

Webinar sobre o Guia de Avaliação de Toxicidade Reprodutiva associada a agrotóxicos

Perguntas e Respostas

1. Existe uma definição legal de risco inaceitável?

Atualmente a RDC nº 295/2019 já traz em seu Art. 11 a disposição sobre caracterização do risco dietético agudo e define em seu § 1º que “o risco é considerado inaceitável quando a exposição dietética aguda for maior que a DRfA”. Da mesma forma, a Consulta Pública nº 987, de 15 de dezembro de 2020, que dispõe sobre diretrizes para a Avaliação do Risco da Exposição de Operadores, Trabalhadores, Residentes e Transeuntes aos Agrotóxicos, prevê no parágrafo único do Art. 12 que “o risco será considerado inaceitável quando a exposição estimada for maior que o valor de referência apropriado”. Assim, já há definições previstas nas normativas infralegais vigentes para risco inaceitável.

2. Considerando que não existem AOPs conhecidas para todos os desfechos teratogênicos e neonatais, assim como para efeitos reprodutivos, como a Agência pretende avaliar produtos que tragam efeitos adversos nesses desfechos sem AOP investigada?

Quando possível, o conjunto de dados disponível sobre o produto deve ser organizado em Vias de Efeito Adverso (*Adverse Outcome Pathways – AOPs*), para auxiliar no entendimento mecanístico, identificar lacunas de dados, auxiliar na extrapolação interespecie e melhor fundamentar a decisão regulatória. A AOP-Wiki (aopwiki.org) é o principal repositório de informações para o esforço internacional de desenvolvimento de AOP coordenado pela OECD, com centenas de AOP já propostas. No entanto a AOP é uma metodologia, que pode ser utilizada na estruturação de quaisquer dados disponíveis. A OECD possui guias para o uso de AOPs no desenvolvimento de abordagens integradas para testes e avaliação (*Integrated Approaches to Testing and Assessment – IATA*). Assim, independentemente da existência da AOP no repositório AOP-Wiki, a GGTOX incentiva a discussão dos dados nos relatórios de avaliação toxicológica no contexto de AOP.

3. Como são considerados os métodos alternativos já aprovados pelos CONCEA: a) Método OECD TG 421 - Teste de triagem para toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento; b) Método OECD TG 422 - Estudo de toxicidade repetida combinado com teste de toxicidade reprodutiva?

Conforme parecer do próprio CONCEA, encaminhado por Ofício à Anvisa em 09 de outubro de 2017 e resultado de deliberação do plenário da 37ª reunião ordinária do CONCEA, os testes OECD TG 421 e OECD TG 422 são considerados como métodos alternativos porque atendem ao critério de refinamento, por terem sido atualizados com o objetivo de incluir investigação adicional nos desfechos relativos à desregulação endócrina. No entanto, eles não são definidos como métodos alternativos de substituição, mas apenas de triagem, conforme descrito nas próprias diretrizes da OECD.

4. Para um produto Cat 1B para teratogênese, quais serão as consequências ou fatores adotados frente as etapas posteriores de avaliação do risco?

Nos casos em que sejam verificadas evidências de toxicidade sobre o desenvolvimento embrionário fetal ou neonatal e que não seja possível excluir a relevância para humanos, conforme

disposto no item 9.5 do Guia (Abordagem estruturada para a avaliação de estudos e classificação quanto à toxicidade reprodutiva), o produto em análise será classificado na Categoria 1B em função do perigo para toxicidade reprodutiva, seguindo o previsto na RDC nº 294/2019. Diante do novo marco legal para agrotóxicos – Lei nº 14.785/2023, que revogou a Lei 7.802/1989 – concluídas as etapas de avaliação e classificação do perigo, será estabelecido um ponto de partida (PoD) com base em todos os desfechos toxicológicos relevantes identificados na base de dados do produto. Ou seja, se o desfecho de TR ocorrer no menor nível de dose, será considerado o mais crítico da base de dados e, desse modo, deve ser utilizado como PoD, ao qual serão aplicados os fatores de incerteza/segurança adequados para a derivação das doses de referência a serem utilizadas nas etapas subsequentes de avaliação do risco. Um maior aprofundamento do racional a ser adotado para a derivação das doses de referência será objeto de um guia específico, ainda em elaboração pela Agência.

5. Considerando que a nova lei já está "valendo" e que ainda não temos a publicação do Guia de Doses de Referência bem como o guia de avaliação do risco ocupacional, como a ANVISA seguirá com a análise de novos produtos?

Nesse momento, ainda que a Lei nº 14.785/2023 já esteja em vigor desde a data de sua publicação, ela traz em seu Art. 63 é a previsão de um período de 360 da data de sua publicação (27 de dezembro de 2023) para que as autoridades reguladas pela Lei para adequação de seus dispositivos. Desse modo, as normas infralegais serão adequadas ao disposto na Lei e espera-se que sejam publicadas até o fim do período de transitoriedade.

6. A aferição da distância ano-genital, contagem do número de mamilos/aréolas e histologia da glândula mamária não são requeridos pelo guia da OECD 416, mas citadas no 443 e no guia da Anvisa. Qual é a relevância dessas avaliações adicionais no registro de uma nova molécula que teve apenas o 416 desenvolvido? A ausência desses parâmetros pode ser considerada uma lacuna de dados?

A relevância desses parâmetros é avaliada para cada caso específico, visto que depende da análise de dados mecanísticos e de dados toxicológicos fornecidos por outros tipos de estudos – quer seja *in vitro* ou *in vivo*, com investigação de diferentes desfechos capazes de auxiliar na interpretação dos dados de toxicidade reprodutiva (TR). Ou seja, essa relevância dependerá do conjunto de informações disponíveis na base de dados dessa molécula, tendo em vista a abordagem de peso da evidência adotada pela Agência, na qual os dados toxicológicos fornecidos pelo estudo de duas gerações (OECD 416) são interpretados no contexto de todas as informações disponíveis, a fim de verificar se as evidências combinadas são suficientes para se concluir quanto ao potencial de TR. Isso significa que a ausência desses parâmetros pode ser considerada uma lacuna de dados, mas isso só poderá ser afirmado considerando toda a base de dados disponível para a molécula em questão. Conforme disposto na própria diretriz OECD 416, achados como alterações de peso e histopatológicas em órgãos reprodutivos, em qualquer estudo, podem ser indicativos da necessidade de uma avaliação mais criteriosa dos parâmetros do estudo de duas gerações. Em relação a esses parâmetros, decorrentes de alterações endócrinas, maior aprofundamento do racional a ser adotado para a avaliação do potencial de desregulação endócrina será objeto de um guia específico, ainda em elaboração pela Agência.

7. Caso se tenha efeitos adversos nos estudos em animais (ex: alterações espermáticas) onde não se pode excluir a relevância humana, qual será a abordagem da Agência para as próximas etapas de análise?

Nos casos em que sejam verificadas evidências de TR e que não seja possível excluir a relevância para humanos, conforme disposto no item 9.5 do Guia (Abordagem estruturada para a avaliação de estudos e classificação quanto à toxicidade reprodutiva), a molécula em análise será classificada na Categoria 1B em função do perigo para TR, seguindo o previsto na RDC nº 294/2019. Diante do novo marco legal para agrotóxicos – Lei nº 14.785/2023, que revogou a Lei 7.802/1989 – com retirada dos desfechos proibitivos de registro e alteração na avaliação dose-resposta; concluídas as etapas de avaliação e classificação do perigo, será estabelecido um Ponto de Partida (PoD) com base em todos os desfechos toxicológicos relevantes identificados na base de dados dessa molécula. Ou seja, se o desfecho de TR ocorrer no menor nível de dose, será considerado o mais crítico da base de dados e, desse modo, deve ser utilizado como PoD, ao qual serão aplicados os fatores de incerteza/segurança adequados para a derivação das doses de referência a serem utilizadas nas etapas subsequentes de avaliação do risco. Um maior aprofundamento do racional a ser adotado para a derivação das doses de referência será objeto de um guia específico, ainda em elaboração pela Agência.

8. Considerando que o desfecho de genotoxicidade tem foco em células germinativas, como estes resultados são considerados dentro da avaliação da reprodução e do desenvolvimento?

Os estudos de mutagenicidade podem indicar a ocorrência de mutação em células germinativas que, por sua vez, pode ser um mecanismo para a indução de efeitos adversos relativos à reprodução/desenvolvimento. Então, caso a base de dados da molécula em questão apresente evidências conclusivas para mutagenicidade e TR, ela deve ser classificada na Categoria 1B em função do perigo para ambos os desfechos separadamente, seguindo o previsto na RDC nº 294/2019. Em seguida, deve-se seguir as etapas detalhadas nas perguntas 4 e 7, quais sejam: 1) selecionar como PoD o desfecho toxicológico que ocorreu no menor nível de dose dentre aqueles identificados na base de dados dessa molécula; 2) aplicar os fatores de incerteza/segurança adequados; 3) derivar as doses de referência a serem utilizadas nas etapas subsequentes de avaliação do risco. Um maior aprofundamento do racional a ser adotado para a derivação das doses de referência será objeto de um guia específico, ainda em elaboração pela Agência.

9. Na visão da ANVISA, qual o impacto nas próximas etapas da avaliação do risco se os efeitos são de baixo, moderado ou alto nível de preocupação?

A atribuição de níveis de preocupação às evidências obtidas em cada estudo, conforme detalhado no item 9.5.1 do Guia, é uma abordagem empregada para auxiliar na etapa de classificação toxicológica em função do perigo de TR, com enquadramento nas categorias previstas na RDC nº 294/2019. Finalizada essa etapa de avaliação e classificação toxicológica, deve-se seguir para a derivação de doses de referência, seguindo o racional descrito nas perguntas 4, 7 e 8. Nesse processo, por sua vez, é possível que efeitos adversos com elevado nível de preocupação sejam considerados para aplicação de fatores de segurança adicionais, por exemplo, para subpopulações específicas. Isso será avaliado caso a caso, a depender da

integralidade da base de dados disponível para a molécula em análise, seguindo a abordagem de peso da evidência. Um maior aprofundamento do racional a ser adotado para a derivação das doses de referência, inclusive referente ao emprego de fatores de segurança/incerteza adequados a cada caso, será objeto de um guia específico, ainda em elaboração pela Agência.

10. Há uma previsão para a publicação das informações preconizadas pela ANVISA para a Avaliação de Risco?

A RDC que trata da avaliação de risco ocupacional e o Guia que deverá acompanhar a norma estão em fase de ajustes de entendimentos técnicos e de redação. Ambos os textos já foram publicizados, sendo que a proposta de RDC já passou por consulta pública em 2020/2021. Porém, há a necessidade de ajustes, especialmente considerando a entrada em vigor da nova Lei nº 14.785/2023. Assim espera-se que os atos normativos sejam publicados até o fim do prazo de transitoriedade da Lei disposto em seu Art. 63 de 360 dias contando a partir da data de sua publicação (27 de dezembro de 2023).

11. Para ingredientes ativos já registrados e sem valores de AOEL em suas monografias como seguir a avaliação do risco ocupacional dos formulados?

A ANVISA está avaliando como serão realizados os novos fluxos de trabalho para o atendimento à nova Lei. Antes do fim do período de transitoriedade as normativas infralegais e os fluxos de trabalho serão divulgados. De todo modo, novos valores de AOEL a serem estabelecidos obedecerão ao rito regulatório de atualização das monografias, com a realização de Consulta Pública nos termos da RDC nº 571/2021.

12. Enquanto a ANVISA não finaliza a transitoriedade da Lei, as avaliações do risco serão exigidas nesse período até dezembro de 2024?

Nesse momento, ainda que a Lei nº 14.785/2023 já esteja em vigor desde a data de sua publicação, ela traz em seu Art. 63a previsão de um período de 360 da data de sua publicação (27 de dezembro de 2023) para que as autoridades reguladas pela Lei adequem seus dispositivos. Desse modo, as normas infralegais serão adequadas ao disposto na Lei e espera-se que sejam publicadas até o fim do período de transitoriedade.