

Reavaliação Toxicológica Paraquate

CPNBR – GGTOX
Superintendência de Toxicologia - SUTOX

Brasília, 04 de novembro de 2015



ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Ministério da
Saúde

Governo
Federal

Decreto 4074/2002

Art. 13. Os agrotóxicos, seus componentes e afins que apresentarem indícios de redução de sua eficiência agronômica, alteração dos riscos à saúde humana ou ao meio ambiente poderão ser reavaliados a qualquer tempo e ter seus registros mantidos, alterados, suspensos ou cancelados.

Consequência das reavaliações

Art. 19.... Paragrafo único

A partir da avaliação de todos os aspectos toxicológicos relevantes na reavaliação, pode-se concluir pela :

- *manutenção do registro do ingrediente ativo sem alterações;*
- *pela alteração da formulação, da dose ou do método de aplicação;*
- *pela restrição da produção, da importação, da comercialização ou do uso;*
- *pela proibição ou suspensão da produção, importação ou uso; ou pelo cancelamento do registro.*

O processo de Reavaliação toxicológica de agrotóxicos

Em 2008, por meio da RDC 10/2008, foram colocados em reavaliação 14 ingredientes ativos de agrotóxicos

Cihexatina
Endossulfam
Triclorfom
Fosmete
Metamidofós
Acefato
Forato

Lactofem
Parationa Metílica
Carbofurano
Abamectina
Tiram
Paraquate
Glifosato



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Reavaliações Concluídas - RDC 10/2008		
I.A	resultado	norma
Cihexatina	Banido	RDC nº 34 de 10 de junho de 2009
Endossulfam	Banido	RDC nº 28 de 9 de agosto de 2010
Triclorfom	Banido	RDC nº 37 de 16 de agosto de 2010
Fosmete	Reclassificação e Restrições	RDC nº 36 de 16 de agosto de 2010
Metamidofós	Banido	RDC nº 01 de 14 de janeiro de 2011
Acefato	Reclassificação e Restrições	RDC nº 45 de 2 de outubro de 2013
Forato	Banido	RDC nº 12 de 13 de março de 2015



Decisão Liminar

ACP 21371-49.2014.4.01.3400

No dia 23/06/15 recebemos determinação para finalizar os processos de reavaliação toxicológica dos ingredientes ativos Abamectina, Carbofurano, Glifosato, Lactofem, Paraquate e Tiram.



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Artigo 3º da Lei 7.802/89

“(...) § 5º O registro para novo produto agrotóxico, seus componentes e afins, será concedido se a **sua ação tóxica** sobre o ser humano e o meio ambiente for comprovadamente igual ou menor do que a **daqueles já registrados**, para o mesmo fim, segundo os parâmetros fixados na regulamentação desta Lei. (**PRODUTOS MAIS TÓXICOS**)

§ 6º Fica **proibido o registro** de agrotóxicos, seus componentes e afins:

- a) para os quais o Brasil **não disponha de métodos para desativação** de seus componentes, de modo a impedir que os seus resíduos remanescentes provoquem riscos ao meio ambiente e à saúde pública;
- b) para os quais **não haja antídoto** ou tratamento eficaz no Brasil;
- c) que revelem **características teratogênicas, carcinogênicas ou mutagênicas**, de acordo com os resultados atualizados de experiências da comunidade científica;
- d) que provoquem **distúrbios hormonais**, danos ao aparelho reprodutor, de acordo com procedimentos e experiências atualizadas na comunidade científica;
- 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;
- f) cujas características causem **danos ao meio ambiente. (...)”**



Procedimentos de reavaliação: Resolução RDC 48/2008 e Instrução Normativa Conjunta (MAPA, Ibama, Anvisa) 02/2006



A reavaliação toxicológica, de competência da Anvisa, segue os seguintes procedimentos administrativos (previstos na INC 02 de 2006 e na RDC 48/2008):

- i. Iniciativa de reavaliação dos ingredientes ativos por meio de publicação de Resolução de Diretoria Colegiada;
- ii. Apresentação de estudos toxicológicos sobre os ingredientes ativos em reavaliação;
- iii. Análise dos dados e de estudos científicos publicados;
- iv. Parceria com instituição reconhecida técnica e cientificamente na área de toxicologia sem conflito de interesses;
- v. Publicação de nota técnica para consulta pública;
- vi. Consolidação das contribuições da consulta pública;
- vii. Discussão das conclusões e proposição de encaminhamentos pela comissão de reavaliação composta por servidores da Anvisa, do Ministério da Agricultura, Pecuária e do Abastecimento (MAPA) e do Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis (IBAMA); 
- viii. Elaboração de nota técnica conclusiva sobre os aspectos toxicológicos reavaliados e publicação da decisão da reavaliação por Resolução da Diretoria Colegiada.



Avaliação Toxicológica

- Estudos agudos de toxicidade oral, dérmica e inalatória;
- Estudos crônicos e subcrônicos
 - Mutagenicidade,
 - Carcinogenicidade,
 - Teratogenicidade,
 - Toxicidade Reprodutiva,
 - Neurotoxicidade,
 - Toxicodinâmica,
 - Toxicocinética,
 - Estudos físico-químicos,
 - Análises de resíduos, dentre outros.

Paraquate (monografia P01)

- Herbicida de classificação toxicológica I – extremamente tóxico
- Uso agrícola autorizado como aplicação em pós-emergência das plantas infestantes nas culturas de abacate, abacaxi, algodão, arroz, aspargo, banana, batata, beterraba, cacau, café, cana-de-açúcar, citros, coco, couve, feijão, maçã, milho, pastagens, pêra, pêssego, seringueira, soja, sorgo, trigo e uva, e aplicação como dessecante da cultura de algodão, arroz, batata, cana-de-açúcar, milho, soja e sorgo

Situação Nacional

Produtos Técnicos - 15

Tabela 2. Relação dos produtos técnicos à base de paraquate no Brasil de acordo com o Agrofit.

Marca Comercial	Titular de Registro	Registro
Paraquat Técnico Alamos	Alamos do Brasil	8314
Paraquat Técnico CHN	ALLIERBRASIL AGRO LTDA.	11312
Paraquat Técnico Helm	HELM DO BRASIL MERCANTIL LTDA	3808
Paraquat Técnico Rainbow	RAINBOW DEFENSIVOS AGRICOLAS LTDA.	2513
Paraquat Técnico Sinon	SINON DO BRASIL LTDA.	07805
Paraquat Técnico Zeneca	SYNGENTA PROTEÇÃO DE CULTIVOS LTDA.	0678498
Paraquat Técnico 500	STOCKTON - AGRIMOR DO BRASIL LTDA.	2108
Paraquat Técnico ZY	ALLIERBRASIL AGRO LTDA.	11712
Paraquat Técnico China	ALLIERBRASIL AGRO LTDA.	11212
Paraquat Técnico Syngenta	SYNGENTA PROTEÇÃO DE CULTIVOS LTDA.	014507
Paraquat Técnico Yn	ALLIERBRASIL AGRO LTDA.	11112
DCP Técnico Ouro Fino	OUROFINO QUÍMICA LTDA	9814
Dicloreto de Paraquat Técnico Alta	ALTA – América Latina Tecnologia Agrícola Ltda.	12414
Paraquat Técnico Nufarm	NUFARM Indústria Química e Farmacêutica S.A.	8914
Paraquat Técnico Atanor	ATANOR DO BRASIL LTDA.	9214

Situação Nacional

Produtos Formulados - 8

Tabela 3. Relação dos produtos formulados à base de paraquate no Brasil de acordo com o Agrofit.

Marca Comercial	Titular de Registro	Registro
Laredo	HELM DO BRASIL MERCANTIL LTDA	13309
Orbit	SINON DO BRASIL LTDA.	2010
Tocha	STOCKTON - AGRIMOR DO BRASIL LTDA.	13208
Gramocil	SYNGENTA PROTEÇÃO DE CULTIVOS LTDA.	1248498
Gramoxone 200	SYNGENTA PROTEÇÃO DE CULTIVOS LTDA.	1518498
Helmoxone	HELM DO BRASIL MERCANTIL LTDA	14908
Paradox	SINON DO BRASIL LTDA.	5006
Pramato	AGROLI INDÚSTRIA QUÍMICA LTDA.	396

Situação Nacional

Tabela 4. Dados de comercialização de 2014 dos produtos técnicos (PT) e formulados (PF) registrados no Brasil.

Produto	Quantidade Importada	Quantidade Exportada	Produção Nacional	Venda Nacional		
				Cliente/Qtde	Indústria/Qtde	Revenda/ Qtde
Total PT (Kg)	3.908.011,77	0,00	0,00	1.918.101,00	0,00	0,00
Total PF (Kg)	1.981.422,41	313.363,99	4.119.343,36	2.289.476,29	1.533.650,04	1.957.968,67

Situação Internacional

Uso restrito

Estados Unidos	Colômbia
Canadá	Uruguai
Austrália	Belize
Nova Zelândia	Chile
Indonésia	Costa Rica
Filipinas	Jamaica
Malásia	

Situação Internacional

- União Europeia – Importação de produtos com esse IA é permitida
- China – *Phase out* até 2016
- Noruega
- Bósnia-Herzegovina
- Kuwait
- Camboja
- Laos
- Emirados Árabes
- Síria
- Coreia do Sul
- China
- Sri Lanka
- Costa do Marfim
- Cabo Verde
- Senegal
- Nigéria
- Mauritânia
- Mali
- República do Chade
- Burkina-Faso
- El Salvador
- Guiné-Bissau
- Gambia



Motivação para a Reavaliação do Paraquate

- RDC N° 10, de 22 de fevereiro de 2008
 - Alta toxicidade aguda e crônica
- Nota técnica da Fiocruz
 - Alta toxicidade aguda;
 - Mutagenicidade;
 - ~~Carcinogenicidade;~~
 - ~~Toxicidade reprodutiva;~~
 - ~~Teratogênese;~~
 - Neurotoxicidade;
 - ~~Imunotoxicidade;~~
 - ~~Desregulação endócrina~~

Análise toxicológica

- Revisão da NT Fiocruz;
- Análise dos estudos dos dossiês;
- Revisão bibliográfica
 - Artigos científicos
 - Documentos de agências internacionais

Toxicidade Aguda

- Muitos casos fatais.
- Maioria de suicídio, mas há uma quantidade expressiva de intoxicações acidentais e ocupacionais.
- Dos casos de ingestão acidental, 50% evoluem para morte geralmente após uma semana da intoxicação.
- Foram encontrados 33 artigos científicos descrevendo casos de intoxicação ocupacional/acidental entre 1969 e 2013, inclusive com desfecho de morte.
- Altas taxas de intoxicação após exposição ocupacional.
- Danos tópicos chegam a ocorrer em 50% dos trabalhadores.
- Essa alta taxa de danos à pele é preocupante, pois a absorção quando há lesão prévia na pele pode resultar em uma grave intoxicação sistêmica.

IPCS, 2009

Toxicidade Aguda

- Revisão bibliográfica:
 - Detecção de paraquate na urina de trabalhadores que utilizavam EPI.



mesmo com as medidas protetivas, a exposição pode exceder os níveis aceitáveis.

Toxicidade Aguda

- Casos fatais após a ingestão de paraquate e casos de intoxicação decorrentes da exposição ocupacional ocasionados por práticas inadequadas de trabalho: **ausência do uso de EPIs e desconhecimento da correta forma de utilização dos produtos.**

Marrs e Adjei, 2003

Pesticide Safety Directorate, 2002; PANAP, 2006; PANAP, Dinis-Oliveira et al., 2008; Smith et al., 1988; OPS/OMS, 2002 2010



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Efeitos Tóxicos Agudos

NÁUSEA

VÔMITO

DIARREIA

LESÕES PELE/MUCOSA

SANGUE NAS FEZES

CONVULSÕES

ICTERÍCIA

DISFUNÇÃO RENAL

DISFUNÇÃO HEPÁTICA

EDEMA PULMONAR

FIBROSE PULMONAR

DIFICULDADE RESPIRATÓRIA AGUDA

COMA

MORTE



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Toxicidade Aguda

É o herbicida com a maior toxicidade aguda e o que possui a maior taxa de mortalidade, devido à sua alta toxicidade e à ausência de antídoto ou tratamento eficaz.

Neumeister e Isenring, 2011

De acordo com a Lei nº 7.802, de 11 de julho de 1989, é proibido o uso de agrotóxicos, seus componentes e afins para os quais não haja antídoto ou tratamento eficaz no Brasil.



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Mutagenicidade

Dossiês dos produtos técnicos

Genotoxicidade, mutações pontuais e aberrações cromossômicas *in vitro*.

Revisão bibliográfica

Mutações gênicas e aberrações cromossômicas em estudos *in vitro* (procariotos, leveduras e células de mamíferos, inclusive humanas).

Aberrações cromossômicas *in vivo* com administração intraperitoneal e oral.

Aberrações cromossômicas e efeitos mutagênicos sobre células germinativas *in vivo* após exposição dérmica.

Mutagenicidade

É proibido o registro de agrotóxicos considerados mutagênicos, capazes de induzir mutações em dois testes, um deles para detectar mutações gênicas e o outro para detectar mutações cromossômicas.

Decreto 4.074/2002



ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Neurotoxicidade

Revisão bibliográfica

Estudos Epidemiológicos



Associação da exposição a paraquate à incidência da doença de Parkinson



Publicação EFSA: Trinta estudos analisados para verificar a associação entre a exposição a paraquate e a doença de Parkinson por meio de meta-análise.



Associação estatisticamente significativa com moderada heterogeneidade.



Corrobora os inúmeros estudos experimentais em modelos animais.

Neurotoxicidade

Parkinson

Doença grave, progressiva, cujo tratamento apenas retarda os sintomas, mas não é capaz de reverter o quadro, sem cura.

Incapacitação, graves problemas respiratórios e motores e morte.



As consequências da exposição ao paraquate nos seres humanos são mais relevantes do que em animais



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Conclusão

- Alta toxicidade aguda
- Fibrose pulmonar irreversível e fatal.
- Exposição real excede doses limites, mesmo com uso de EPIs.
- Evidência de potencial mutagênico.
- Evidências de desencadeamento da doença de Parkinson.



**IMPEDITIVOS DE REGISTRO
CONFORME LEI Nº 7.802/1989 e
DECRETO Nº 4.074/2002**



ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Próximas etapas da reavaliação

- Consolidação das contribuições da consulta pública [nº 94, de 8 de outubro de 2015](#). Prazo para Contribuição: De 16 de outubro de 2015 até 16 de novembro de 2015.
- Discussão das conclusões e proposição de encaminhamentos pela comissão de reavaliação composta por servidores da Anvisa, do Ministério da Agricultura, Pecuária e do Abastecimento (MAPA) e do Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis (IBAMA);
- Elaboração de nota técnica conclusiva sobre os aspectos toxicológicos reavaliados e publicação da decisão da reavaliação por Resolução da Diretoria Colegiada.



Obrigada!

sutox@anvisa.gov.br

Superintendência de Toxicologia
(61) 3462-4218



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária