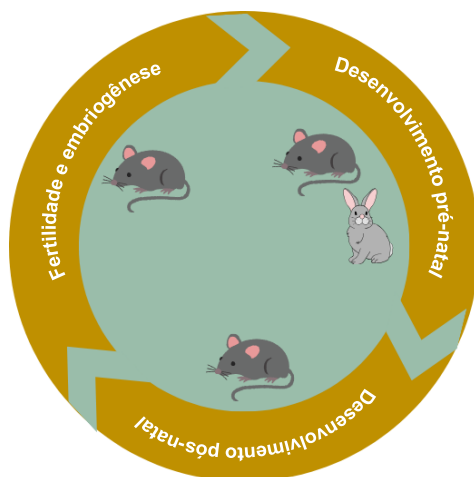


Art. 29. São consideradas consequências da toxicidade à reprodução os **danos ao aparelho reprodutor, alterações na função reprodutiva...**

Art. 30. É considerado que um produto provoca danos ao aparelho reprodutor quando causar **efeitos adversos sobre a fisiologia reprodutiva de seres humanos** ou quando houver **evidências suficientes em estudos com animais**, a partir das quais se presume que tal produto causa efeitos adversos sobre a fisiologia reprodutiva de seres humanos.

RDC nº 294/2019

Quando um produto é tóxico para o desenvolvimento?

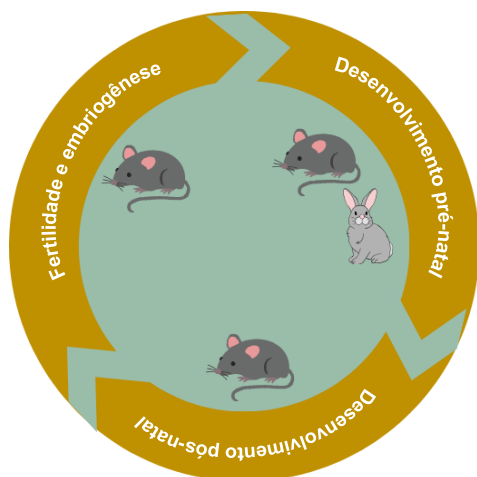


Art. 29. São consideradas consequências da toxicidade à reprodução os **os efeitos teratogênicos e neonatais e os efeitos sobre a lactação ou decorrentes da lactação.**

Art. 31. Considera-se que um produto provoca efeitos adversos sobre o desenvolvimento embriofetal ou neonatal quando houver **evidências em seres humanos** ou quando houver **evidências em estudos com animais**, a partir das quais se presume que tal produto causa efeitos adversos sobre o desenvolvimento embriofetal ou neonatal de seres humanos.

RDC nº 294/2019

Quando um produto é tóxico para o desenvolvimento?



Art. 31

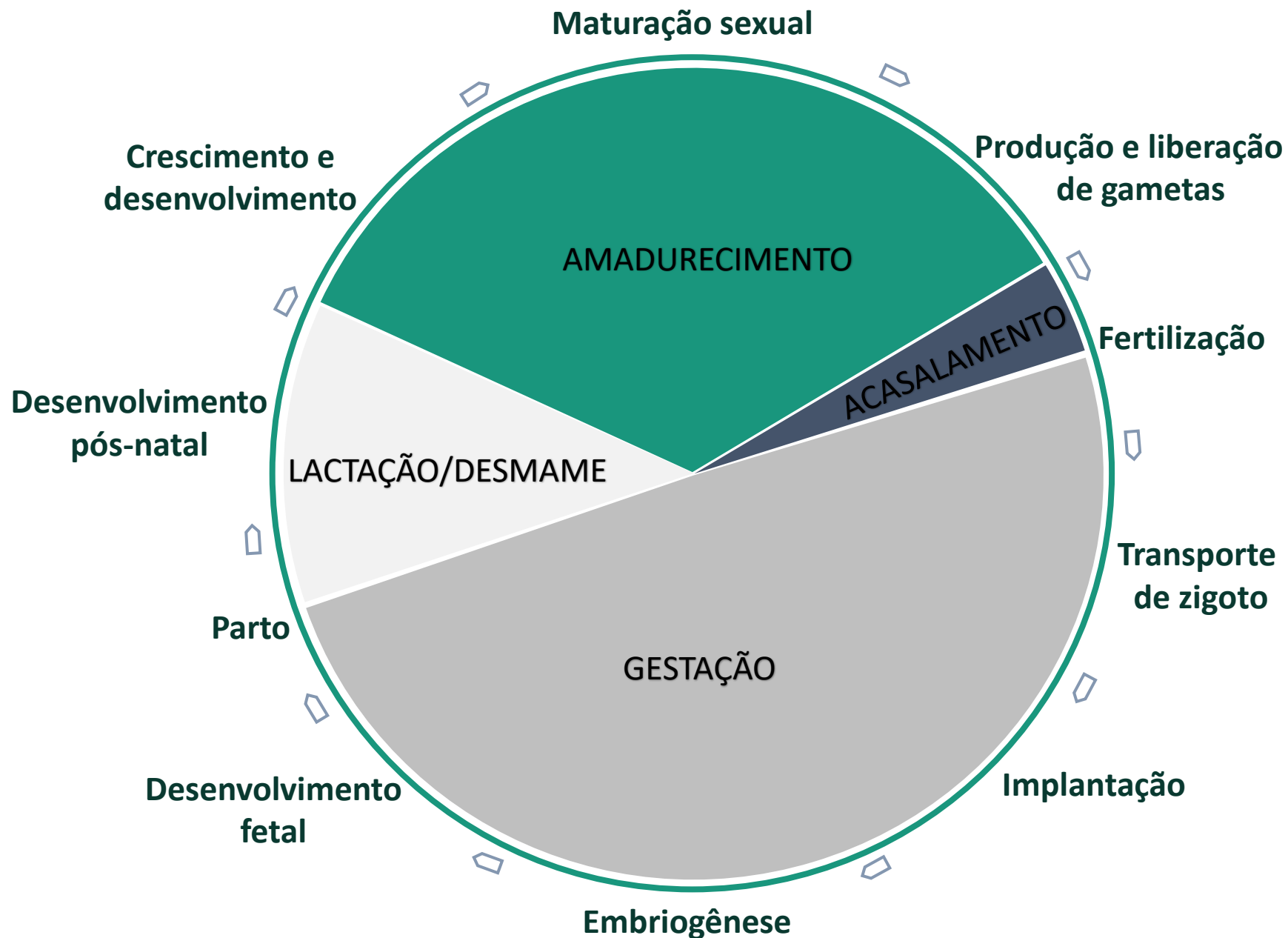
§1º Um produto é considerado teratogênico quando causar **alteração estrutural permanente ou deficiência funcional** que impactam na sobrevivência ou qualidade de vida, resultantes da exposição durante o período de **desenvolvimento embrionário**.

§2º Os efeitos adversos sobre o desenvolvimento embriofetal ou neonatal que ocorrerem na presença de toxicidade materna serão considerados evidência da ação direta do produto no organismo em desenvolvimento, **a menos que possa ser demonstrado que o efeito adverso no conceito ou neonato é considerado secundário à toxicidade materna.**

Fisiologia reprodutiva masculina e feminina

Desenvolvimento pré e/ou pós-natal

Lactação



RDC nº 294/2019 – Anexo I

Como avaliar o potencial de TR?

Diretrizes



OECD 414



- Toxicidade para o desenvolvimento pré-natal

OECD 426



- Neurotoxicidade para o desenvolvimento (DNT)
(*quando houver indícios de **neurotoxicidade** em outros estudos)

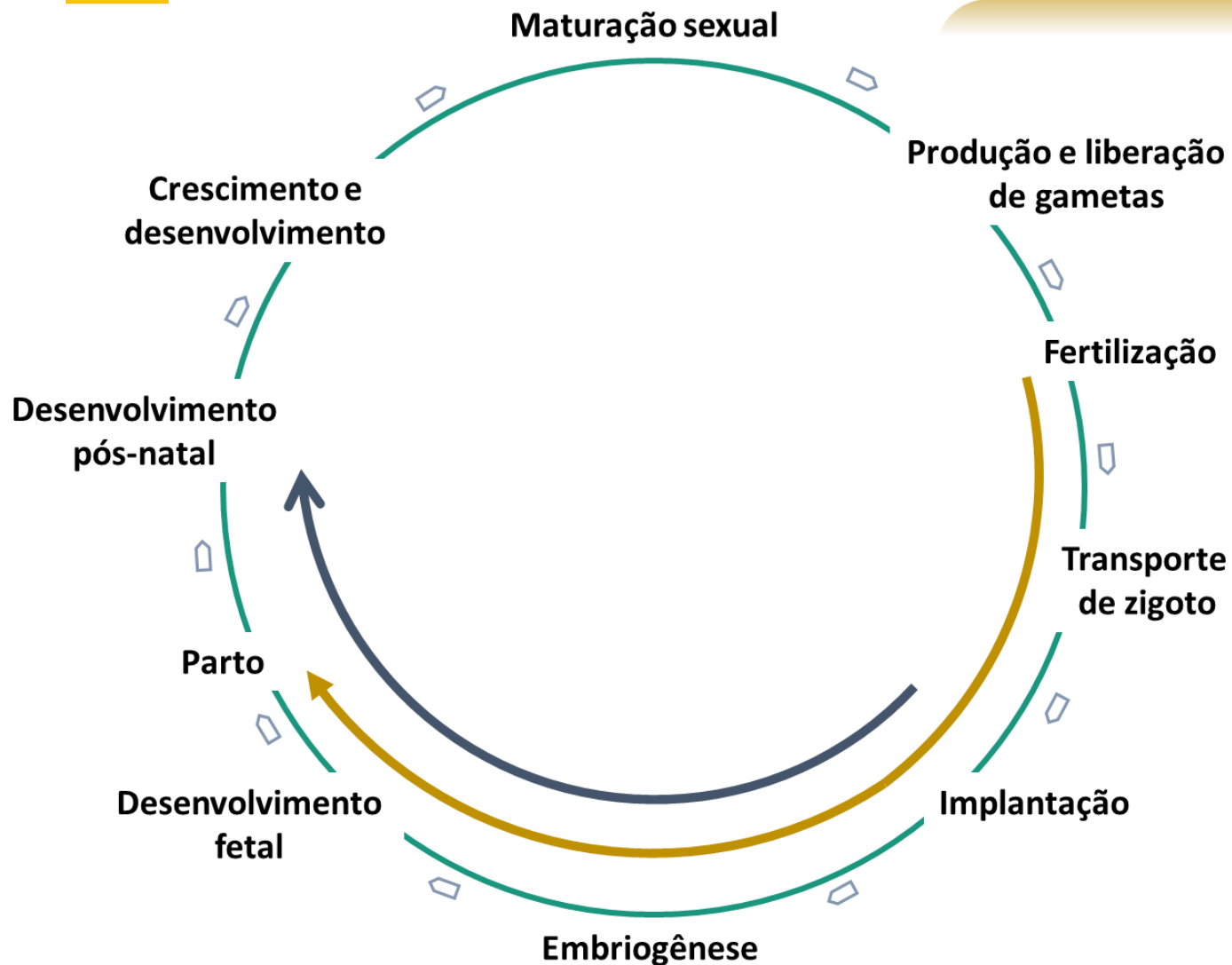
OECD 416, 443



- Toxicidade reprodutiva por duas gerações OU
uma geração estendida

RDC nº 294/2019 – Anexo I

Como avaliar o potencial de TR?



Fases do ciclo reprodutivo cobertas pelo delineamento experimental:

- OECD 416/443
- OECD 426
- OECD 414

- **Gestação:** via circulação materna
- **Pós-parto:** via leite materno
 - Ausência de transferência pelo leite: exposição direta dos filhotes.

RDC nº 294/2019 – Art. 26

1) Agrupamento das evidências em linhas semelhantes



2) Atribuição de peso às evidências


AVALIAR A FORÇA DA EVIDÊNCIA

3) Integração das evidências



Abordagem de peso da evidência (WoE)



RDC nº 294/2019 – Art. 26

PRINCÍPIOS

Confiabilidade

Exatidão e precisão: delineamento experimental; significância estatística e biológica.

Relevância

Contribuição fornecida por determinada linha de evidência para responder a dada pergunta.

Consistência

Compatibilidade entre contribuições de diferentes linhas de evidência para responder a dada pergunta.

Abordagem
de peso da
evidência
(WoE)



RDC nº 294/2019 - Art. 26

Abordagem
de peso da
evidência
(WoE)

Estudos regulatórios e da literatura científica



Estudos em animais experimentais



Estudos com humanos



Dados toxicocinéticos



Dados mecanísticos



Subpopulações mais susceptíveis



RDC nº 294/2019 - Art. 27

Abordagem
de peso da
evidência
(WoE)

Estudos regulatórios e da literatura científica



Estudos em animais experimentais



Estudos com humanos



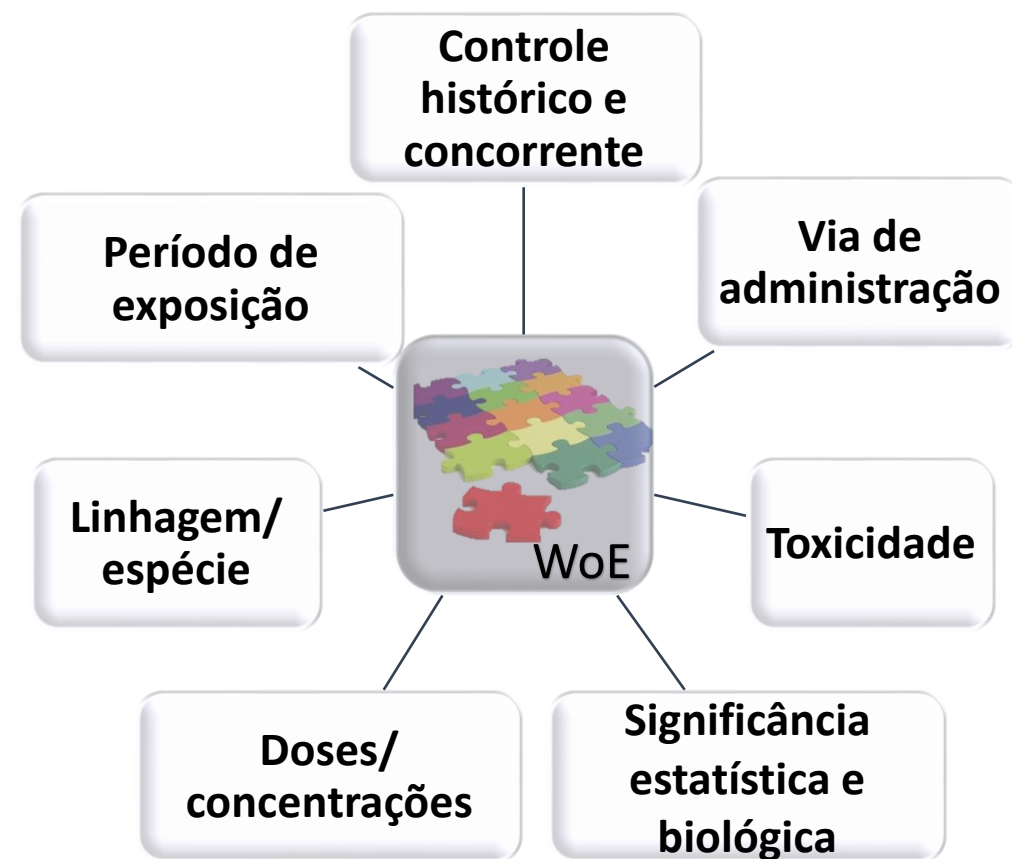
Dados toxicocinéticos



Dados mecanísticos



Subpopulações mais susceptíveis



RDC nº 294/2019 - Art. 27

Abordagem
de peso da
evidência
(WoE)

Estudos regulatórios e da literatura científica



Estudos em animais experimentais



Estudos com humanos



Dados toxicocinéticos



Dados mecanísticos



Subpopulações mais susceptíveis

Conclusões sobre a força das evidências que dão suporte ou não à **causalidade são descritas (incertezas e lacunas de dados).**



RDC nº 294/2019 - Art. 27

Abordagem
de peso da
evidência
(WoE)

Estudos regulatórios e da literatura científica



Estudos em animais experimentais



Estudos com humanos



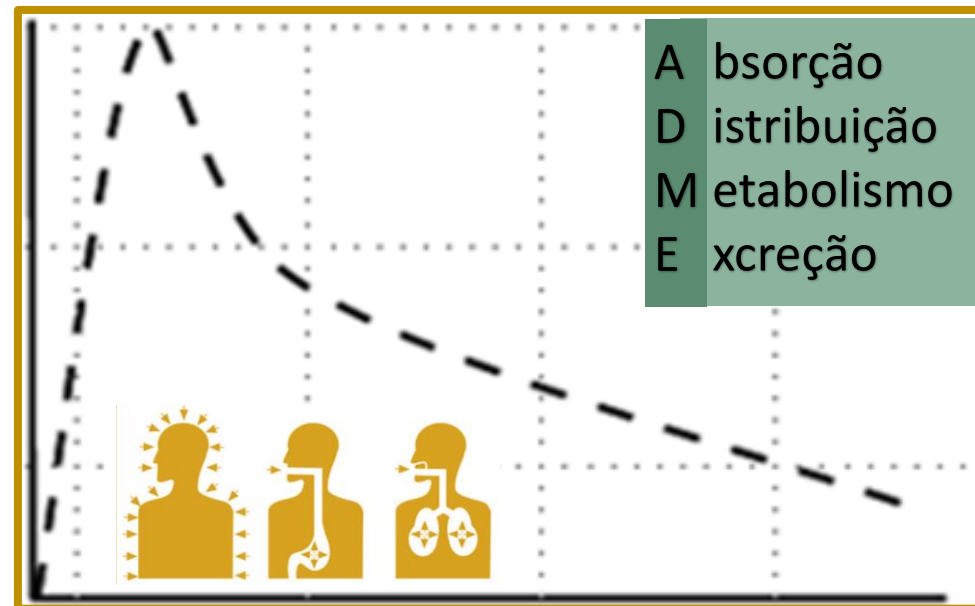
Dados toxicocinéticos



Dados mecanísticos



Subpopulações mais susceptíveis



A bsorção
D istribuição
M etabolismo
E xcreção

Transferência
placentária,
lactacional,
BHE e BHT.



Extrapolação
interespecie



RDC nº 294/2019 - Art. 27

Abordagem
de peso da
evidência
(WoE)

Estudos regulatórios e da literatura científica



Estudos em animais experimentais



Estudos com humanos



Dados toxicocinéticos



Dados mecanísticos



Subpopulações mais susceptíveis

MoA: Sequência de eventos-chave e processos que se iniciam com a interação entre o agente e a célula, seguida por alterações funcionais e anatômicas, resultando na resposta biológica.

Mecanismo de ação: implica maior detalhamento e descrição dos eventos do que o MoA, muitas vezes em nível molecular.

NAM's
Bateria de testes *in vitro*: triagem e complementação da AR.



RDC nº 294/2019 - Art. 27

Abordagem
de peso da
evidência
(WoE)

Estudos regulatórios e da literatura científica



Estudos em animais experimentais



Estudos com humanos



Dados toxicocinéticos



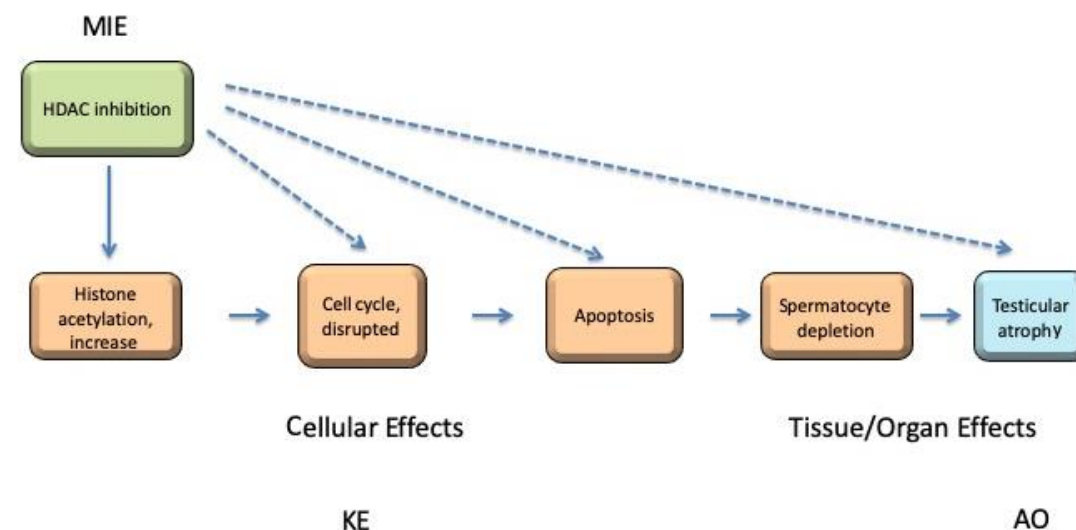
Dados mecanísticos



Subpopulações mais susceptíveis



Sequência de eventos causalmente relacionados em diferentes níveis de organização biológica após a exposição a uma substância e que leva a um efeito adverso.



RDC nº 294/2019 - Art. 27

Abordagem
de peso da
evidência
(WoE)

Estudos regulatórios e da literatura científica



Estudos em animais experimentais



Estudos com humanos



Dados toxicocinéticos



Dados mecanísticos



Subpopulações mais susceptíveis



Sequência de eventos causalmente relacionados em diferentes níveis de organização biológica após a exposição a uma substância e que leva a um efeito adverso.

- ✓ Decisão regulatória
- ✓ Identificação de lacunas de dados
- ✓ Proposta de ensaios
- ✓ Facilitação de extrapolações
- ✓ Complementação/ substituição de desfechos apicais



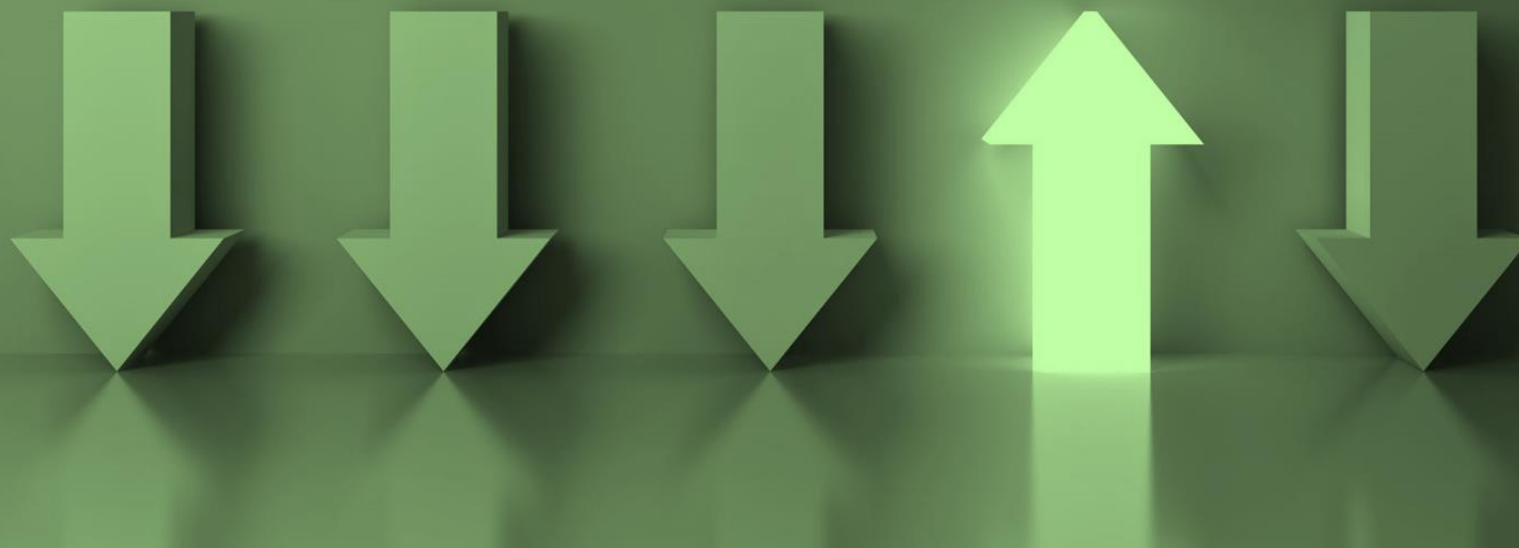
Uso de avaliações toxicológicas de autoridades internacionais

RDC nº 294/2019



MESMA ABORDAGEM

Divergências de interpretação podem ocorrer, especialmente quando os avaliadores possuem acesso a diferentes estudos



RDC nº 294/2019

Uso de avaliações toxicológicas de autoridades internacionais



**Comparação das
conclusões
internacionais**

- Adequabilidade das conclusões à legislação brasileira;
- Suficiente harmonia entre as discussões internacionais;
- Concordância com a avaliação do WoE realizada no Brasil;

**Conclusões
exclusivamente
com base nas
discussões
internacionais.**

RDC nº 294/2019

Uso de avaliações toxicológicas de autoridades internacionais



Comparação das
conclusões
internacionais

Discordâncias entre autoridades e
superficialidade na discussão

Discrepâncias no modo de avaliação
em relação à Anvisa

Diferenças na quantidade de estudos
incluídos nas análises

Existência de novas evidências

Avaliação mais
aprofundada
pela ANVISA



**TOXICIDADE
PARA A
FISIOLOGIA
REPRODUTIVA**

Estudos de Duas Gerações ou Uma Geração Estendida (OECD 416, 443)

- ✓ Ratos ♂ / ♀
- ✓ Exposição abrange todas as fases do ciclo reprodutivo

**OECD
443 > 416**

Sensibilidade para detecção de desfechos reprodutivos resultantes de desregulação endócrina: retenção de mamilos, DAG, hormônios (T4, TSH).

✓ Desfechos avaliados:

- ❖ Parâmetros espermáticos
- ❖ Ciclo estral
- ❖ Acasalamento
- ❖ Concepção
- ❖ Gestação
- ❖ Parto
- ❖ Lactação



Desfechos mediados pelo par

- Acasalamento
- Fertilidade



Desfechos no sexo masculino

- Peso e histopatologia órgãos sexuais
- Parâmetros espermáticos
- Comportamento sexual
- Hormônios

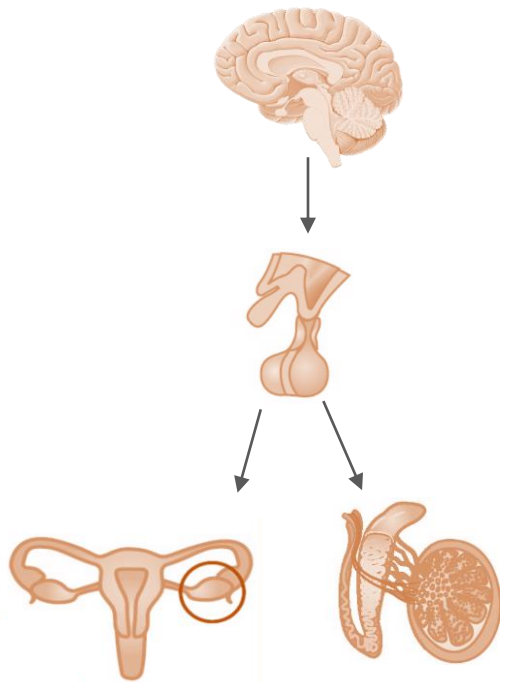


Desfechos no sexo feminino

- Peso e histopatologia órgãos sexuais
- Comportamento sexual
- Hormônios e ciclo estral
- Gestação
- Lactação
- Senescência



Desfechos mediados pelo par



ACASALAMENTO

Tempo | Índice

Eixo HHG

Comportamento sexual

Histopatologia

Ciclo estral

FERTILIDADE

Sensibilidade limitada

Peso órgãos

Parâmetros espermáticos



Desfechos mediados pelo par

- Acasalamento
- Fertilidade



Desfechos no sexo masculino

- **Peso e histopatologia órgãos sexuais**
- **Parâmetros espermáticos**
- **Comportamento sexual**
- **Hormônios**



Desfechos no sexo feminino

- **Peso e histopatologia órgãos sexuais**
- **Comportamento sexual**
- **Hormônios e ciclo estral**
- **Gestação**
- **Lactação**
- **Senescência**

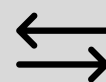
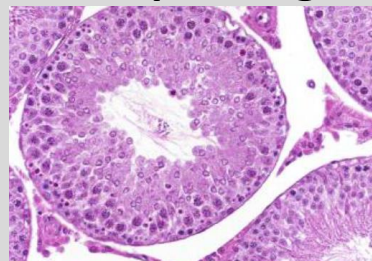


**Desfechos
no sexo
masculino**

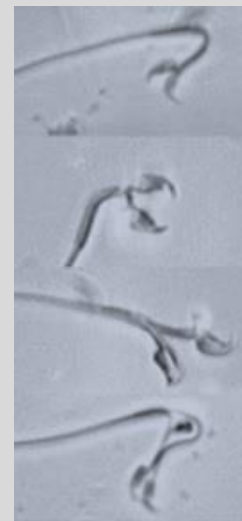
**Ausência de lesão
histológica nos testículos
não exclui alterações nos
parâmetros espermáticos**



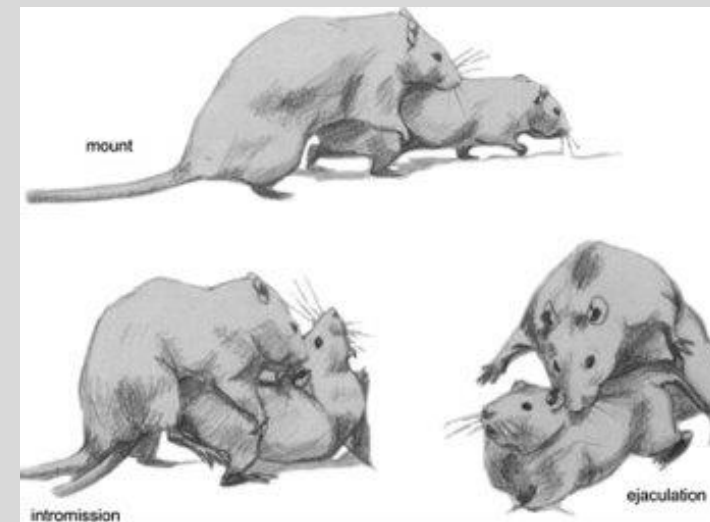
**Peso e
histopatologia**



**Parâmetros
espermáticos**



Comportamento sexual





Desfechos mediados pelo par

- Acasalamento
- Fertilidade



Desfechos no sexo masculino

- Peso e histopatologia órgãos sexuais
- Parâmetros espermáticos
- Comportamento sexual
- Hormônios

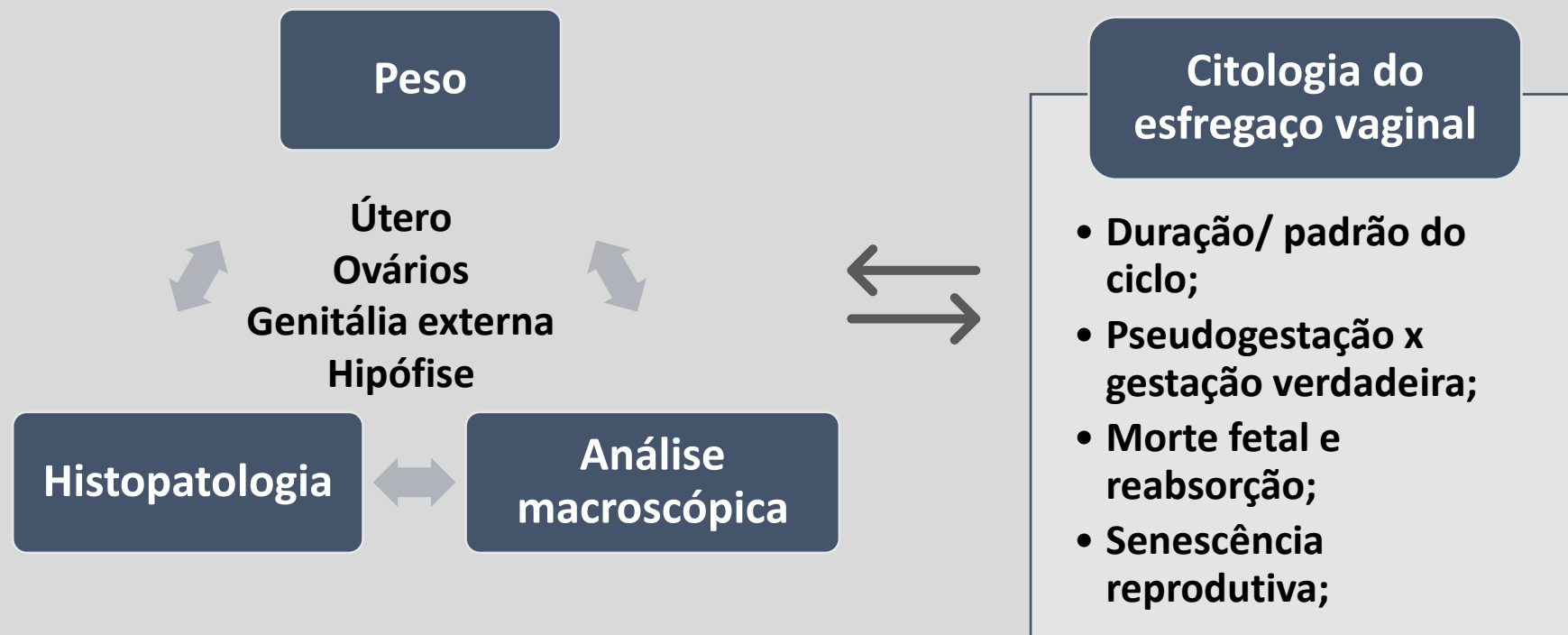


Desfechos no sexo feminino

- **Peso e histopatologia órgãos sexuais**
- **Comportamento sexual**
- **Hormônios e ciclo estral**
- **Gestação**
- **Lactação**
- **Senescência**



**Desfechos
no sexo
feminino**



Interpretação ajustada para as fases de pré-puberdade, gestação, lactação e senescência.



**Duração da
gestação e parto
(distocia)**

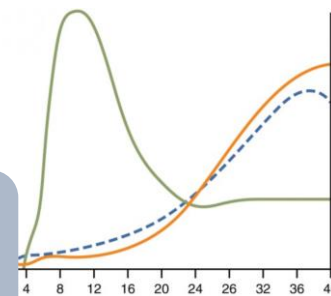
**Peso ao nascer e
sobrevivência da
prole**



**Desfechos
no sexo
feminino**



**Dados
mecanísticos**



ATRIBUIÇÃO DE NÍVEL DE PREOCUPAÇÃO

Item 9.1.5

Ocorre com mais frequência juntamente com outro e ambos indicam o mesmo mecanismo de ação.

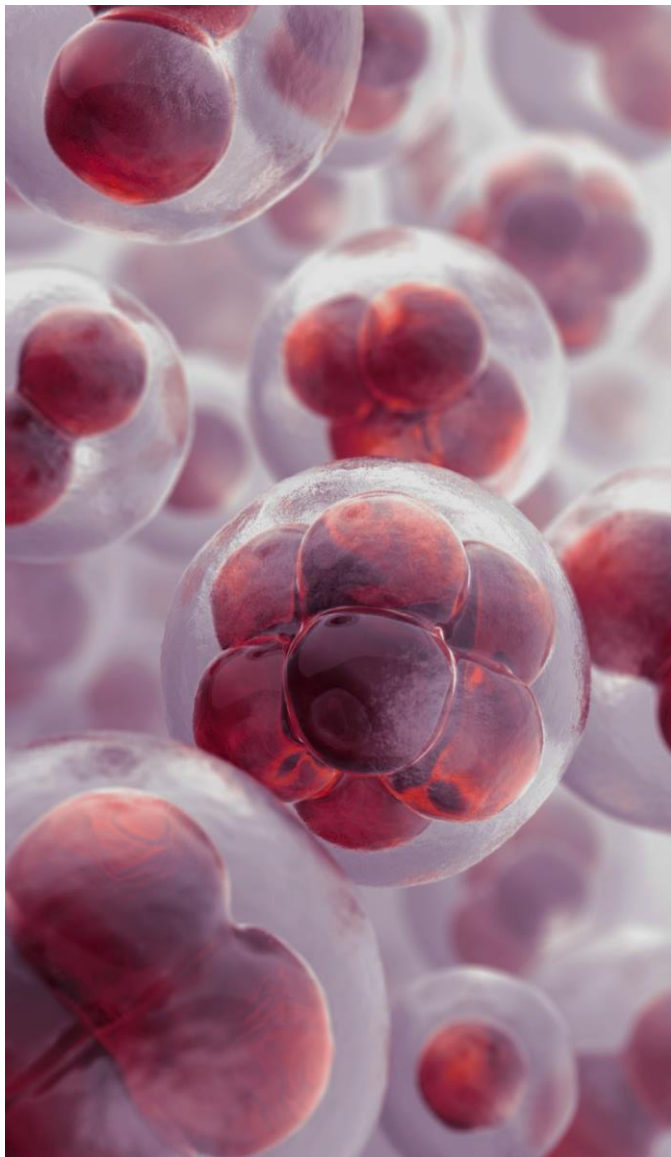
Ocorre em doses nas quais não se observa toxicidade sistêmica.

Ocorre em filhotes isolados de várias ninhadas, ao invés de acometer todos os filhotes de uma mesma ninhada.

Apresenta magnitude ou incidência progressivamente maior nas gerações subsequentes.



Nível de preocupação

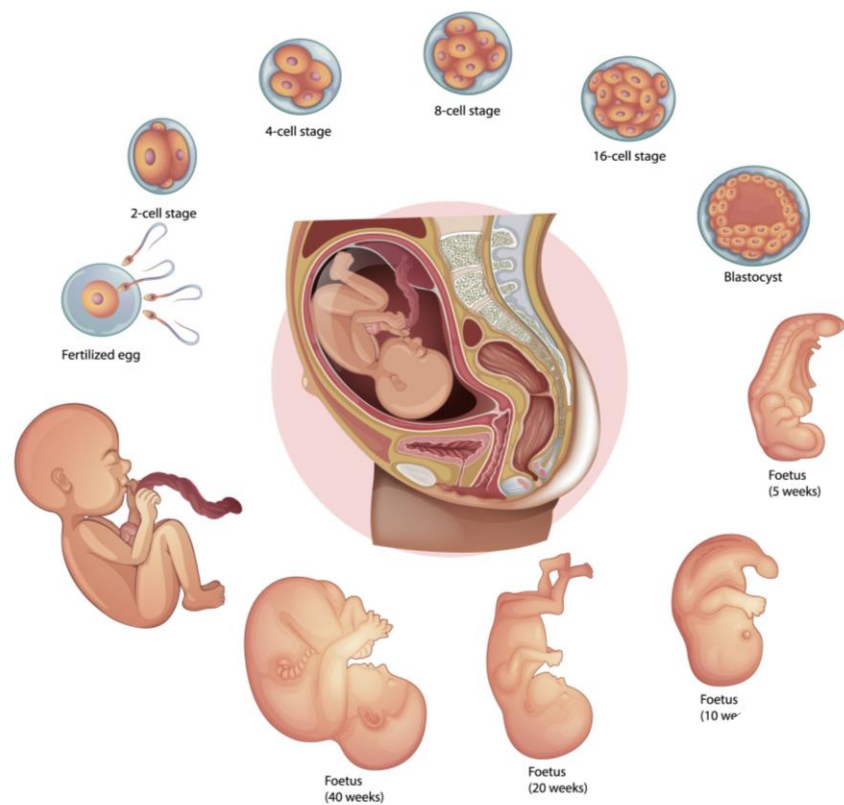


TOXICIDADE PARA O DESENVOLVIMENTO



Item 9.2

Manifestações da toxicidade para o desenvolvimento



Morte



Anomalia estrutural



Crescimento alterado

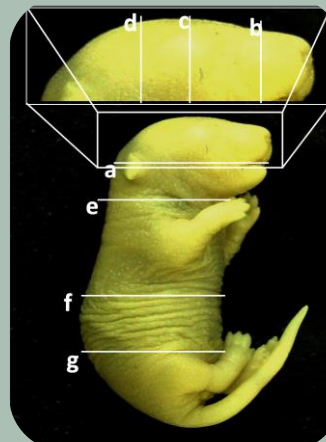


Déficit funcional



Estudo de toxicidade para o desenvolvimento pré-natal (OECD 414)

- ✓ Ratos e coelhos
- ✓ Exposição intrauterina
- ✓ Parâmetros maternos e fetais
 - ❖ morte
 - ❖ crescimento alterado do feto
 - ❖ anormalidades estruturais

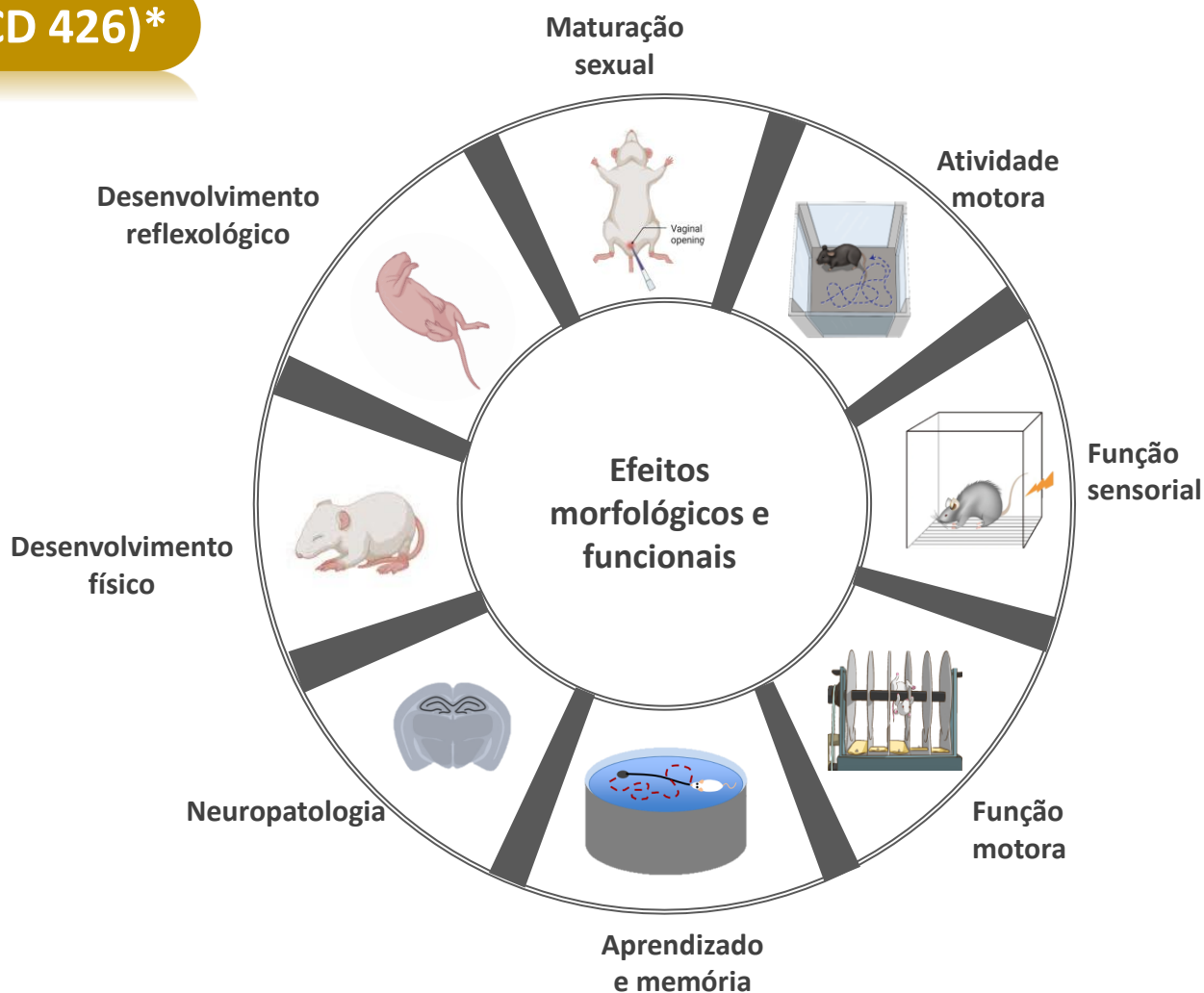
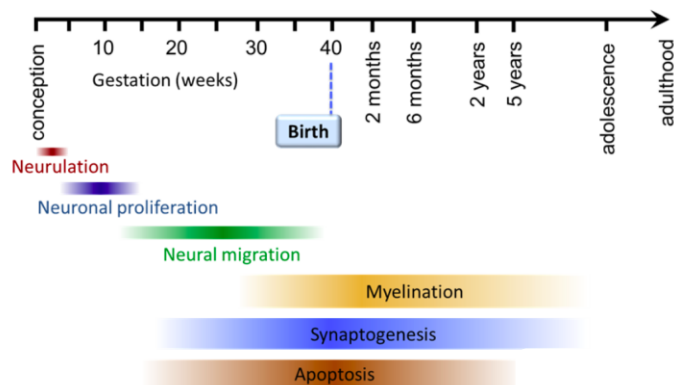


Versões anteriores das diretrizes: ausência de parâmetros relevantes.

Estudo de neurotoxicidade para o desenvolvimento (OECD 426)*

- * Índices de **neurotoxicidade** em outros estudos
- * Pode ser incorporado a estudos multigeracionais

- ✓ Ratos
- ✓ Exposição: gestação (placenta) e lactação (leite)
- ✓ Não transferência pelo leite: administração direta à prole
- ✓ Avaliações: período neonatal, puberdade e idade adulta



Outros:



Eletrofisiologia

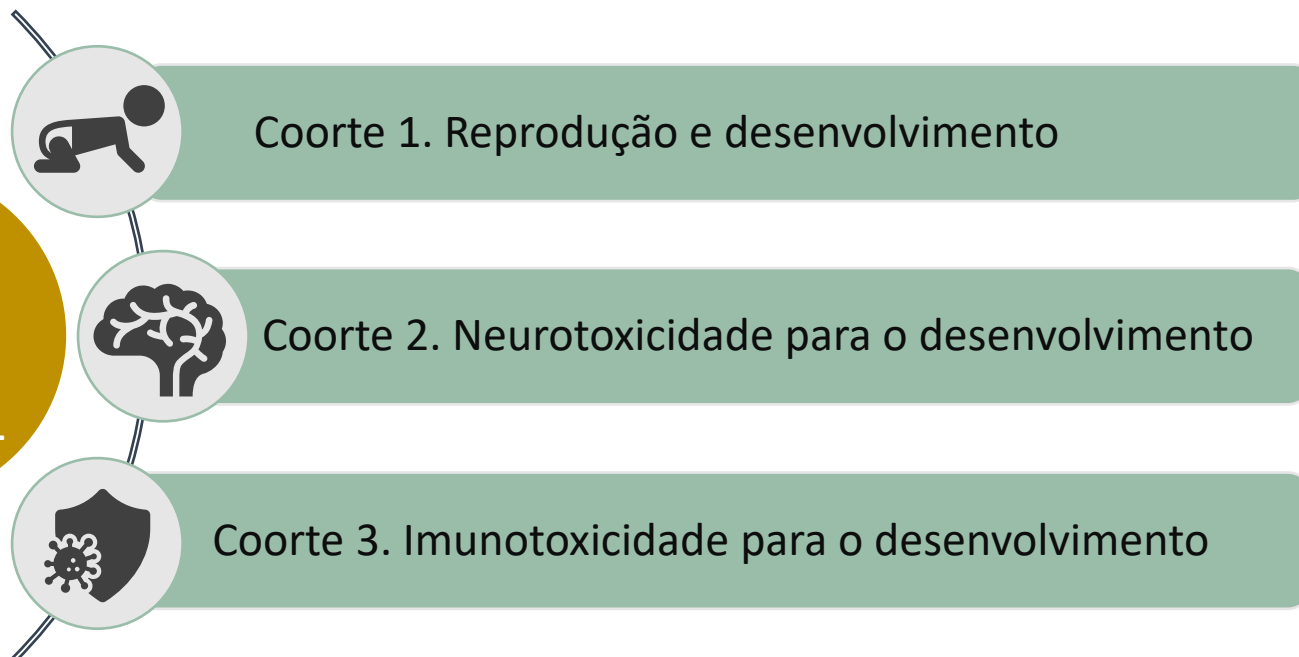


Neuroquímica

Estudos de Duas Gerações ou Uma Geração Estendida (OECD 416, 443)

- ✓ Ratos
- ✓ Exposição durante a gestação, lactação, idade adulta

OECD 443:
Coortes
Animais F1



✓ Desfechos avaliados (OECD 443):

- ❖ Morte
- ❖ Anormalidades visíveis
- ❖ Crescimento alterado
- ❖ Maturação sexual
- ❖ Efeitos no SN
- ❖ **Resposta imunológica**
- ❖ **Retenção de mamilos***
- ❖ **Hormônios (T4, TSH)***

* Mais parâmetros sensíveis à desregulação endócrina



Outros estudos

Ensaio ou abordagens avaliativas alternativas

Avaliadas limitações, aceitabilidade e resultados



REAValiação/REANÁLISE

Vários dados publicamente disponíveis



Fatores
considerados na
interpretação dos
resultados

Janelas críticas de exposição

Natureza, gravidade e reversibilidade do efeito

Interrelação dos efeitos

Significância estatística *versus* biológica

Presença de toxicidade materna

Diferenças de efeitos entre as espécies

Nível de preocupação:

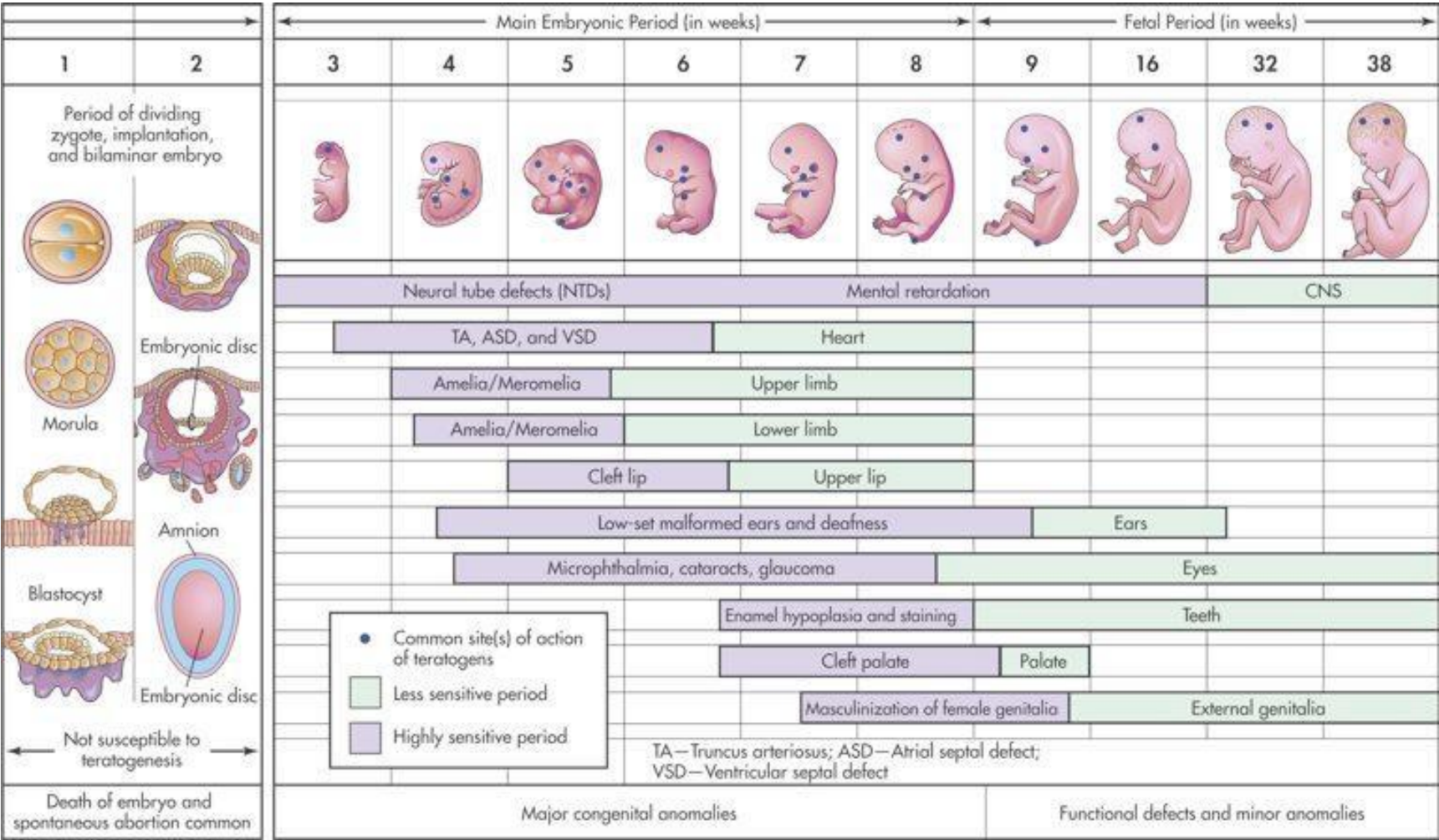
- ❖ Baixo
- ❖ Moderado
- ❖ Alto

Janelas críticas de exposição

Efeitos dependem do momento e da duração da exposição.

Efeitos podem ser resultantes de exposição única (importante para estabelecimento do PoD adequado para avaliação de risco)

Períodos críticos de desenvolvimento



Natureza, gravidade e reversibilidade do efeito

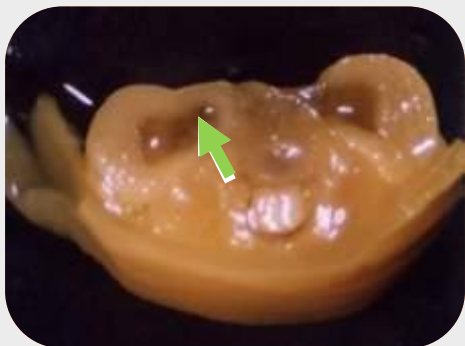
- ✓ Anomalias estruturais: variações, malformações, zona cinzenta

Impacto na sobrevivência/ viabilidade da prole, reversibilidade

ANÁLISE VISCERAL



MICROFTALMIA (M)



HIDRONEFROSE (V)

ANÁLISE ESQUELÉTICA

COSTELAS



FUNDIDAS (M)



ONDULADAS (V)

VARIAÇÃO (V)

MALFORMAÇÃO (M)

ZONA CINZENTA

Harmonização da nomenclatura

DevTox		ESPÉCIES								
Rib		①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
Absent	✓									
Bent	✓	✓								
Branched	✓		✓							
Detached	✓		✓							
Fused	P	✓	✓		✓					
Incomplete ossification	✓									
Increased ossification										
Intercostal	✓									
Interrupted	✓	✓	✓							
Isolated ossification site										
Long										
Malpositioned										
Misaligned										
Misshapen	✓									✓
Nodulated	✓									
Partially duplicated										
Short	P		✓							✓
Supernumerary articulated										
Supernumerary site	✓									
Thick										
Thin										
Unossified										
Wavy	✓									

Interrelação dos desfechos

**Peso fetal
x
Tamanho da
ninhada**

- ↑ ninhada, ↓ peso fetal
- ✓ competição intraninhada

**Embriofetividade
x
Malformações**

- ✓ Ausência de padrão dose-resposta de malformações:
↑ Dose ↓ Malformações ↑ Perdas pós-implantação
- ✓ Morte intrauterina: efeito tóxico primário ou malformações.

Significância estatística *versus* biológica

Estatística **orienta** a interpretação dos dados.

Capacidade de detectar alteração significativa:

- ✓ Tamanho da amostra
- ✓ Incidência basal do desfecho
- ✓ Variabilidade do desfecho

	Alterações detectáveis (em relação ao controle)	
Peso fetal	0,15x a 0,25x	+ sensível
Malformações	5x a 12x	Importância do controle histórico

Dose-resposta:
↑ nível de
preocupação



Presença de toxicidade materna

Toxicidade materna pode afetar a prole.

Distinção entre **efeitos** para o desenvolvimento que ocorrem na **ausência** e na **presença** de toxicidade materna.



Não há relação causal comprovada entre efeitos maternos x desenvolvimento (especialmente para efeitos irreversíveis: malformações estruturais, embrioletalidade).

Demonstração **inequívoca** que os efeitos são secundários à toxicidade materna:

↓ nível de preocupação

Diferenças de efeitos entre as espécies

Diferenças interespécie na fisiologia reprodutiva



Espécies alternativas:
cobaias, hamsters, cães, primatas não humanos

**Discordâncias
entre as
espécies**

Efeitos adversos diferentes entre as espécies

Efeitos similares, em diferentes graus

Efeitos em apenas uma espécie

Efeito específico para a espécie estudada:

↓ **nível de preocupação**



INDIRETOS

❖ Interfere no leite:

- **quantidade e/ou**
- **qualidade**

❖ Considerar a toxicidade materna.

- ✓ Efeitos sem toxicidade materna evidente:
↑ nível de preocupação



DIRETOS

❖ Produto e metabólitos em quantidades suficientes no leite materno.



Somente a presença no leite não embasa a classificação.

❖ Efeitos adversos na prole podem decorrer da ação direta do produto excretado no leite materno.



INDIRETOS

❖ Interfere no leite:

- **quantidade e/ou**
- **qualidade**

❖ Considerar a toxicidade materna.

- ✓ Efeitos sem toxicidade materna evidente:
↑ nível de preocupação



DIRETOS

❖ Produto e metabólitos em quantidades suficientes no leite materno.



Somente a presença no leite não embasa a classificação.

❖ Efeitos adversos na prole podem decorrer da ação direta do produto excretado no leite materno.

ENQUADRAMENTO DAS EVIDÊNCIAS

PARA

CLASSIFICAÇÃO DO PERIGO



CLASSIFICAÇÃO QUANTO À TOXICIDADE REPRODUTIVA

Item 9.5

Enquadramento das evidências para classificação do perigo



Suficiente

Limitada

Insuficiente

NÍVEL DE PREOCUPAÇÃO

CLASSIFICAÇÃO QUANTO À TOXICIDADE REPRODUTIVA

Item 9.5

Enquadramento das evidências para classificação do perigo



- ✓ **Efeitos adversos com nível de preocupação alto/moderado.**
- Estudo em uma espécie animal, bem delineado e executado.

CLASSIFICAÇÃO QUANTO À TOXICIDADE REPRODUTIVA

Item 9.5

Enquadramento das evidências para classificação do perigo



✓ Efeitos adversos não suficientemente convincentes:

- Limitações (desenho, execução, desfechos) ou inconsistência entre estudos.

CLASSIFICAÇÃO QUANTO À TOXICIDADE REPRODUTIVA

Item 9.5

Enquadramento das evidências para classificação do perigo



Suficiente

Limitada

Insuficiente

✓ **Efeitos adversos com baixo nível de preocupação:**

- **Secundários** à toxicidade materna ou **não relevantes** para humanos.

✓ **Ausência de efeitos:**

- Diversos estudos adequados (desenho, desfechos e execução).

CLASSIFICAÇÃO QUANTO À TOXICIDADE REPRODUTIVA

Item 9.5

Enquadramento das evidências para classificação do perigo



Informação mais completa
(TK, MoA)

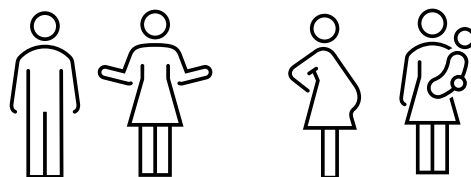


↓ Nível de preocupação



Classificação menos restritiva

RDC nº 294/2019 - Anexo IV - Seção 6



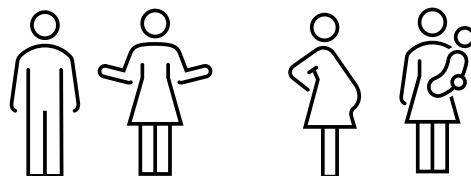
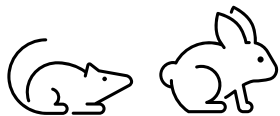
1A

Produto conhecido por apresentar toxicidade reprodutiva para seres humanos.

Evidência de efeito adverso em seres humanos:

- na fisiologia reprodutiva; ou
- sobre o desenvolvimento embriofetal ou neonatal.

RDC nº 294/2019 - Anexo IV - Seção 6



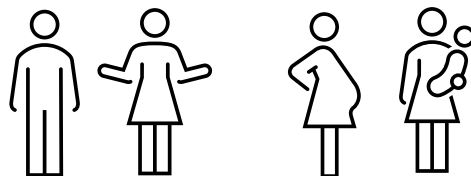
1B

Produto que **presumidamente** possui potencial de causar toxicidade reprodutiva para seres humanos.

1. Evidência **suficiente** em animais experimentais; ou
2. Evidência **limitada** em seres humanos, complementada com evidência **suficiente** em animais experimentais.

Caso ocorram em conjunto com outros efeitos tóxicos, os efeitos adversos não devem ser considerados como consequência secundária não específica dos outros efeitos.

RDC nº 294/2019 - Anexo IV - Seção 6



2

Produto **suspeito** de causar toxicidade reprodutiva em seres humanos.

Evidência **limitada** em seres humanos ou animais experimentais.

Caso ocorram em conjunto com outros efeitos tóxicos, os efeitos adversos não devem ser considerados como consequência secundária não específica dos outros efeitos.

RDC nº 294/2019 - Anexo IV - Seção 6



**Categoria
adicional para
efeitos na lactação
ou na via de
lactação**

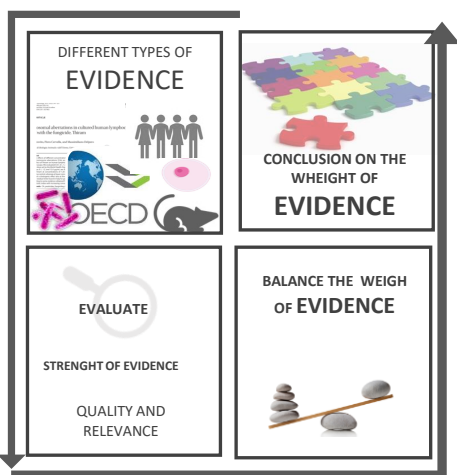
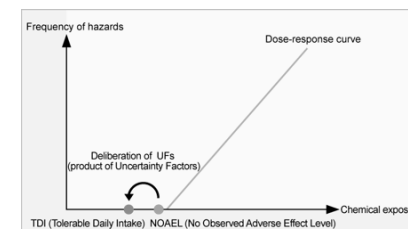
Produto suspeito de causar efeito adverso na lactação ou na via de lactação.

- a. evidência em seres humanos indicando perigo aos lactentes durante o período de lactação; ou
- b. evidência clara de efeito adverso nos descendentes a partir dos resultados dos estudos de uma ou duas gerações devido à transferência de substância através do leite materno ou aos efeitos adversos sobre a qualidade do leite materno; ou
- c. estudos de toxicocinética que indiquem a possibilidade de o ingrediente ativo, os componentes, as impurezas ou os metabólitos estarem presentes em níveis potencialmente tóxicos no leite materno.

Classificação e Rotulagem

RDC nº 296/2019 - Anexo IV

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



Novo marco legal

Avaliação dose-resposta

Definição de limiar

- Escolha de PoD
- Derivação de DRf

GUIA EM ELABORAÇÃO

Avaliação do risco

Avaliação do potencial de toxicidade reprodutiva

Classificação toxicológica

Abordagem de WoE



OBRIGADA!

Camila Moreira - Juliana Braz – Larissa Muratori – Maria Augusta Carvalho – Thiago Santana

CREAV – GEMAR – GGTOX

Guia 67/2023 – Versão 1
Avaliação do potencial toxicidade reprodutiva de agrotóxicos

Contribuições até 15 de abril de 2024