

**NOTA TÉCNICA Nº 23/2018/SEI/CREAV /GEMAR/GGTOX/DIRE3/ANVISA**

Processo nº 25351.056754/2013-17

Apresenta a Nota Técnica Preliminar sobre as conclusões da reavaliação do Glifosato com as respectivas recomendações e proposta de minuta de RDC a ser submetida à consulta pública.

RESUMO

A Anvisa reavaliou o ingrediente ativo Glifosato e concluiu que, quanto às propriedades proibitivas de registro, previstas na Lei 7.802 de julho de 1989, o Glifosato não apresenta características mutagênicas, teratogênicas e carcinogênicas, não é desregulador endócrino e não é tóxico para a reprodução. Não há evidências científicas de que o Glifosato cause mais danos a saúde que os testes com animais de laboratório puderam demonstrar. Após avaliação dos estudos científicos e relatórios de agências reguladoras internacionais, a Anvisa determinou novos parâmetros de referência para a avaliação de risco do Glifosato, a saber: Ingestão Diária Aceitável (IDA) = 0,5 mg/Kg pc/dia; Dose de Referência Aguda (DRfA) = 0,5 mg/Kg pc/dia; Nível Aceitável de Exposição Ocupacional (AOEL) = 0,1 mg/Kg pc/dia. Com base nesses parâmetros, a avaliação do risco dietético relacionado ao Glifosato mostrou nível seguro de exposição, sem extrapolação das doses de referência aguda e crônica, incluindo nessa avaliação os resíduos encontrados em alimentos e na água. Os estudos de monitoramento internacionais também demonstram ausência de risco por exposição dietética, inclusive para lactantes. Houve alteração da definição de resíduos. Os resíduos de Glifosato para conformidade com o Limite Máximo de Resíduo para todas as culturas, incluindo as geneticamente modificadas do tipo CP4-EPSPS, serão estabelecidos pela quantidade de Glifosato. Os resíduos de Glifosato para avaliação do risco dietético devem ser expressos a partir da somatória dos resíduos de Glifosato + AMPA para todas as culturas, incluindo as geneticamente modificadas do tipo CP4-EPSPS. Quanto às impurezas toxicologicamente relevantes, a Anvisa mantém o limite máximo para o N-nitrosoglifosato em 0,001 g/kg e reduziu o limite máximo de formaldeído para 1,0 mg/kg. A avaliação de componentes toxicologicamente relevantes levou à proposta de proibição de produtos com concentração de POEA acima de 20% para garantir exposição dietética segura. Ainda, ficará proibida a comercialização de produtos para jardinagem amadora em dose única, sendo mantida a permissão de comercialização de produtos para jardinagem amadora contendo Glifosato somente na concentração final de 1%. As intoxicações agudas por Glifosato apresentam grande magnitude, mas não causam sequelas. Por outro lado, o coeficiente de letalidade foi alto. Os afetados são, na sua maioria, trabalhadores rurais com muito baixo nível de escolaridade. A avaliação de risco de trabalhadores, operadores, residentes e transeuntes apontou a necessidade de medidas de mitigação para garantir maior segurança das pessoas que estão em contato com os produtos contendo Glifosato: inclusão de informações de segurança nas bulas e monografia; proibição de taxas de aplicação e de tipos de formulação; necessidade de avaliação de risco para cada produto formulado contendo Glifosato; e programas de educação e manejo para os usuários desses produtos.

SIGLAS

AHS - *Agricultural Health Study* (Estudo de Saúde Agrícola dos Estados Unidos)
AMPA - Ácido aminometilfosfônico
Anvisa - Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AOEL - *Acceptable Operator Exposure Level* (Nível Aceitável de Exposição Ocupacional)
APVMA - *Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority* (Autoridade Australiana de Pesticidas e Medicamentos Veterinários)
DRfA - Dose de Referência Aguda
BfR - *Bundesinstitut für Risikobewertung* (Instituto Federal de Avaliação de Risco da Alemanha)
Dicol - Diretoria Colegiada da Anvisa
DL₅₀ - Dose letal para 50% dos animais testados
EChA - *European Chemicals Agency* (Agência Europeia de Substâncias Químicas)
EDSP - *Endocrine Disruptor Screening Program* (Programa de Detecção de Desreguladores Endócrinos)
EFSA - *European Food Safety Authority* (Autoridade Europeia para Segurança dos Alimentos)
EPI - Equipamentos de Proteção Individual
EW - *Emulsion oil in water* (Emulsão de óleo em água)
FAO - *Food and Agriculture Organization* (Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação)
Fiocruz - Fundação Oswaldo Cruz
GHS - *Globally Harmonized System of Classification and Labeling of Chemicals* (Sistema Globalmente Harmonizado de Classificação e de Rotulagem de Substâncias Químicas)
IARC - *International Agency for Research on Cancer* (Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer)
IBAMA - Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis
IDA - Ingestão Diária Aceitável
INC - Instrução Normativa Conjunta do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, Instituto Brasileiro de Meio Ambiente e Recursos Renováveis e Agência Nacional de Vigilância Sanitária
JMPPR - *Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues* (Comitê de Especialistas FAO/OMS sobre Resíduos de Agrotóxicos)
LH - Linfoma de Hodgkin
LNH - Linfoma não Hodgkin
LMA - Leucemia mieloide aguda
LMR - Limite máximo de resíduos
LOAEL - *Lowest Observed Adverse Effect Level* (Nível mais baixo de efeito adverso observado)
MAPA - Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento
MTE - Ministério do Trabalho e Emprego
NOAEL - *No Observed Adverse Effect Level* (Nível sem efeitos adversos observáveis).
OMS - Organização Mundial da Saúde
PMRA - *Health Canada's Pest Management Regulatory Agency* (Agência Reguladora de Controle de Pragas Canadense)
POEA - Polioxietilenoamina
PTR - Parecer Técnico de Reavaliação
RDC - Resolução da Diretoria Colegiada
SC - *Suspension Concentrate* (Suspensão Concentrada)
SG - *Soluble Granule* (Granulado Solúvel)
SL - *Soluble Concentrate* (Concentrado Solúvel)
USEPA - *United States Environmental Protection Agency* (Agência de Proteção Ambiental Americana)
VMP - Valor Máximo Permitido
WG - *Water Dispersible Granule* (Granulado dispersível)

I. RELATÓRIO

A reavaliação toxicológica do ingrediente ativo de agrotóxico Glifosato foi instituída por meio da Resolução RDC Anvisa nº 10 de 22 de fevereiro de 2008, devido a sua larga utilização no Brasil, aos relatos de intoxicação ocupacional e acidental, à necessidade de controle do limite máximo de impurezas do produto técnico, à solicitação de revisão da Ingestão Diária Aceitável por parte de empresa registrante e aos possíveis efeitos toxicológicos adversos desse ingrediente ativo.

O escopo da reavaliação do Glifosato inclui a verificação dos efeitos à saúde para os critérios proibitivos de registro, outros efeitos à saúde como intoxicações agudas ocupacionais ou acidentais, verificação dos limites máximos de impurezas do produto técnico e componentes dos produtos formulados toxicologicamente relevantes, revisão da dose de referência aguda, ingestão diária aceitável, níveis aceitáveis de exposição ocupacional, a avaliação do risco dietético e do panorama do risco ocupacional dos produtos à base de Glifosato.

A primeira nota técnica de reavaliação do glifosato foi entregue em 2013 pela Fiocruz (Anexo 1 – documento SEI nº 0406187). Nesta nota técnica, a Fiocruz fez uma série de recomendações: que os produtos técnicos de Glifosato deveriam ser reclassificados como Classe I – Extremamente tóxico; que se proibisse o uso de Glifosato como domissanitário; que se incluísse o metabólito ácido aminometilfosfônico (AMPA) na definição de resíduos para conformidade de LMR. A nota técnica não classificou o Glifosato como mutagênico, carcinogênico ou tóxico para a reprodução ou para o desenvolvimento embrionário. Por fim, recomendou que a IDA do Glifosato deveria ser de 0,04 mg/kg pc/dia.

Em 2015, a Diretoria Colegiada da Anvisa (Dicol) aprovou a proposta de iniciativa regulatória em regime comum de tramitação. Neste mesmo ano, a IARC publicou uma monografia do Glifosato em que classificou a substância como provavelmente carcinogênica para humanos. Além disso, o grupo de empresas registrantes denominado Força Tarefa de Reavaliação do Glifosato, informou que seriam representadas no processo de reavaliação técnica do Glifosato por uma única equipe técnica contratada. Esta equipe apresentou uma série de documentos que foram analisados pela Anvisa. Alguns estudos analisados demandaram um longo tempo para sua avaliação.

Em novembro de 2015, diante das divergências entre a avaliação da IARC, da Fiocruz e das autoridades internacionais, foi realizada pela Anvisa um painel científico para discussão do caráter carcinogênico do Glifosato, que contou com especialistas em avaliação toxicológica e outros membros da Anvisa, incluindo o Diretor Presidente da Agência, relator do processo de reavaliação do ingrediente ativo Glifosato, e o Diretor de Autorização e Registro Sanitários, com representantes da IARC (Dra. Kathryn Guyton) e da EFSA/BfR (Dr. Roland Solecki), além de pesquisadores brasileiros. Nesta reunião, restou claro que a classificação do Glifosato como provável carcinógeno para humanos era conflitante e que, em concordância com o que estava ocorrendo nas demais agências reguladoras de agrotóxicos mundiais, era imprescindível que a Anvisa analisasse todas as evidências disponíveis para a classificação da carcinogenicidade do Glifosato e, ainda, se essa classificação o enquadrava como carcinogênico pela legislação brasileira.

Em 2016, a Anvisa contratou uma consultora externa para elaborar Parecer sobre o potencial cancerígeno do Glifosato. O parecer incluiu também uma avaliação do potencial de mutagenicidade do Glifosato e uma discussão sobre o modelo de avaliação que é realizado pela IARC (Anexo 2 - documento SEI nº 0406188).

Desde então, a Anvisa vem elaborando diversos pareceres sobre o escopo da reavaliação e concluiu, em novembro de 2018, sua última avaliação. Os diversos pareceres serão mencionados por assunto no item V do presente parecer e apresentados em anexo.

A partir de todas as análises realizadas, o presente parecer visa resumir as conclusões da reavaliação do Glifosato, apresentar as recomendações necessárias para a mitigação dos riscos à saúde e propor minuta de RDC dessa reavaliação que será submetida à consulta pública.

Inicialmente, será apresentada atualização da situação nacional (comercialização) e internacional do Glifosato.

II. ANÁLISE

II.1 Atualização da Situação Nacional do Glifosato

O Glifosato é o ingrediente ativo (IA) mais utilizado no Brasil, com 173.150,75 toneladas comercializadas do IA em 2017. É um herbicida não seletivo, sistêmico, pós-emergente e apresenta elevada eficiência na eliminação de ervas daninhas monocotiledôneas e dicotiledôneas. Quatro tipos de Glifosato vêm sendo comercializados: Glifosato-isopropilamônio, Glifosato-sal de dimetilamina, Glifosato-sal de potássio e Glifosato-sal de amônio. Além de agrotóxicos, o Glifosato também compõe a fórmula de produtos domissanitários, utilizados em jardinagem amadora, apesar de possuir concentração de ingrediente ativo máxima permitida de 1% (p/v), bastante inferior aos agrotóxicos, o que torna a exposição ao ingrediente ativo altamente prevalente na população em geral.

II.2 Usos atualmente aprovados para produtos à base de Glifosato

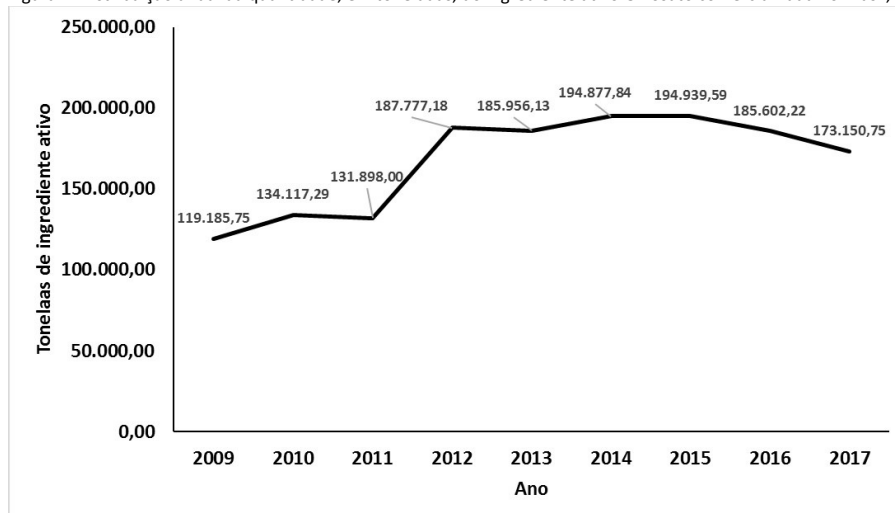
A aplicação de Glifosato está autorizada para as seguintes culturas e situações:

1. em pós-emergência das plantas infestantes nas culturas de algodão, ameixa, arroz, banana, cacau, café, cana-de-açúcar, citros, coco, feijão, fumo, maçã, mamão, milho, nectarina, pastagem, pêra, pêssego, seringueira, soja, trigo e uva;
2. como maturador de cana-de-açúcar;
3. para eliminação de soqueira no cultivo de arroz e cana-de-açúcar;
4. em pós-emergência das plantas infestantes em florestas de eucalipto e pinus;
5. para o controle da rebrota do eucalipto;
6. como dessecante nas culturas de aveia preta, azevém e soja;

II.3 Comercialização de Glifosato no Brasil

A figura 1 apresenta o gráfico com a evolução do número de toneladas comercializadas do ingrediente ativo Glifosato e seus sais por ano no Brasil.

Figura 1. Distribuição anual da quantidade, em toneladas, do ingrediente ativo Glifosato comercializada no Brasil, 2009 a 2017.



Fonte: Ibama

Verifica-se um grande incremento na quantidade de comercialização de 2011 para 2012, com posterior manutenção relativa dos valores em cerca de 185.000 toneladas por ano.

II.4 Atualização da Situação Internacional do Glifosato**Canadá**

O último relatório da PMRA sobre o Glifosato não trouxe restrições de uso para o ingrediente ativo relacionadas à saúde, desde que os produtos formulados sejam utilizados conforme as instruções de uso. A PMRA afirma que o Glifosato não é cancerígeno ou mutagênico, a quantidade de resíduos encontrada em água e alimentos não representa risco para a população e os riscos ocupacionais e residenciais não são uma preocupação desde que os produtos contendo Glifosato sejam utilizados de acordo com as instruções do rótulo.

Estados Unidos

A USEPA considerou, em seus últimos relatórios de reavaliação, que o Glifosato não é carcinogênico, mutagênico ou tem qualquer efeito sobre o desenvolvimento embrionário. Apesar do grande número de intoxicações agudas registradas nos EUA relacionados ao uso do Glifosato, a Agência americana ainda não apresentou qualquer restrição de uso adicional a esses produtos, exceto pela limitação para 20% da concentração nos produtos formulados do adjuvante POEA. Nos EUA, os produtos contendo Glifosato destinados à jardinagem amadora, que seriam classificados no Brasil como saneantes, podem ter até 10% deste ingrediente ativo. A publicação da decisão preliminar da USEPA sobre o Glifosato estava prevista para julho a setembro de 2018, mas ainda não ocorreu.

Europa

A EFSA realizou a última análise de reavaliação do Glifosato em 2015, com algumas atualizações mais recentes. O Glifosato não foi considerado carcinogênico, teratogênico ou desregulador endócrino pela Agência europeia. Devido à alta toxicidade dos produtos formulados causando casos graves de intoxicação aguda, que não poderia ser explicada pelo Glifosato, a EFSA concluiu pela impossibilidade de realização da avaliação de risco dos componentes implicados, em especial a POEA, pela ausência de estudos subcrônicos e crônicos específicos com esse componente para a derivação dos parâmetros de referência adequados para a avaliação de risco, e recomendou sua proibição nos produtos formulados contendo Glifosato em todos os países membros.

II.5 Conclusões da Anvisa sobre os efeitos à saúde do Glifosato**II.5.1 Conclusões sobre os efeitos do Glifosato à saúde humana que são proibitivos de registro conforme estabelecido na Lei 7.802, de julho de 1989.**

O Decreto 4.074, de janeiro de 2002, que regulamenta a Lei 7.802/1989, determina que é proibido o registro de agrotóxicos considerados a) mutagênicos; b) carcinogênicos; c) teratogênicos; d) que causem distúrbios hormonais ou que causem danos ao aparelho reprodutor; e) que se revelem mais perigosos para o homem do que os testes de laboratório, com animais tenham podido demonstrar, segundo critérios técnicos e científicos atualizados. O mesmo Decreto afirma ainda que os testes, as provas e os estudos sobre mutagênese, carcinogênese e teratogênese, realizados no mínimo em duas espécies animais, devem ser efetuados com a aplicação de critérios aceitos por instituições técnico-científicas nacionais ou internacionais reconhecidas.

a. Conclusões sobre as características mutagênicas detalhadas no Parecer nº 7/2018/SEI/CREAV/GEMAR/GGTOX/DIARE/ANVISA (Anexo 3 - documento SEI nº 0406194)

O Decreto 4.074/2002 define que para um agrotóxico ser considerado mutagênico ele deve ser capaz de induzir mutações, observadas em, no mínimo, dois testes, um deles para detectar mutações gênicas, realizado, inclusive, com uso de ativação metabólica, e o outro para detectar mutações cromossômicas.

A avaliação do potencial mutagênico de um ingrediente ativo de agrotóxico segue critérios já harmonizados entre as diversas autoridades regulatórias internacionais. Alterações genéticas em células somáticas e germinativas estão associadas a efeitos graves na saúde humana. Mutações em células somáticas podem causar câncer caso ocorram em proto-oncogenes, genes supressores de tumor ou em genes de reparo de danos ao DNA. O acúmulo de dano ao DNA em células somáticas também pode estar associado ao desenvolvimento de condições degenerativas, como aceleração do envelhecimento, disfunção imune, doenças cardiovasculares e doenças neurodegenerativas. Por outro lado, mutações nas células germinativas podem levar a abortos espontâneos, infertilidade ou danos hereditários pelas gerações subsequentes (EFSA, 2012).

EFSA, USEPA, APVMA, PMRA, JMPR e EChA concluíram que o Glifosato não possui propriedades mutagênicas. Fiocruz e a consultora contratada pela Anvisa também concluíram da mesma forma.

Por outro lado, a IARC concluiu que o Glifosato possui potencial genotóxico, mas sua conclusão foi contestada por diversas agências internacionais pelos seguintes motivos: a) houve avaliação apenas de estudos publicamente disponíveis na literatura científica; b) inclusão de estudos não relevantes para humanos, realizados em não mamíferos; c) inclusão de estudos que não avaliam o desfecho de mutação e sim danos primários no DNA; d) inclusão de estudos realizados com produtos formulados para caracterização da mutagenicidade do ingrediente ativo.

No entanto, é importante mencionar que a legislação brasileira, ao contrário da legislação dos demais países anteriormente citados, já requer estudos de mutagenicidade para todos os produtos formulados a serem registrados na Agência, de modo que aqueles com potencial mutagênico não são aprovados. Assim, não há necessidade, como sugerido pela Fiocruz (2013) e pela consultora Solano (2016), que estudos para avaliação do potencial mutagênico dos produtos formulados à base de Glifosato sejam requeridos, pois eles já são rotineiramente entregues e avaliados no momento do petição de registro.

Portanto, considerando a legislação brasileira e com base no peso da evidência atualmente disponível, verifica-se que não há suficiente peso de evidência para considerar o Glifosato como sendo mutagênico, corroborando-se as conclusões das demais agências internacionais, com exceção da IARC. Dessa forma, conclui-se que ele não preenche os requisitos proibitivos de registro para mutagenicidade.

b. Conclusões sobre as características carcinogênicas detalhadas nos PTR nº 15/2018 (Anexo 4 - documento SEI nº 0406222), PTR nº 32/2018 (Anexo 5 - documento SEI nº 0406260) e Parecer nº 1/2018/SEI/CREAV/GEMAR/GGTOX/DIARE/ANVISA (Anexo 6 - documento SEI 0406221)

O Decreto 4.074/2002 afirma que, para ser considerado carcinogênico, um agrotóxico deve apresentar evidências suficientes de carcinogenicidade a partir de observações na espécie humana ou de estudos em animais de experimentação.

Evidências de carcinogenicidade em animais de laboratório**Ratos:**

Para a Anvisa, os estudos que encontraram associação entre exposição ao Glifosato e câncer no pâncreas, bem como, mais raramente, em outros sítios, não apresentam significância biológica, pois os estudos não apresentam consistência suficiente de resultados positivos para concluir pela associação. Esta conclusão está em linha com a EFSA, JMPR e USEPA. Ainda, muitos dos achados foram encontrados em doses acima da dose limite aceita nesse tipo de estudo. Cabe ressaltar que em nenhum dos estudos com ratos foi observado aumento na incidência de linfomas malignos após a exposição ao Glifosato.

Camundongos:

A Anvisa discorda da IARC e não considera que há associação entre exposição ao Glifosato e a ocorrência de tumores renais em camundongos. A IARC concluiu pela associação baseada nos achados de somente um estudo. Esta conclusão da Anvisa está lastreada na discussão apresentada pela EFSA, BfR, USEPA, JMPR e pela consultora contratada pela Anvisa, que apresentaram diversos argumentos mostrando a limitação desta conclusão da IARC.

A IARC também concluiu que a tendência significativa de aumento na incidência de hemangiosarcomas em machos encontrada em apenas um estudo é suficiente para concluir pela associação entre a exposição ao Glifosato e a ocorrência de hemangiosarcoma. A Anvisa discordou desta conclusão, assim como a USEPA, a BfR e a consultora contratada pela Anvisa. A Anvisa concluiu, a partir da análise dos estudos crônicos em camundongos, dos relatórios de organismos internacionais e dos pareceres dos consultores, que não há evidências atualmente de que a exposição de camundongos ao Glifosato esteja relacionada a um aumento de hemangiosarcomas.

A ocorrência de linfomas foi a principal preocupação de diversas autoridades internacionais, com exceção da IARC. A partir da análise dos estudos crônicos em camundongos, dos relatórios de organismos internacionais e dos pareceres dos consultores, a Anvisa concluiu que, atualmente, a evidência de que a exposição de camundongos ao Glifosato esteja relacionada a um aumento na incidência de linfomas é limitada. Isso porque o aumento na incidência desse tipo de tumor foi restrito a alguns experimentos (sem significância estatística em vários estudos), ocorreu apenas em camundongos e os desenhos experimentais possuem limitações (altas doses administradas, alta variação na incidência desse tipo de tumor nas linhagens utilizadas, ausência de consistente dose-resposta), o que enfraquece a relevância biológica dos achados. Entretanto, também não é possível utilizar esses estudos para descartar completamente o potencial carcinogênico do Glifosato em camundongos.

As evidências disponíveis para a exposição ao Glifosato em ratos e camundongos não indicam de forma definitiva seu potencial carcinogênico, dado que:

- Não há evidência suficiente, em duas espécies, de ocorrência de tumores malignos ou de combinação de tumores malignos e benignos após exposição ao Glifosato;
- Não há evidência inequívoca de tumores em uma única espécie em dois estudos independentes;
- Não há evidência inequívoca de tumores em uma única espécie, mas nos dois sexos;
- Não há evidência inequívoca de tumores em uma única espécie em um estudo e em um sexo, mas em grau não usual.

Por outro lado, os achados de aumento na incidência de linfomas, mesmo que exclusivamente em camundongos (apenas uma espécie), restrito a alguns experimentos (sem significância estatística em vários estudos) e com desenhos experimentais que possuem limitações (altas doses administradas, alta variação na incidência desse tipo de tumor nas linhagens utilizadas, ausência de consistente dose-resposta) não permite classificar o Glifosato como uma substância em que as evidências sugerem ausência de carcinogenicidade em animais de laboratório.

Portanto, a Anvisa conclui que, considerando as categorias de classificação de carcinogenicidade da IARC, há limitada evidência de carcinogenicidade para o Glifosato em animais de laboratório.

Evidências de carcinogenicidade em humanos

Tumores sólidos:

A Anvisa avaliou diversos estudos epidemiológicos, relatórios e documentos de agências reguladoras de agrotóxicos e o relatório da consultora contratada pela Anvisa e concluiu, em consonância com as demais autoridades internacionais, que não existe evidência de aumento de risco de desenvolvimento de tumores sólidos após exposição ao Glifosato.

Tumores não sólidos:

Não há evidência de associação entre exposição ao Glifosato e leucemia, mas recentemente, na última atualização do estudo de coorte mais robusto sobre o tema, que é a denominada coorte do *Agricultural Health Study* (AHS), foi identificada preocupação em relação à tendência ao aumento do risco de leucemia mieloide aguda (LMA) em trabalhadores com alto nível de exposição (tempo e intensidade).

Há poucos estudos publicados que avaliaram a ocorrência de linfoma de Hodgkin (LH), os quais, até o momento, não mostram evidência de associação entre a exposição ao Glifosato e risco de desenvolvimento de LH.

Para mieloma múltiplo, não foram encontradas medidas de associação estatisticamente significativas em nenhum dos estudos avaliados.

Os estudos epidemiológicos são contraditórios com relação aos Linfoma não Hodgkin (LNH), mas os estudos com maior poder de análise e, portanto, com maior peso entre as evidências disponíveis, que são as publicações relacionadas à coorte do AHS, são concordantes em não mostrar associações entre LNH e exposição ao Glifosato. Ressalta-se que a última atualização da coorte AHS, publicada em 2018, ampliou o tempo de seguimento para até 20 anos (suficientemente longo para cobrir o período de latência do LNH) e aumentou a casuística de 92 para 575 casos.

Com base nas evidências epidemiológicas avaliadas até o momento, e considerando as categorias de classificação de carcinogenicidade da IARC para estudos epidemiológicos, a Anvisa conclui que há evidência sugerindo ausência de carcinogenicidade do Glifosato em humanos, pois:

- Não existem estudos que apontem associação entre exposição ao Glifosato e o risco de desenvolvimento de tumores sólidos;
- Não há evidência epidemiológica suficiente e conclusiva para associar a exposição ao Glifosato e o risco de desenvolvimento de neoplasias linfohematopoiéticas;
- Para LNH, apesar de alguns estudos do tipo caso-controle apontarem alguma associação positiva, os estudos com maior nível de evidência e mais recentes (coorte do AHS) são definitivos ao afirmar que não encontraram esta associação;
- Há uma preocupação com o aumento progressivo, embora não significativo, do risco de desenvolvimento de LMA em trabalhadores em função da intensidade e do longo período de exposição ao Glifosato, que foi demonstrada apenas recentemente, na última atualização do AHS, e que deve ser monitorada.

Conclusão sobre carcinogenicidade

Há, na literatura internacional, duas formas principais de classificar uma substância quanto a sua carcinogenicidade: a classificação da IARC e a classificação do Sistema Globalmente Harmonizado de Classificação e de Rotulagem de Substâncias Químicas (*Globally Harmonized System of Classification and Labeling of Chemicals* - GHS). Baseado nestas duas possibilidades, a Anvisa conclui, quanto à carcinogenicidade que, de acordo com os estudos atualmente disponíveis para o Glifosato, há evidência limitada de carcinogenicidade em animais experimentais e evidência sugerindo ausência de carcinogenicidade em humanos. Esses critérios classificam o Glifosato no Grupo 3 da IARC (não classificado como carcinogênico para humanos) e na Categoria 2 do GHS (suspeito de carcinogenicidade em humanos).

Independentemente do critério internacional de classificação de carcinogenicidade adotado, no Brasil é proibido o registro de agrotóxicos, seus componentes e afins considerados carcinogênicos, ou seja, que apresentam evidências suficientes nesse sentido, a partir de observações na espécie humana ou de estudos em animais de experimentação (Art. 31, IV - Decreto 4.074, de 04 de janeiro de 2002).

Logo, verifica-se que, tanto pela classificação da IARC quanto pela classificação do GHS, não há evidências suficientes de carcinogenicidade para o Glifosato e, portanto, ele não se enquadra nesse critério proibitivo de registro de agrotóxicos no país.

Ressalta-se que essa mesma conclusão foi alcançada por todas as demais autoridades regulatórias internacionais (quadro 1).

Quadro 1. Conclusões internacionais e da Anvisa sobre a carcinogenicidade do Glifosato.

Autoridade	País	Conclusão
IARC	OMS	Provavelmente carcinogênico para humanos.
EFSA	União Europeia	É improvável que o Glifosato seja carcinogênico para humanos.
BfR	Alemanha	É improvável que o Glifosato seja carcinogênico para humanos.

Autoridade	País	Conclusão
USEPA	Estados Unidos	É improvável que o Glifosato seja carcinogênico para humanos.
APVMA	Austrália	O peso da evidência não é suficiente para atribuir ao Glifosato o potencial de causar câncer em animais.
PMRA	Canadá	Não há evidência de carcinogenicidade em animais ou em humanos.
ANSES	França	Não há evidência suficiente para classificação do Glifosato como carcinogênico.
JMPR	OMS	É improvável que o Glifosato ofereça risco de carcinogenicidade pela exposição humana pela dieta.
ANVISA	Brasil	Não há evidência suficiente de carcinogenicidade para o Glifosato a partir de observações na espécie humana ou de estudos em ani

c. Conclusões sobre as características teratogênicas e danos ao aparelho reprodutor detalhadas nos PTR n° 16/2018 versão 2 (Anexo 7 - documento SEI n° 0406253) e Parecer n° 8/2018/SEI/CREAV/GEMAR/GGTOX/DIARE/ANVISA (Anexo 8 - documento SEI n° 0406242)

O Decreto 4.074/2002 afirma que, para ser considerado teratogênico, um agrotóxico deve apresentar evidências suficientes de teratogenicidade a partir de observações na espécie humana ou de estudos em animais de experimentação.

Todas as avaliações publicadas por autoridades internacionais (JMPR, EFSA, PMRA e USEPA) são concordantes em afirmar que o Glifosato não apresenta propriedades teratogênicas. As malformações observadas nos estudos em animais de laboratório, em especial em coelhos, tiveram como origem a toxicidade materna derivada das altas doses utilizadas nos estudos. A Fiocruz avaliou os dossiês dos produtos registrados pela Anvisa e concluiu que não foram observados claramente efeitos teratogênicos nos estudos avaliados.

Não há muitos estudos epidemiológicos com desenho analítico que avaliou os efeitos reprodutivos da exposição parental ao Glifosato com o desfecho teratogenicidade. Araújo e colaboradores (2016) consideraram que a evidência fornecida pelos estudos epidemiológicos é inconsistente, limitada, equivocada ou fraca, pois a maioria dos estudos baseou-se em entrevistas sobre exposição e desfecho e possuem muitos confundidores. Os autores realizaram uma revisão sistemática de estudos observacionais sobre os efeitos do Glifosato na gravidez e encontraram cinco estudos do tipo caso-controle, sendo que nenhum deles apontou associação estatística entre nascimentos com alguma teratogenia e a exposição da mãe ou do pai ao Glifosato.

Assim, a Anvisa conclui que as evidências disponíveis até o momento indicam que o Glifosato não é tóxico para a reprodução ou para o desenvolvimento.

d. Conclusões sobre desregulação endócrina detalhadas no Parecer n° 8/2018/SEI/CREAV/GEMAR/GGTOX/DIARE/ANVISA (Anexo 8 - documento SEI n° 0406242)

Os distúrbios hormonais e danos ao aparelho reprodutor causados por ingredientes ativos de agrotóxicos devem ser avaliados, segundo o Decreto 4.074/2002, de acordo com procedimentos e experiências atualizadas na comunidade científica.

A USEPA concluiu em 2015 que esse ingrediente ativo não interfere nas vias estrogênica, androgênica e tireoidiana. A PMRA, em 2015, conclui no mesmo sentido. As duas Agências registraram sua posição após avaliação da fase I do Programa de Detecção de Desreguladores Endócrinos (EDSP). Em 2017, a USEPA reafirmou sua posição após incluir na sua reavaliação do Glifosato uma revisão sistemática da literatura realizada em conjunto com a PMRA.

A APVMA, em 2013, afirmou que nenhum efeito indicativo de desregulação endócrina foi observado em estudos de curta ou longa duração em animais.

A EFSA concluiu, em setembro de 2017 (EFSA, 2017) que o Glifosato não tem propriedades de desregulador endócrino.

Portanto, em consonância com a conclusão das demais agências internacionais, a Anvisa considera que as evidências disponíveis até o momento indicam que o Glifosato não é um desregulador endócrino.

e. Conclusões sobre outros danos à saúde detalhadas no Parecer n° 8/2018/SEI/CREAV/GEMAR/GGTOX/DIARE/ANVISA (Anexo 8 - Documento SEI n° 0406242) de forma a verificar se o Glifosato pode ser mais perigoso para o homem do que os testes de laboratório, com animais, tenham podido demonstrar, segundo critérios técnicos e científicos atualizados

Neurotoxicidade

A USEPA (2017), a EChA (2017), o JMPR (2016), a EFSA (2015) e a PMRA (2017) concluíram que não foram encontrados efeitos neurotóxicos relevantes nos estudos disponíveis e, portanto, não há evidência de neurotoxicidade aguda e subcrônica em ratos até as maiores doses testadas, respectivamente de 2.000 mg/kg/dia e de 1.546 mg/kg/dia. A APVMA, em 2013, relatou que também não encontrou evidência de neuropatias ou distúrbios do sistema nervoso nos estudos dos dossiês dos produtos técnicos e da literatura.

A Anvisa avaliou artigos científicos que estudaram a relação entre a exposição ao Glifosato e Transtornos do Espectro Autista (TEA) e concluiu que não há evidências que permitam afirmar qualquer relação causal.

Portanto, a Anvisa conclui pela ausência de evidências de neurotoxicidade do Glifosato.

Imunotoxicidade

A USEPA (2017), EFSA (2015) e JMPR (2016) concordaram que não há evidência de imunotoxicidade após avaliação do único estudo disponível com qualidade suficiente para decisão regulatória. Por outro lado, a PMRA, em 2017, considerou que o aumento da resposta das células T e da atividade total do baço observados neste estudo não permitem concluir pela ausência de algum efeito no sistema imunológico. A IARC considerou o Glifosato como imunotóxico após avaliar artigos científicos com testes *in vitro* e *in vivo* de produção de citocinas. Avaliou também artigos que estudaram o efeito do Glifosato no aumento da proliferação de células do sistema imunológico em camundongos e ratos.

A Anvisa concorda com as conclusões da EFSA, USEPA e JMPR e conclui que, até o momento, o Glifosato não possui potencial imunotóxico.

Outros efeitos do Glifosato para a saúde humana

Nenhuma agência reguladora internacional apresentou nas suas reavaliações outras preocupações sobre efeitos do Glifosato na saúde humana além do câncer.

Uma revisão da literatura epidemiológica foi realizada por Mink e colaboradores em 2011, sobre a exposição ao Glifosato e desfechos não-câncer (Doença de Parkinson, infarto do miocárdio, malformações congênitas, artrite reumatoide, aborto espontâneo, asma, bronquite crônica, diabetes, entre outras). Não se encontrou evidências de associação positiva entre exposição ao Glifosato e qualquer das doenças avaliadas. Publicações mais recentes do AHS investigaram a associação entre exposição ao Glifosato e os seguintes desfechos: apneia do sono, hipotireoidismo, hipotireoidismo subclínico, doença renal terminal, depressão, esclerose lateral amiotrófica, artrite reumatoide e ferimentos fatais; nenhum dos estudos foi capaz de demonstrar associação relevante.

Por outro lado, preocupações relevantes, apesar de não definitivas, foram apontadas para a associação entre a exposição ao Glifosato e as seguintes doenças: artrite reumatoide em mulheres, degeneração macular relacionada à idade e chiado no peito de origem alérgica e não alérgica. Tais associações serão monitoradas pela Anvisa para que eventuais medidas de prevenção e controle possam ser exigidas das empresas.

II.5.2 Conclusões sobre os efeitos do Glifosato à saúde humana que não são proibitivos de registro

Verifica-se que as evidências disponíveis, até o momento, demonstram que o Glifosato não é comprovadamente carcinogênico, não é neurotóxico, imunotóxico, desregulador endócrino e não é tóxico para a reprodução ou para o desenvolvimento embrionário. Portanto, considerando a legislação brasileira, conclui-se que ele não preenche os requisitos proibitivos de registro estabelecidos pela Lei 7.802, de julho de 1989, pelo Decreto 4.074, de janeiro de 2002, e pela Portaria 03, de 16 de janeiro de 1992.

Entretanto, apesar da ausência de potencial tóxico relacionado aos critérios proibitivos de registro, verificou-se estudos associando agravos respiratórios e o uso de Glifosato. Apesar desses estudos não serem conclusivos, esses achados podem ser relevantes quando associados às conclusões do Parecer SEI n° 8/2018 (Anexo 8 - documento SEI n° 0406242) e do Parecer SEI n° 04/2018 (Anexo 18 - documento SEI n° 0406252), já que as exposições pela via respiratória são as mais comuns

entre as intoxicações agudas por Glifosato no Brasil. Logo, medidas específicas de mitigação de risco para esse agravo devem solicitadas pela GGTOX às empresas registrantes.

Ainda, foram necessárias a adoção de medidas de mitigação de riscos à saúde e necessidade de alterações no registro, conforme previsto nos incisos II e III do artigo nº 27 da RDC nº 221/2018, em decorrência da análise de outros efeitos à saúde humana, que são discutidos a seguir.

a. Conclusões sobre a definição da classificação toxicológica do Glifosato, detalhadas no PTR nº 16/2018 versão 2 (Anexo 7 - documento SEI nº 0406253).

A toxicidade aguda do ingrediente ativo Glifosato é muito baixa pelas vias inalatória, oral e dérmica de acordo com os resultados dos estudos em ratos, camundongos e coelhos, segundo as agências internacionais e a nota técnica da Fiocruz. Por outro lado, com exceção da USEPA, o Glifosato foi considerado moderada ou severamente tóxico para os olhos (PMRA, EFSA, JMPR e Fiocruz).

Portanto, segundo a norma vigente para classificação toxicológica de ingredientes ativos (Portaria do Ministério da Saúde nº 03, de 16 de janeiro de 1992) e, em concordância com a nota técnica da Fiocruz, a monografia do Glifosato deve ser alterada e este ingrediente ativo deve ser classificado como extremamente tóxico (Categoria I) por ser capaz de causar opacidade na córnea, reversível ou não, dentro de sete dias ou irritação persistente nas mucosas oculares dos animais tratados.

b. Conclusões sobre o uso do ingrediente ativo Glifosato em produtos destinados à jardinagem amadora detalhadas no Parecer nº 17/2018/SEI/CREAV/GEMAR/GGTOX/DIARE/ANVISA (Anexo 9 documento SEI nº 0406243)

A Portaria que regulamenta o uso de ingredientes ativos de agrotóxicos em produtos destinados à jardinagem amadora é a Portaria 322/1997. O Glifosato, mesmo com a alteração de sua classificação toxicológica para a Categoria I – segundo os critérios definidos na Portaria MS nº 03/1992 – poderá ainda ser utilizado em produtos destinados à jardinagem amadora, pois não se enquadra nos requisitos proibitivos de uso em jardinagem amadora previstos na Portaria 322/1997, relacionados à toxicidade oral ou dérmica.

Por outro lado, a manutenção de comercialização de produtos para jardinagem amadora contendo Glifosato somente será permitida para produtos na concentração final de 1%. Ficará proibida, devido ao risco de lesão ocular, a comercialização dos produtos na forma de dose única.

Em 12 de setembro de 2018, havia 36 produtos registrados na Anvisa para jardinagem amadora que continham Glifosato, sendo 19 (53%) na apresentação em dose única e que deverão ter seu registro cancelado. Essa restrição irá afetar 13 empresas (81%), sendo que oito delas possuem produtos comercializados na diluição de uso e na forma de dose única, três possuem produtos comercializados na diluição de uso e cinco possuem produtos apenas na forma de dose única.

c. Conclusões sobre impurezas toxicologicamente relevantes detalhadas no Parecer nº 11/2018/SEI/CREAV/GEMAR/GGTOX/DIARE/ANVISA (Anexo 10 - documento SEI nº 0406244)

As impurezas toxicologicamente relevantes para o Glifosato são o N-nitrosoglifosato e o formaldeído. Em concordância com a FAO, Nota Técnica da Fiocruz e a EFSA, a Anvisa mantém em 0,001 g/Kg o limite máximo de N-nitrosoglifosato para os produtos à base de Glifosato.

Para o formaldeído, uma substância carcinogênica para os seres humanos, classificada no Grupo 1 pela IARC, a Anvisa determina que o limite máximo de resíduo seja diminuído de 1,3g/Kg para 1,0g/Kg, seguindo as diretrizes do GHS. Determina ainda que o formaldeído seja incluído na monografia do Glifosato no limite máximo de 1,0 g/Kg de Glifosato.

d. Conclusões sobre os limites máximos de resíduos (LMR) nos alimentos para o Glifosato e produtos de degradação detalhadas no PTR nº 19/2017 (Anexo 11 - documento SEI nº 0406250)

Os produtos de degradação do Glifosato variam segundo o tipo de cultura em que o ingrediente ativo é aplicado. O resíduo mais comum é o Ácido Aminometilfosfônico (AMPA). O AMPA possui toxicidade semelhante ao Glifosato. Para algumas plantas geneticamente modificadas com o gene do tipo GAT, ainda não autorizadas no Brasil, outros dois resíduos estão presentes: o N-acetil-Glifosato e N-acetil-AMPA. A toxicidade destes últimos não é maior que a do Glifosato.

Nas plantas não resistentes ao Glifosato, segundo a EFSA, este ingrediente ativo é o único resíduo encontrado nas folhas. Nas raízes e tubérculos, o Glifosato e o AMPA podem ser encontrados em níveis semelhantes, geralmente muito baixos.

Para plantas resistentes ao Glifosato com as alterações genéticas CP4-EPSPS ou GOX (ainda não comercializadas no Brasil) ou ambas, os resíduos de Glifosato e AMPA foram considerados relevantes pela EFSA, tanto para as folhas como para grãos.

Para as plantas com alterações genéticas do tipo GAT (ainda não comercializadas no Brasil), o principal resíduo foi o N-acetil-Glifosato.

Assim, a Anvisa define que, para fins de conformidade de LMR, deverão ser avaliados para as culturas com a modificação do tipo GAT os resíduos Glifosato + N-acetil-Glifosato. Para todas as demais culturas, apenas o resíduo de Glifosato deve ser avaliado. Como plantas com a modificação do tipo GAT não são comercializadas no Brasil, deverá ser incluída na monografia do Glifosato apenas o LMR para resíduos de Glifosato. A Anvisa irá avaliar a pertinência de inclusão do AMPA nos LMR definidos na monografia do Glifosato se houver a autorização de uso de plantas com modificações genéticas do tipo GOX.

Para avaliação do risco dietético, não há informação suficiente para cada cenário de aplicação (pré-emergência, pós-emergência ou dessecação) e pode-se observar grande variação nas concentrações do Glifosato e seus metabólitos encontrados nas culturas. Portanto, para avaliação do risco dietético, a Anvisa define que os resíduos devem ser expressos a partir da somatória dos resíduos de Glifosato + AMPA para todas as culturas, exceto para aquelas que eventualmente sejam comercializadas no Brasil com a alteração do tipo GAT. Para estas, os resíduos devem ser expressos na somatória de Glifosato + AMPA + N-acetil-glifosato + N-acetil-AMPA.

Vale destacar que o Programa de Análise de Resíduos de Alimentos (PARA) já implantou, com base PTR nº 19/2017, o monitoramento de resíduos de Glifosato+AMPA nas suas análises de resíduos.

e. Conclusões sobre componentes relevantes dos produtos formulados à base de Glifosato detalhadas no Parecer nº 11/2018/SEI/CREAV /GEMAR/GGTOX/DIARE/ANVISA (Anexo 10 - documento SEI nº 0406244) e no Parecer nº 20/2018/SEI/CREAV/GEMAR/GGTOX/DIARE/ANVISA (Anexo 12 - documento SEI nº 0406247)

Produtos formulados contendo Glifosato são sabidamente mais tóxicos que o próprio ingrediente ativo, causando principalmente mais irritação e sensibilização. O componente que é mais citado, tanto por agências internacionais como em artigos científicos é o surfactante taloamina polietoxilada (POEA), CAS nº 61791-26-2.

Pela legislação brasileira (Portaria nº 03, de 16 de Janeiro de 1992), estudos de mutagenicidade, DL50 dérmica, oral e inalatória, estudos de lesões oculares, cutâneas e sensibilidade cutânea e de potenciação de efeitos tóxicos dos ingredientes ativos devido aos componentes são requeridos para todos os produtos formulados a serem registrados na Anvisa, de modo que aqueles com potencial mutagênico não são aprovados. Portanto, o efeito da POEA, ou de qualquer outro componente, na intoxicação aguda ou seu potencial mutagênico são devidamente avaliados na fase pré-mercado. Por outro lado, assim como em outros países, testes para carcinogenicidade, teratogenicidade, para efeitos reprodutivos e efeitos neurotóxicos retardados não são exigidos para os produtos formulados ou seus componentes.

Percebe-se que há avaliações e decisões contraditórias entre as agências reguladoras de agrotóxicos no mundo. Enquanto a USEPA e a PMRA limitaram a concentração máxima de POEA a 20% nos produtos formulados, a APVMA não tomou nenhuma decisão regulatória. Já a EFSA, em 2017, recomendou que a POEA fosse excluída da formulação de todos produtos formulados contendo Glifosato, mas não para outros produtos formulados com outros ingredientes ativos.

A Anvisa concluiu que atualmente não há peso de evidência que suporte a atribuição de características proibitivas de registro a essa família de substâncias, tais como carcinogenicidade, mutagenicidade, teratogenicidade e toxicidade para reprodução ou desenvolvimento. Ainda, verificou-se que a avaliação de risco realizada pela USEPA é adequada e, mesmo utilizando doses de referências bem restritivas, como a sugerida pela autoridade regulatória alemã, o risco ocupacional e dietético ainda pode ser considerado aceitável quando a concentração da POEA nos produtos formulados não ultrapassa 20%. Logo, sugere-se a limitação da concentração de POEA em produtos formulados à base de Glifosato à concentração máxima de 20% da formulação. Atualmente, apenas dois produtos formulados registrados possuem POEA acima de 20% (Gliz Plus da empresa Dow e Glifosato Nortox WG da empresa Nortox S.A.). Esse produtos necessitarão de adequação na formulação, de forma a reduzir a concentração máxima de POEA para até 20%. A importação, fabricação e comercialização de produtos com POEA

acima de 20% serão proibidas após 180 dias da publicação da RDC de reavaliação do Glifosato. Ao final do prazo de 180 dias, caso não haja solicitação de adequação da formulação para a Anvisa, os produtos terão a avaliação toxicológica cancelada.

f. Conclusão sobre os parâmetros de referência para a avaliação do risco do Glifosato, detalhada no PTR nº 16/2018 versão 2 (anexo 7 - documento SEI nº 0406253)

Foi possível observar divergência entre os organismos internacionais no estabelecimento das doses utilizadas para avaliação do risco da exposição ao Glifosato, que decorrem de diversos fatores, como estabelecimento de NOAEL distinto para um mesmo estudo, utilização de NOAEL de estudos diferentes, utilização de fator de segurança diferente do padrão.

Dose de referência aguda (DRfA)

A Anvisa considera que a toxicidade do Glifosato foi baixa nos estudos agudos e subagudos, contudo verificou-se efeitos relevantes para o estabelecimento da DRfA em estudos de desenvolvimento com coelhos. O maior NOAEL observado dentre o conjunto de estudos avaliados foi de 75 mg/kg/dia, contudo esse estudo possui limitações e nele não foram observadas perdas pós-implantação em nenhuma das doses utilizadas, sendo considerado inadequado pela Anvisa. Outros valores maiores de NOAEL para alguns estudos não foram considerados pela Anvisa pois, no conjunto, esses valores são maiores ou iguais que o LOAEL de outros estudos. Portanto, para definição da DRfA, a Anvisa utilizou o NOAEL de 50 mg/kg/dia, com base nos sinais clínicos e na mortalidade de coelhas prenhes e nas perdas pós implantação em dois estudos de desenvolvimento com coelhos, em doses materno-tóxicas, ao qual aplicou um fator de segurança padrão de 100 vezes, resultando na DRfA de 0,5 mg/kg/dia.

Ingestão Diária Aceitável (IDA)

De acordo com a RDC nº 10/2018, a revisão da Ingestão Diária Aceitável (IDA) do Glifosato foi uma das motivações para a reavaliação do ingrediente ativo. A atual IDA determinada na monografia do Glifosato é de 0,042mg/kg pc/dia. Porém, esta IDA não é compatível com os valores definidos internacionalmente e não há nenhum estudo de referência que suporte o valor de 0,042mg/kg pc/dia.

A IDA foi definida pela Anvisa considerando o conjunto dos estudos de longa duração disponíveis e das discussões internacionais. O NOAEL utilizado para o cálculo da IDA foi o mesmo encontrado nos estudos de desenvolvimento em coelhos (50mg/kg pc/dia). Considerando o fator de segurança padrão de 100, a nova IDA para o Glifosato é, portanto, de 0,5mg/kg pc/dia.

Nível Aceitável de Exposição Ocupacional (AOEL)

Para definição do AOEL, a Anvisa, após avaliação dos estudos disponíveis e dos relatórios de reavaliação das agências internacionais, concluiu que o NOAEL do estudo de desenvolvimento (50mg/kg pc/dia), utilizado para determinar a DRfA, também deve ser utilizado para a determinação do AOEL do Glifosato. A taxa de absorção oral utilizada foi de 20%, em linha com a taxa utilizada pela EFSA, e o fator de segurança padrão de 100.

Portanto, considerando os parâmetros acima, fica estabelecido que o AOEL para o Glifosato é de 0,1mg/kg pc/dia.

Para fins de comparação, o quadro 2 apresenta os valores de DRfA, AOEL e IDA de outras instituições.

Quadro 2. Resumo da comparação da DRfA, da IDA e do AOEL propostos para o Glifosato pela Anvisa e demais organismos internacionais.

País/Organismo	DRfA*	AOEL*	IDA*
Anvisa	0,5	0,1	0,5
OMS/FAO (JMPR, 2016)	ND	-	1
União Europeia (EFSA, 2016)	0,5	0,1	0,5
Canadá (PMRA, 2015)	1,0 (população em geral) 0,5 (mulheres 13 a 49 anos)	0,3	0,3
Estados Unidos (USEPA, 2017a)	ND	ND	1,0
Fiocruz (2013)	-	-	0,04

* Em mg/kg pc/dia

g. Conclusões sobre o risco dietético

Conclusões sobre a análise de resíduos de Glifosato em água para consumo humano detalhadas no PTR nº 35/2018 (Anexo 13 - documento SEI nº 0406248)

A Portaria de Consolidação nº 05 de 28/09/2017, no anexo VII do Anexo XX, definiu que o valor máximo permitido (VMP) de Glifosato, somado ao seu metabólito ácido aminometilfosfônico (AMPA), é de 0,5 mg/L de água.

A análise dos dados de controle de 2014 a 2016, fornecido pelas empresas prestadoras de serviço de abastecimento de água, mostrou que em 26,8% (6.090/22.704) das amostras foram detectados resíduos de Glifosato+AMPA. Porém, apenas sete amostras (0,03%) foram consideradas insatisfatórias (VMP > 0,5mg/L de água). Estas amostras insatisfatórias estavam distribuídas em cinco diferentes Unidades da Federação. Duas amostras insatisfatórias foram coletadas no ponto de captação e cinco na saída do tratamento.

Para os dados de vigilância, foram coletadas 434 amostras, com detecção de Glifosato em 113 delas (26,0%), mas nenhuma amostra apresentou resultado insatisfatório (VMP > 0,5mg/L de água).

Portanto, o risco dietético relacionado ao Glifosato gerado pelo consumo de água não é uma preocupação atual.

Conclusões sobre a análise de resíduos em alimentos detalhadas no Parecer nº 6/2018/SEI/COARI/GEMAR/GGTOX/DIARE/ANVISA (Anexo 14 - documento SEI nº 0406249)

A Anvisa realizou, a partir das doses de referência (DRfA e IDA), uma avaliação do risco dietético agudo e crônico do Glifosato com os valores de limites máximos de resíduos (LMR) estabelecidos em Monografia e estabelecidos nesta reavaliação e com os dados de monitoramento de resíduos do PARA.

Após as avaliações, a Anvisa concluiu que não há risco dietético agudo para as culturas agrícolas atualmente aprovadas na Monografia do Glifosato, pois as exposições estimadas resultaram em percentuais da DRfA de 0,5mg/kg pc iguais ou inferiores a 4,37%.

Para a exposição crônica, observou-se que a exposição média nacional não extrapolou a IDA de 0,5 mg/kg pc/dia, representando apenas 0,41% para a média nacional. O maior valor desse parâmetro foi de 0,75% para o Estado do Sergipe. Quando considerada a IDA atual (0,042mg/kg pc/dia), o valor da exposição média nacional foi de 4,91% para a média nacional e 8,91% para o Estado do Sergipe.

Para o consumo de água, considerando que toda a água consumida pela população contenha este ingrediente ativo no valor máximo permitido (0,5mg/L), a exposição média nacional pelo consumo de água e alimentos seria de 44,59% da IDA atual (0,042mg/kg pc/dia) e 3,74% para a nova IDA (0,5mg/kg pc/dia).

O Glifosato passou a ser monitorado pelo PARA a partir do segundo semestre de 2017. Até fevereiro de 2018, foram monitoradas 310 amostras de arroz, 299 amostras de manga e 297 amostras de uva para análise dos resíduos de Glifosato e AMPA. Nenhuma das amostras atingiu o LMR, resultando em exposições agudas menores que a DRfA. Os dados de resíduos de Glifosato e AMPA no âmbito de Programa de Monitoramento de água de consumo, apresentados no item anterior apontam que a exposição média real via consumo de água é muito inferior ao VMP. Isto deve contribuir para resultados de exposição dietética crônica (alimentos de origem vegetal + água de consumo) em valores inferiores aos resultados apresentados na avaliação considerando as concentrações de resíduos nos patamares dos LMR e VMP. Portanto, a avaliação de risco para exposição crônica não foi realizada, pois o LMR não foi atingido para nenhuma das amostras monitoradas.

A Anvisa conclui que o Glifosato não representa risco dietético agudo ou crônico quando resíduos desse agrotóxico e do metabólito AMPA são avaliados tanto na condição teórica de VMP e LMR para água e alimentos quanto nas condições de identificação de campo de resíduos em água e alimentos.

Conclusões sobre os estudos de biomonitoramento de Glifosato para avaliação da exposição dietética detalhadas no Parecer Nº 16/2018/SEI/CREAV /GEMAR/GGTOX/DIARE/ANVISA (Anexo 15 - documento SEI nº 0406241)

A Anvisa avaliou publicações científicas internacionais e o relatório de reavaliação do Glifosato da EFSA sobre biomonitoramento deste ingrediente ativo tanto na urina como no leite materno. Os estudos assumem que a exposição ao Glifosato dos participantes se dá, predominantemente, pela via dietética.

Dentre os estudos publicados até o momento, os maiores níveis de Glifosato encontrados na urina dos participantes correspondem a uma porcentagem de exposição inferior a 1% da IDA e, por isso, não representam preocupação do ponto de vista da saúde.

Dois estudos foram considerados para avaliação do risco dietético em lactantes. Em estudo de 2014, os valores encontrados no leite materno resultaram em uma exposição de 0,015 mg/kg pc/dia, ou seja, 33 vezes inferior à IDA de 0,5 mg/kg pc/dia ou 2,8 vezes inferior à IDA atual de 0,42 mg/kg pc/dia. Em estudo mais recente, de 2016, foram avaliadas 41 amostras de leite e 40 de urina de lactantes, não encontrando Glifosato em nenhuma das amostras de leite. Em urina, as concentrações foram de aproximadamente 0,3 mg/L. Os autores enfatizam a dificuldade de utilização do leite como matriz diante de sua complexidade e necessidade de diluição.

Verifica-se, portanto, que todos os valores obtidos nos estudos de biomonitoramento internacionais avaliados não indicam risco da exposição dietética ao Glifosato, mesmo para lactantes, o que está em consonância com os resultados da avaliação do risco dietético no Brasil apresentados no item anterior deste parecer.

h. Conclusões sobre a avaliação de risco ocupacional, de residentes e de transeuntes do Glifosato

Foi realizada a avaliação de risco ocupacional para os operadores e trabalhadores de reentrada e de residentes e transeuntes para os cenários e produtos registrados no Brasil contendo o ingrediente ativo Glifosato. O objetivo da avaliação de risco foi verificar a necessidade de alterações nas formulações, dose, métodos de aplicação ou culturas autorizadas para este ingrediente ativo, bem como de verificar quais os Equipamentos de Proteção Individual (EPI) necessários para a mitigação dos riscos. Também foram discutidas as avaliações de risco ocupacional e de residentes e transeuntes conduzidas em outros países para produtos à base de Glifosato e os resultados dos estudos de biomonitoramento desse ingrediente ativo, de forma a agregar os dados reais de exposição aos resultados das predições de exposição obtidas na avaliação de risco.

Foram utilizados os modelos de avaliação de risco da EFSA e da USEPA. Estes modelos adotam como definição de vestimenta simples de trabalho para o operador a calça comprida e camisa de mangas compridas (ou macacão), sapatos e meias. As vestimentas usadas nos estudos que deram origem aos dados eram feitas de algodão (> 300 g/cm²) ou algodão/poliéster (> 200 g/cm²), geralmente lavadas duas vezes em água quente (90°C) antes do uso. Para o trabalhador de reentrada, a vestimenta simples é composta por calça comprida e camisa de mangas compridas (ou macacão). Essa vestimenta simples de trabalho reduz a exposição do operador a 10% da exposição potencial.

Verificou-se que, para os cenários com extrapolação das doses de referência (formulações SG/WG), o refinamento da avaliação de risco utilizando-se a redução de deriva de 20% ou a manutenção de bordadura de 10 m é suficiente para proteção dos transeuntes e uma redução de deriva de 15% associada a uma bordadura de 10 m é suficiente para proteção dos residentes, conforme simulações realizadas por meio do modelo europeu, utilizando-se os mesmos parâmetros de avaliação de risco de residentes e transeuntes do Parecer 19/2018 (Anexo 17 - documento SEI nº 0406251). Assim, optou-se por utilizar o valor de 20% de redução de deriva para proteção tanto de residentes quanto de transeuntes.

As avaliações de risco realizadas tiveram algumas limitações, como os dados escassos sobre a real situação do trabalho de campo no Brasil, a ausência de um modelo específico de avaliação de risco para os cenários brasileiros e a realização da análise de risco de forma agrupada e não para cada produto formulado registrado. Sendo assim, esta avaliação poderá ser revisada e alterada à medida que surgirem novos dados e quando forem implementados pela Anvisa normas e guias específicos para a avaliação de risco de cada produto formulado.

Destaca-se que os resultados aqui apresentados e que embasaram as recomendações e as medidas resultantes dessa reavaliação referem-se exclusivamente aos produtos registrados até então no Brasil, de modo que se, posteriormente, forem registrados produtos com taxas de aplicação ou outros dados relevantes diferentes dos produtos atuais, os riscos devem ser avaliados com esses novos parâmetros.

Avaliação de risco de operadores e trabalhadores, detalhada no PTR nº 36/2018 (Anexo 16 - documento SEI nº 0406245) e Avaliação de risco de residentes e transeuntes, detalhada no Parecer nº 19/2018 (Anexo 17 - documento SEI nº 0406251)

Atualmente, as recomendações em bula, se utilizadas corretamente, protegem os operadores dos riscos associados à exposição aos produtos à base de Glifosato, uma vez que são indicados todos os EPI para todos os produtos. Contudo, essa prática de recomendação de EPI não é adequada e nem utilizada pelas demais autoridades reguladoras internacionais, pois não comunica o risco de forma correta e contribui para a baixa adesão ao EPI devido ao desconforto e à falta de percepção de risco por parte dos operadores. O ideal seria uma recomendação de EPI baseada nos resultados da avaliação de risco, além da inclusão de EPI adicionais de acordo com a classificação do perigo (toxicidade aguda oral, dérmica e inalatória, irritação e sensibilização dérmica e irritação ocular) de cada produto formulado.

A avaliação de risco de operadores foi realizada para todos os cenários dos produtos à base de Glifosato registrados no Brasil. Os resultados desta avaliação apontam para a imprescindibilidade do uso de vestimenta simples de trabalho e luvas pelos operadores em todas as atividades de mistura, abastecimento e aplicação desses produtos (Formulações SL/SC/SG e WG) na aplicação aérea, tratorizada (cabine aberta, fechada ou autopropelido), manual estacionária/semi-estacionária e costal. O uso de luvas também é recomendado para a realização de atividades fora do avião ou trator (por exemplo, manutenção) nas aplicações aéreas e tratorizadas. Porém, sugere-se a manutenção dos EPI atualmente recomendados nas bulas dos produtos à base de Glifosato até que seja determinado pela Anvisa como se dará a indicação de EPI a partir das avaliações de risco e de perigo de cada produto formulado.

A avaliação de risco de trabalhadores de reentrada foi realizada em culturas em que o herbicida é utilizado para dessecação (aveia preta e azevém) e em culturas geneticamente modificadas resistentes ao herbicida (soja, algodão e milho) pois, nesse caso, o produto é aplicado diretamente nas folhas da cultura. Também foi realizada a avaliação de risco para pastagem. As atividades com duração superior a 2h realizadas após a aplicação do agrotóxico nas culturas somente podem ser realizadas se os respectivos intervalos de reentrada atribuídos a cada cultura forem respeitados ou se forem realizadas com o trabalhador utilizando a vestimenta simples de trabalho (calça e blusa de manga longa) e luvas como equipamento de proteção individual (EPI).

A avaliação de risco de residentes e transeuntes, crianças e adultos, foi realizada para todas as culturas e formulações nos cenários de aplicação manual costal, manual estacionária/semi-estacionária e tratorizada.

Com base nas avaliações de risco realizadas, a Anvisa adotará as seguintes medidas de mitigação de risco:

- I - Manutenção dos equipamentos de proteção individual (EPI), atualmente recomendados para os operadores, nas bulas dos produtos à base de Glifosato até que seja determinada pela Anvisa como se dará a indicação de EPI a partir das avaliações de risco e de perigo de cada produto formulado.
- II - Inclusão de informação nas bulas sobre a restrição da realização cumulativa das atividades de mistura, abastecimento e aplicação tratorizada de Glifosato pelo mesmo indivíduo.
- III - Proibição da indicação de uso dos produtos formulados (SC, SL, WG e SG) em taxas superiores a 2,3 ha/kg para aplicação estacionária e semi-estacionária.
- IV - Proibição de taxas superiores a 2,3 kg/hectare na aplicação costal dos produtos com formulações WG e SG no caso de impossibilidade de utilização de tecnologia de redução de deriva de, pelo menos, 20%.
- V - Proibição de registro de formulações do tipo EW (emulsão óleo em água), em decorrência dos riscos observados para operador (costal e aérea), trabalhador (tratorizada), residentes (manual e tratorizada) e transeuntes (manual). Atualmente, estão registrados três produtos com formulação do tipo EW que deverão ter o registro cancelado, são eles o Sequence, o Lucens e o Raprus, todos da Syngenta, sendo que os dois últimos são clones do Sequence.
- VI - Inclusão nas bulas e monografias dos produtos formulados à base de Glifosato da informação de que as atividades a serem realizadas na cultura antes dos intervalos de reentrada, dispostos a seguir, devem ser realizadas pelo trabalhador utilizando a vestimenta simples de trabalho (calça e blusa de manga longa) e luvas como equipamento de proteção individual (EPI):

Aplicação costal /tratorizada

Culturas*	Tempo da Atividade	Medidas necessárias	Intervalo de reentrada
Aveia preta (SL/SC)	2h	Vestimenta simples	-
Algodão, Milho, Soja e Azevém (SL/SC)	8h	Vestimenta simples	10 dias
Algodão, Milho, Soja e Azevém (SL/SC)	2h	Vestimenta simples	-
4,32 kg/ha	8h	Vestimenta simples	39 dias
Algodão, Milho, Soja e Azevém (WG/SG)	2h	Vestimenta simples	-
2,52 kg/ha	8h	Vestimenta simples	15 dias
Aplicação estacionária/semiesticionária			
Aveia preta (SL/SC)	2h	Vestimenta simples	-
Algodão, Milho, Soja e Azevém (SL/SC)	8h	Vestimenta simples	10 dias
Algodão, Milho, Soja e Azevém (SL/SC/WG/SG)	2h	Vestimenta simples	-
2,3 kg/ha	8h	Vestimenta simples	11 dias

*Não foram incluídos os intervalos de reentrada para a pastagem, pois o Ministério da Agricultura, em reunião realizada em 10/12/2018, esclareceu que não se espera exposição de trabalhadores após a utilização de produtos à base de Glifosato.

VII - Inclusão na Monografia e na bula dos produtos à base de Glifosato da exigência de manutenção de bordadura de, no mínimo, 10 metros livres da aplicação manual costal, manual estacionária/semiesticionária e tratorizada de Glifosato, conforme resultados da avaliação de risco de residentes. A bordadura terá início no limite externo da plantação em direção ao seu interior e será obrigatória sempre que houver povoações, cidades, vilas, bairros, bem como moradias ou escolas isoladas, a menos de 500 metros do limite externo da plantação.

VIII - Inclusão na Monografia e na bula dos produtos à base de Glifosato da exigência de utilização de tecnologia de redução da deriva para as formulações WG/SG de, pelo menos, 50% para aplicação tratorizada e de, pelo menos, 20% para aplicação manual costal e manual estacionária/semiesticionária para proteção de residentes e transeuntes.

IX - Inclusão em bula de medidas que dificultem a entrada em área tratada de residentes e transeuntes.

X - Realização da avaliação de risco de cada produto formulado à base de Glifosato, quando forem implementados pela Anvisa normas e guias específicos para essa avaliação, utilizando-se os valores específicos de absorção dérmica de cada produto ou os valores-padrão determinados pelo guia de absorção dérmica da EFSA. Ainda, poderá ser necessário refinamento dos parâmetros utilizados para medir a exposição por meio de estudos específicos.

XI - Implementação ou ampliação de Programas de Educação e Manejo direcionados aos usuários de produtos à base de Glifosato que ressalte a importância do uso dos EPI, das vestimentas simples de trabalho adequadas e medidas técnicas específicas, especialmente direcionados às situações de maior risco potencial e aos usuários mais vulneráveis.

i. Conclusões sobre a avaliação das intoxicações exógenas, detalhadas no Parecer SEI nº 04/2018 (Anexo 18 - documento SEI nº 0406252)

Foram avaliados os dados de intoxicações exógenas por Glifosato notificadas no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) entre 2007 e 2015.

Entre 2007 e 2015, foram registradas 2.269 notificações de intoxicação por Glifosato no SINAN. O número de notificações se manteve aparentemente estável entre 2007 e 2010, seguindo de elevação moderada até 2015. Não foi encontrada relação entre a quantidade de comercialização e a incidência de intoxicações no país.

Destacou-se que 40% das notificações apontaram como circunstância da exposição a tentativa de suicídio e 27,9% das notificações foram classificadas como apenas a exposição ao produto, sem sintomas de intoxicação. Por esse motivo, foram criadas duas definições de caso, separando os casos de intoxicação acidental/uso habitual/ambiental dos casos de tentativas de suicídio, pois as medidas de prevenção e controle para estas circunstâncias são muito diferentes. A partir disso, verificou-se que 842 das 2.269 notificações do período (37,1%), referiam-se a casos de intoxicação acidental/uso habitual/ambiental de Glifosato.

Observou-se sazonalidade na distribuição dos casos em função da precipitação acumulada mensal, que pode ser explicada pelo maior uso desses produtos nos períodos chuvosos. Verificou-se, ainda, que, no geral, os casos de intoxicação por Glifosato se caracterizam como homens, adultos, brancos, trabalhadores agrícolas sem vínculo empregatício permanente (autônomos, sem registro, temporários ou avulsos) com muito baixo nível de escolaridade (62,8% não completou o ensino fundamental). A maioria dos casos foi exposto na zona rural, durante o exercício do trabalho, nas culturas de fumo e café, na atividade de pulverização e em exposição aguda. Cerca de 96% dos casos evoluíram para cura sem sequelas, com 31,4% dos casos necessitando de internação hospitalar, tendo sido registrados nove óbitos (coeficiente de letalidade = 1,2%).

Segundo Soares e colaboradores (2009), a falta de informação sobre o uso correto é um importante fator de risco para intoxicações por agrotóxicos, especialmente em países de alta vulnerabilidade social, como o Brasil, onde grande parte da população rural possui baixo nível educacional e os custos mais significativos das intoxicações por agrotóxicos recaem sobre o sistema de saúde pública.

Uma forma de mitigação desse problema envolve processos gerais de educação e qualificação. Em alguns países, a concessão de licenças para a aplicação de agrotóxicos é um método direto para impedir que agricultores com qualificação inadequada trabalhem com esses produtos. No entanto, essa ainda não é uma exigência da legislação brasileira, de forma que programas de qualificação de produtores rurais podem servir como uma alternativa eficiente e de baixo custo de implementação (SOARES et al, 2009).

Considerando os resultados das intoxicações com o ingrediente ativo Glifosato e os resultados das avaliações de risco, somadas às dificuldades de inspeção e monitoramento do uso de agrotóxicos em um país de dimensões continentais como o Brasil, a Anvisa vai exigir das empresas registrantes de produtos à base de Glifosato que realizem programas de educação continuada e manejo *in loco* para qualificação de usuários de produtos à base desse ingrediente ativo, os quais devem ser direcionados aos pequenos e médios estabelecimentos, onde estão os trabalhadores mais vulneráveis, com o objetivo de prevenir a exposição ocupacional e o uso irregular do produto.

A Anvisa irá discutir com o MAPA e o Ministério do Trabalho e Emprego (MTE) a possibilidade da certificação prévia para que qualquer trabalhador realize as atividades que envolvam a manipulação de agrotóxicos e produtos afins nas propriedades rurais, em qualquer uma das etapas de armazenamento, transporte, preparo, aplicação, descarte, e descontaminação de equipamentos e vestimentas. Porém, atualmente não há previsão que o trabalhador deva ser certificado para o uso destes produtos. A manipulação de agrotóxicos é atividade complexa e de alto risco para o trabalhador e a certificação é importante para que se reduza o risco de intoxicação ao treinar devidamente os trabalhadores na manutenção preventiva e corretiva dos equipamentos para aplicação de agrotóxicos, em formas adequadas de diluição dos produtos, no cálculo da área tratada, em tecnologias mais adequadas de aplicação etc.

A licença ou certificação para o uso de produtos que controlam pragas não é uma novidade no Brasil. A licença sanitária é obrigatória para empresas que executam a atividade de controle de pragas urbanas. A certificação obrigatória de trabalhadores que manipulam agrotóxicos já é exigida nos Estados Unidos, França e Alemanha, de acordo com critérios de cada um desses países.

III. Conclusões e recomendações relativas à reavaliação do Glifosato

Com base em todo o exposto, sugere-se a manutenção do ingrediente ativo de agrotóxico Glifosato, com adoção de medidas de mitigação de riscos à saúde e necessidade de alterações no registro e na Monografia desse ingrediente ativo conforme as recomendações apresentadas no corpo desta nota técnica e detalhadas na proposta de RDC, de acordo com o previsto nos incisos II e III do artigo nº 27 da RDC nº 221/2018.

Além das medidas previstas na proposta de RDC dessa reavaliação, é necessário realizar os seguintes encaminhamentos.

- Oficiar MAPA e Ibama sobre a necessidade de alteração da INC - INSTRUÇÃO NORMATIVA CONJUNTA Nº 2, DE 20 DE JUNHO DE 2008, com adequação do limite máximo do formaldeído nos produtos à base de Glifosato para a concentração de 1,0g/Kg.

- Oficiar Ministério da Saúde com a recomendação de inclusão das variáveis "sinais de sintomas" e mais informações sobre a circunstância da exposição, quando for ocupacional, como uso de equipamento de proteção individual e tipo de aplicação no momento da exposição.

- Oficiar MAPA e MTE sobre a necessidade da obrigatoriedade da certificação prévia para que qualquer trabalhador realize as atividades que envolvam a manipulação de agrotóxicos e produtos afins nas propriedades rurais, em qualquer uma das etapas de armazenamento, transporte, preparo, aplicação, descarte, e descontaminação de equipamentos e vestimentas com o objetivo de reduzir o risco de intoxicação aguda por Glifosato, bem como por outros agrotóxicos.

IV. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Araujo, JSA; Delgado, IF; Paumgarten, FJR. Glyphosate and adverse pregnancy outcomes, a systematic review of observational studies. *BMC Public Health* (2016) 16:472. DOI 10.1186/s12889-016-3153-3.

EFSA. Peer review of the pesticide risk assessment of the potential endocrine disrupting properties of glyphosate. *EFSA Journal* (2017) 15:9. DOI <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4979>

Soares, W.L.; Porto, M.F.S. Estimating the social cost of pesticide use: An assessment from acute poisoning in Brazil. *Ecological Economics*, 68: 2721-2728, 2009.

V. ANEXOS

- Anexo 1 - documento SEI nº 0406187 - Parecer Fiocruz
- Anexo 2 - documento SEI nº 0406188 - Parecer Consultoria
- Anexo 3 - documento SEI nº 0406194 - Mutagenicidade
- Anexo 4 - documento SEI nº 0406222 - Carcinogenicidade
- Anexo 5 - documento SEI nº 0406260 - Carcinogenicidade
- Anexo 6 - documento SEI nº 0406221 - Carcinogenicidade
- Anexo 7 - documento SEI nº 0406253 - Doses de Referência
- Anexo 8 - documento SEI nº 0406242 - Outros Efeitos Tóxicos
- Anexo 9 - documento SEI nº 0406243 - Jardinagem Amadora
- Anexo 10 - documento SEI nº 0406244 - Impurezas/ Componentes
- Anexo 11 - documento SEI nº 0406250 - Definição de Resíduos
- Anexo 12 - documento SEI nº 0406247 - Avaliação da POEA
- Anexo 13 - documento SEI nº 0406248 - Monitoramento em Água
- Anexo 14 - documento SEI nº 0406249 - Avaliação de risco Dietético
- Anexo 15 - documento SEI nº 0406241 - Biomonitoramento
- Anexo 16 - documento SEI nº 0406245 - Avaliação de Risco Ocupacional
- Anexo 17 - documento SEI nº 0406251 - Avaliação de Risco para Residentes e Transeuntes
- Anexo 18 - documento SEI nº 0406252 - Intoxicações



Documento assinado eletronicamente por **Flavia Neves Rocha Alves, Especialista em Regulação e Vigilância Sanitária**, em 09/01/2019, às 11:04, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/ Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm.



Documento assinado eletronicamente por **Juliana Machado Braz, Especialista em Regulação e Vigilância Sanitária**, em 09/01/2019, às 11:11, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/ Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm.



Documento assinado eletronicamente por **Camila Queiroz Moreira, Especialista em Regulação e Vigilância Sanitária**, em 09/01/2019, às 11:24, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/ Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm.



Documento assinado eletronicamente por **Daniel Roberto Coradi de Freitas, Coordenador de Reavaliação**, em 09/01/2019, às 14:19, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/ Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm.



Documento assinado eletronicamente por **Thiago Santana dos Santos, Gerente de Monitoramento e Avaliação do Risco Substituto(a)**, em 09/01/2019, às 18:20, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/ Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm.



Documento assinado eletronicamente por **Danielle Christine de Souza Filadelpho, Gerente-Geral de Toxicologia Substituto(a)**, em 10/01/2019, às 16:44, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/ Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **0370960** e o código CRC **F17FFDFD**.