

ANVISA



Nova regulação de produtos microbiológicos para uso na agricu

Vanessa Lucas Xavier

Gerente de Avaliação de Segurança Toxicológica
(GEAST/GGTOX/DIRE3)



DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO

Publicado em: 04/05/2023 | Edição: 84 | Seção: 1 | Página: 7

Órgão: Ministério da Agricultura e Pecuária/Secretaria de Defesa Agropecuária

PORTARIA CONJUNTA SDA/MAPA - IBAMA - ANVISA Nº 1, DE 10 DE ABRIL DE 2023

Estabelece procedimentos a serem adotados para o registro de produtos microbiológicos empregados no controle de pragas ou como desfolhantes, desseccantes, estimuladores, inibidores de crescimento, além de revogar os atos normativos vigentes, pertinentes à esta matéria: Instrução Normativa Conjunta Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento/Anvisa/Ibama nº 03 de 10 de março de 2006 e o Ato CGAA/DSV/SDA nº 06, de 23 de janeiro de 2014.

Contexto

- Biotecnologia → área em constante modificação e ampliação tecnológica
- INC n. 03/2006 estava bastante defasada → impossibilitava o registro uma série de produtos que podem conferir atividade biológica de controle de doenças e pragas;
- Necessidade de revisão da INC → ampliação dos pontos regulamentados, criando um arcabouço voltado para uma análise específica dos produtos microbiológicos.

Vigência

A Portaria Conjunta entra em vigor em 1º de junho de 2023.

Art. 40. O disposto nesta Portaria Conjunta será considerado, em benefício dos requerentes, na análise dos pleitos de registro em andamentos protocolizados em data anterior à sua publicação, quando os produtos enquadrarem na definição de produto microbiológico.

Enquadramento legal

Produtos caracterizados como agrotóxicos: Lei 7.802/89

“Art. 2º

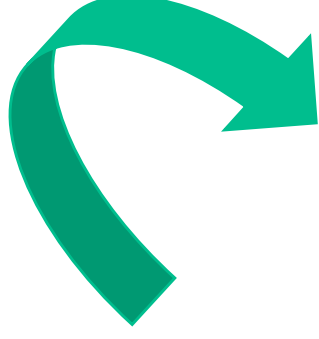
I - agrotóxicos e afins: a) os produtos e os agentes de processos físicos, químicos ou **biológicos** destinados ao uso nos setores de produção, armazenamento e beneficiamento de produtos agrícolas, nas pastagens, na proteção de florestas, nativas ou implantadas, e de outros ecossistemas e também de ambientes urbanos, hídricos e industriais, cuja finalidade seja alterar a composição da flora ou da fauna, a fim de preservá-las da ação danosa de seres vivos considerados nocivos;”

Avaliação do Perigo

- O fato de serem organismos ou substâncias naturais **não os tornam automaticamente inócuos ou seguros**, sendo necessária a construção de processos de avaliação da segurança voltados a esse tipo de produto;
- Uso de informações preexistentes, quando possível, e solicitação de testes específicos que realmente possam contribuir para a ampliação do **conhecimento sobre seus riscos**.

Escopo

Estabelecer procedimentos a serem adotados para o registro de produtos microbiológicos empregados no controle de pragas ou como desfolhantes, desseccantes, estimuladores, inibidores de crescimento.



O conceito foi ampliado, aumentando a abrangência ingredientes ativos passíveis de registro pela nova IN trazendo os diferentes aspectos compreendidos definição de agrotóxicos de acordo com o Decreto 4.074/2002.

Definição de Agente Microbiológico

1. Agentes microbiológicos de controle (AMC): os microrganismos vivos, incluindo vírus e os enquadrados como organismos geneticamente modificados, que destinam a prevenir, destruir, repelir ou mitigar qualquer praga;

A definição de agente microbiológico de controle foi atualizada!!!

A INC 03/2006 excluía a possibilidade de registro de organismos geneticamente modificados (OGM) que tenham sofrido manipulações genéticas. Essa exclusão não é pertinente, pois o Art. 39. da Lei 11.105, de 24 de março de 2005, Política Nacional de Biossegurança, prevê a possibilidade de organismos geneticamente modificados serem utilizados como matéria-prima para a produção de agrotóxicos.

Esta proibição impedia o registro no Brasil de diversos produtos!

Definição de Bioestimulante

III. bioestimulante: microrganismos e/ou metabólitos aplicados com a função de estimular processos fisiológicos da planta que resultem na prevenção ou resposta ao estresse vegetal, podendo favorecer o controle de uma população ou da ação de outro organismo vivo considerado nocivo, ou ainda, podendo atuar como desfolhante ou desseccante de plantas, estimuladores e inibidores de crescimento.

Este conceito foi incluído. Na INC 03/2006, não havia a previsão para registro de produtos com tal finalidade.

*Fatores bióticos

Definição de Metabólito

IX - metabólito: substância ou classe de substâncias, produzidas por uma população de células, responsável, total ou parcialmente, pela atividade biológica de interesse.

Este conceito foi incluído!!

Dispensa clara de PT

Art. 3º O registro de produto técnico não é requerido para os produtos microbiológicos.

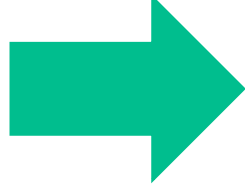
L DQQ

Art. 5º A declaração qualitativa e quantitativa do produto microbiológico deve apresentar apenas o **limite mínimo do ingrediente ativo e mínimo e máximo dos demais componentes da formulação.**

- I - No caso de produtos com microrganismos vivos, deve ser apresentada a concentração para o(s) ingrediente(s) ativo(s) contendo a unidade biológica adequada para cada microrganismo, com a identificação do isolado;
- II - No caso de produtos com metabólitos, a concentração total do ingrediente ativo e a concentração do(s) marcador(es) químico(s) escolhido(s);
- III - No caso de produtos mistos, com microrganismos e metabólitos, devem ser apresentadas todas as informações conforme incisos I e II;
- IV - A concentração do ingrediente ativo na formulação deve ser informada em g/L, g/Kg ou outra unidade pertinente à formulação.

Produtos associados

Art. 7º Os produtos microbiológicos associados a outras substâncias indicadas como ingrediente ativo deverão atender ao disposto nesta normativa, além da legislação vigente para o registro da outra substância em questão.



Artigo necessário para possibilitar o registro de produtos que tenham ao mesmo tempo, por exemplo, ingredientes ativos microbiológicos e químicos.

OGM

Art. 8º Os produtos microbiológicos caracterizados como **organismos geneticamente modificados (OGM) ou seus derivados**, com definições presentes na legislação específica, para serem registrados como agrotóxicos e afins devem previamente apresentar parecer e decisão técnica da Comissão Técnica Nacional de Biossegurança - CTNBio, atestando sua segurança para atividades que envolvam pesquisa e uso comercial com base na avaliação de seu risco zootossanitário, à saúde humana e ao meio ambiente.

Para o registro de OGM no Brasil, é necessária prévia aprovação do ente competente – Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio)

Risco Biológico

Art. 9º É proibido o registro de produtos com base em microorganismos que se enquadre nas classes de risco biológico 3 ou 4, conforme disposto na Portaria GM/MS nº 3.398, de 7 de dezembro de 2021 e suas atualizações ou ainda conforme os critérios definidos por autoridades internacionais competentes.

Proibição visa conferir maior segurança aos produtos registrados!

Como instruir o processo?

Seção II

Da documentação

Art. 10. Para solicitar o registro de microbiológico, sem prejuízo do disposto em normativas, o requerente deve apresentar:

I - ao Ministério da Agricultura e Pecuária, Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa e I Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Renováveis - Ibama:

- a) requerimento de registro, conforme os itens e 14 do Anexo II do Decreto nº 4.074, de 4 de de 2002, e suas atualizações;
- b) cópia do Registro Especial Temporário (RE) justificativa da não apresentação;

Seção II

Da documentação

III - à Anvisa:

- a) para o registro de produtos com **microorganismos inativados**, apresentar dossiê toxicológico composto pelos estudos e informações listados nos itens do Anexo I, que devem ser identificados e ordenados conforme a ordem solicitada;
- b) para o registro de produtos microbiológicos compostos por **microorganismos vivos**, apresentar dossiê toxicológico composto pelos estudos e informações listados nos itens do Anexo II e Anexo III, que devem ser identificados e ordenados, conforme a ordem solicitada;

ANEXO I

ESTUDOS E INFORMAÇÕES REQUERIDAS PARA O REGISTRO DE PRODUTOS FORMULADOS COM MICRORGANISMOS INATIVADOS

1. RELATÓRIO TÉCNICO PARA PRODUTOS FORMULADOS COM MICRORGANISMOS INATIVADOS

Quando o produto formulado apresentar microrganismos inativados, ou seja, quando a ação do produto for atribuída a metabólitos produzidos durante a fase de multiplicação do microrganismo, o dossiê de registro deverá conter as seguintes informações:

- .
- .
- .

2. ESTUDOS TOXICOLÓGICOS REQUERIDOS PARA PRODUTOS COM MICRORGANISMOS INATIVADOS A SEREM REALIZADOS COM O PRODUTO FORMULADO

Parâmetros	Especificação da Exigência	Orientações
1. Toxicidade oral aguda (DL50 oral)*	R	
2. Toxicidade cutânea aguda (DL50 cutânea)	CR	Requerido quando a DL50 oral for menor que 2000 mg/kg pc
3. Corrosão/irritação cutânea aguda	R	Deve ser conduzido de acordo com as considerações presentes na Resolução da Diretoria Colegiada (Anvisa) nº 294, de 29 de julho de 2019, e suas atualizações.
4. Sensibilização cutânea	R	
5. Estudos de mutagenicidade		
5.1. Mutação gênica em células bacterianas	R	
5.2. Estudo de dano cromossômico in vitro em células de mamíferos	R	
5.3. Mutação gênica in vitro em células de mamífero	CR	Quando o estudo de mutação gênica em células bacterianas apresentar resultado positivo ou equivoco
5.4. Estudo de dano cromossômico in vivo em células somáticas	CR	Quando o estudo de dano cromossômico in vitro apresentar resultado positivo ou equivoco

Legenda: R - requerido teste completo; CR - teste condicionalmente requerido.

ANEXO II

ESTUDOS E INFORMAÇÕES REQUERIDAS PARA O INGREDIENTE ATIVO - MICRORGANISMOS VIVOS

Parâmetros	Especificação da Exigência	Orientações
1. Toxicidade/patogenicidade oral aguda.*	R	
2. Toxicidade/patogenicidade pulmonar aguda.	R	
3. Toxicidade/patogenicidade intravenosa aguda.	CR	Requerido somente para espécies de bactérias e vírus (com exceção de baculovirus) classificadas como de risco biológico 2 ou que ainda não sejam registradas no Brasil.
4. Toxicidade/patogenicidade intraperitoneal aguda.	CR	Requerido somente para espécies de fungos ou protozoários classificadas como de risco biológico 2 ou que ainda não sejam registradas no Brasil.
5. Cultura de células	CR	Requerido quando o IA for vírus (com exceção de baculovirus).

Legenda: R - requerido teste completo; CR - teste condicionalmente requerido.

ANEXO III

ESTUDOS E INFORMAÇÕES REQUERIDAS PARA O REGISTRO DE PRODUTOS FORMULADOS POR MICROORGANISMOS VIVOS

1. CARACTERIZAÇÃO DO PRODUTO FORMULADO

1.1. Caracterização físico-química do produto formulado conforme quadro abaixo:

Caracterização físico-química:
1. descrição do estado físico, aspecto, cor,
2. pH
3. Densidade
4. Miscibilidade

Observações: Os estudos físico-químicos devem ser conduzidos com base em métodos validados, que devem ser indicadas quando da apresentação da documentação para o órgão competente. Os estudos poderão ser conduzidos pelo requerente de registro ou laboratório contratado, desde que possuam BPL.

1.2. Controle de contaminantes conforme quadro abaixo:

Espécies	Especificação da exigência	Parâmetros
1. <i>Salmonella</i> sp.	R	ausência em 25g ou mL
2. <i>Coliformes termotolerantes</i>	R	limite de aceitação máximo de 103 UFC/g ou mL
3. <i>Staphylococcus coagulase positiva</i>	R	limite de aceitação máximo de 103 UFC/g ou mL
4. <i>Bacillus cereus</i>	CR - requerido para produtos com vírus	limite de aceitação máximo de 107 UFC/g ou mL

Legenda: R - requerido teste completo; CR - teste condicionalmente requerido.

1.3. Controle de toxinas relevantes: se necessário, o controle de toxinas relevantes será estabelecido para cada espécie em monografia a serem publicadas pela Anvisa, e deve ser aplicado como procedimento de controle de qualidade do produto com apresentação do teste no momento do registro.

***metodologias**

2. ESTUDOS TOXICOLÓGICOS REQUERIDOS PARA O PRODUTO FORMULADO

Parâmetros	Especificação da Exigência	Orientações
1. Toxicidade cutânea aguda (DL50 cutânea)	R	
2. Corrosão/irritação cutânea aguda	R	Deve ser conduzido de acordo com as considerações presentes na Resolução da Diretoria Colegiada (Anvisa) nº 294, de 29 de julho de 2019, e suas atualizações.

3. Sensibilização cutânea	R
---------------------------	---

Legenda: R - requerido teste completo. CR - teste condicionalmente requerido.

Seção II

Da documentação

- c) para o registro de produtos que apresentem **microrganismos e metabólitos de forma com** apresentar os estudos e as informações indalínea "a" e os estudos requeridos no Anexo conduzidos com o(s) microrganismo(s);



Seção II

Da documentação

d) para o registro de **produtos microbiológicos caracterizados como OGMs ou seus derivados**, apresentar dossiê toxicológico composto, por: a) decisão técnica da CTNBio, atestando a segurança do produto do ponto de vista da saúde humana, conforme disposto no art. 8º; o requerido nos termos do Anexo I, para produtos com microorganismos inativados, ou o requerido no Anexo II e itens do Anexo III, para produtos com microorganismos vivos.

Seção II

Da documentação

e) para todos os produtos microbiológicos, com os listados na alínea d, **relatório técnico com bibliográfica sobre a espécie** considerando a presença de toxinas toxicologicamente relevante em mamíferos, sua persistência no meio, resistência ao calor; a ocorrência de infecções em humanos causadas pela espécie do microrganismo, mesmo em condições oportunistas; alergias dérmicas e respiratórias; efeitos oculares e outros pontos relevantes, como os efeitos proibitivos de registro presentes na legislação com discussão da segurança para humanos da espécie e seus metabólitos.

Seção II

Da documentação

Art. 10

§ 1º Os estudos físico-químicos, toxicológicos, ecotoxicológicos requeridos devem metodologias internacionalmente reconhecidas e conduzidos de acordo com os princípios e **Práticas de Laboratório (BPL).**



Seção III

Da isenção, dispensa ou substituição de estudo requerido

Art. 12. **A dispensa ou substituição de** requerido nos incisos II, **III** e IV do art. 10 p solicitada, mediante apresentação de justificativa técnica:

I - para cada estudo, deve ser apresentada justificativa técnica específica;

II - a justificativa técnica deve ser referenciada em publicações de revistas científicas indexadas e com revisão por pares, publicadas em instituições de pesquisa e pareceres emitidos por especialistas que tenham similaridade com as medidas e controles em relação aos requisitos de avaliação aplicados no Brasil;

Seção III Da isenção, dispensa ou substituição de estudo requerido

Art. 12...

- III - as publicações científicas e pareceres devem fazer à **mesma espécie de microrganismos**, considerando a variabilidade intraespecífica e virulência;
- IV - as cópias das publicações referenciadas na justificativa devem ser apresentadas; e
- V - a justificativa técnica para a solicitação de dispensa ou substituição de estudos de toxicidade aguda com o formulado, listados no item 2 do Anexo I e no item 2 do Anexo II, deve apresentar **uma estimativa de toxicidade que permita a classificação quanto à toxicidade aguda**.

Parágrafo único. A concessão da dispensa ou substituição de estudos ficará a cargo do Ministério da Agricultura e Pecuária e do Ibama, no âmbito das competências definidas no art. 10.

Seção III
Da isenção,
dispensa ou
substituição de
estudo requerido

Art. 13. Os produtos microbiológicos ficam isentados da apresentação dos estudos toxicológicos nas seguintes situações:

I - quando utilizados em armadilha ou dispositivo liberador, desde que não sejam aplicados em partes da planta a serem consumidas, estão isentados da apresentação os estudos listados nos Anexos I e II;

II - quando o ingrediente ativo for exclusivo de baculovírus, o produto está isento da apresentação dos estudos requeridos no Anexo II;

Art. 13...

Seção III
Da isenção,
dispensa ou
substituição de
estudo requerido

III - quando o isolado do microorganismo estiver com nas condições estabelecidas em uma especificação referencial publicada para os produtos fitossanitários, aprovado para a agricultura orgânica, ficará isenta a apresentação dos estudos requeridos no Anexo II;

IV - quando o produto formulado possuir, em sua composição, na condição de outros ingredientes ativos, substâncias autorizadas para uso na agricultura orgânica, fica isenta a apresentação dos estudos requeridos no Anexo III;

V - os produtos descritos no inciso IV ficam isentos da apresentação de registro de componentes, devendo ser enquadrados no processo de registro de produtos fitossanitários.

Resíduos

Art. 18. Os produtos microbiológicos ficam dispensados da apresentação de estudos de resíduos.

Parágrafo único. Estudos de resíduos podem ser condicionalmente requeridos a critério da Anvisa quando houver indicação de potencial efeito tóxico para humanos.

Os microrganismos usados no controle biológico estão naturalmente presentes no ecossistema. O uso desses produtos aumentam sua presença no meio, mas sua permanência no local é limitada pelas condições ambientais, como p.ex. radiação UV.

Registro Simplificado

Art. 19. O requerimento para registro simplificado de produto biológico será **avaliado, exclusivamente, pelo Ministério da Agricultura e Pecuária.**

Parágrafo único. Esta via de registro se aplica a produtos que apresentem o mesmo isolado e a mesma composição qualitativa e quantitativa de um produto de referência, cujas análises quanto ao potencial de periculosidade ambiental, perigo para a saúde humana e eficiência agronômica já tenham sido concluídas.

Uma vez que se trata do mesmo produto, já analisado do ponto de vista tóxico e ecotoxicológico, apenas diferindo quanto ao nome comercial, o produto será analisado somente pelo MAPA – responsável pelo registro.

Ofício-Circular com o fluxo será encaminhado!

Tramitação Própria e Prioritária

Art. 33. Os pleitos de registro de produtos microbiológicos ter tramitação própria e prioritária.

- Estímulo ao uso desses produtos, alinhado ao que dispõe o Programa Nacional de Bioinsumos.
- Para além do Decreto 4.074/02, art. 12, e da RDC 294/19, art. (Produtos de baixa toxicidade).



ANVISA

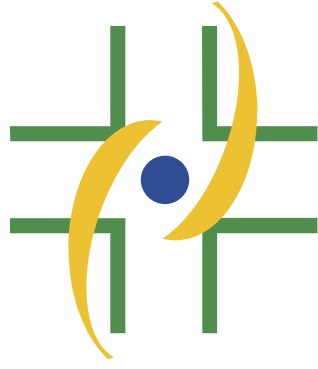
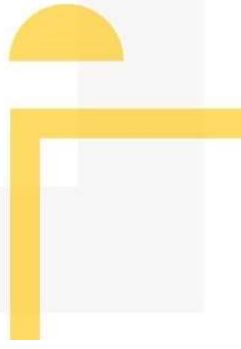
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Obrigada!!!

GEAST/GGTOX/DIRE3/Anvisa
geast@anvisa.gov.br

SIA Trecho 5 - Área especial 57 - Lote 200 -
CEP: 71205-050 - Brasília - DF
www.gov.br/anvisa

Central de Atendimento: 0800-642-9782



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

