

# **Webinar com a Coordenação de Reavaliação discute o Guia de Neurotoxicidade para avaliação de ingredientes ativos de agrotóxicos.**

**Realização:**

**Agência Nacional de Vigilância Sanitária**

**Coordenação de Reavaliação - CREAV  
Gerência de Monitoramento e Avaliação do Risco - GEMAR  
Gerência-Geral de Toxicologia - GGTOX**



**webinar**  
seminários virtuais



# GUIA NEUROTOXICIDADE

**Guia 69/2023 – Versão 1**  
**Avaliação da neurotoxicidade associada aos agrotóxicos**

**Contribuições até 15 de abril de 2024**

CREAV - FEV 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.**

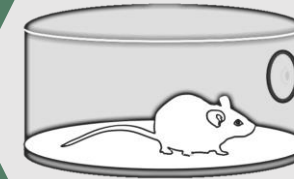
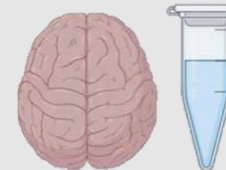
**Reavaliação**  
RDC nº 221/2018



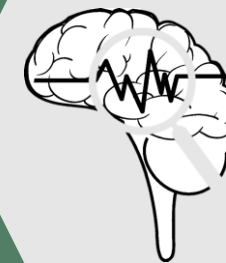
**Alterações  
anatômicas  
(estruturais)**



**Alterações  
neuroquímicas**



**Alterações  
comportamentais  
(funcionais)**



**Alterações  
eletrofisiológicas**

## **Lei nº 14.785/2023**

- Novo marco regulatório de agrotóxicos

## **RDC nº 294/2019**

- Avaliação e classificação toxicológica (STOT-SE e STOT-RE).

## **RDC nº 296/2019**

- Rotulagem.

## **RDC nº 221/2018**

- Procedimento de reavaliação toxicológica.



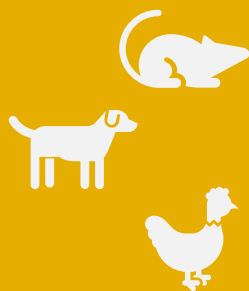
# Abordagem de peso da evidência (WoE)

3



- Estudos epidemiológicos;

2



- Toxicidade aguda;
- Toxicidade oral de 28 e 90 dias;
- ➔ **Estudos específicos de NT;**

1



- Relação estrutura-atividade
- Toxicocinética
- Dados mecanísticos

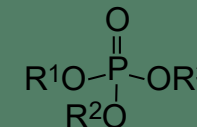
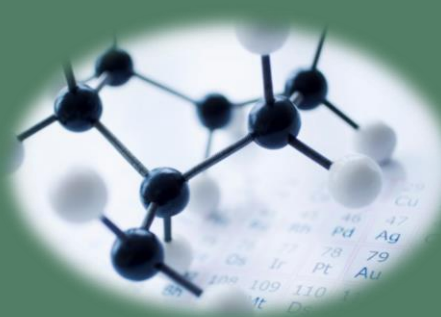
Predição  
potencial  
neurotóxico

Necessidade  
parâmetros  
adicionais

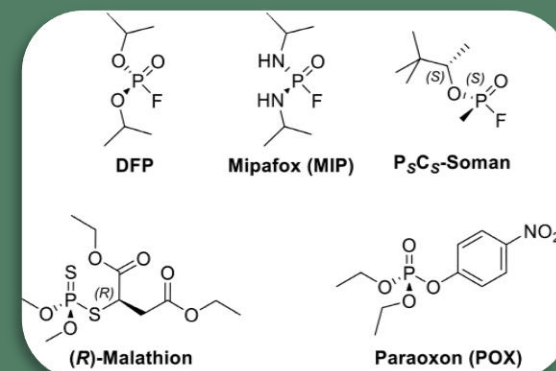
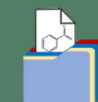
Estudos *in vivo*: NT  
tardia e DNT

Substância teste

Alerta estrutural preditor de atividade



QSAR

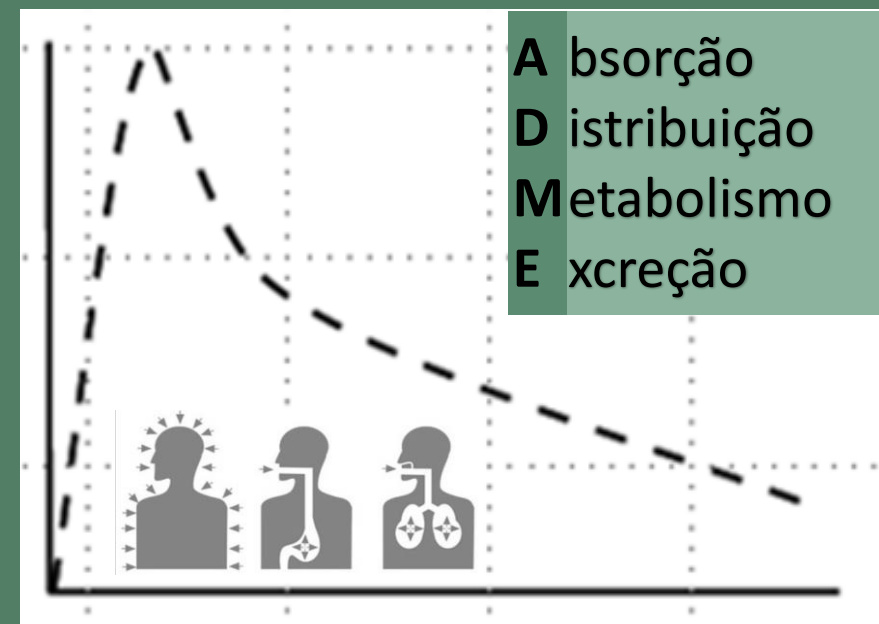


1

- Relação estrutura-atividade
- Toxicocinética
- Dados mecânicos

**Extrapolação interespécie**

**Efeitos adversos:  
diretos x indiretos**



**1**

- Relação estrutura-atividade
- **Toxicocinética**
- Dados mecanísticos



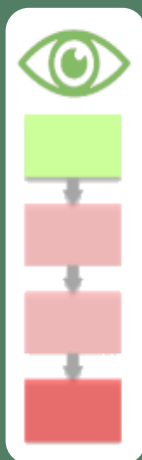
## Modo de ação

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.

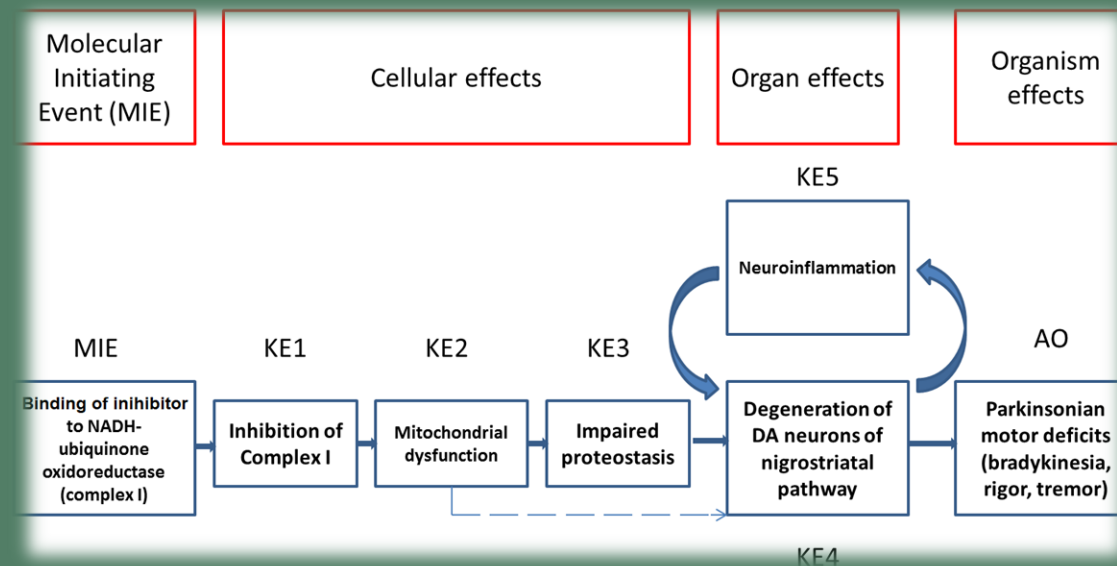
## Mecanismo de ação

Implica maior detalhamento e descrição dos eventos do que o MoA, muitas vezes em nível molecular.

- Relação estrutura-atividade
- Toxicocinética
- **Dados mecanísticos**



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



**AOP 3: Disfunção mitocondrial x neurotoxicidade**

- Relação estrutura-atividade
- Toxicocinética
- **Dados mecanísticos**

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



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

1

- Relação estrutura-atividade
- Toxicocinética
- **Dados mecanísticos**



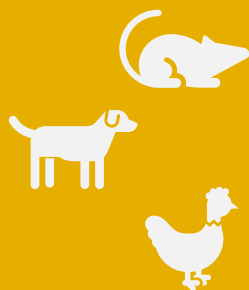
## Abordagem de peso da evidência (WoE)

3



- Estudos epidemiológicos;

2



- Toxicidade aguda;
- Toxicidade oral de 28 e 90 dias;
- ➔ **Estudos específicos de NT;**

1



- Relação estrutura-atividade
- Toxicocinética
- Dados mecanísticos

## RDC nº 294/2019 – Anexo I; Seção 2; Item 14 (PT)

2



**Diretrizes 402, 403, 420, 423 e 425**

• Toxicidade aguda;

Sinais clínicos sugestivos: letargia, alterações posturais ou comportamentais. São específicos de NT?

**Diretrizes 407, 408 e 409**

• Toxicidade oral de 28 e 90 dias;

Observações clínicas: atividade motora e do SNA;  
histopatologia do tecido nervoso.

## RDC nº 294/2019 – Anexo I; Seção 2; Item 14 (PT)

2



Diretrizes 402, 403, 420, 423 e 425

- Toxicidade aguda;

Diretrizes 407, 408 e 409

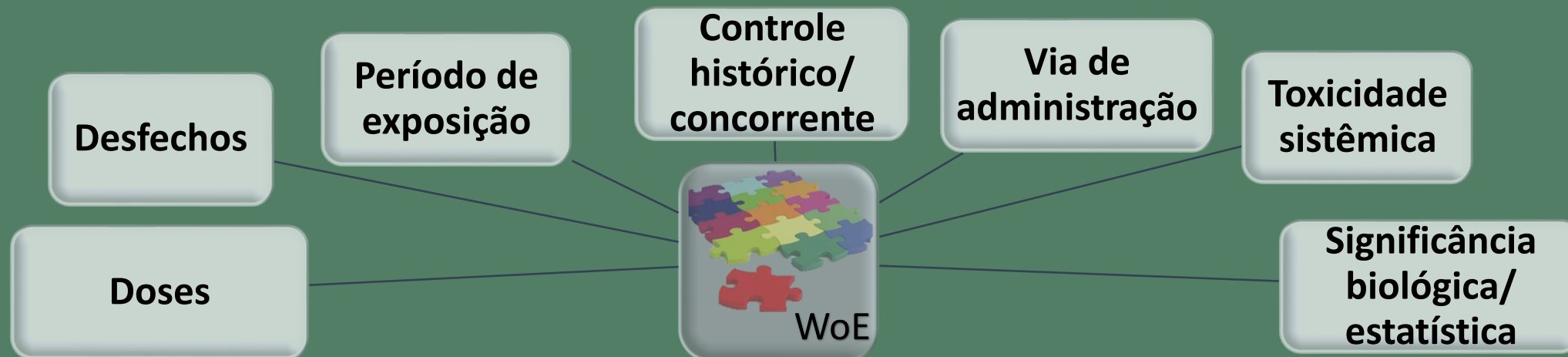
- Toxicidade oral de 28 e 90 dias;

Diretriz 424

Diretrizes 418 e 419

Diretriz 426

- Estudos específicos de NT;



2



- Toxicidade aguda;
- Toxicidade oral de 28 e 90 dias;
- **Estudos específicos de NT;**



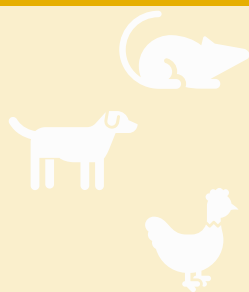
# Abordagem de peso da evidência (WoE)

3



- Estudos epidemiológicos;

2



- Toxicidade aguda;
- Toxicidade oral de 28 e 90 dias;
- Estudos específicos de NT;

1



- Relação estrutura-atividade
- Toxicocinética
- Dados mecanísticos



3



Todos os estudos de qualidade são incluídos - positivos ou negativos.

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

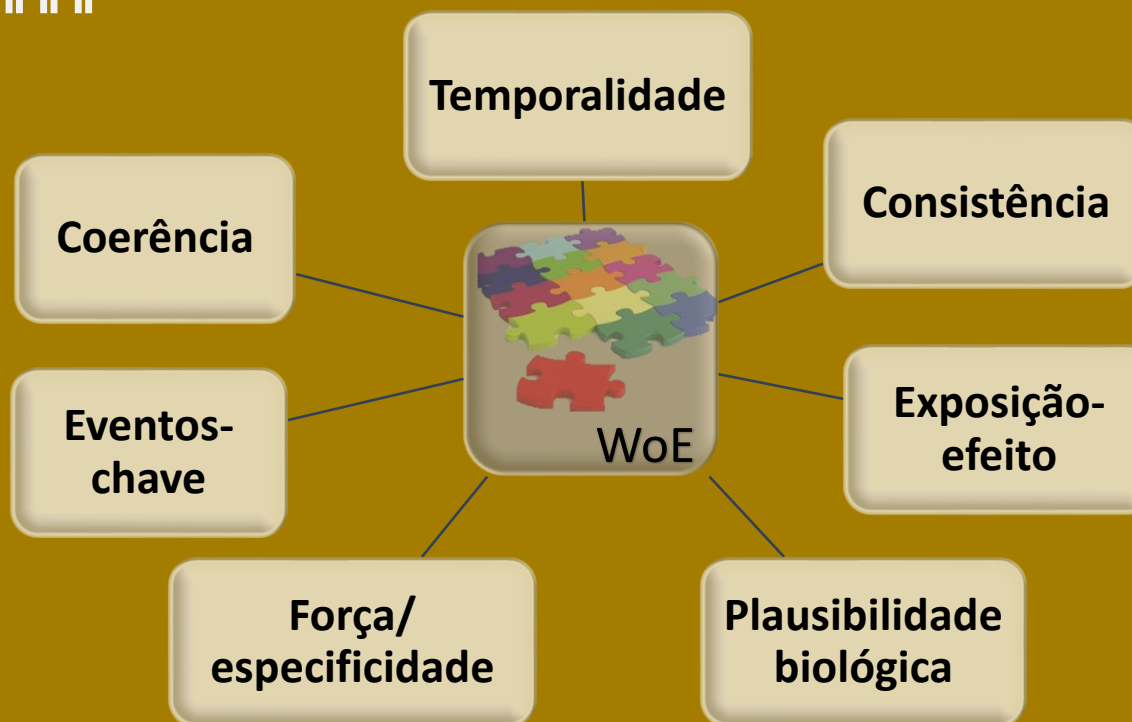
- Estudos epidemiológicos;



3



• Estudos epidemiológicos;



## 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

### 1) Agrupamento das evidências em linhas semelhantes

Abordagem de peso da evidência (WoE)

Identificar, filtrar e organizar as evidências

Relevância e confiabilidade



## RDC nº 294/2019 – Art. 26

1) Agrupamento das evidências em linhas semelhantes



2) Atribuição de peso às evidências



**AVALIAR A FORÇA DA EVIDÊNCIA**

**Grau de confiabilidade do resultado de um experimento com base na significância estatística/ biológica e em seu delineamento experimental.**

Abordagem de peso da evidência (WoE)



## 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



**Interpretar todas as informações disponíveis**

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)

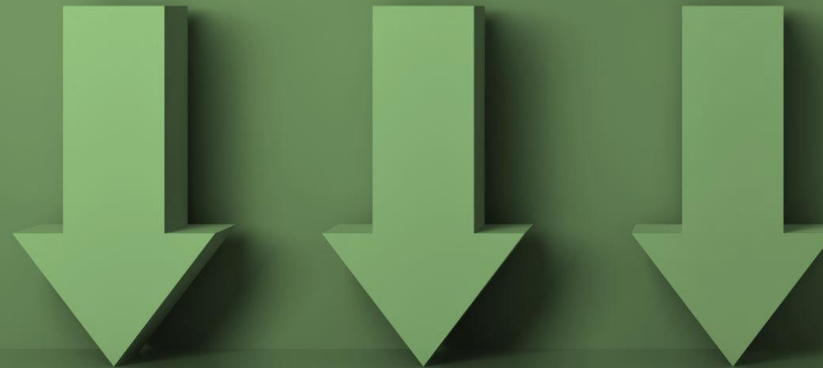


Uso de avaliações toxicológicas de autoridades internacionais

RDC nº 294/2019



MESMA ABORDAGEM?





## 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

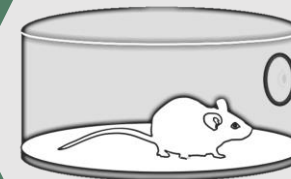
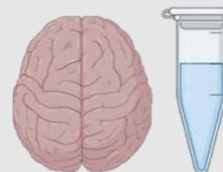
Existência de novas evidências

Avaliação mais aprofundada pela ANVISA

**Alterações  
anatômicas  
(estruturais)**



**Alterações  
neuroquímicas**



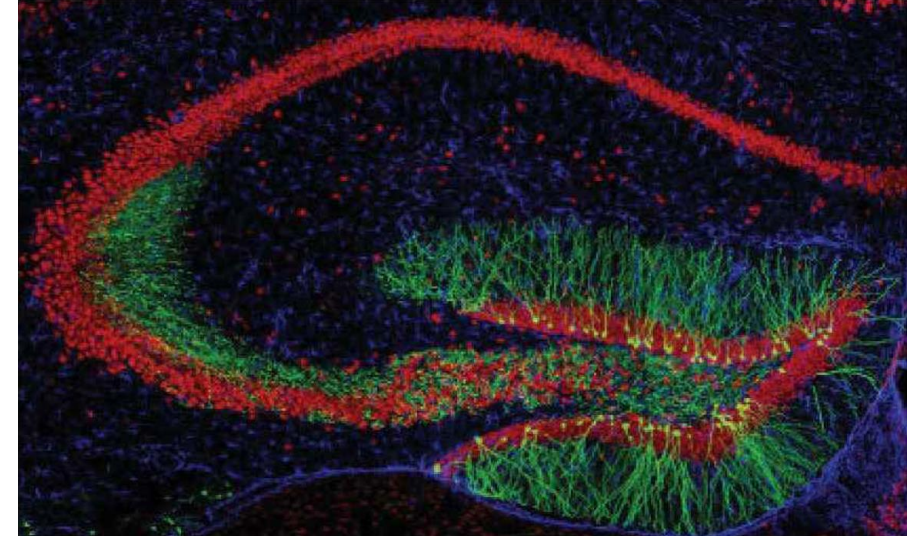
**Alterações  
comportamentais  
(funcionais)**



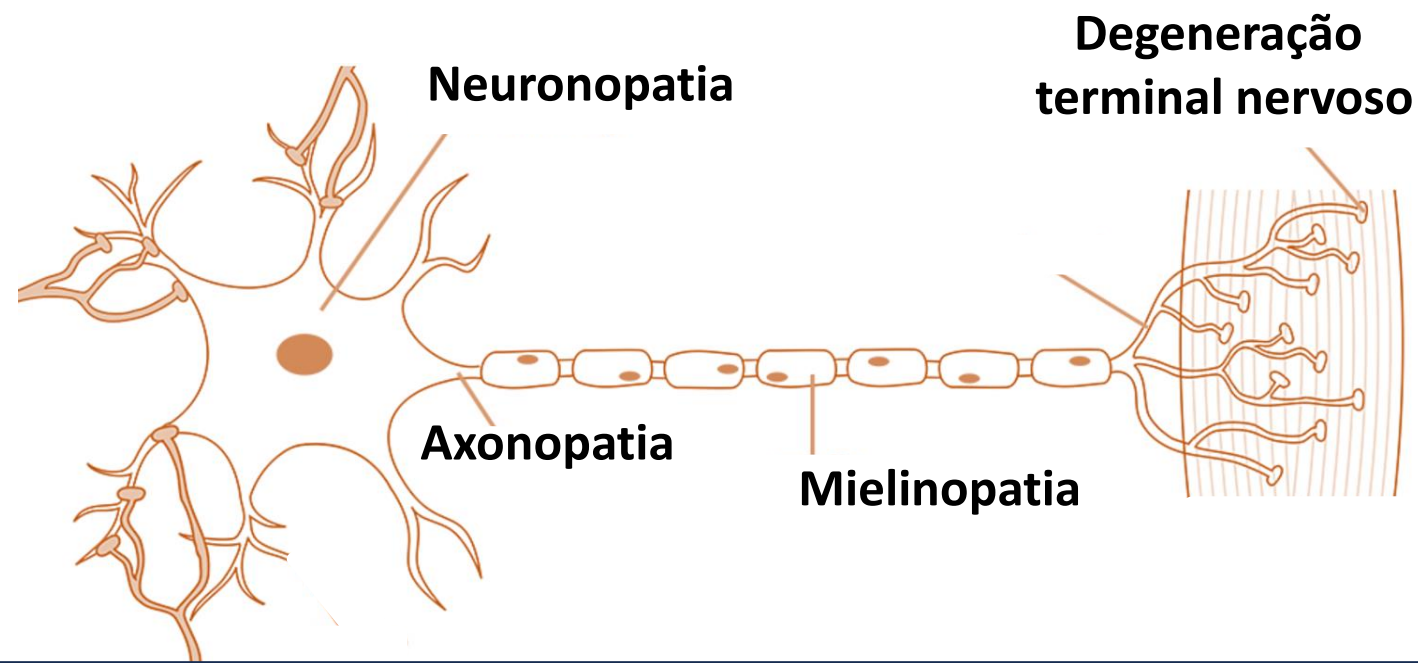
**Alterações  
eletrofisiológicas**

Seleção dos testes mais adequados é feita caso a caso, direcionada por todas as informações disponíveis acerca da ST.

Alterações  
anatômicas  
(estruturais)



- Tipos de lesão;



Alterações  
anatômicas  
(estruturais)

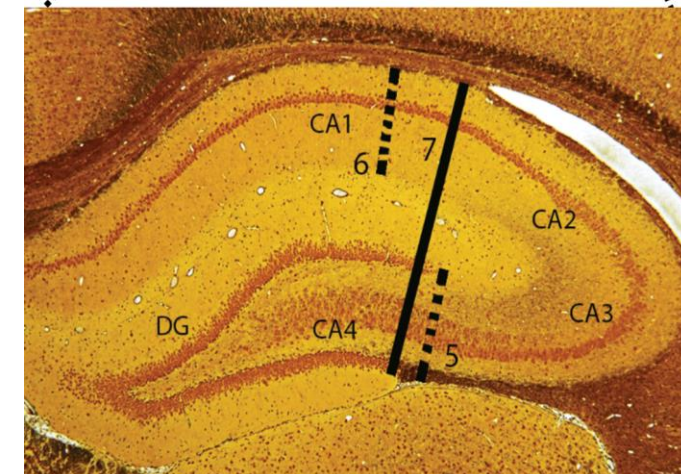
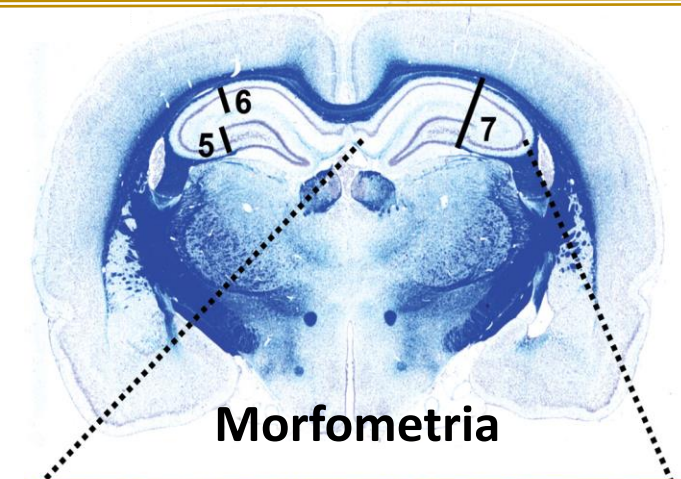


Observações macro/  
microscópicas;

Peso cerebral;

Métodos quali/  
quantitativos.

- **Seleção de secções teciduais (OECD 407, 408, 424);**  
Dados de REA, estudos epidemiológicos, estudos de toxicidade preliminares e sinais clínicos do estudo de NT.



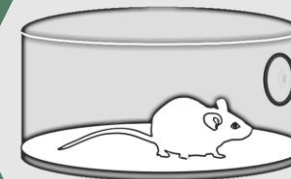
**Alterações  
anatômicas  
(estruturais)**



**Alterações  
neuroquímicas**



**Alterações  
comportamentais  
(funcionais)**



**Alterações  
eletrofisiológicas**

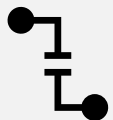


Seleção dos testes mais adequados é feita caso a caso, direcionada por todas as informações disponíveis acerca da ST.



Ampla variedade de funções sensoriais, motoras, cognitivas e autonômicas

Testes quantitativos e não invasivos.



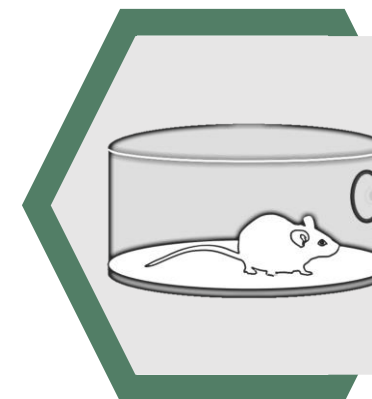
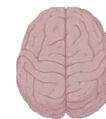
Integração de diferentes componentes do SN na execução de uma tarefa comportamental

Estratégias mais sensíveis para revelar déficits funcionais sutis.

### Alteração comportamental = NT?

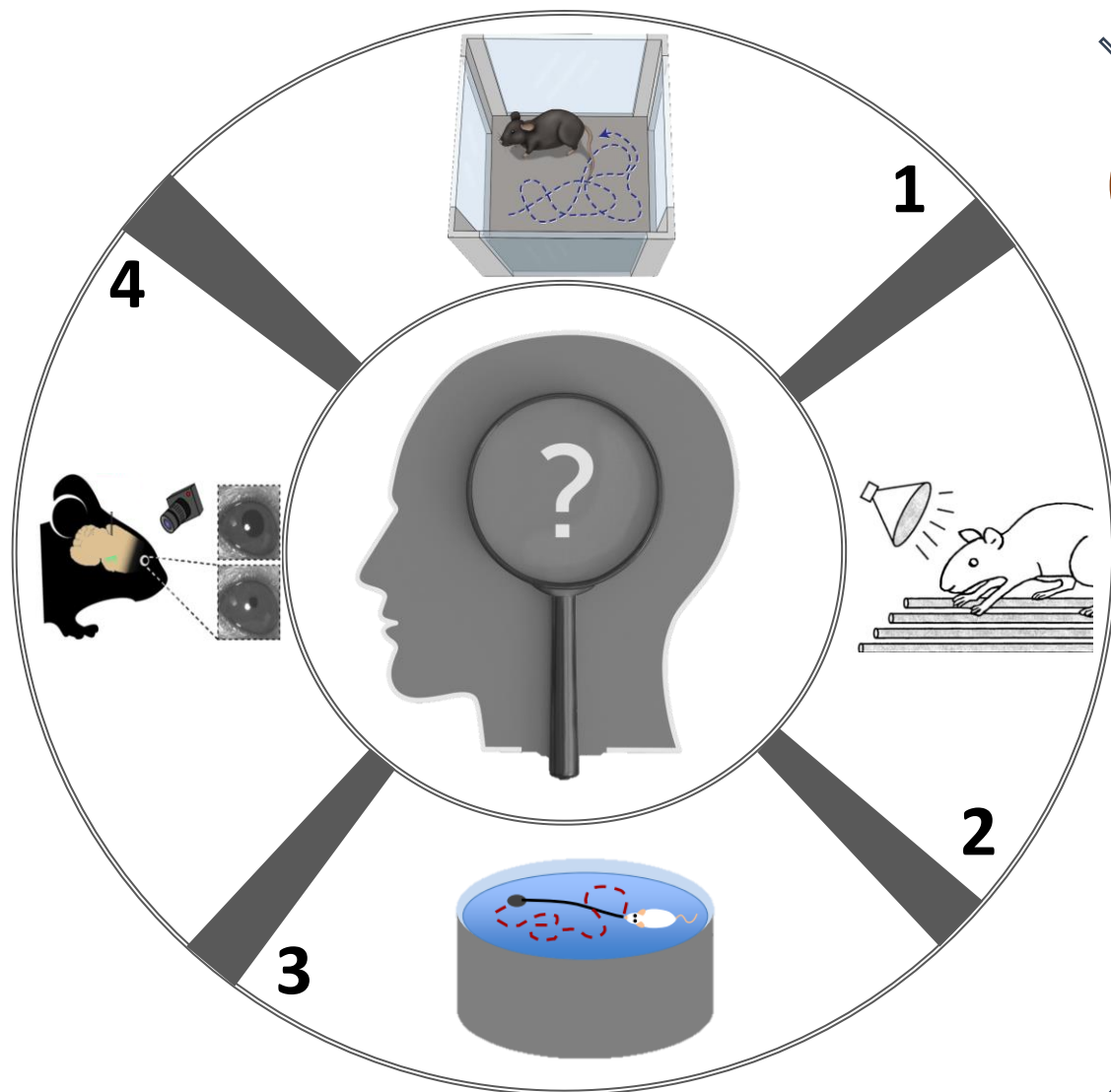


Toxicidade sistêmica, alteração em órgãos não neurais, restrição alimentar, estado hormonal, fadiga, motivação, idade ou condições de criação durante o desenvolvimento.



**Alterações  
comportamentais  
(funcionais)**





**Função motora**

**Função sensorial**

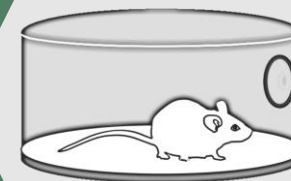
**Função cognitiva**

**Função autonômica**

**Alterações  
anatômicas  
(estruturais)**



**Alterações  
neuroquímicas**



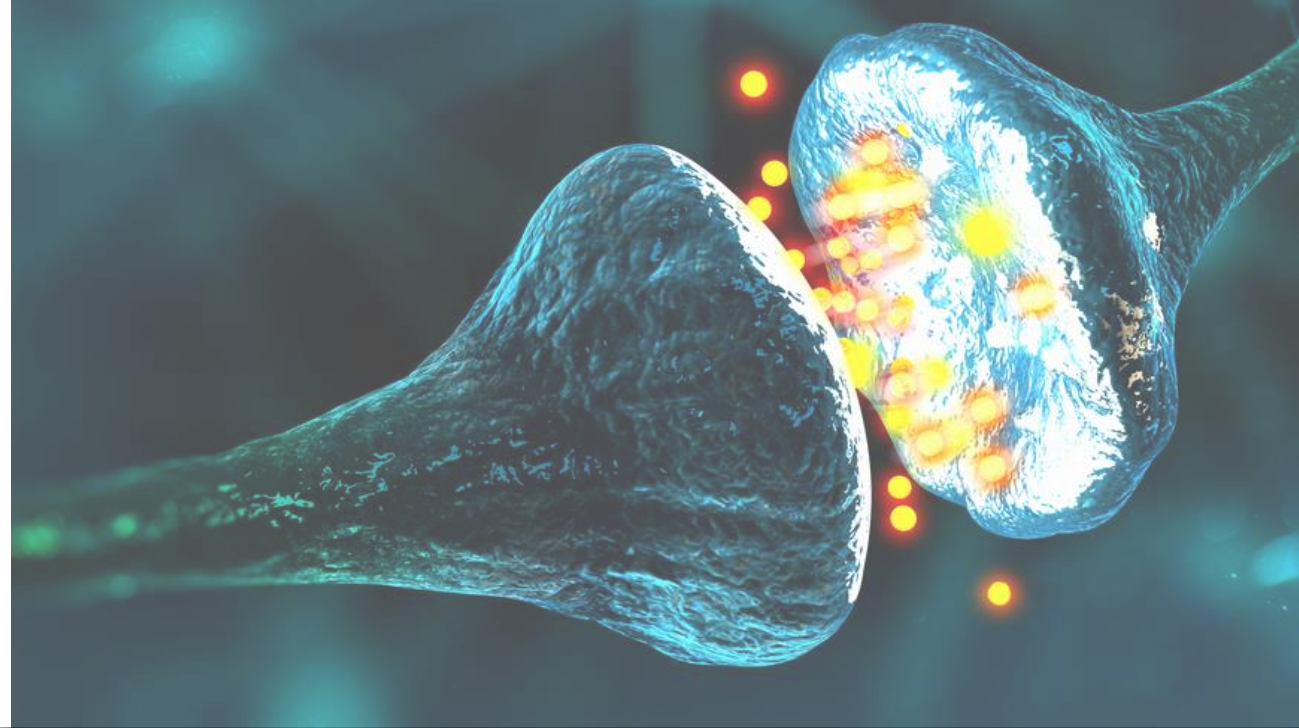
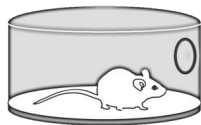
**Alterações  
comportamentais  
(funcionais)**



**Alterações  
eletrofisiológicas**

Seleção dos testes mais adequados é feita caso a caso, direcionada por todas as informações disponíveis acerca da ST.

Alterações  
neuroquímicas



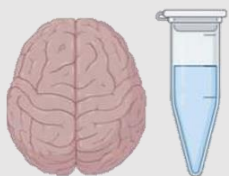
## INTERPRETAÇÃO

Qualquer alteração neuroquímica é potencialmente neurotóxica e, quando **induzida de forma persistente ou irreversível**, é indicativa de NT.

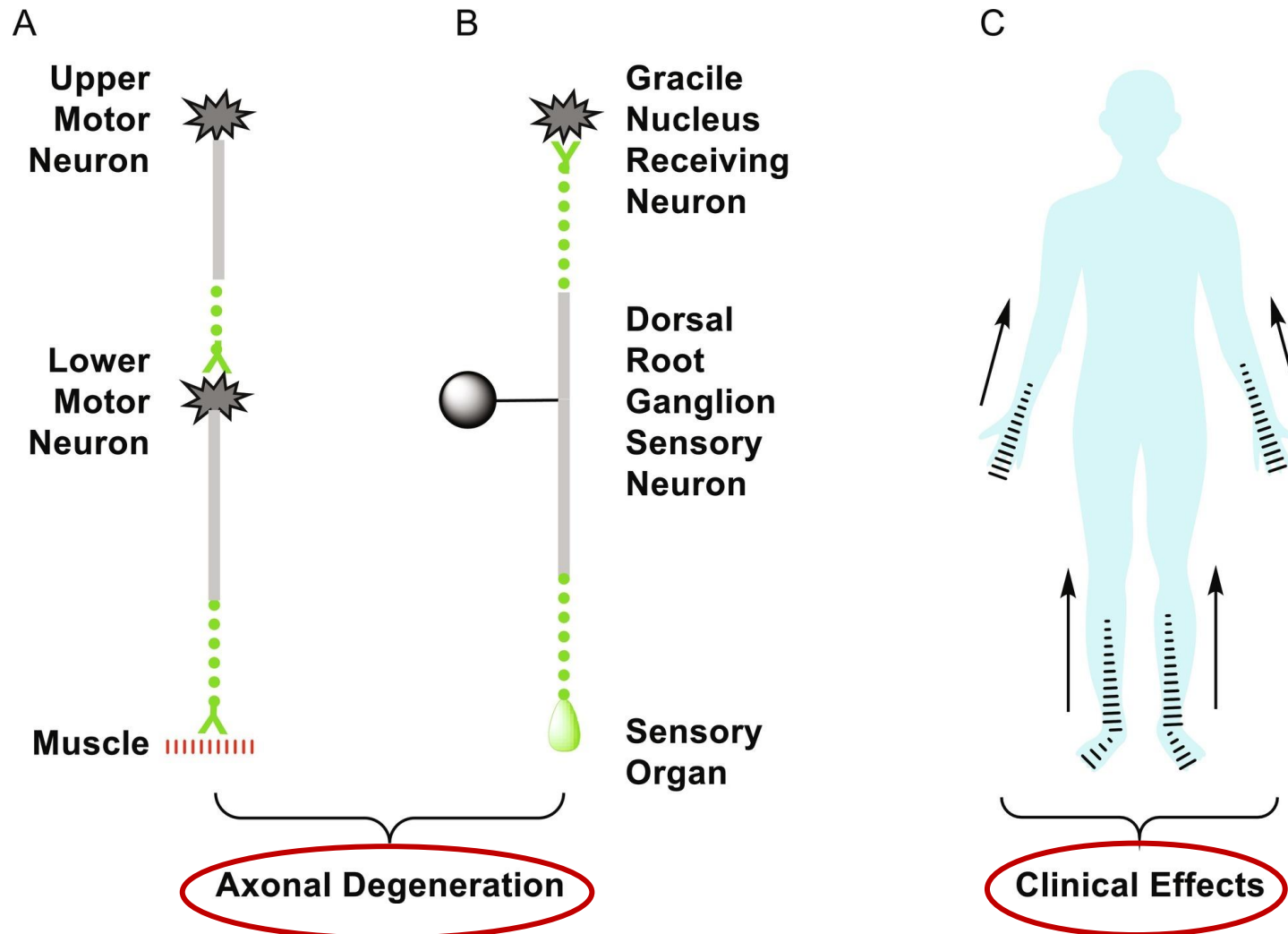
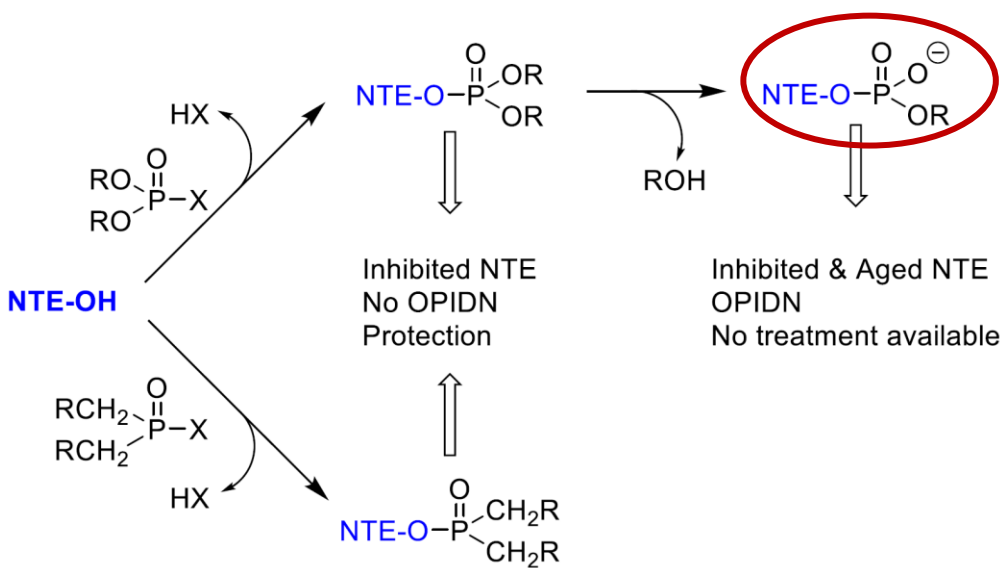
## APLICABILIDADE

- Identificação do sítio alvo primário;
- Definição do modo/ mecanismo de ação;
- Rastreamento rápido de um mecanismo de toxicidade conhecido ou suspeito.

Alterações neuroquímicas



### Exemplo: NTE e OPIDN



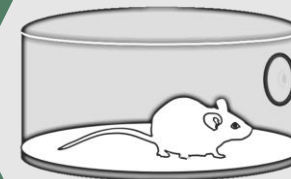
**Alterações  
anatômicas  
(estruturais)**



**Alterações  
neuroquímicas**



**Alterações  
comportamentais  
(funcionais)**



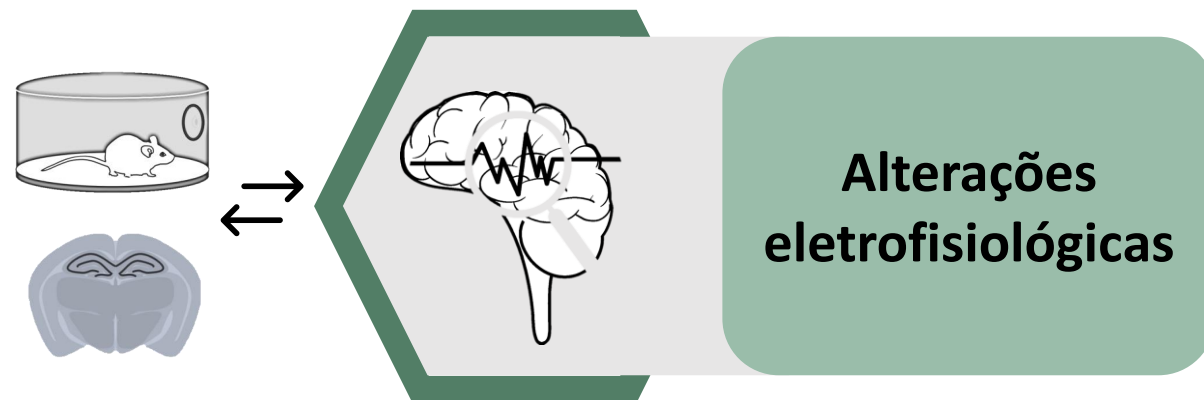
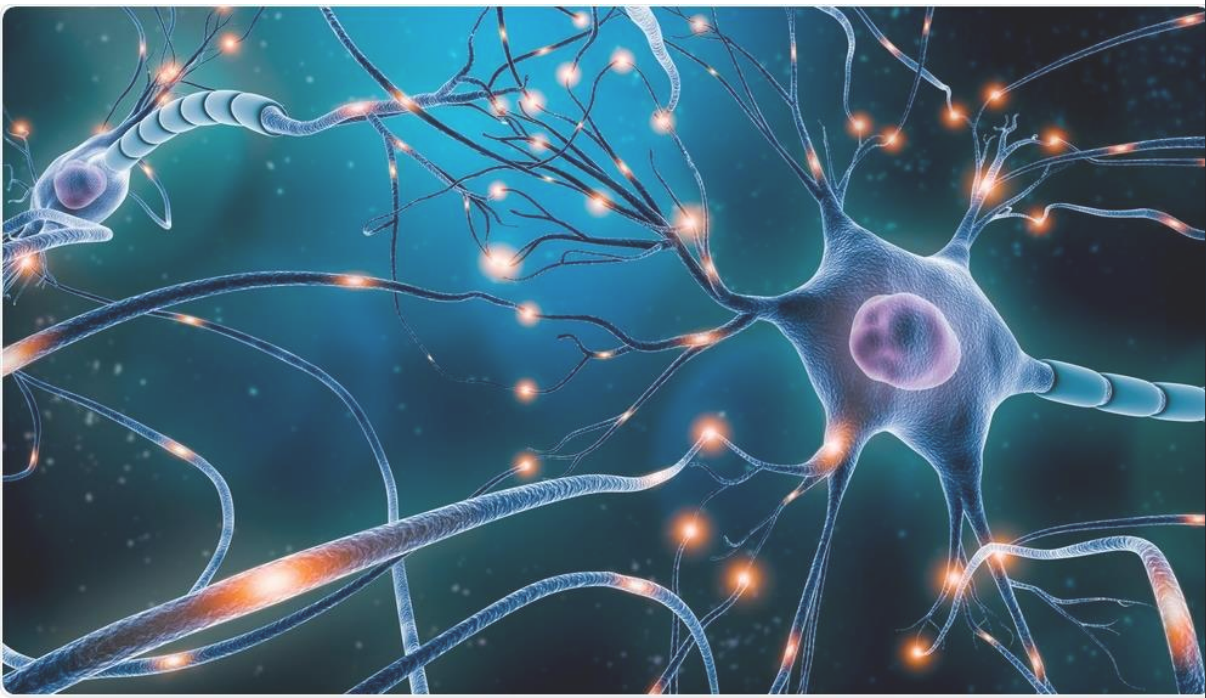
**Alterações  
eletrofisiológicas**



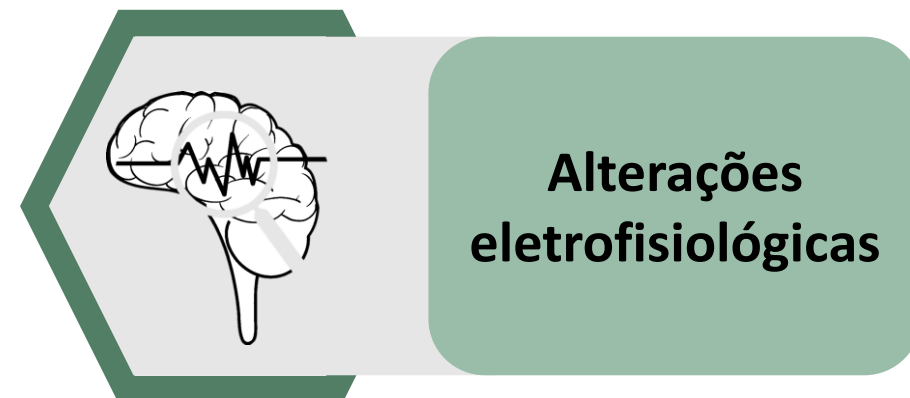
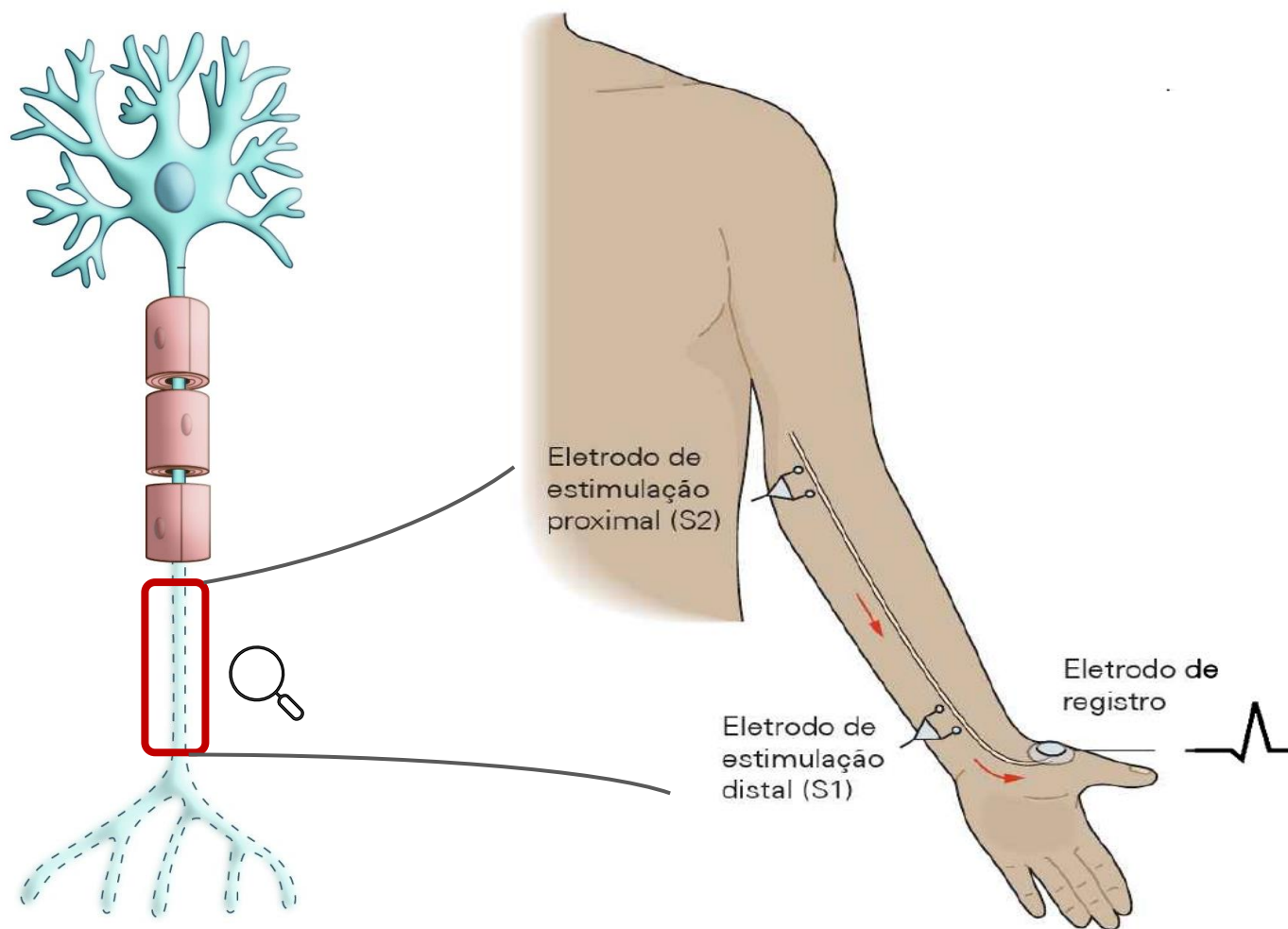
Seleção dos testes mais adequados é feita caso a caso, direcionada por todas as informações disponíveis acerca da ST.

## Desfechos de NT avaliados

- ▶ Equipamento especializado;
- ▶ Métodos invasivos;
- ▶ Equipe treinada;
- ▶ Uso regulatório limitado;
- ▶ Precedem alterações neuroquímicas e neuropatológicas;



### Avaliação da condução nervosa periférica



**Amplitude de resposta**  
**Velocidade de condução**

**Desfechos complexos e multifatoriais**

TDAH, autismo...

**Neurodesenvolvimento**

**Neurodegenerativos**

Parkinson, Alzheimer...



Modelo animal



Duração da exposição



Parâmetros avaliados





## RDC nº 294/2019 – Art. 26

Abordagem  
de peso da  
evidência  
(WoE)



- Efeitos reversíveis;
- Efeitos isolados;
- Dose  $\geq$  toxicidade sistêmica;

↓ nível  
preocupação

Dados  
complementares

Estudos *in vitro*

↑ nível  
preocupação

Desfechos de NT

Estudos *in vivo*

- Efeitos irreversíveis/  
correlacionados
- Efeitos progressivos, de início tardio, residuais, ou latentes;
- Dose  $<$  toxicidade sistêmica.



**Tabela 2.** Classificação toxicológica em função da toxicidade para órgão-alvo específico por exposição única.

	CATEGORIAS	CRITÉRIOS
<p><b>NATUREZA/ GRAVIDADE</b></p> <p>Uso dos intervalos de doses (GHS)</p>	<p><b>Categoria 1:</b> Produto que produz toxicidade significativa em humanos ou que, com base em evidências de estudos em animais experimentais, possa se presumir o potencial de produzir toxicidade significativa em humanos seguido de exposição única.</p>	<p>Essa classificação é baseada em:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Evidências confiáveis e de boa qualidade em casos humanos ou estudos epidemiológicos; ou</li> <li>Observações em estudos apropriados em animais experimentais nos quais efeitos tóxicos significantes e/ou severos, de relevância para saúde humana, forem produzidos em concentrações de baixa exposição.</li> </ol>
	<p><b>Categoria 2:</b> Produto que, com base em evidências oriundas de estudos em animais experimentais, possa se presumir o potencial de produzir danos à saúde humana seguido de exposição única.</p>	<p>Essa classificação é baseada na observação de estudos em animais apropriados, nos quais efeitos tóxicos de relevância para saúde humana, forem produzidas em concentrações de moderada exposição.</p> <p>Em casos excepcionais, evidências em humanos podem também ser utilizadas para basear a classificação nesta Categoria.</p>
<p><b>Depressão no SNC em qualquer nível de dose.</b></p>	<p><b>Categoria 3:</b> Efeitos de curta duração a órgão-alvo específico.</p>	<p>Existem efeitos em órgãos-alvos para os quais o produto pode não atender ao critério de classificação nas categorias 1 e 2 indicadas acima. Esses são efeitos que adversamente alteram a função humana por curta duração depois da exposição e que humanos podem recuperar em um período razoável sem levar a alteração significativa da estrutura ou função. Esta categoria somente inclui efeitos narcóticos e irritação do trato respiratório.</p>






**Tabela 2.** Classificação toxicológica em função da toxicidade para órgão-alvo específico por exposição única.

CATEGORIAS	CRITÉRIOS
<p><b>Categoria 1:</b> Produto que produz toxicidade significativa em humanos ou que, com base em evidências de estudos em animais experimentais, possa se presumir o potencial de produzir toxicidade significativa em humanos seguido de exposição única.</p>	<p>Essa classificação é baseada em:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Evidências confiáveis e de boa qualidade em casos humanos ou estudos epidemiológicos; ou</li> <li>Observações em estudos apropriados em animais experimentais nos quais efeitos tóxicos significantes e/ou severos, de relevância para saúde humana, forem produzidos em concentrações de baixa exposição.</li> </ol>
<p><b>Categoria 2:</b> Produto que, com base em evidências oriundas de estudos em animais experimentais, possa se presumir o potencial de produzir danos à saúde humana seguido de exposição única.</p>	<p>Essa classificação é baseada na observação de estudos em animais apropriados, nos quais efeitos tóxicos de relevância para saúde humana, forem produzidas em concentrações de moderada exposição.</p> <p>Em casos excepcionais, evidências em humanos podem também ser utilizadas para basear a classificação nesta Categoria.</p>
<p><b>Categoria 3:</b> Efeitos de curta duração a órgão-alvo específico.</p>	<p>Existem efeitos em órgãos-alvos para os quais o produto pode não atender ao critério de classificação nas categorias 1 e 2 indicadas acima. Esses são efeitos que adversamente alteram a função humana por curta duração depois da exposição e que humanos podem recuperar em um período razoável sem levar a alteração significativa da estrutura ou função. Esta categoria somente inclui efeitos narcóticos e irritação do trato respiratório.</p>

## CLASSIFICAÇÕES INDEPENDENTES

ST neurotóxica que causa efeitos narcóticos.

RDC nº  
296/2019

CLASSIFICAÇÃO		ROTULAGEM		
Classe de perigo	Categoria	Pictograma GHS	Palavra de advertência	Frase de Perigo
Exposição única	Categoria 1		Perigo	Provoca danos aos órgãos (indicar todos os órgãos afetados, se conhecidos) se (indicar a via de exposição, se for conclusivamente comprovado que nenhuma outra via de exposição provoca o dano).
	Categoria 2		Atenção	Pode provocar danos aos órgãos (indicar todos os órgãos afetados, se conhecidos) se (indicar a via de exposição, se for conclusivamente comprovado que nenhuma outra via de exposição provoca o dano).
	Categoria 3		Atenção	Pode provocar sonolência ou vertigem.



**Tabela 3.** Classificação toxicológica em função da toxicidade para órgão-alvo específico por exposição repetida.

CATEGORIAS	CRITÉRIOS
<p><b>Categoria 1:</b> Produto que produz toxicidade significativa em humanos ou que, com base em evidências de estudos em animais experimentais, possa se presumir o potencial de produzir toxicidade significativa em humanos seguido de exposição repetida.</p>	<p>Essa classificação é baseada em:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Evidências confiáveis e de boa qualidade em casos humanos ou estudos epidemiológicos; ou</li> <li>Observações em estudos apropriados em animais experimentais, nos quais efeitos tóxicos significantes ou severos, de relevância para saúde humana, forem produzidos em concentrações de baixa exposição.</li> </ol>
<p><b>Categoria 2:</b> Produto que, com base em evidências oriundas de estudos em animais experimentais, possa se presumir o potencial de produzir danos à saúde humana seguido de exposição repetida.</p>	<p>Essa classificação é baseada na observação de estudos em animais apropriados, nos quais efeitos tóxicos significantes, de relevância para a saúde humana, forem produzidos em concentrações de moderada exposição.</p> <p>Em casos excepcionais, quando as evidências em humanos não forem suficientes para garantir a classificação na Categoria 1 ou baseado na natureza ou severidade dos efeitos podem ser utilizadas para o enquadramento do produto nessa categoria.</p>

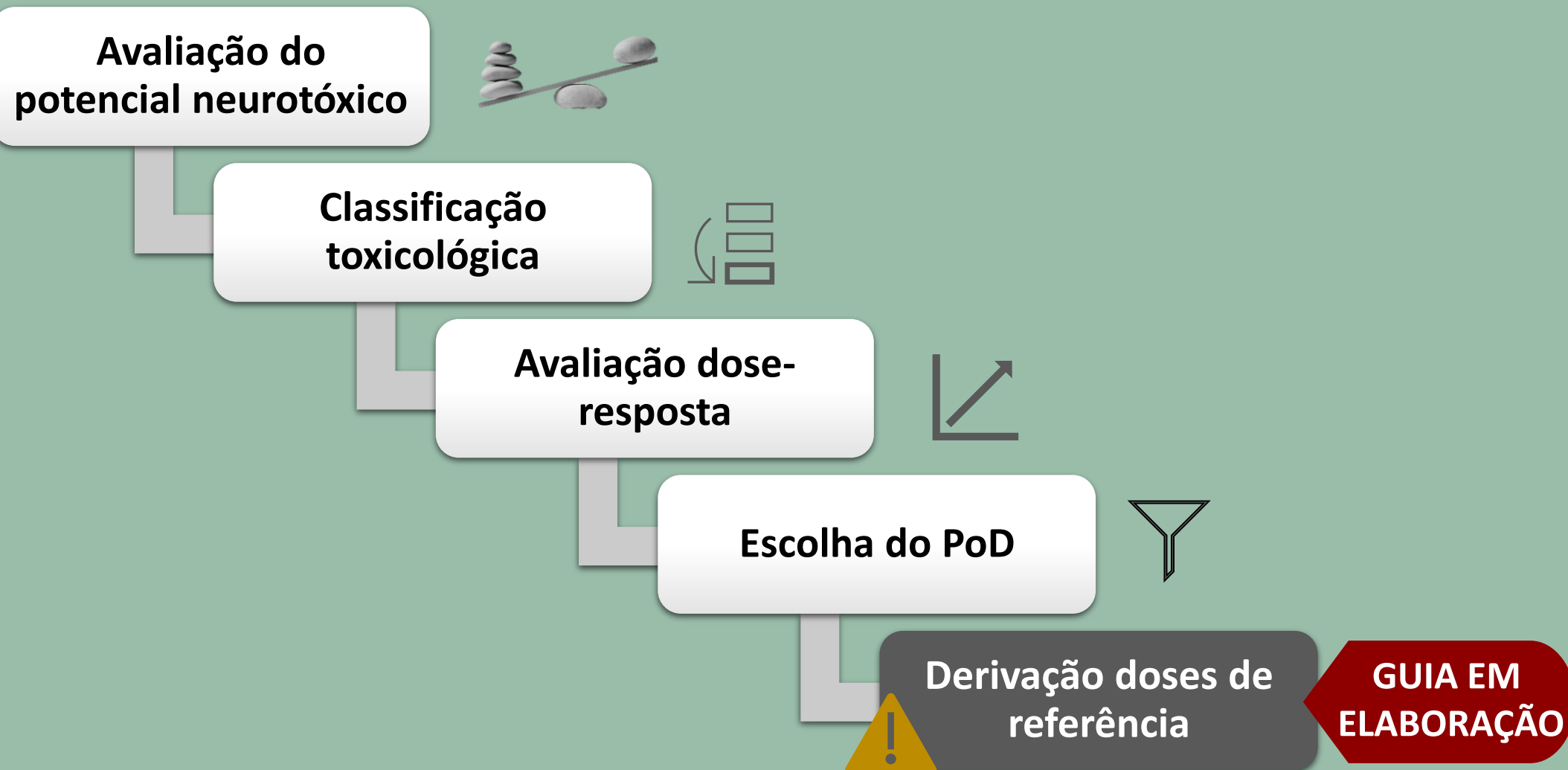
## NATUREZA/ GRAVIDADE

Uso dos intervalos de doses (GHS)

RDC nº  
296/2019

CLASSIFICAÇÃO		ROTULAGEM		
Classe de perigo	Categoria	Pictograma GHS	Palavra de advertência	Frase de Perigo
Exposição repetida	Categoria 1		Perigo	Provoca danos aos órgãos (indicar todos os órgãos afetados, se conhecidos) por exposição repetida ou prolongada (indicar a via de exposição, se for conclusivamente comprovado que nenhuma outra via de exposição provoca o dano).
	Categoria 2		Atenção	Pode provocar danos aos órgãos (indicar todos os órgãos afetados, se conhecidos) por exposição repetida ou prolongada (indicar a via de exposição, se for conclusivamente comprovado que nenhuma outra via de exposição provoca o dano).

## RDC nº 294/2019





**Previsão para  
entrega de  
outros estudos**



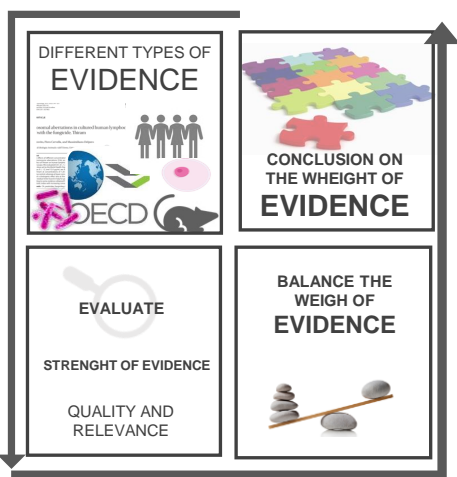
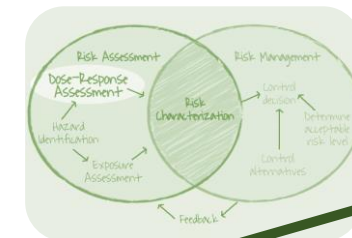
**Ensaio ou abordagens avaliativas alternativas, suficientemente robustas e aceitas internacionalmente no contexto regulatório também podem fazer parte da avaliação.**

**Avaliados quanto às suas limitações, aceitabilidade e resultados, com base nos mesmos fundamentos científicos.**

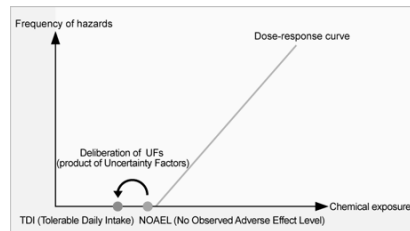
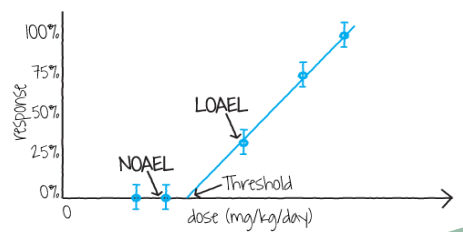


# CONSIDERAÇÕES FINAIS

Item 8



  
**RDC nº 294/2019**



Abordagem de WoE

Classificação toxicológica

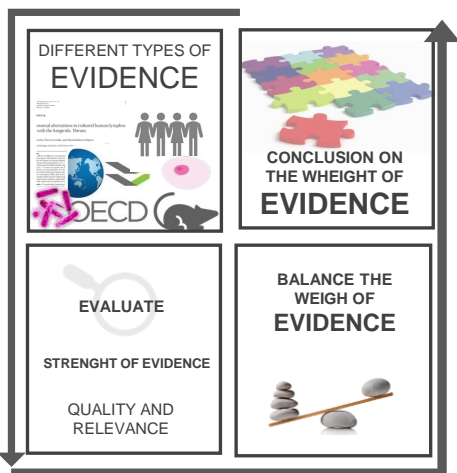
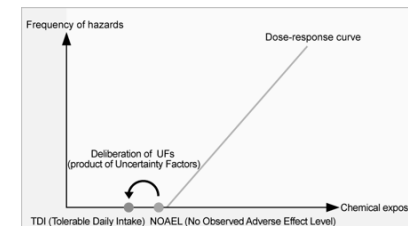
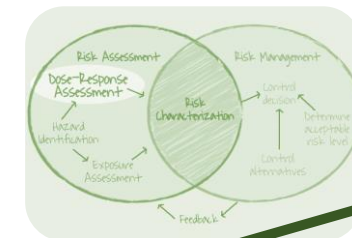
Definição de limiar

Escolha de PoD e Derivação de DRf  
**Adequabilidade FI**

Avaliação do risco

# CONSIDERAÇÕES FINAIS

Item 8



  
**RDC nº 294/2019**

  
**Novo marco regulatório**

Abordagem de WoE

Classificação toxicológica

**Definição de limiar**

Escolha de PoD e Derivação de DRf  
**Adequabilidade FI**

Avaliação do risco



# OBRIGADA!

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

**CREAV – GEMAR – GGTOX**

**Guia 66/2023 – Versão 1**  
**Avaliação do potencial mutagênico de agrotóxicos**

**Contribuições até 15 de abril de 2024**