

Perguntas e Respostas

Webinar sobre o Guia de Avaliação de Neurotoxicidade em Agrotóxicos (22/02/2024)

Sobre os prazos da consulta pública e adequação dos Guias à Lei 14.785/23 e ao Guia de Dose de Referência

1. Boa tarde, considerando que os 4 guias foram escritos com base na lei 7802 e decreto 4074 que foram revogados, os guias serão atualizados antes do fim da CP previsto para 15 de abril?
2. Com base na atual publicação da Lei 14.785/23, que altera todo o arcabouço regulatório utilizado como base para a elaboração dos Guias, especialmente o descrito no capítulo 3, com impacto direto no capítulo 3.1, que trata dos critérios proibitivos de registro: Qual é a posição desta Agência? Os Guias serão republicados e alterados para atender à nova Lei? O que muda na prática na aplicação dos Guias pela ANVISA?
3. Não ficou muito claro. Será feita então uma extensão do prazo para finalização das CPs dos guias?
4. Para fazermos as contribuições da forma mais adequada, seria importante termos acesso a todo o panorama que afetam tais guias, como os guias atualizados frente à nova lei, bem como ao guia de doses de referência etc. Então seria interessante ANVISA avaliar uma extensão do prazo das contribuições para ajudarmos essa agência da melhor forma possível e termos um produto final mais cientificamente embasado e completo possível.
5. Anvisa tem ideia de quando o guia de dose de referência será publicado? realmente faz muita falta ter esse guia para entender a completude dos guias de carcinogenicidade, neurotoxicidade, reprotoxicidade e mutagenicidade.
6. O guia de doses de referência tem previsão para se republicado?

Considerando o bloco de questões com a mesma temática, a resposta a seguir espera atender a todos os questionamentos.

Os Guias foram elaborados considerando a previsão legal estabelecida na Lei nº 7.802/89 e no Decreto nº 4.074/2002, os quais foram revogados com a publicação da Lei nº 14.785/23. No entanto, a Lei nº 14.785/23 traz em seu Art. 63 o período de 360 dias para adequação, o que será necessário para ajustes de diversas normas infralegais como RDCs e Guias publicados pela Anvisa, não apenas para aqueles que estão em período de consulta pública. A adequação das normativas deve ser atendida pela Anvisa e a base legal atualmente descrita nos Guias será alterada na próxima versão dos Guias, incluindo a remoção das referências aos desfechos proibitivos de registro, porém não está prevista uma nova versão antes do fim da consulta pública, uma vez que o período de transitoriedade está atendido.

Quanto às alterações relacionadas ao Guia de Dose de Referência, esse ainda está em fase de elaboração pela área técnica, ainda passará por revisão interna, ajustes e demais trâmites para publicação, de forma que não é possível estimar quando sua publicação será de fato realizada. Nesse momento, já é possível afirmar que a seção “3.1 Limiar” dos Guias já publicados será suprimida e será referenciado o Guia específico. O Guia de Dose de Referência tratará das recomendações para definição de dose independente de desfecho toxicológico e, uma vez publicado, será disponibilizado para consulta pública. Por outro lado, não há nenhum óbice para as contribuições e edição das seções relacionadas à avaliação toxicológica de cada desfecho para os Guias já publicados, bem como para a avaliação de peso de evidência. Dessa forma, espera-se que na revisão dessa primeira versão a ênfase se dê nos aspectos relacionados à avaliação toxicológica para fins de classificação do perigo.

Assim, nesse momento, a área técnica não vislumbra que a extensão dos prazos de contribuições dos Guias 66, 67, 68 e 69/2023 seja vantajosa, uma vez que as contribuições relacionadas ao estabelecimento das doses de referências deverão ser realizadas em seu Guia específico, quando publicado, e que as edições relacionadas aos dispositivos legais alterados serão realizadas atendendo ao período de transitoriedade.

7. Caso estudo agudo de neurotoxicidade não mostre nenhum efeito neurotóxico, mas o QSAR mostrou possível alerta de neurotoxicidade, ainda assim seriam solicitados mais estudos *in vivo*. Vale lembrar que as bases de dados de QSAR não são robustas para todos os *endpoints* toxicológicos.

Para produtos técnicos, a Seção 2 do Anexo I da RDC nº 294/2019 estabelece a necessidade de estudos específicos de neurotoxicidade caso haja indícios de neurotoxicidade nos estudos de toxicidade aguda. No caso de registros produtos técnicos, a apresentação de avaliações *in silico* estão previstas apenas no caso das avaliações da equivalência de produtos técnicos na Fase II.

No caso de produtos técnicos e de produtos técnicos novos, todo o racional usado para construir os requerimentos para avaliação desses produtos pela Anvisa é baseado em uma estratégia de testes em fases, com abordagem no peso da evidência, assim estratégias de testes com a utilização de estudos de relação estrutura atividade *in silico*, estudos *in vitro* e outros métodos alternativos podem ser utilizadas para construir um racional de decisão com base no peso da evidência. Contudo, cumpre lembrar, que além dos estudos agudos, o desfecho de neurotoxicidade também deve ser pesquisado nos estudos com dose repetida, nos estudos crônicos e nos estudos de toxicidade da reprodução e que, somente de posse dos resultados de todos esses estudos, é possível fazer alguma afirmativa sobre a necessidade, ou não, de ser realizar algum outro estudo de neurotoxicidade.

Assim, considerando-se todos os estudos que fornecem informações sobre o desfecho de neurotoxicidade para um determinado produto técnico, apenas um resultado positivo em um estudo *in silico* não é suficiente para prevalecer em uma avaliação de peso da evidência em detrimento de resultados negativos de estudos *in vivo*.

Para a reavaliação, em geral, o pacote de dados do ingrediente ativo é extenso, pois são moléculas antigas com longo tempo de uso. Dessa forma, seria improvável um estudo QSAR sobrepor as evidências fornecidas pelos estudos *in vivo*. Isto é, esses dados são tratados como complementares na avaliação do peso da evidência. Porém, no caso de limitações nos estudos *in vivo* disponíveis e/ou lacuna na base de dados, é possível que uma sinalização de preocupação a partir de uma avaliação QSAR subsidie o requerimento de informações adicionais, entendendo as limitações e validação necessária para as bases de dados utilizadas.

8. O que será considerado "suficiente harmonia entre as agências". Todas devem concordar entre si?

A suficiente harmonia entre agências está descrita na seção dos Guias intitulada "Uso de avaliações de autoridades regulatórias internacionais como parte da avaliação do peso da evidência". Destaca-se que essa harmonia não deve ser apenas numérica, ou seja, não há um número mínimo de agências concordantes em sua decisão para que seja considerada "suficiente harmonia". Mas sim, deve ser considerada a harmonização na estratégia e profundidade da

análise, como concordância com a avaliação de peso da evidência realizada e por agências consideradas equivalentes à Anvisa, com adequabilidade das conclusões à legislação brasileira.

9. O que a ANVISA entende como critério proibitivo para neurotoxicidade? Com alguma evidência de toxicidade no neurodesenvolvimento é possível seguir para avaliação do risco se houver NOAEL claro?

Com a publicação da Lei nº 14.785/23, os critérios proibitivos não são mais aplicáveis. Desse modo, diante de alguma evidência de neurotoxicidade para o desenvolvimento (DNT), o composto será classificado na categoria de perigo correspondente, conforme previsto na RDC nº 294/2019, e seguirá para as demais etapas, quais sejam: avaliação quantitativa da dose-resposta para definição de doses de referência e, posteriormente, avaliação do risco dietético e ocupacional. Caso o desfecho de DNT seja o mais crítico, ele será utilizado como ponto de partida (PoD) para o estabelecimento das doses de referência, com aplicação dos fatores de segurança adequados para cada caso específico. Caso outro desfecho toxicológico ocorra num nível de dose inferior àquele em que se verificou DNT, ele será selecionado para o estabelecimento das doses de referência. Um maior detalhamento da avaliação de DNT e do estabelecimento de doses de referência será conduzido, respectivamente, nos guias específicos de Toxicidade Reprodutiva e de Doses de Referência (em elaboração).

10. Como foi citado, como última etapa a avaliação do risco, a ANVISA tem previsão de publicação da versão definitiva desse guia? Pois atualmente há apenas a proposta de guia.

A avaliação de risco é uma das demandas significativas da Lei nº 14.875/2023. Nesse sentido, a Anvisa está concentrando esforços para dar encaminhamento à regulamentação de avaliação de risco (RDC e Guia). Não é possível precisar um prazo nesse momento, mas espera-se que seja concluído até o prazo de adequação à nova Lei.

11. Como a Anvisa irá se adequar à uma lei que vai na contramão de Promover e Proteger a Saúde da População?

Considerando que o atendimento aos requisitos legais é dever de todo cidadão e das instituições brasileiras e que a referida Lei nº 14.785/23 foi resultante do trabalho dos legisladores eleitos democraticamente, ainda que dispositivos desta lei limitem a atuação da Anvisa em atividades regulamentadoras de agrotóxicos. As atividades relacionadas à avaliação aos impactos da saúde continuam previstas e podem ser alinhadas ao disposto na Lei nº 9.782/99, que cria o SNVS e a ANVISA, bem como considera os resíduos de agrotóxicos como produtos submetidos ao controle e fiscalização sanitária pela Agência. Nesse contexto, a ANVISA mantém um papel essencial na avaliação de riscos à saúde humana e alinhará suas normas e fluxos de trabalho, a fim de atender ao disposto na nova Lei, atendendo simultaneamente sua missão, visão e valores.