

NOTA TÉCNICA Nº 10/2020/SEI/GEAST/GGTOX/DIRE3/ANVISA

Processo nº 25351.918773/2020-47

ORIENTAÇÕES PARA A CLASSIFICAÇÃO TOXICOLÓGICA QUANTO À TOXICIDADE AGUDA DE PRODUTOS DE ORIGEM BIOLÓGICA.

Para a classificação quanto à toxicidade aguda deve ser considerado o disposto no Anexo IV da Resolução da Diretoria Colegiada, RDC nº 294, de 29 de julho de 2019. Para orientar os passos da classificação de forma didática, estipulamos duas etapas que elencam os procedimentos a serem realizados.

1. Classificação quanto à toxicidade aguda.**1.1 Primeira etapa:**

A primeira etapa para a classificação toxicológica deve considerar o disposto no Quadro 1, da Seção 1 do Anexo IV da RDC nº294, de 29 de julho de 2019. Será realizada a classificação em função da toxicidade aguda oral (DL₅₀ oral), cutânea (DL₅₀ cutânea) e inalatória (CL₅₀ inalatória), de acordo com estudos apresentados.

As informações dispostas no Quadro 1 devem ser utilizadas para estipular uma classificação prévia do produto em relação à toxicidade aguda.

De acordo com os resultados dos estudos realizados, e com a identificação da DL₅₀ oral, DL₅₀ cutânea e da CL₅₀ inalatória, o produto deve ser enquadrado nas Categorias de 1 a 5 ou como Não Classificado. A classificação toxicológica do produto será aquela relativa ao resultado mais restritivo desses desfechos.

Para tal enquadramento, o desfecho do estudo com a ocorrência de mortalidade e a efetiva determinação da DL₅₀ oral, DL₅₀ cutânea e da CL₅₀ inalatória, deve ser considerado, assim como a indicação na respectiva diretriz do estudo, da máxima dose a ser testada.

É importante destacar que a classificação toxicológica de um produto, a partir do resultado de um ensaio para um determinado desfecho, deve considerar não apenas o disposto no Anexo IV da RDC nº 294/2019, Quadro 1, mas também as orientações para a classificação de acordo com os protocolos vigentes.

Os protocolos atuais não recomendam que estudos com doses acima de 2000 mg/Kg sejam realizados. Nesses casos, é imprescindível que as orientações para a classificação GHS sejam seguidas de acordo com as diretrizes de cada estudo.

Por exemplo, um estudo de DL₅₀ cutânea, realizado de acordo com a Diretriz OECD nº 402 (2017) com a dose limite de 2000 mg/kg, pode ser classificado nas categorias 4, 5 ou como não classificado, dependendo dos resultados de mortalidade no ensaio principal ou da observação de sinais clínicos diferentes de diarreia, piloereção e aparência descuidada, o que impossibilita enquadrar a substância-teste como Não-Classificado.

Ou seja, mesmo que um estudo não tenha sido realizado com doses acima de 2000 mg/kg, as orientações para a classificação toxicológica do próprio protocolo também permitem, a depender do resultado, o enquadramento como Não Classificado.

Este princípio deve ser aplicado também aos estudos de toxicidade aguda oral e inalatória, sempre com a consideração no disposto no protocolo específico.

O resultado do estudo de CL₅₀ inalatória, conduzido em conformidade com os protocolos vigentes, não será usado para fins de classificação toxicológica quando não for observada mortalidade ao longo do estudo. No entanto, essa informação poderá ser utilizada para a comunicação do perigo.

Há variação nos estudos de toxicidade aguda requeridos para cada classe de produtos biológicos. A classificação deverá ser feita sempre de acordo com os estudos requeridos apresentados.

Em legislações específicas de produtos biológicos, está prevista a possibilidade de solicitação de dispensa de apresentação de estudos, com base em conhecimento prévio de características de toxicidade do ingrediente ativo ou componentes da formulação. Nesta hipótese, caso a requerente de registro apresente somente um estudo de toxicidade aguda,

este será utilizado para a classificação.

A requerente de registro só poderá solicitar a isenção da apresentação de todos os estudos de toxicidade aguda solicitados se apresentar um racional técnico-científico estipulando uma estimativa de toxicidade aguda com a utilização de metodologia validada e considerando os desfechos requeridos para a classe de produtos biológicos em que seu produto se enquadre.

1.2 Segunda etapa:

O processo de classificação em função da toxicidade aguda deve prosseguir, conforme disposto no Anexo IV da RDC nº 294/2019. A classificação prévia obtida pelos critérios apresentados no item 1.2, Quadro 1, será ratificada ou modificada conforme o disposto nos itens 1.5 e 1.6 da Seção 1.

Conforme item 1.5. do Anexo IV da RDC nº 294/2019, um produto é classificado na Categoria 5 se:

- a) o enquadramento, por meio dos valores de DL₅₀ ou CL₅₀, em outras categorias de maior perigo não é possível;
- b) se informações confiáveis estão disponíveis e indicam efeitos tóxicos significantes em humanos;
- c) nenhuma mortalidade é observada, quando testada até os valores da Categoria 4, pelas vias oral, inalatória ou cutânea;
- d) existem evidências de sinais clínicos de toxicidade, quanto testado até a Categoria 4, exceto para de diarreia, piloereção e aparência descuidada; ou
- e) existem evidências confiáveis de potencial de efeitos agudos significantes para outros animais.

1.6. Somente será enquadrado como Não classificado o produto que apresentar evidências de não se enquadrar em nenhum dos critérios definidos no item 1.5.

Para o adequado entendimento do item 1.5, devem ser aplicados os seguintes procedimentos e orientações:

- As informações referidas no item 1.5. do anexo IV da RDC 294/2019 (letras a, c, d e e) devem ser extraídas somente do dossiê toxicológico do produto em avaliação. ou seja, não se deve buscar outras informações em bases de dados ou artigos científicos.
- Letras “a”, “c” e “d” do item 1.5 dizem respeito apenas aos estudos do dossiê toxicológico de DL₅₀ oral, DL₅₀ cutânea e de CL₅₀ inalatória.
- Letra “e” do item 1.5: “existem evidências confiáveis de potencial de efeitos agudos significantes para outros animais”. Considerando aqui outros animais vertebrados, devemos verificar os outros estudos do dossiê toxicológico que não DL₅₀ oral, DL₅₀ cutânea e de CL₅₀ inalatória. Quando o produto for classificado em alguma Categoria, em função da corrosão ou irritação cutânea, corrosão ou irritação ocular, ou sensibilização cutânea, considerando o dossiê apresentado, esse produto não deve ser enquadrado como Não Classificado, considerando que uma classificação nesses desfechos toxicológicos implicaria na inserção de pictogramas, palavra de advertência e frase de perigo, nos rótulos e bulas, o que seria incoerente com um produto Não Classificado.
- Para a correto entendimento do disposto na letra “e”, devem ser consideradas as orientações de classificação apresentadas nas Seções 2 a 8 do Anexo IV da RDC 294/2019, sendo que para a maior parte dos produtos biológicos as seções de maior impacto na classificação serão a Seção 7 - Classificação toxicológica em função da corrosão ou irritação cutânea, Seção 8 - Classificação toxicológica em função da corrosão ou irritação ocular, Seção 9- Classificação toxicológica em função da sensibilização cutânea.
- Letra “b” do item 1.5: Para produtos biológicos, efeitos tóxicos significantes em humanos devem ser entendidos como qualquer evento adverso conhecido, que pode ser atribuído ao produto, incluindo ação infectiva e alérgica provocada por microrganismos ou a produção de toxinas tóxicas, considerando as informações disponíveis para a espécie e não apenas para o isolado utilizado na formulação. Deve ser realizada pesquisa na literatura científica e banco de dados para os ingredientes ativos biológicos.

Espécies de microrganismos enquadradas na classe de risco biológico 2 não

poderão ser categorizadas como Não Classificadas.

Para os produtos biológicos passíveis de dispensa ou dispensados da apresentação de estudos de toxicidade de acordo com critérios estabelecidos em legislação específica, seu enquadramento será na categoria de menor toxicidade ou de acordo com as orientações estabelecidas na legislação pertinente.

Por exemplo, a Instrução Normativa Conjunta Nº 1, de 23 de janeiro de 2006, que regulamenta o registro de produtos semioquímicos como agrotóxicos, isenta da apresentação de estudos toxicológicos produtos a serem aplicados em armadilhas ou dispositivos liberadores e estabelece que tais produtos sejam enquadrados na classe toxicológica e ambiental menos restritivas. Caso o produto se enquadre no artigo 5º desta INC, de acordo os parâmetros atuais de classificação, será enquadrado como Não Classificado.

Conforme se realize revisões das monografias de produtos biológicos, serão incluídas no campo “Classificação toxicológica”, orientações para a classificação e a categoria menos restritiva em que o produto comercial poderá ser enquadrado.

Na tabela 1, são apresentadas algumas espécies de microrganismos registradas no Brasil com a correspondente categoria menos restritiva de classificação toxicológica. De acordo com a formulação de cada produto e com os estudos de toxicidade aguda, a classificação toxicológica poderá ser mais restritiva, conforme orientações procedimento apresentado nesta Nota Técnica.

As frases de segurança especialmente estipuladas na legislação específica para produtos biológicos, por serem estipuladas com base no princípio da precaução, não devem ser consideradas como impeditivas para a determinação do enquadramento toxicológico do produto como Não Classificado.

Tabela 1. Classificação toxicológica menos restritiva em que podem ser enquadradas algumas espécies de microrganismos já registradas no Brasil. Espécie de microrganismo

	Classificação toxicológica menos restritiva considerando o perigo para a espécie*.
<i>Bacillus thuringiensis</i>	Categoria 5 – Produto Improvável de Causar Dano Agudo
Baculovirus - <i>Anticarsia gemmatalis</i> multiple nucleopolyhedrovirus (AgMNPV)	Não Classificado
<i>Beauveria Bassiana</i>	Categoria 5 – Produto Improvável de Causar Dano Agudo
<i>Bacillus subtilis</i>	Não Classificado
Baculovirus - <i>Condylorrhiza vestigialis</i> multiple nucleopolyhedrovirus (CoveMNPV)	Não Classificado
Baculovirus - <i>Helicoverpa zea</i> nucleopolyhedrovirus (HzSNPV)	Não Classificado
Baculovirus - <i>Helicoverpa armigera</i> nucleopolyhedrovirus (HaSNPV)	Não Classificado
<i>Bacillus amyloliquefaciens</i>	Categoria 5 – Produto Improvável de Causar Dano Agudo
<i>Bacillus methylotrophicus</i>	Não Classificado
Baculovirus - <i>Spodoptera frugiperda</i> multiple nucleopolyhedrovirus (SfMNPV)	Não Classificado
<i>Isaria fumosorosea/ Paecilomyces fumosoroseus</i>	Não Classificado
<i>Metarhizium anisopliae</i>	Categoria 5 – Produto Improvável de Causar Dano Agudo
<i>Paecilomyces lilacinus/ Purpureocillium lilacinum</i>	Categoria 5 – Produto Improvável de Causar Dano Agudo
<i>Pasteuria nishizawae</i>	Não Classificado
<i>Trichoderma harzianum</i>	Categoria 5 – Produto Improvável de Causar Dano Agudo
<i>Trichoderma asperelum</i>	Não Classificado
<i>Trichoderma stromaticum</i>	Não Classificado

*Para cada produto comercial, para a definitiva classificação toxicológica, devem ser considerados, além das informações referentes ao perigo da espécie, os estudos toxicológicos realizados e as orientações apresentadas nesta Nota Técnica.

2. Modelos com simulações de classificação toxicológica para produtos biológicos:

Modelo 1: Considerando um produto comercial que tenha como ingrediente ativo a bactéria *Bacillus thuringiensis*:

- A dose aplicada no teste de toxicidade cutânea, conforme diretriz, foi 2000 mg/Kg, a DL₅₀ cutânea não foi efetivamente estipulada e não houve sinais clínicos (metodologia descrita no item 1.1 desta Nota Técnica). A classificação prévia em relação à toxicidade aguda de acordo com o quadro 1 do Anexo IV da RDC 294/2019 foi Não Classificado.
- O produto não apresentou classificação em relação aos desfechos corrosão ou irritação cutânea, corrosão ou irritação ocular e sensibilização cutânea.
- Considerando o item 1,5, b da Secção I do Anexo IV da RDC 294/2019, há informação na literatura, considerando o perigo para a espécie e não apenas para o isolado utilizado na formulação, que aponta a ocorrência de infecções oportunistas em pessoas imunossuprimidas, alergias e irritação ocular.

Classificação: Dentro deste modelo, o produto será classificado na Categoria 5: Produto Improvável de Causar Dano Agudo, pois não cumpre todos os requisitos para o enquadramento como Não Classificado segundo o item 1,6 Anexo IV da RDC 294/2019.

Para este produto devem ser aplicadas frases específicas estabelecidas com base no princípio da precaução e alerta de rotulagem de acordo com a toxicidade aguda, uso da palavra “Atenção”, conforme disposto no Anexo I da RDC 296, de 29 de julho de 2019. Deve ser consultado o disposto na Nota Técnica com orientações para a construção de rótulo e bula de produtos biológicos.

Modelo 2: Considerando um produto comercial que tenha como ingrediente ativo um baculovírus:

- A classificação prévia do produto em relação à toxicidade aguda de acordo com o quadro 1 do Anexo IV da RDC 294/2019 foi Não Classificado. Não houve mortalidade ou sinais clínicos.
- O produto não apresentou classificação em relação aos desfechos corrosão ou irritação cutânea, corrosão ou irritação ocular e sensibilização cutânea.
- Considerando o item 1,5, b da secção I do Anexo IV da RDC 294/2019, não há informação na literatura que indiquem perigo para a espécie.

Classificação: Dentro deste modelo, o produto será enquadramento como Não Classificado, pois cumpre todos os requisitos para essa classificação segundo o item 1,6 Anexo IV da RDC 294/2019.

Para este produto também devem ser aplicadas frases específicas estabelecidas com base no princípio da precaução. Deve ser consultado o disposto na Nota Técnica com orientações para a construção de rótulo e bula de produtos biológicos.

Modelo 3: Considerando um produto comercial que tenha como ingrediente ativo um baculovírus.

- A classificação prévia em relação à toxicidade aguda de acordo com o quadro 1 do Anexo IV da RDC 294/2019 foi Não Classificado. Não houve mortalidade ou sinais clínicos.
- O produto apresentou classificação em relação aos desfechos de corrosão ou irritação cutânea, corrosão ou irritação ocular e sensibilização cutânea. Por exemplo, foi considerado sensibilizante.
- Considerando o item 1,5, b da secção I do Anexo IV da RDC 294/2019, não há informação na literatura que indiquem perigo para a espécie.

Classificação: Dentro deste modelo, o produto será classificado na Categoria 5: Produto Improvável de Causar Dano Agudo, pois não cumpre todos os requisitos para o enquadramento como Não Classificado, foi categorizado em função da sensibilização cutânea. A mesma lógica classificatória seria aplicada caso o produto fosse classificado em função da corrosão ou irritação cutânea ou em função da corrosão ou irritação ocular.

Neste caso, também devem ser aplicadas frases específicas estabelecidas com base no princípio da precaução, alerta de rotulagem de acordo com a toxicidade aguda, uso da palavra “Atenção”, conforme disposto no Anexo I da RDC 296, de 29 de julho de 2019 e alerta específico em relação ao perigo da sensibilização cutânea, conforme disposto no Anexo II da RDC 296, de 29 de julho de 2019. Deve ser consultada a Nota Técnica com orientações para a construção de rótulo e bula de produtos biológicos.

Modelo 4: Considerando um produto comercial que tenha como ingrediente ativo o fungo *Beauveria bassiana*:

- A dose aplicada no teste de toxicidade cutânea, conforme diretriz, foi 2000 mg/Kg, a DL₅₀

cutânea não foi efetivamente estipulada e não houve sinais clínicos. A classificação prévia em relação à toxicidade aguda de acordo com o quadro 1 do Anexo IV da RDC 294/2019 foi Não Classificado.

- O produto não apresentou classificação em relação aos desfechos de corrosão ou irritação cutânea, corrosão ou irritação ocular e sensibilização cutânea.
- Considerando o item 1,5, b da secção I do Anexo IV da RDC 294/2019, há informações na literatura, considerando o perigo para a espécie e não apenas para o isolado utilizado na formulação, que apontam a ocorrência de alergias e infecções oportunistas em pessoas imunossuprimidas.

Classificação: Dentro deste modelo, o produto seria classificado na Categoria 5: Produto Improvável de Causar Dano Agudo, pois não cumpre todos os requisitos para o enquadramento como Não Classificado. Contraria o disposto no item 1.5, b, do anexo IV da RDC^o 294/2019.

Para este produto, devem ser aplicadas frases específicas estabelecidas com base no princípio da precaução e alerta de rotulagem de acordo com a toxicidade aguda, uso da palavra “Atenção”, conforme disposto no Anexo I da RDC 296, de 29 de julho de 2019. Deve ser consultado o disposto na Nota Técnica com orientações para a construção de rótulo e bula de produtos biológicos.

Modelo 5: Considerando um produto comercial que tenha como ingrediente ativo um fungo.

- A classificação prévia em relação à toxicidade aguda de acordo com o quadro 1 do Anexo IV da RDC 294/2019 foi Não Classificado. Não houve mortalidade ou sinais clínicos.
- O produto apresentou classificação em relação ao desfecho de corrosão ou irritação ocular.
- Considerando o item 1,5, b da secção I do Anexo IV da RDC 294/2019, há informações na literatura, considerando o perigo para a espécie e não apenas para o isolado utilizado na formulação, que apontam a ocorrência de alergias e infecções oportunistas em pessoas imunossuprimidas.

Classificação: Dentro deste modelo, o produto seria classificado na Categoria 5: Produto Improvável de Causar Dano Agudo, pois não cumpre todos os requisitos para o enquadramento como Não Classificado, foi categorizado em função da corrosão/irritação ocular e apresenta informações para o perigo da espécie.

Neste caso, também devem ser aplicadas frases específicas estabelecidas com base no princípio da precaução, alerta de rotulagem de acordo com a toxicidade aguda, uso da palavra “Atenção”, conforme disposto no Anexo I da RDC 296, de 29 de julho de 2019 e alerta em relação ao perigo da irritação ocular, conforme disposto no Anexo II da RDC 296, de 29 de julho de 2019. Deve ser consultada a Nota Técnica com orientações para a construção de rótulo e bula de produtos biológicos.

Modelo 6: Considerando um produto fitoquímico que tenha como ingrediente ativo um extrato vegetal.

- A classificação prévia em relação à toxicidade aguda de acordo com o quadro 1 do Anexo IV da RDC 294/2019 foi na Categoria 5: Produto Improvável de Causar Dano Agudo, de acordo com os sinais clínicos observados e com a estipulação da DL₅₀.
- O produto apresentou classificação em relação ao desfecho de corrosão/irritação ocular.
- Considerando o item 1,5, b da secção I do Anexo IV da RDC 294/2019, há informações na literatura, considerando o perigo para a classe de compostos químicos vegetais utilizados na formulação.

Classificação: Dentro deste modelo, o produto seria classificado na Categoria 5: Produto Improvável de Causar Dano Agudo.

Neste caso, também devem ser aplicadas frases específicas estabelecidas com base no princípio da precaução, alerta de rotulagem de acordo com a toxicidade aguda, uso da palavra “Atenção”, conforme disposto no Anexo I da RDC 296, de 29 de julho de 2019 e alerta em relação ao perigo da irritação ocular, conforme disposto no Anexo II da RDC 296, de 29 de julho de 2019. Deve ser consultada a Nota Técnica com orientações para a construção de rótulo e bula de produtos biológicos.

3. Reclassificação a ser aplicada a produtos fitossanitários com uso aprovado para a agricultura orgânica.

A classificação de produtos fitossanitários com uso aprovado para a

agricultura orgânica é realizada com base na metodologia descrita no item 1. Pela peculiaridade observada no processo de registro com base em Especificação de Referência (ER), somente as empresas que custearam os estudos têm acesso aos seus dados brutos, permitindo assim a realização de uma adequada reclassificação.

Para orientar a reclassificação de todos os produtos registrados por essa via, apresentamos na Tabela 2, reclassificação que deve ser aplicada a cada produto registrado conforme o número da ER e respectivo ingrediente ativo.

De acordo com a Instrução Normativa Conjunta nº1 SDA/SDC/Anvisa/Ibama 01/2011, todos os produtos fitossanitários com uso aprovado para a agricultura orgânica são dispensados da apresentação do símbolo da caveira com as duas tábias cruzadas. De acordo com esta normativa, a cor da faixa deve ser branca.

Para maiores informações sobre rotulagem, deve ser consultada a Nota Técnica com orientações para a construção de rótulo e bula de produtos biológicos.

Tabela 2. Reclassificação de produtos fitossanitários com uso aprovado para a agricultura orgânica:

Nº ER	Ingrediente ativo	Nova classificação	Pictograma, palavra e frase GHS	Frases princípio de precaução **
01	<i>Cotesia flavipes</i>	Não Classificado		
02	<i>Trichogramma galloi</i>	Não Classificado		
03	<i>Neoseiulus californicus</i>	Não Classificado		
04	<i>Tephrosia candida</i>	Não Classificado *		1 e 2
05	Baculovírus - <i>Anticarsia gemmatalis</i>	Não Classificado		1 e 2
06	Baculovírus - <i>Condylorrhiza vestigialis</i>	Não Classificado		1 e 2
07	<i>Metarhizium anisopliae</i> , isolado IBCB 425	Categoria 5 – Produto Improvável de Causar Dano Agudo	Atenção	1 a 5
08	<i>Trichoderma stromaticum</i> , isolado CEPLAC 3550	Não Classificado		1 a 5
09	<i>Azadirachta indica</i>	Categoria 5 – Produto Improvável de Causar Dano Agudo	Atenção	1 e 2
10	<i>Beauveria bassiana</i> , IBCB 66	Categoria 5 – Produto Improvável de Causar Dano Agudo	Atenção	1 a 5
11	<i>Phytoseiulus macropilis</i>	Não Classificado		
12	<i>Trichogramma pretiosum</i>	Não Classificado		
13	<i>Ecklonia maxima</i>	Não Classificado		
14	Terra de Diatomácea (Dióxido de Silício)	Não Classificado		
15	<i>Paecilomyces lilacinus</i> , isolado UEL Pae 10	Categoria 5 – Produto Improvável de Causar Dano Agudo	Atenção	1 a 5
16	<i>Stratiolaelaps scimitus</i>	Não Classificado		
17	<i>Deladenus (=Beddingia) siricidicola</i>	Não Classificado		
18	<i>Cryptolaemus montrouzieri</i>	Não Classificado		
19	<i>Trichoderma asperellum</i> , isolado URM-5911	Não Classificado		1 a 5
20	Baculovírus - <i>Spodoptera frugiperda</i>	Não Classificado		1 e 2
21	<i>Chrysoperla externa</i>	Não Classificado		
22	<i>Trissolcus basalıs</i>	Não Classificado		
23	<i>Orius insidiosus</i>	Não Classificado		
24	<i>Trichoderma asperellum</i> , CBMAI 840* (T-211)	Não Classificado		1 a 5
25	<i>Bacillus subtilis</i> , isolado UFPEDA 764	Não Classificado		1 a 5
26	<i>Trichoderma harzianum</i> , isolado IBLF006	Categoria 5 – Produto Improvável de Causar Dano Agudo	Atenção	1 a 5
27	<i>Bacillus methylotrophicus</i> , isolado UFPEDA 20	Não Classificado		1 a 5
28	<i>Bacillus thuringiensis</i> var. <i>Kurstaki</i> , isolado HD-1 (S1450) (CCT 1306)	Categoria 5 – Produto Improvável de Causar Dano Agudo	Atenção	1 a 5
29	<i>Beauveria bassiana</i> , isolado CBMAI 1306	Categoria 5 – Produto Improvável de Causar Dano Agudo	Atenção	1 a 5
30	<i>Beauveria bassiana</i> , isolado IBCB 66 + <i>Metarhizium anisopliae</i> , isolado IBCB 425	Categoria 5 – Produto Improvável de Causar Dano Agudo	Atenção	1 a 5
31	Acetato de (Z)-8-dodecenila + Acetato de (E)-8-dodecenila + (Z)-8-dodecenol (monitoramento - uso em armadilha)	Não Classificado		
32	Acetato de (E)-8-dodecenila + Acetato de (Z)-8-dodecenila + (Z)-8-dodecenol (monitoramento - uso em armadilha)	Não Classificado		
33	Acetato de (Z)-8-dodecenila + Acetato de (E)-8-dodecenila + (Z)-8-dodecenol (disrupção do acasalamento)	Não Classificado		

34	Acetato de (E)-8-dodecenila + Acetato de (Z)-8-dodecenila + (Z)-8-dodecenol (disrupção do acasalamento)	Não Classificado		
35	<i>Bacillus thuringiensis</i> , isolado CBMAI 1398	Categoria 5 – Produto Improvável de Causar Dano Agudo	Atenção	1 a 5
36	<i>Diachasmimorpha longicaudata</i>	Não Classificado		
37	<i>Bacillus amyloliquefaciens</i> , isolado CBMAI 1301	Categoria 5 – Produto Improvável de Causar Dano Agudo	Atenção	1 a 5
38	<i>Purpureocillium lilacinum</i> (= <i>Paecilomyces lilacinus</i>), isolado LAMIPEXT 08 2015	Categoria 5 – Produto Improvável de Causar Dano Agudo	Atenção	1 a 5
39	<i>Trichoderma harzianum</i> , isolado IBLF1278* + <i>Trichoderma harzianum</i> , isolado IBLF1282 + <i>Trichoderma viride</i> , isolado IBLF1275 + <i>Trichoderma viride</i> , isolado IBLF1276	Categoria 5 – Produto Improvável de Causar Dano Agudo	Pictograma interrogação, Atenção, "Provoca irritação ocular grave"	1 a 5
40	<i>Telenomus podisi</i>	Não Classificado		
41	<i>Trichoderma asperellum</i> , isolado CBMAI 1622	Não Classificado		1 a 5
42	<i>Catolaccus grandis</i>	Não Classificado		
43	<i>Habrobracon hebetor</i>	Não Classificado		

*Esta classificação se aplica apenas ao produto a ser registrado com base nesta ER, considerando a concentração do IA e formulação. Outros produtos destinados à agricultura convencional podem receber outra classificação.

**Consultar legenda abaixo:

Frases estabelecidas com base no princípio da precaução:

1. "PRODUTO POTENCIALMENTE IRRITANTE PARA OS OLHOS".
2. "PRODUTO POTENCIALMENTE SENSIBILIZANTE".
3. "INDIVÍDUOS IMUNOSSUPRIMIDOS OU COM HISTÓRICO RECENTE DE IMUNOSSUPRESSÃO NÃO DEVEM MANUSEAR NEM APLICAR ESTE PRODUTO".
4. "PESSOAS COM IMPLANTE DE LENTE INTRAOCULAR OU USO DE LENTES DE CONTATO NÃO DEVEM MANIPULAR OU APLICAR O PRODUTO"
5. "PESSOAS QUE TENHAM SIDO SUBMETIDAS À CIRURGIAS OCULARES COMO TRABECULECTOMIA, IRIDECTOMIA, IMPLANTE DE VÁLVULA DE AHMED OU PROCEDIMENTOS SIMILARES NÃO DEVEM MANIPULAR OU APLICAR O PRODUTO."

Em substituição à frase 2, os produtos microbiológicos poderão utilizar a seguinte opção:

"MICROORGANISMOS PODEM TER O POTENCIAL DE PROVOCAR REAÇÕES DE SENSIBILIZAÇÃO".



Documento assinado eletronicamente por **Caio Augusto de Almeida, Gerente de Avaliação de Segurança Toxicológica**, em 01/06/2020, às 20:11, 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.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **1026652** e o código CRC **B0ACC9C2**.