

Memória de Reunião – Reavaliação Toxicológica do Ingrediente Ativo

CLORPIRIFÓS

Data da Reunião: 23 e 24 de julho de 2003 (segunda reunião).

Reavaliação estabelecida pela RDC ANVISA N° 135, de 17 de maio de 2002.

Participantes:

Representantes MS/ANVISA:

Luiz Cláudio Meirelles (Gerente Geral de Toxicologia/ANVISA)
Leticia Rodrigues da Silva (Gerente de Normatização e Avaliação/GGTox/ANVISA - coordenação);
Ana Maria Vekic (Gerente de Avaliação Toxicológica/ANVISA);
Juliana Figueiredo de Andrade (técnica GEATO/GGTOX/ANVISA);
Konrad Behrens (técnico GEATO/GGTOX/ANVISA);
Ana Cristina Sá Fischer (técnica GEATO/GGTOX/ANVISA);
José Teixeira Júnior (GGSAN)
Heloísa Pacheco Ferreira (UFRJ, consultora ANVISA);
Ângelo Zanaga Trapé (UNICAMP, consultor ANVISA);
Lenine Alves de Carvalho (ESP/RS, consultor da ANVISA).

Representantes SINDAG:

Viviane França
Sérgio Graff
Elizabete Nascimento

Representantes MAPA:

Alfredo Takehama

Apresentações:

A continuação da reavaliação do ingrediente ativo clorpirifós, iniciada nos dias 22, 23, 24 e 25 de abril de 2003 foi retomada com uma apresentação da ANVISA sobre os estudos aportados pelas empresas após a última reunião, sendo

resgatadas, inclusive, as informações apresentadas encaminhadas à ANVISA na ocasião da primeira reunião.

Na seqüência o SINDAG apresentou uma avaliação de risco contemplada com o NOEL de **1,0 mg/kg** para inibição de acetilcolinesterase cerebral, com taxa de absorção dérmica de 3%, para a cultura do fumo. Também efetuou uma apresentação com uma revisão bibliográfica sobre Clorpirifós, buscando responder os quesitos pendentes da última reunião, a saber:

- Esclarecimentos sobre os trabalhos do Zheng e colaboradores. Existência de novos estudos, encaminhar trabalhos publicados sobre alterações morfológicas;
- Resposta oficial da Dow Agrosience à EPA, com especial atenção à morfometria, sobre os trabalhos do Zheng;
- Esclarecer se houve algum estudo de neurotoxicidade por parte das empresas, com base nos Guidelines OECD 419/1995 ou 424/1997;
- Apresentar outros estudos relacionados a hepatotoxicidade (alterações do conjunto de enzimas hepáticas), imuno toxicidade (auto anticorpos, Imunoglobulinas), neurotoxicidade tardia (OPIDN tanto do ponto de vista conceitual, quanto de "end point"), hematologia (distúrbios de coagulação e mielodisplasia);
- As empresas devem complementar os processos (dossiês) apresentados por ocasião do registro no prazo de 30 dias. Sendo que a não apresentação poderá implicar no cancelamento do informe de avaliação toxicológica;
- Devem ser envolvidas as empresas de domissanitários sendo que a ANVISA fará contato com a ABAS e solicita-se que o SINDAG deverá ver quais as empresas que possuem produtos técnicos que suportam o registro ou comercializam Produto Técnico para empresas de domissanitários.
- Todos os estudos, textos científicos etc, devem ser encaminhados no prazo de 30 dias à ANVISA para encaminhamento em tempo hábil para avaliação de toda a Comissão;
- A ANVISA suspenderá a avaliação dos processos de Clorpirifós em tramitação tanto na GGTOx, quanto na GGSan durante o período de reavaliação.

A respeito das complementações dos dossiês que deveriam ser encaminhados a ANVISA, abaixo segue os principais problemas identificados nos estudos toxicológicos apresentados à comissão de reavaliação:

- Ausência de laudos de equivalência de alguns produtos técnicos indicados para suportar outros produtos técnicos;
- Estudos antigos e fora dos protocolos aceitos atualmente;
- Estudos apresentados apenas mediante literatura científica;
- Interpretações equivocadas de resultados de testes pelo laboratório;
- Estudos incompletos (ex.: ausência de legendas, tabelas, apêndices etc);
- Discrepância de resultados entre estudos de uma mesma formulação;
- Estudos não apresentados sob diversas justificativas;
- Marca comercial alterada sem documento esclarecendo o fato;
- Produtos com classificação toxicológica inadequada conforme os estudos apresentados;
- Presença de produtos positivos para sensibilidade cutânea, entre outros;
- Estudos de resíduos conduzidos inadequadamente, por exemplo: longo intervalo entre a coleta e análise (6 meses - 4 anos) e não justificados, por exemplo com apresentação de estudos de estabilidade; inúmeros produtos aplicados durante a condução dos experimentos nas culturas submetidas a análise de resíduos de clorpirifós; estudos não apresentados para algumas culturas autorizadas; estudos apresentados para culturas não autorizadas.

Quanto aos produtos de uso domissanitários, dos cerca de 70 registrados das 23 empresas detentoras do registro nenhuma empresa aportou dados para a reavaliação. A ABAS, embora convidada a participar da reavaliação, não enviou representante à reunião.

Conclusões:

Após várias discussões a respeito do NOEL utilizado e sobre a possibilidade do Clorpirifós causar Neurotoxicidade Tardia, a ANVISA decidiu **não acatar** a avaliação de risco ocupacional apresentada pelo SINDAG, pois a mesma não identificou todos os cenários, bem como não identificou as culturas isoladamente, não indicou claramente as doses utilizadas para o cálculo de exposição e não considerou o NOEL mais restritivo que é o de **0.3 mg/kg** para inibição de acetilcolinesterase cerebral, conforme estudo de HOBBERMAN, A. M. (1998). Developmental Neurotoxicity Study of Chlorpirifos Administered Orally Via Gavage to Crl: CD Br VAF/Plus Presumed Pregnant Rats. Argus Research Lab., Study Nº 304001.

Tendo em vista os pontos acima elencados e as características do produto, foram dados os seguintes encaminhamentos pela ANVISA:

- 1) A reavaliação do uso domissanitário para o Ingrediente Ativo Clorpirifós, que não foi objeto da reunião de reavaliação, uma vez que o setor empresarial não se fez representar, será efetuada somente pela ANVISA, em sua área técnica;
- 2) Excluir as modalidades de aplicação: pulverização costal e uso com mangueira para todas as culturas, uma vez que o produto não demonstra segurança para estas modalidade de aplicação. Ficando mantidas **apenas** as modalidades de aplicação tratorizada, pivot central e aplicação aérea com GPS e sem o uso de “bandeirinhas”;
- 3) **Excluir** o uso de Clorpirifós das seguintes culturas:
 - a) Amendoim;
 - b) Cenoura;
 - c) Couve;
 - d) Feijão;
 - e) Fumo;
 - f) Maçã;
 - g) Repolho; e
 - h) Tomate.
- 4) As empresas devem apresentar novos estudos de resíduos para todas as culturas que foram mantidas. Os estudos poderão ser realizados em pool de empresas, desde que os produtos formulados tenham o uso do mesmo produto técnico e mesma formulação, devendo, serem apresentados os laudos de equivalência dos mesmos quando encaminhados à ANVISA;

- 5) Apresentar novos estudos de toxicidade aguda, **no prazo máximo de 24 meses**, para todos os formulados, tanto para os produtos das empresas que apresentaram estudos inadequados quanto para os das empresas que não os encaminharam;
- 6) Alterar a classe toxicológica das formulações com as seguintes formas de apresentação: **pó seco, Concentrado Emulsionável (CE) e Emulsão em óleo em água (EW)** para **Classe I**. Ficou decidido que as formulações granuladas poderiam permanecer nas classes que hoje se encontram;
- 7) Reavaliar a possibilidade de reduzir concentrações e doses atualmente empregadas nas formulações, bem como sua forma de apresentação;
- 8) Os rótulos e bulas, com a adequação das indicações, classe toxicológica e exclusão das culturas, devem ser apresentados nos órgãos para avaliação em 90 dias;
- 9) Apresentar o estudo de **Hoberman de 1998** (Hoberman, A. M. Developmental Neurotoxicity Study of Chlorpirifos Administered Orally Via Gavage to CrI: CD Br VAF/Plus Presumed Pregnant Rats. 1998. Argus Research Lab., Study N° 304001), citado no documento resposta aos questionamentos da ANVISA , **mas não apresentado** à Gerência de Normatização e Avaliação