



**Ministério da Saúde - MS**  
**Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA**

**RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 294, DE 29 DE JULHO DE 2019**

**(Publicada no DOU nº 146, de 31 de julho de 2019)**

Dispõe sobre os critérios para avaliação e classificação toxicológica, priorização da análise e comparação da ação toxicológica de agrotóxicos, componentes, afins e preservativos de madeira, e dá outras providências.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o art. 15, III e IV, aliado ao art. 7º, III, e IV, da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e ao art. 53, V, §§ 1º e 3º do Regimento Interno aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve adotar a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada, conforme deliberado em reunião realizada em 23 de julho de 2019, e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação.

**CAPÍTULO I**

**DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS**

Art. 1º A presente Resolução estabelece os critérios para avaliação e classificação toxicológica, priorização da análise de produtos e de comparação da ação toxicológica de agrotóxicos, componentes, afins e preservativos de madeira.

Art. 2º Para efeitos desta Resolução são adotadas as seguintes definições:

I - avaliação do risco: análise sistematizada da probabilidade de aparecimento de efeitos adversos resultantes da exposição humana a agrotóxicos ou afins, cujo processo inclui as etapas de identificação do perigo, avaliação dose-resposta, avaliação da exposição e caracterização do risco;

II - avaliação toxicológica: análise de dados toxicológicos de agrotóxicos, componentes, afins e preservativos de madeira com o objetivo de classificá-los em categorias toxicológicas;

III - classificação toxicológica: enquadramento de produtos em diferentes categorias de perigo de acordo com o desfecho toxicológico avaliado;

IV - componente não-ativo: aditivo ou ingrediente inerte;

V - desfecho toxicológico (endpoint): resultado ou efeito monitorado por um estudo toxicológico;

VI - dossiê toxicológico: conjunto de estudos e informações exigidos para avaliação toxicológica de produtos;



**Ministério da Saúde - MS**  
**Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA**

VII - força da evidência: grau de confiabilidade sobre o resultado de um determinado experimento com base em seu nível de significância estatística e/ou biológica e em seu delineamento experimental;

VIII - limiar de dose: dose de um agente abaixo do qual um efeito declarado não é observado ou esperado que ocorra;

IX - método alternativo: qualquer método que possa ser utilizado para substituir, reduzir ou refinar o uso de animais em atividades de pesquisa;

X - padrão análogo: padrão analítico de uma substância que é estruturalmente similar àquela que se deseja quantificar;

XI - parecer de análise técnica da empresa (PATE): parecer elaborado pela empresa solicitante de registro que aborda os critérios previstos nesta Resolução e nas normativas relacionadas, incluindo uma avaliação crítica dos estudos e documentação apresentada para a avaliação da Anvisa;

XII - peso da evidência: interpretação dos dados toxicológicos no contexto de todas as informações disponíveis em que são avaliadas a força e a qualidade das evidências relacionadas a uma decisão;

XIII - produto: termo genérico referente a agrotóxico, seus componentes, afins ou preservativo de madeira;

XIV - produto de origem biológica: produto cujo ingrediente ativo é um microrganismo, agente biológico de controle, bioquímico, semioquímico ou produto de origem vegetal e seus correlatos;

XV - relatório anual do produto (RAP): documento em que deverão ser registradas informações a respeito do produto e das alterações ocorridas em relação à condição registrada;

XVI - Sistema Globalmente Harmonizado de Classificação e Rotulagem de Produtos Químicos (GHS): sigla do inglês para Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals, que é um sistema de classificação e rotulagem de produtos químicos, elaborado no âmbito das Nações Unidas, que tem como finalidade a harmonização global da forma de classificação e rotulagem e comunicação do perigo dos produtos químicos.

## **CAPÍTULO II**

### **DAS DISPOSIÇÕES GERAIS**

#### **Seção I**

#### **Da documentação**



**Ministério da Saúde - MS**  
**Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA**

Art. 3º O processo de avaliação toxicológica de produtos deve ser instruído com a documentação estabelecida no Decreto nº 4.074, de 4 de janeiro de 2002, suas atualizações ou outra legislação específica.

§1º Deve ser apresentado o laudo laboratorial, conforme item 13.1 ou 14.4 do Anexo II do Decreto nº 4.074, de 2002, contendo, no mínimo, a concentração do ingrediente ativo, aparência, cor, estado físico e densidade aparente ou específica de lote(s) do(s) produto(s) formulado(s) produzido(s) para cada um dos formuladores requeridos nos pleitos.

§2º A declaração sobre a composição qualitativa e quantitativa deve conter o disposto nos itens 12.1, 13.1, 14.4 e 16.1 do Anexo II do Decreto nº 4.074, de 2002, acrescida do nome químico de cada componente, números Chemical Abstract Services (CAS), quando disponíveis, e concentração nominal para produtos formulados.

§3º O requerente deve apresentar para cada fabricante do produto técnico, além dos requisitos relacionados nos itens 12 e 16 do Anexo II do Decreto nº 4.074, de 2002:

I - histórico do processo de síntese, especificando se o desenvolvimento do produto está na fase de escala piloto, de ampliação de escala ou de produção comercial;

II - descrição do processo de síntese contendo informações gerais das matérias-primas, tais como nomenclatura, fórmula estrutural, número CAS e pureza mínima;

III - informação sobre quais testes de controle de qualidade são realizados nas matérias-primas;

IV - identificação e forma de controle dos pontos críticos do processo de síntese;

V - discussão da potencial formação de produtos de degradação, de relevância toxicológica, durante o período de validade do produto;

VI - especificação de composição qualitativa e quantitativa do fabricante do produto técnico considerando a discussão de formação de impurezas.

Art. 4º Todas as petições devem ser acompanhadas dos seguintes documentos:

I - Guia de Recolhimento da União relativa à Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária (TFVS) acompanhada do respectivo comprovante de pagamento ou justificativa de isenção, quando for o caso;

II - formulário de petição devidamente preenchido;

III- requerimento da solicitação acompanhado dos documentos exigidos na legislação;

IV - dossiê toxicológico, conforme requisitos definidos nesta Resolução ou em norma complementar.



**Ministério da Saúde - MS**  
**Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA**

§1º Quando algum documento exigido não for aplicável a determinado produto, a não apresentação do documento deve ser acompanhada de justificativa técnica, que suporte a não aplicabilidade.

§2º Na ausência de legislação, a empresa deve consultar a Anvisa previamente à submissão da petição sobre a necessidade de apresentação de documentos adicionais.

§3º Os estudos toxicológicos podem ser dispensados mediante apresentação de justificativa técnica fundamentada, desde que as informações apresentadas tragam elementos sobre a impossibilidade de realização do estudo ou informações sobre os desfechos toxicológicos avaliados no referido estudo que sejam suficientes para tomada de decisão sobre a segurança de uso do produto.

§4º A Anvisa pode, a seu critério e mediante justificativa técnica fundamentada, exigir estudos toxicológicos adicionais ou requerer novos estudos para comprovação de segurança do produto ou elucidação do modo ou mecanismo de ação toxicológica, podendo a exigência ocorrer mesmo após a aprovação da avaliação toxicológica do produto, ficando as empresas interessadas obrigadas a apresentar dados atualizados relativos a seus produtos.

§5º A Anvisa pode solicitar à empresa os dados brutos dos estudos toxicológicos e dos estudos de cinco bateladas.

Art. 5º As petições primárias para fins de registro de produtos técnicos, além dos documentos previstos no art. 4º, devem ser acompanhadas do Parecer de Análise Técnica da Empresa (PATE).

§1º A empresa deve demonstrar, por meio do PATE, que todos os critérios e requisitos apresentados à autoridade sanitária foram cumpridos.

§ 2º O PATE deve ser assinado pelo responsável técnico, pelo responsável da área regulatória e pelo representante legal da empresa requerente do registro.

§ 3º As orientações a respeito da submissão e formato do PATE são disponibilizadas no portal eletrônico da Anvisa.

§ 4º A empresa deve indicar no PATE quais informações do processo podem ser consideradas como sigilosas, justificando conforme os termos da Lei de Acesso à Informação.

Art. 6º Os métodos alternativos devem ser apresentados para fins de avaliação toxicológica de produtos quando o Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), a Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE) ou outras autoridades que tenham similaridade de requisitos regulatórios e validação:

I - disponibilizar publicamente um protocolo validado; e



**Ministério da Saúde - MS**  
**Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA**

II - reconhecer o método alternativo como substituto à experimentação animal e como parte integrante de uma estratégia de teste em fases, desde que aplicável para fins regulatórios.

Art. 7º Os estudos toxicológicos em animais vertebrados apenas devem ser realizados quando:

I - o método alternativo não atender aos critérios estabelecidos no art. 6º desta Resolução;

II - o resultado da estratégia de testes em fases, com abordagem no peso da evidência, for inconclusivo; ou

III - houver justificativa técnico-científica para a não praticabilidade do método alternativo em função das características físico-químicas do produto ou da limitação do teste.

Art. 8º Todos os estudos toxicológicos apresentados para cumprimento desta Resolução devem ser realizados de acordo com os protocolos vigentes publicados pela OCDE ou por outras autoridades que tenham similaridade de requisitos e validação.

§1º Caso os protocolos referidos no caput não estejam disponíveis, os procedimentos utilizados para a condução do estudo devem ser descritos e a sua utilização deve ser justificada.

§2º Os relatórios dos estudos para avaliação toxicológica de agrotóxicos e afins de origem biológica podem ser substituídos por cópias de estudos científicos indexados e publicados em revistas científicas com política editorial seletiva.

Art.9º Os estudos utilizados para avaliação toxicológica devem ser conduzidos de acordo com os princípios das Boas Práticas de Laboratório (BPL), com exceção dos estudos científicos mencionados no § 2º do art. 8º.

Art. 10. A Anvisa poderá divulgar no seu portal eletrônico documento contendo as bases técnicas que fundamentaram o deferimento ou indeferimento da petição de avaliação toxicológica.

Art. 11. O resultado da avaliação toxicológica de um produto técnico, avaliado por uma autoridade que tenha similaridade de medidas e controles em relação aos requisitos de avaliação toxicológica do Brasil, pode ser utilizado para auxiliar na avaliação toxicológica para fins de registro destes produtos no Brasil, desde que:

I- o produto técnico esteja registrado em país que tenha similaridade de medidas e controles; e

II- a Anvisa tenha acesso às informações e aos dados avaliados pela autoridade de referência.

§1º No caso de produtos técnicos equivalentes, a utilização do resultado de outras autoridades somente se aplica à avaliação das Fases II e III.

**Este texto não substitui o(s) publicado(s) em Diário Oficial da União.**



**Ministério da Saúde - MS**  
**Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA**

§2º Para fins de aplicabilidade do caput, a empresa solicitante do registro do produto deve apresentar:

I - todos os documentos e estudos requeridos por esta Resolução;

II - os relatórios de análise elaborados pela autoridade reguladora estrangeira; e

III - Parecer de Análise Técnica da empresa (PATE), contendo informação do registrante de que o produto técnico é o mesmo que foi avaliado pelas autoridades de referência, inclusive quanto ao(s) seu(s) fabricante(s), e incluindo racional técnico-científico que justifique que as eventuais diferenças em relação ao produto a ser submetido no Brasil não alteram a avaliação de segurança do produto.

## **Seção II**

### **Do Relatório Anual do Produto**

Art. 12. A elaboração do Relatório Anual do Produto (RAP) é de responsabilidade da empresa detentora do registro.

Art. 13. O RAP deve conter:

I - relação de todos os lotes produzidos ou importados e de seus respectivos locais de fabricação;

II - relação de todas as modificações pós-registro realizadas no produto e as respectivas datas de implementação;

III - informações referentes à alteração de fabricantes/fornecedores, marcas comerciais e sinônimas dos componentes caracterizados como aditivos e de outros ingredientes; e

IV - demais informações que não se caracterizem como alterações pós-registro, mas que atualizem as informações apresentadas no registro.

Art. 14. As informações disponibilizadas no RAP devem ser atualizadas anualmente, no mês do aniversário da data de emissão do certificado de registro do produto e devem compreender as alterações que ocorreram nos 12 (doze) meses anteriores.

Parágrafo único. Os dados a serem apresentados no RAP, conforme art. 13, devem estar disponíveis na empresa para apresentação à autoridade competente.

## **Seção I**

Da priorização de análise da petição de avaliação toxicológica de produtos

Art. 15. A Anvisa deve priorizar a análise da avaliação toxicológica dos produtos de baixa toxicidade definidos por esta Resolução, desde que atendidas as condições estabelecidas no art. 12 do Decreto nº 4.074, de 2002.

**Este texto não substitui o(s) publicado(s) em Diário Oficial da União.**



**Ministério da Saúde - MS**  
**Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA**

Art. 16. Os requerimentos para priorização de análise devem ser efetuados por peticionamento e submissão para avaliação da Anvisa.

Parágrafo único. Os requerimentos referidos no caput deste artigo devem ser efetuados pelas empresas devidamente reconhecidas pela Anvisa como responsáveis pelas respectivas petições para as quais se pretenda aplicar o disposto nesta Resolução.

Art. 17. Para fins de priorização da análise da petição de avaliação toxicológica, são considerados produtos de baixa toxicidade e periculosidade os agrotóxicos e afins que atendam a todos os requisitos abaixo:

I - não apresentam suspeita de carcinogenicidade, de mutagenicidade, de toxicidade reprodutiva ou de desregulação endócrina;

II - não sejam sensibilizantes cutâneos e respiratórios;

III - não sejam corrosivos/irritantes cutâneos ou oculares;

IV - não apresentam efeitos neurotóxicos;

V - não apresentam efeitos imunotóxicos; e

VI - que sejam enquadrados como “Não Classificado” quanto à toxicidade aguda.

Art. 18. Também são considerados produtos de baixa toxicidade e periculosidade:

I - os produtos da categoria dos agentes biológicos de controle;

II - os semioquímicos com características que os enquadrem como “Não Classificado” quanto à toxicidade aguda; ou

III - os produtos microbiológicos com características que os enquadrem como “Não Classificado”, quanto a toxicidade aguda e sem efeitos adversos relacionados à infectividade ou patogenicidade aos organismos-testes.

Art. 19. A petição de avaliação toxicológica que foi priorizada será restituída à fila de análise ordinária quando, durante a sua análise, for constatado que o produto não atende aos requisitos de priorização definidos por esta Resolução.

### **CAPÍTULO III**

#### **DA AVALIAÇÃO TOXICOLÓGICA DE PRODUTOS**

##### **Seção I**

##### **Dos estudos e informações exigidos para a avaliação toxicológica de agrotóxicos, afins e preservativos de madeira**

Art. 20. Para a avaliação toxicológica de produtos técnicos, devem ser apresentados os estudos relacionados no Anexo I e, para produtos formulados, aqueles relacionados no Anexo II.



**Ministério da Saúde - MS**  
**Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA**

§1º Para as Fases II e III da avaliação toxicológica de produto técnico por equivalência são requeridos os estudos e dados constantes no Anexo III, sem prejuízo ao disposto em legislação específica.

§2º Os estudos e critérios relacionados à avaliação toxicológica de produtos de origem biológica e para fins de definição de resíduos seguem legislações específicas.

Art. 21. Os estudos de propriedades físico-químicas de produtos técnicos de ingredientes ativos ainda não registrados no país devem ser realizados com o produto técnico em seu maior grau de pureza.

Art. 22. Para produto técnico, cujo estudo de análise qualitativa e quantitativa foi conduzido com bateladas produzidas em escala piloto, deve ser realizado e avaliado novo estudo de cinco bateladas que sejam consideradas representativas da especificação para a produção em escala industrial.

§1º Quando os resultados dos novos estudos identificarem que há alteração da especificação qualitativa e quantitativa do produto técnico e o processo ainda não tiver sua análise iniciada pelos órgãos federais responsáveis pelo registro, a empresa deve apresentar o relatório de estudo por meio de aditamento.

§2º Quando os resultados dos novos estudos identificarem que não há alteração da especificação qualitativa e quantitativa do produto técnico, a empresa deve informar o resultado do referido estudo no primeiro Relatório Anual do Produto, após a estabilização da produção em escala industrial.

§3º Quando os resultados dos novos estudos identificarem que há alteração da especificação qualitativa e quantitativa do produto técnico e a análise já tiver sido iniciada ou concluída por um dos órgãos federais responsáveis pelo registro, a empresa deve apresentar o relatório de estudo por meio de petição de alteração pós-registro específica.

Art. 23. Para fins de registro, as pré-misturas que forem comercializadas ou transportadas entre unidades fabris devem apresentar os estudos relacionados no Anexo II.

§1º Para as pré-misturas que não se enquadram no disposto no caput deste artigo, deve ser realizada no mínimo a determinação do teor de ingrediente ativo previamente à utilização na formulação.

§2º Para pré-misturas que não se enquadram no disposto no caput deste artigo e são armazenadas em recipientes fora da linha de produção, deve ser realizada análise de estabilidade que comprove a integridade da pré-mistura nas condições e no prazo máximo de armazenamento, com avaliação do teor de ingrediente ativo e de impurezas toxicologicamente relevantes, quando oriundas da degradação do produto.

§3º Os registros dos resultados das análises referidas nos parágrafos anteriores devem ser mantidos à disposição das autoridades fiscalizadoras.





**Ministério da Saúde - MS**  
**Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA**

Art. 24. Os pleitos de avaliação de preservativos de madeira devem apresentar os mesmos estudos requeridos no Anexo II e os resultados e as referências bibliográficas dos estudos descritos na Seção 2 do Anexo I para fins de avaliação, de classificação e de comunicação do perigo.

## **Seção II**

### **Da lista de componentes não-ativos não autorizados para uso em agrotóxicos e afins**

Art. 25. A lista de componentes não-ativos não autorizados para uso em agrotóxicos e afins é composta pela relação de componentes não-ativos categorizados como mutagênicos, carcinogênicos, teratogênicos, causadores de dano ao aparelho reprodutor ou de distúrbios hormonais com seus respectivos números CAS, quando aplicável.

Parágrafo único. A atualização da lista negativa de componentes não-ativos será realizada quando surgirem evidências de que o componente não-ativo se enquadra nas características estabelecidas no caput.

## **Seção III**

### **Dos critérios de avaliação toxicológica de produtos**

Art. 26. A avaliação toxicológica é feita com base na avaliação da força da evidência e do peso da evidência para fins de identificação da classificação e categorização do perigo.

Art. 27. Um produto é considerado mutagênico quando causar mutações em células germinativas de seres humanos ou quando houver evidências suficientes, com base no peso da evidência, sobre o potencial mutagênico do produto, a partir das quais se presume que tal produto causa mutações em células germinativas de seres humanos.

Parágrafo único. Um produto mutagênico em células somáticas é considerado mutagênico em células germinativas, a não ser que exista evidência suficiente demonstrando que ele não induz mutação em células germinativas de mamífero.

Art. 28. Um produto é considerado carcinogênico quando possuir potencial de induzir ou aumentar a incidência de câncer em seres humanos ou quando houver evidências suficientes, com base no peso da evidência, de que ele induz ou aumenta a incidência de tumores em animais, a partir das quais se presume que tal produto tem potencial carcinogênico em seres humanos, exceto se houver forte evidência de que o modo ou o mecanismo de ação da formação dos tumores nos animais não seja relevante para seres humanos.

Parágrafo único. Um produto também pode ser considerado carcinogênico quando possuir evidência limitada de carcinogenicidade em estudos em seres humanos ou evidência limitada de carcinogenicidade em estudos com animais experimentais, com base na avaliação técnica.



**Ministério da Saúde - MS**  
**Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA**

Art. 29. São consideradas consequências da toxicidade à reprodução os danos ao aparelho reprodutor, alterações na função reprodutiva, os efeitos teratogênicos e neonatais e os efeitos sobre a lactação ou decorrentes da lactação.

Art. 30. É considerado que um produto provoca danos ao aparelho reprodutor quando causar efeitos adversos sobre a fisiologia reprodutiva de seres humanos ou quando houver evidências suficientes em estudos com animais, a partir das quais se presume que tal produto causa efeitos adversos sobre a fisiologia reprodutiva de seres humanos.

Art. 31. Considera-se que um produto provoca efeitos adversos sobre o desenvolvimento embriofetal ou neonatal quando houver evidências em seres humanos ou quando houver evidências em estudos com animais, a partir das quais se presume que tal produto causa efeitos adversos sobre o desenvolvimento embriofetal ou neonatal de seres humanos.

§1º Um produto é considerado teratogênico quando causar alteração estrutural permanente ou deficiência funcional que impactam na sobrevivência ou qualidade de vida, resultantes da exposição durante o período de desenvolvimento embrionário.

§2º Os efeitos adversos sobre o desenvolvimento embriofetal ou neonatal que ocorrerem na presença de toxicidade materna serão considerados evidência da ação direta do produto no organismo em desenvolvimento, a menos que possa ser demonstrado que o efeito adverso no conceito ou neonato é considerado secundário à toxicidade materna.

Art. 32. É considerado que um produto provoca distúrbio hormonal ou desregulação endócrina quando causar um efeito adverso relevante para humanos como consequência de um modo ou de um mecanismo de ação endócrino.

Art. 33. O pedido de avaliação toxicológica será indeferido quando as etapas de identificação do perigo e de avaliação dose-resposta indicarem evidências suficientes para os produtos serem categorizados como conhecidos ou presumidamente mutagênicos, carcinogênicos, teratogênicos, causadores de efeitos adversos ao desenvolvimento embriofetal ou neonatal, de dano ao aparelho reprodutor ou de distúrbios hormonais e não for possível determinar um limiar de dose para algum desses desfechos que permita proceder com as demais etapas da avaliação do risco, conforme critérios definidos em norma complementar.

Art. 34. Um produto é considerado sensibilizante respiratório quando provocar reações de hipersensibilidade nas vias aéreas a partir de evidência em seres humanos ou em animais, ou de resultados positivos nos estudos com animais experimentais, com base na avaliação técnica.

Art. 35. Sem prejuízos ao disposto no Decreto nº 4.074, de 2002, em relação aos estudos de corrosão/irritação cutânea e corrosão/irritação ocular, o perfil toxicológico de um produto técnico é considerado equivalente ao perfil do produto técnico de referência, quando não se enquadrar em uma categoria de maior perigo, de acordo com essa Resolução e em conformidade com os critérios de equivalência da Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação (FAO).



**Ministério da Saúde - MS**  
**Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA**

Art. 36. Os produtos com microrganismos enquadrados nas classes de risco biológico 2, 3 ou 4, nos termos da Portaria/MS nº 2.349, de 14 de setembro de 2017, ou conforme estabelecido por autoridade competente ou internacionalmente reconhecida não são autorizados.

Parágrafo único. Os produtos contendo microrganismos pertencentes à classe de risco biológico 2 podem ter seu uso autorizado, caso a Anvisa aceite justificativa técnica apresentada, sendo obrigatória a comunicação do perigo em rótulo e bula.

**CAPÍTULO IV**  
**DA CLASSIFICAÇÃO TOXICOLÓGICA**

**Seção I**

**Das categorias de classificação**

Art. 37. Para fins de classificação toxicológica, são adotados critérios baseados no Sistema Globalmente Harmonizado de Classificação e Rotulagem de Produtos Químicos (GHS).

Parágrafo único. As atualizações dos critérios e diretrizes gerais de classificação e rotulagem do GHS serão avaliadas pela Anvisa e, quando necessário, será estabelecido prazo para adequação dos registros por meio de ato normativo específico.

Art. 38. Com relação à toxicidade aguda oral (DL50 oral), cutânea (DL50 cutânea) e inalatória (CL50 inalatória), os produtos são classificados nas Categorias de 1 a 5 ou Não Classificado, conforme disposto na Seção 1 do Anexo IV.

§1º A classificação toxicológica dos agrotóxicos, afins e preservativos de madeira em uma das cinco categorias ou como Não Classificado é feita com base na categoria mais restritiva atribuída aos resultados dos estudos de toxicidade oral aguda, cutânea ou inalatória.

§2º Quando houver conhecimento de que os componentes possuem efeitos adversos significantes à saúde, reversíveis ou irreversíveis, imediatos ou tardios, o agrotóxico, afim ou preservativo de madeira deve também ser classificado conforme disposto na Seção 2 e 3 do Anexo IV, com base nos limites dos componentes estabelecidos pelo GHS para classificação de misturas.

§3º A classificação toxicológica dos produtos técnicos é feita em função de cada um dos desfechos toxicológicos avaliados.

§4º Os agrotóxicos e afins registrados para fins de pesquisa e experimentação no Brasil, nos termos do Decreto nº 4.074, de 2002, cujas classificações de perigo à saúde humana não são conhecidas, não receberão classificação toxicológica emitida pela Anvisa, devendo o titular do registro, no que se refere à rotulagem e aos cuidados de manipulação e aplicação dos produtos, tomar as precauções e cuidados necessários para que se evite ao máximo possível a exposição do usuário.



**Ministério da Saúde - MS**  
**Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA**

Art. 39. A classificação em função da toxicidade aguda dos agrotóxicos, afins e preservativos de madeira deve ser determinada e identificada com os respectivos nomes das categorias e cores nas faixas do rótulo dos produtos, de acordo com o estabelecido abaixo:

- I - Categoria 1: Produto Extremamente Tóxico – faixa vermelha;
- II - Categoria 2: Produto Altamente Tóxico – faixa vermelha;
- III - Categoria 3: Produto Moderadamente Tóxico – faixa amarela;
- IV - Categoria 4: Produto Pouco Tóxico – faixa azul;
- V - Categoria 5: Produto Improvável de Causar Dano Agudo – faixa azul; e
- VI- Não Classificado – Produto Não Classificado - faixa verde.

Parágrafo único. Não é necessária atribuição de nome e cores de faixa das categorias para os produtos técnicos.

Art. 40. Os produtos de origem biológica, dispensados da apresentação de estudos toxicológicos conforme legislação específica, são enquadrados como Não Classificados.

Art. 41. A classificação toxicológica aguda e a comunicação do perigo para agrotóxicos, afins e preservativos de madeira pode ser determinada com base nas características toxicológicas e nas concentrações dos componentes, das impurezas ou de outros produtos similares já testados, devendo a empresa embasar tecnicamente e apresentar os estudos necessários para esta extrapolação.

Art. 42. Um produto é classificado quanto à mutagenicidade de acordo com as categorias, descrição e critérios estabelecidos na Seção 4 do Anexo IV.

Art. 43. Um produto é classificado quanto à carcinogenicidade de acordo com as categorias, descrição e critérios estabelecidos na Seção 5 do Anexo IV.

Art. 44. Um produto é classificado quanto à toxicidade reprodutiva de acordo com as categorias, descrição e critérios estabelecidos na Seção 6 do Anexo IV.

Parágrafo único. Um produto é classificado em uma categoria adicional quando for suspeito de causar efeito adverso na lactação ou na via de lactação.

Art. 45. Um produto pode ser reclassificado se surgirem informações adicionais relevantes, a critério da Anvisa ou mediante apresentação de novos estudos.

Art. 46. A comunicação do perigo deve ser realizada nos rótulos e bulas dos produtos, conforme desfechos toxicológicos relevantes e classificação toxicológica determinada de acordo com os critérios do Anexo IV desta Resolução.

Parágrafo único. Quando permitido o registro, as informações em relação à toxicidade a órgão alvo específico, à mutagenicidade, à carcinogenicidade e à toxicidade



**Ministério da Saúde - MS**  
**Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA**

reprodutiva devem constar da comunicação do perigo, com base nos limites dos componentes estabelecidos pelo GHS para classificação de misturas.

**Seção II**

**Da comparação da ação tóxica de agrotóxicos e afins**

Art. 47. Para fins de verificação de maior ação tóxica, devem ser comparados os novos agrotóxicos e afins com aqueles já registrados à base do (s) mesmo (s) ingrediente (s) ativo (s), com mesmo tipo de formulação e na mesma faixa ou em menor concentração do ingrediente ativo estabelecida na declaração de composição qualitativa e quantitativa.

Art. 48. Atendidos os critérios de comparação do art. 47, será indeferido o pedido de avaliação toxicológica de registro ou pós-registro para um agrotóxico ou afim quando o produto for enquadrado em categoria de maior perigo do que todos os outros já registrados.

**CAPÍTULO V**

**DISPOSIÇÕES FINAIS E TRANSITÓRIAS**

Art. 49. As petições de registro e pós-registro protocoladas antes da vigência desta Resolução, bem como as que se encontram em análise na Gerência-Geral de Toxicologia, serão avaliadas conforme o disposto nesta Resolução.

Parágrafo único. No momento da análise técnica, caso a empresa não tenha apresentado documentos para a referida adequação, será emitida notificação de exigência.

Art. 50. Para os agrotóxicos, afins e preservativos de madeira já registrados, a empresa deve avaliar seu dossiê toxicológico e verificar a necessidade de adequação, considerando o disposto nesta Resolução.

§1º A reclassificação toxicológica será realizada com base na avaliação das informações apresentadas por meio do Requerimento de Informação para fins de reclassificação toxicológica, publicado pela Anvisa.

§2º É de responsabilidade da empresa detentora do registro a verificação da aplicabilidade deste artigo e das adequações necessárias para a reclassificação dos agrotóxicos, afins e preservativos de madeira.

Art. 51. As empresas que não apresentaram as informações por meio do Requerimento de Informação para fins de reclassificação toxicológica ou que apresentarem novos estudos toxicológicos para fins de avaliação deverão solicitar a reclassificação toxicológica por meio de código de assunto específico e mediante a apresentação da seguinte documentação:

I - Guia de Recolhimento da União relativa à Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária (TFVS) acompanhada do respectivo comprovante de pagamento ou justificativa de isenção, quando for o caso;

**Este texto não substitui o(s) publicado(s) em Diário Oficial da União.**



**Ministério da Saúde - MS**  
**Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA**

II - formulário eletrônico devidamente preenchido;

III - requerimento da solicitação acompanhado dos documentos exigidos na legislação; e IV- dossiê toxicológico, conforme requisitos definidos nesta Resolução.

Parágrafo único. A não apresentação do pedido de reclassificação toxicológica, conforme disposto no caput, ensejará na suspensão do registro do produto até que sua situação esteja regularizada.

Art. 52. Os produtos técnicos serão reclassificados quando da reavaliação dos seus ingredientes ativos.

Art. 53. Não serão registrados os produtos formulados que contiverem em sua composição componentes não-ativos especificados na lista negativa.

Art. 54. A empresa é responsável por avaliar a composição/formulação de seus produtos registrados e verificar a presença dos componentes não autorizados.

Parágrafo único. As formulações que contenham componentes que estejam contidos na lista negativa devem ser alteradas por meio de protocolo de petição pós-registro de avaliação toxicológica para alteração de formulação, em prazo a ser definido quando da publicação ou atualização da lista negativa de componentes, sob pena de suspensão da aprovação da avaliação toxicológica.

Art. 55. Até a atualização da Instrução Normativa Conjunta nº 01, de 18 de abril de 2013, as classificações do Anexo V da referida Instrução serão utilizadas apenas para fins de dispensa de estudos toxicológicos para os pleitos de alterações de formulação.

Art. 56. À medida que for instituído o peticionamento eletrônico para os processos de avaliação toxicológica de produtos de que trata esta Resolução, não será mais permitido o peticionamento manual.

Parágrafo único. Nos casos de indisponibilidade dos sistemas para o peticionamento eletrônico, será excepcionalmente permitido o protocolo do peticionamento manual.

Art. 57. Revogam-se:

I - a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 347, de 16 de dezembro de 2002, publicada no Diário Oficial da União de 31 de dezembro de 2002, Seção 1, pág. 88;

II - os itens “l”, “m” do item 1.1, 1.3 e 1.4 da Portaria nº 3, de 16 de janeiro de 1992, do Departamento Técnico-Normativo da Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde, referentes às “Diretrizes e exigências do Ministério da Saúde, referentes à autorização de registro e extensão de uso de agrotóxicos e afins”, aprovadas pelas Divisões de Ecologia Humana e Saúde Ambiental e de Avaliação de Riscos como “Diretrizes e exigências do Ministério da Saúde, referentes à autorização de registro e extensão de uso de agrotóxicos e afins nº. 01, de 9 de dezembro de 1991”, publicadas no Diário Oficial da União em 13 de dezembro de 1991.



**Ministério da Saúde - MS**  
**Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA**

Art. 58. Fica concedido o prazo de 90 (noventa) dias, contado a partir da publicação desta Resolução, para elaboração e submissão do PATE aos processos que se encontram na fila de análise.

Art. 59. As empresas terão o prazo de 90 (noventa) dias, contado a partir da publicação desta Resolução, para protocolizar o pleito de reclassificação toxicológica dos produtos registrados de que trata o art. 51.

Art. 60. Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

WILLIAM DIB

**ANEXO I**

**ESTUDOS REQUERIDOS PARA AVALIAÇÃO TOXICOLÓGICA DE  
PRODUTOS TÉCNICOS**

Os documentos e estudos devem ser apresentados na seguinte ordem, separados por folha de rosto identificando cada seção.

Os estudos requeridos para avaliação de Fase I de produto técnico por equivalência são definidos em legislação específica.

**SEÇÃO 1. Estudo de propriedades físicas e químicas.**

1. Aparência, cor e estado físico;
2. Estabilidade térmica e ao ar;
3. Solubilidade em água e outros solventes;
4. Potencial hidrogeniônico (pH);
5. Ponto/faixa de fusão ou ebulição;
6. Densidade aparente ou específica;
7. Constante de dissociação;
8. Coeficiente de partição octanol/água;
9. Pressão de vapor;
10. Hidrólise e Fotólise;
11. Distribuição do tamanho das partículas; e
12. Laudo laboratorial de cinco bateladas.

Este texto não substitui o(s) publicado(s) em Diário Oficial da União.



**Ministério da Saúde - MS**  
**Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA**

12.1. O laudo laboratorial com base nas análises de cinco bateladas dos produtos técnicos, inclusive os que solicitam análise por equivalência, deve conter, no mínimo:

I - identificação no estudo ou comprovação da unidade de fabricação de cada batelada;

II - identificação inequívoca e quantificação do ingrediente ativo e de todas as impurezas maiores ou iguais a 1,0 g/kg (0,1% m/m) e das impurezas toxicologicamente relevantes em quaisquer níveis;

III - caracterização do ingrediente ativo por meio de duas técnicas analíticas, tais como, ultravioleta, infravermelho, ressonância magnética nuclear, espectrometria de massa;

IV - varredura analítica mostrando o perfil de impurezas do produto analisado. A escala utilizada deve permitir a avaliação quanto à existência de impurezas e apresentar as proporções de área que comprovem ou não a existência das mesmas. Ainda deve apresentar espectros com as leituras em outros comprimentos de onda e a avaliação da pureza do pico, quando a técnica analítica permitir, que assegurem a utilização do comprimento de onda adequado;

V - fechamento analítico de cada batelada, que deve ser superior ou igual a 980g/kg, ou seja, a fração não identificada deve ser inferior a 20g/kg;

VI - nome químico, número CAS, quando disponível, massa molecular, fórmula molecular, e fórmula estrutural de cada impureza significativa e/ou relevante;

VII - descrição detalhada dos métodos analíticos empregados para a identificação e quantificação do ingrediente ativo e das impurezas;

VIII - certificados dos padrões analíticos do ingrediente ativo e de cada impureza analisada, contendo, no mínimo, a data de fabricação, a data de validade e a origem dos mesmos; e

IX - resultados das análises apresentando média, desvio padrão, cromatogramas e espectros característicos, áreas e tempos de retenção dos picos cromatográficos, acompanhados das curvas de calibração, memórias de cálculo e discussão detalhada destes resultados.

12.2. Os relatórios de validação dos métodos analíticos utilizados devem acompanhar o laudo de análise de cinco bateladas.

12.3. Os parâmetros de validação dos métodos analíticos devem seguir as normas nacional ou internacionalmente aceitas para a quantificação de ingrediente ativo e impurezas.

12.4. A utilização de métodos reconhecidos nacional e/ou internacionalmente não exige a apresentação de critérios mínimos de validação/verificação utilizados pelo laboratório executor do estudo.

12.5. Caso sejam feitas adaptações no método reconhecido internacionalmente, deve ser verificada a necessidade de validação completa do método.

**Este texto não substitui o(s) publicado(s) em Diário Oficial da União.**





**Ministério da Saúde - MS**  
**Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA**

12.6. A utilização de padrão análogo será excepcionalmente aceita quando não houver padrão analítico comercialmente disponível e não for possível sintetizar ou isolar as impurezas em quantidades suficientes para permitir a identificação inequívoca da substância e, ainda, um fator de correção puder ser determinado:

12.6.1. As impurezas devem ser isoladas ou sintetizadas pelo fabricante ou laboratório em quantidades suficientes para permitir a identificação inequívoca da substância.

12.6.2. Para a determinação do fator de correção, devem ser utilizadas no mínimo três concentrações diferentes da impureza/padrão análogo na faixa de concentração em que as impurezas são esperadas e com determinações da área em duplicata.

12.7. As impurezas especificadas pelo fabricante devem ser pesquisadas no estudo laboratorial de cinco bateladas.

## **SEÇÃO 2. Estudos toxicológicos e de toxicocinética**

1. Toxicidade oral aguda (DL50 oral);
2. Toxicidade cutânea aguda (DL50 cutânea);
3. Toxicidade inalatória aguda (CL50 inalatória);

3.1. Os estudos de toxicidade inalatória aguda poderão ser dispensados de apresentação quando o produto se apresentar em formulação sólida contendo uma proporção significativa (> 99% em massa) de partículas com diâmetro  $\geq 50 \mu\text{m}$ .

4. Corrosão/irritação cutânea aguda;
5. Corrosão/irritação ocular aguda;
6. Sensibilização cutânea e respiratória;

6.1. O desfecho toxicológico referente a sensibilização respiratória, até o desenvolvimento de uma metodologia validada e reconhecida, será avaliado com base no peso da evidência em humanos ou em dados de outros estudos em animais, que possam prover informações válidas.

7. Estudos relativos à absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME) em mamíferos e de metabolismo *in vitro* quando da existência de protocolo específico.

7.1. Poderão ser requeridos estudos com metabólitos identificados nos estudos de ADME caso estes sejam considerados relevantes para a determinação do perfil toxicológico do produto. Estratégias de testes com a utilização de estudos de relação estrutura atividade, *in vitro* e outros métodos alternativos podem ser utilizadas com base no peso da evidência.

8. Estudos de mutagenicidade:



**Ministério da Saúde - MS**  
**Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA**

I - estudo de mutação gênica em células bacterianas;

II - estudo de mutação gênica *in vitro* em células de mamíferos;

III - estudo de dano cromossômico *in vitro* em células de mamíferos; e

IV- estudo de dano cromossômico *in vivo* em células somáticas.

8.1. Não será necessário conduzir o estudo de mutação gênica *in vitro* em células de mamíferos quando mutação gênica e dano cromossômico forem detectados nos estudos de mutação gênica em células bacterianas e de dano cromossômico *in vitro* em células de mamíferos, respectivamente.

8.2. Não será necessário conduzir um estudo de dano cromossômico *in vivo* em células somáticas se a avaliação de micronúcleos em medula óssea for feita como parte dos estudos de toxicidade de dose repetida, no momento da eutanásia.

8.3. Não serão necessários estudos adicionais em células somáticas e germinativas, quando todos os estudos de mutagenicidade supracitados apresentarem resultados negativos, a menos que exista evidência de que o produto possa alcançar as células germinativas e causar alterações nas gônadas ou células germinativas.

8.4. Deverá ser conduzido um estudo para investigar a indução de mutação gênica *in vivo*, quando qualquer um dos estudos *in vitro* de mutação gênica apresentar resultado positivo ou equívoco.

8.5. Não será necessário conduzir estudos adicionais quando qualquer um dos estudos *in vivo* usando células somáticas apresentar resultado positivo, considerando que os produtos são potenciais mutágenos de células germinativas. Entretanto, estudos de mutagenicidade em células germinativas poderão ser conduzidos para demonstrar se o mutágeno em células somáticas é ou não um mutágeno em células germinativas.

8.6. Se a substância causar mutação somática, deve ser apresentado estudo em células germinativas, caso contrário a substância será considerada mutagênica em células germinativas. Não é necessário apresentar o estudo em células germinativas, caso exista evidência de que a substância não alcança as células germinativas.

9. Toxicidade oral com doses repetidas:

I - toxicidade oral com doses repetidas por 90 (noventa) dias em ratos;

II - toxicidade oral com doses repetidas por 90 (noventa) dias em camundongos;

III - toxicidade oral com doses repetidas por 90 (noventa) dias em não roedores;

IV- toxicidade cutânea com doses repetidas 21/28 (vinte e um/vinte e oito) dias;

V- estudo com doses repetidas por outras vias.

10. Estudos de toxicidade crônica e carcinogenicidade:



**Ministério da Saúde - MS**  
**Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA**

I - estudo de toxicidade crônica em ratos;

II - estudo de carcinogenicidade conduzido em ratos; e

III - estudo de carcinogenicidade conduzido em camundongos.

10.1. Estudos de toxicidade crônica podem ser combinados com os estudos de carcinogenicidade.

11. Estudos de toxicidade reprodutiva ou de toxicidade sobre o desenvolvimento:

I - estudos de toxicidade reprodutiva por duas gerações ou estudo de toxicidade reprodutiva de uma geração estendida, conduzidos com ratos;

II - estudo de toxicidade sobre o desenvolvimento pré-natal em ratos; e

III - estudo de toxicidade sobre o desenvolvimento pré-natal em coelhos.

12. Estudos de modo e/ou mecanismo de ação.

13. Estudo de metabolismo em plantas.

14. Estudos de neurotoxicidade:

I - neurotoxicidade em roedores, quando houver indícios de neurotoxicidade nos estudos de toxicidade aguda;

II - neurotoxicidade tardia após exposição aguda, quando houver indícios de neurotoxicidade nos estudos de toxicidade aguda;

III - neurotoxicidade tardia com doses repetidas por 28 (vinte e oito) dias, quando houver indícios de neurotoxicidade nos estudos de neurotoxicidade tardia após exposição aguda ou em outros estudos em doses repetidas; ou

IV - neurotoxicidade no desenvolvimento, quando houver indícios de neurotoxicidade em outros estudos toxicológicos.

## **ANEXO II**

### **ESTUDOS REQUERIDOS PARA AVALIAÇÃO TOXICOLÓGICA DE PRODUTOS FORMULADOS**

Os documentos e estudos devem ser apresentados na seguinte ordem, separados por folha de rosto identificando cada seção.

#### **SEÇÃO 1. Estudos de propriedades físico-químicas, quando aplicáveis.**

1. Aparência, cor e estado físico;

2. Estabilidade térmica e ao ar;

*Este texto não substitui o(s) publicado(s) em Diário Oficial da União.*



**Ministério da Saúde - MS**  
**Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA**

3. Ponto de fulgor;
4. Miscibilidade em água e outros solventes;
5. Potencial Hidrogeniônico (pH);
6. Densidade aparente ou específica;
7. Volatilidade;
8. Distribuição do tamanho das partículas; e
9. Viscosidade em líquidos.

**SEÇÃO 2. Estudos toxicológicos**

1. Toxicidade oral aguda (DL50 oral);
2. Toxicidade cutânea aguda (DL50 cutânea);
3. Toxicidade inalatória aguda (CL50 inalatória);
  - 3.1. Os estudos de toxicidade inalatória aguda poderão ser dispensados de apresentação:
    - I- quando o produto for uma formulação sólida contendo uma proporção significativa (> 99% em massa) de partículas com diâmetro  $\geq 50 \mu\text{m}$ ; ou
    - II- quando houver dados de toxicidade inalatória aguda de todos os componentes ou predição confiável a partir de métodos validados que indiquem toxicidade inalatória menor ou igual do que ao do produto técnico já analisado.
  - 3.2. Os estudos de toxicidade inalatória para o produto formulado serão exigidos no caso de ausência de dados sobre a toxicidade inalatória dos componentes ou quando estes apresentarem evidências de serem mais tóxicos do que o produto técnico por esta via.
4. Corrosão / irritação ocular aguda.
5. Corrosão/irritação cutânea aguda.
6. Sensibilização cutânea e respiratória.
7. Estudos de mutagenicidade:
  - I - Estudo de mutação gênica em células bacterianas; e
  - II - Estudo de dano cromossômico *in vitro* em células de mamíferos.
- 7.1. Deverá ser conduzido um estudo adicional para investigar a indução de mutação gênica *in vivo* quando o estudo de mutação gênica em células bacterianas apresentar resultado positivo ou equívoco.



**Ministério da Saúde - MS**  
**Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA**

7.2. Deverá ser conduzido um estudo adicional para investigar danos cromossômicos *in vivo* quando o estudo *in vitro* de dano cromossômico apresentar resultado positivo ou equívoco.

7.3. Não serão requeridos estudos *in vivo* quando os estudos solicitados no item 7 desta seção 2, apresentarem resultados negativos.

7.4. Não será necessário conduzir estudos adicionais quando qualquer um dos estudos *in vivo* usando células somáticas apresentar resultado positivo, considerando que os produtos formulados são potenciais mutágenos de células germinativas. Entretanto, estudos de mutagenicidade em células germinativas poderão ser conduzidos para demonstrar se o mutágeno em células somáticas é ou não um mutágeno em células germinativas.

8. Absorção cutânea.

8.1. Devem ser apresentados estudos para estimar a absorção cutânea, *in vitro* ou *in vivo* ou ambos, específicos para a formulação concentrada e na maior diluição (menor dose indicada). No caso de ausência desses estudos, poderão ser apresentados estudos conduzidos com outras formulações, concentrações e diluições, ou valores padrão de absorção cutânea, mediante argumento que justifique a estimativa da absorção cutânea.

### **ANEXO III**

#### **AValiação DA EQUIVALÊNCIA DE PRODUTOS TÉCNICOS**

Quando os estudos toxicológicos forem conduzidos com o produto técnico devem ser utilizados bateladas ou lotes do produto cuja composição qualitativa e quantitativa esteja determinada e com níveis de impurezas próximos aos valores declarados.

#### **Seção 1- Estudos e Dados Requeridos Fase II**

1. Em todos os casos de novas impurezas ou níveis incrementados de impurezas, poderão ser requeridos estudos de relação estrutura-atividade (QSAR ou *in silico*) validados, que abranjam os desfechos toxicológicos necessários à avaliação de um produto técnico, utilizando diferentes sistemas especialistas.

1.1. Dados já disponíveis sobre as novas impurezas ou sobre as impurezas com níveis incrementados que abranjam todos os desfechos toxicológicos necessários à avaliação de um produto técnico ou dados que expliquem que essas impurezas são reconhecidamente de baixa toxicidade poderão ser aceitos em substituição aos estudos de relação estrutura-atividade (QSAR ou *in silico*).



**Ministério da Saúde - MS**  
**Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA**

1.2. A ausência de dados não será considerada evidência suficiente de que as impurezas são de baixa toxicidade e, portanto, neste caso, os estudos de relação estrutura-atividade (QSAR ou *in silico*) não poderão ser dispensados.

2. Para o caso de nova impureza ou nível incrementado de impureza, declarada no limite máximo de  $\geq 0,1$  a  $< 1\%$ , poderão ser requeridos os seguintes estudos *in vitro* com o produto técnico ou com a impureza:

I - Estudo de mutação gênica em células bacterianas;

II - Estudo de mutação gênica *in vitro* em células de mamíferos; e

III - Estudo de dano cromossômico *in vitro* em células de mamíferos.

2.1. Dados já disponíveis que expliquem porque as novas impurezas são não-relevantes ou as impurezas com níveis incrementados permanecem como não-relevantes poderão ser aceitos em substituição aos estudos supracitados.

3. Para o caso de nova impureza ou nível incrementado de impureza, declarada em limite máximo  $\geq 1\%$ , poderão ser requeridos os seguintes estudos com o produto técnico ou com a impureza:

I - Estudo de mutação gênica em células bacterianas;

II - Estudo de mutação gênica *in vitro* em células de mamíferos;

III - Estudo de dano cromossômico *in vitro* em células de mamíferos;

IV - Estudo de dano cromossômico *in vivo* em células somáticas;

V - Estudo de toxicidade oral aguda;

VI - Estudo de corrosão/irritação ocular;

VII - Estudo de corrosão/irritação cutânea; e

VIII - Estudo de sensibilização cutânea e respiratória.

3.1. Dados já disponíveis que expliquem porque as novas impurezas são não-relevantes ou as impurezas com níveis incrementados permanecem como não-relevantes poderão ser aceitos em substituição aos estudos supracitados.

## **Seção 2 - Considerações sobre os estudos de mutagenicidade**

1. A avaliação do potencial mutagênico a partir dos estudos requeridos nos itens 2 e 3 da Seção 1 segue a seguinte abordagem:

I - não será necessário conduzir o estudo de mutação gênica *in vitro* em células de mamíferos quando a mutação gênica e dano cromossômico forem detectados



**Ministério da Saúde - MS**  
**Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA**

respectivamente nos estudos de mutação gênica em células bacterianas e de dano cromossômico *in vitro* em células de mamíferos;

II - não serão requeridos estudos adicionais em células somáticas e germinativas quando todos os estudos de mutagenicidade requeridos nos itens 2 e 3 apresentarem resultados negativos, a menos que exista evidência de que o produto técnico ou a impureza pode alcançar as células germinativas e causar alterações nas gônadas ou células germinativas;

III - deverá ser conduzido um estudo para investigar a indução de mutação gênica *in vivo* quando qualquer um dos estudos *in vitro* de mutação gênica apresentar resultado positivo ou equívoco;

IV - deverá ser conduzido um estudo para investigar a indução de dano cromossômico *in vivo* quando o estudo *in vitro* de dano cromossômico requerido no item 2 e 3 apresentar resultado positivo ou equívoco;

V - não será necessário conduzir estudos adicionais quando qualquer um dos estudos *in vivo* usando células somáticas apresentar resultado positivo, considerando que os produtos formulados são potenciais mutágenos de células germinativas. Entretanto, estudos de mutagenicidade em células germinativas poderão ser conduzidos para demonstrar se o mutágeno em células somáticas é ou não um mutágeno em células germinativas;

VI - outros estudos de efeitos genotóxicos não mutagênicos também poderão ser apresentados e considerados na avaliação dos produtos técnicos ou das impurezas.

### **Seção 3 - Considerações sobre o estudo de toxicidade oral aguda**

1. O estudo de toxicidade oral aguda é requerido quando houver evidência de que a presença da impureza pode resultar em um perigo mais severo do produto técnico, a partir de dados reais ou de predição. O cálculo de incremento de perigo é realizado de acordo com as equações a seguir:

Cálculo do perigo relativo da impureza (RelHazimp) com base no dado de perigo da impureza (Hazimp) e do ingrediente ativo (Hazai).

$$\text{RelHazimp} = (\text{Hazai}/\text{Hazimp})$$

O perigo relativo do ingrediente ativo (RelHazai) é 1.

Cálculo do aumento teórico máximo de perigo da mistura de ingrediente ativo/impureza (MTIHaz), como uma proporção do perigo do ingrediente ativo (Hazai), do mínimo de pureza do produto técnico (%aimin) e o conteúdo máximo teórico da impureza (%impmax).

$$\text{MTIHaz} = [(\%aimin \times \text{RelHazai}) + (\%impmax \times \text{RelHazimp})]/(\%aimin \times \text{RelHazai})$$



**Ministério da Saúde - MS**  
**Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA**

Cálculo do nível máximo aceitável da concentração da impureza (%Impmaxaccept) pela substituição do limite de 1,1 (i.e. +10%) para o MTIHaz e %Impmaxaccept da %impmax, na equação (ii):

$$1,1 = [(\%aimin \times RelHazai) + (\%Impmaxaccept \times RelHazimp)]/(\%aimin \times RelHazai)$$

E rearranjando a equação (iii):

$$\%Impmaxaccept = [(1,1 \times \%aimin \times RelHazai) - (\%aimin \times RelHazai)]/RelHazimp$$

Onde:

Hazai = valor de perigo do ingrediente ativo;

Hazimp = valor de perigo da impureza;

RelHazimp = razão entre o perigo da impureza e o perigo do ingrediente ativo

RelHazai = razão de perigo do ingrediente ativo(=1);

%aimin = limite mínimo de ingrediente ativo; %impmax = limite máximo teórico da impureza; MTIHaz = aumento máximo teórico do perigo devido a impureza; %impmaxaccept = máximo aceitável do teor de impureza.

2. Na ausência de dados para a impureza um valor de DL50 oral de 1 mg/kg p.c. é assumido;

3. Se os cálculos acima apresentarem resultados para o MTIHaz menor que 10% a impureza é não-relevante e deve-se considerar sobre a real necessidade de solicitação do estudo de toxicidade aguda.

#### **Seção 4 - Considerações sobre o estudo de corrosão/irritação cutânea ou corrosão/irritação ocular**

1. Devem ser solicitados testes de corrosão/irritação cutânea e/ou de corrosão/irritação ocular, sempre que houver indícios, gerados pelos estudos de relação estrutura-atividade (QSAR ou *in silico*) ou outras fontes de informação, de que a impureza possa ser corrosiva à pele ou aos olhos.

2. Caso a impureza seja considerada apenas irritante cutânea, ou ocular, o estudo deve ser solicitado se o teor da impureza for maior do que 3%. Caso mais de uma impureza esteja sendo avaliada e ambas tenham indícios de irritação e/ou corrosão, gerados pelos estudos de relação estrutura-atividade (QSAR ou *in silico*) ou outras fontes de informação, o estudo deve ser solicitado caso seus teores somados sejam maiores ou iguais a 5% (cinco por cento).

3. Esses testes não devem ser conduzidos se o produto de referência já for considerado um corrosivo/irritante cutâneo ou ocular.

**Este texto não substitui o(s) publicado(s) em Diário Oficial da União.**





**Ministério da Saúde - MS**  
**Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA**

**Seção 5- Estudos Requeridos - Fase III**

1. Os estudos toxicológicos requeridos para a avaliação da equivalência na Fase III, conforme previsto no item 16.8, Anexo II, do Decreto nº 4.074/2002, são definidos com base nos resultados dos estudos de relação estrutura-atividade (QSAR ou *in silico*) ou outro dado toxicológico disponível.

**ANEXO IV**

**CLASSIFICAÇÃO TOXICOLÓGICA**

**Seção 1 - Classificação toxicológica em função da toxicidade aguda oral (DL50 oral), cutânea (DL50 cutânea) e inalatória (CL50 inalatória)**

1.1. A classificação em função da toxicidade aguda oral, cutânea e inalatória, assim como os nomes das categorias que devem constar em rótulo e bula estão dispostos no Quadro 1

1.2. Os valores dispostos no Quadro 1 referem-se aos valores aproximados de DL50 oral, DL50 cutânea e CL50 inalatória, obtidos com base nos resultados dos estudos de toxicidade aguda oral, cutânea e inalatória realizados com o produto a ser classificado.



Ministério da Saúde - MS  
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

Quadro 1 - Classificação toxicológica em função da toxicidade aguda oral (DL50), cutânea (DL50) e inalatória (CL50)

Categoria		Categoria 1	Categoria 2	Categoria 3	Categoria 4	Categoria 5	Não classificado
Nome da categoria		Extremamente Tóxico	Altamente Tóxico	Medianamente tóxico	Pouco tóxico	Improvável de Causar Dano Agudo	Não classificado
Via de exposição Oral (mg/kg p.c.)		$\leq 5$	$>5 - 50$	$>50 - 300$	$>300 - 2000$	$>2000 - 5000$	$> 5000$
Via de exposição Cutânea (mg/kg p.c.)		$\leq 50$	$>50 - 200$	$>200 - 1000$	$>1000 - 2000$	$>2000 - 5000$	$> 5000$
Via de exposição Inalatória	Gases (ppm/V)	$\leq 100$	$>100 - 500$	$>500 - 2500$	$>2500 - 20000$	$>20000 - 50000$	
	Vapores (mg/L)	$\leq 0,5$	$> 0,5 - \leq 2,0$	$>2,0 - \leq 10$	$> 10 \leq 20$	$> 20 - 50$	
		$\leq 0,05$	$>0,05 - 0,5$	$>0,5 - 1,0$			



**Ministério da Saúde - MS**  
**Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA**

	<b>Produtos sólidos e líquidos</b>  (mg/L)				>1,0- 5,0	> 5,0-12,5	
--	--	--	--	--	-----------	------------	--



**Ministério da Saúde - MS**  
**Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA**

1.3. Os limites de concentração para a toxicidade por via inalatória, apresentadas no Quadro 1, baseiam-se em exposições de ensaio de 4 (quatro) horas.

1.4. O resultado do estudo de CL<sub>50</sub> 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.

1.5. Um produto é classificado na Categoria 5 se :

a. o enquadramento, por meio dos valores de DL 50 ou CL<sub>50</sub>, 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.

**Seção 2- Classificação Toxicológica em função da toxicidade para órgão-alvo específico por exposição única**

2.1. Quanto à toxicidade para órgão-alvo específico os produtos são classificados nas Categorias de perigo 1, 2 ou 3, conforme estabelecido no Quadro 2.

**Quadro 2 – Classificação toxicológica em função da toxicidade para órgão-alvo específico por exposição única**

<b>Categorias</b>	<b>Descrição e Critérios</b>
<b>Categoria 1</b>	<b>Produto que produz toxicidade significativa em humanos ou que com base em evidências de estudos em animais experimentais possa se presumir o potencial de produzir toxicidade significativa em humanos seguido de exposição única.</b>  Essa classificação é baseada em:  a. Evidências confiáveis e de boa qualidade em casos humanos ou estudos epidemiológicos; ou



Ministério da Saúde - MS  
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

	<p>b. Observações em estudos apropriados em animais experimentais nos quais efeitos tóxicos significantes ou severos, de relevância para saúde humana, forem produzidos em concentrações de baixa exposição.</p>
<b>Categoria 2</b>	<p><b>Produto que com base em evidências oriundas de estudos em animais experimentais possa se presumir o potencial de produzir dano à saúde humana seguido de exposição única.</b></p> <p>Essa classificação é baseada com base na observação de estudos em animais apropriados nos quais efeitos tóxicos de relevância para saúde humana, forem produzidas em concentrações de moderada exposição.</p> <p>Em casos excepcionais, evidências em humanos podem também ser utilizadas para basear a classificação nesta Categoria.</p>
<b>Categoria 3</b>	<p><b>Efeitos de curta duração a órgão-alvo específico</b></p> <p>Existem efeitos em órgãos-alvos para os quais o produto pode não atender ao critério de classificação nas categorias 1 e 2 indicadas acima. Esses são efeitos que adversamente alteram a função humana por curta duração depois da exposição e que humanos podem recuperar em um período razoável sem levar a alteração significativa da estrutura ou função. Esta categoria somente inclui efeitos narcóticos e irritação do trato respiratório.</p>

2.2. Para essas categorias o órgão/sistema alvo específico que foi primariamente afetado pela substância deve ser identificado ou a substância pode ser identificada como um toxicante geral. Sempre que identificado, o órgão-alvo específico deve constar da classificação.

**Seção 3- Classificação Toxicológica em função da toxicidade para órgão-alvo específico por exposição repetida**

3.1. Quanto à toxicidade para órgão-alvo específico os produtos são classificados nas Categorias de perigo 1 ou 2, conforme estabelecido no Quadro 3.

**Quadro 3 – Classificação toxicológica em função da toxicidade para órgão-alvo específico por exposição repetida**

<b>Categorias</b>	<b>Descrição e Critérios</b>
<b>Categoria 1</b>	<b>Produto que produz toxicidade significativa em humanos ou que com base em evidências oriundas de estudos em animais experimentais possa se</b>



Ministério da Saúde - MS  
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

	<p><b>presumir o potencial de produzir toxicidade significativa em humanos seguido de exposição repetida.</b></p> <p>Essa classificação é baseada em:</p> <p>a. Evidências confiáveis e de boa qualidade em casos humanos ou estudos epidemiológicos; ou</p> <p>b. Observações em estudos apropriados em animais experimentais nos quais efeitos tóxicos significantes ou severos, de relevância para saúde humana, forem produzidos em concentrações de baixa exposição.</p>
<b>Categoria 2</b>	<p><b>Produto que com base em evidências oriundas de estudos em animais experimentais possa se presumir o potencial de produzir dano à saúde humana seguido de exposição repetida.</b></p> <p>Essa classificação é baseada na observação de estudos em animais apropriados, nos quais efeitos tóxicos significantes, de relevância para saúde humana, forem produzidas em concentrações de moderada exposição.</p> <p>Em casos excepcionais, quando as evidências em humanos não forem suficientes para garantir a classificação na Categoria 1 ou baseado na natureza ou severidade dos efeitos podem ser utilizadas para o enquadramento do produto nessa categoria.</p>

3.2. Para essas categorias o órgão/sistema alvo específico que foi primariamente afetado pela substância deve ser identificado ou a substância pode ser identificada como um toxicante geral. Sempre que identificado, o órgão-alvo específico deve constar da classificação.

#### **Seção 4 - Classificação toxicológica em função da mutagenicidade**

4.1. Quanto à mutagenicidade, os produtos são classificados nas Categorias de perigo 1A, 1B ou 2, conforme estabelecido no Quadro 4.

4.2. Os produtos que não se enquadrem nas categorias 1A, 1B ou 2 não são classificados quanto à mutagenicidade.

4.3. Resultados de estudos que mostram efeitos genotóxicos não mutagênicos em células germinativas também podem ser considerados como parte do peso da evidência para classificação dos produtos nas categorias 1B e 2 da classificação quanto à mutagenicidade.



Ministério da Saúde - MS  
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

Quadro 4 – Classificação toxicológica em função da mutagenicidade

Categorias	Descrição e Critérios
<b>Categoria 1A</b>	<b>Produto conhecido por induzir mutações em células germinativas de seres humanos.</b> Essa classificação é baseada em evidência positiva a partir de estudos epidemiológicos com seres humanos.
<b>Categoria 1B</b>	<b>Produto que presumidamente induz mutações em células germinativas de seres humanos.</b> Essa classificação é baseada em: a. resultados positivos em estudos que mostram efeitos mutagênicos em células germinativas de seres humanos, sem a demonstração de transmissão à progênie; ou b. resultados positivos de estudos de mutagenicidade <i>in vivo</i> em células germinativas de mamíferos; ou c. resultados positivos de estudos de mutagenicidade <i>in vivo</i> em células somáticas de mamíferos, em combinação com evidência de que a substância tem o potencial de causar mutações em células germinativas; ou d. resultados positivos de estudos de mutagenicidade <i>in vivo</i> em células somáticas de mamíferos, na ausência de estudo de mutagenicidade <i>in vivo</i> em células germinativas.
<b>Categoria 2</b>	<b>Produto que mostra indicação de causar efeitos genotóxicos, mas sem evidência de causar mutagenicidade em células germinativas.</b> Essa classificação é baseada em: a. resultados positivos de estudos de mutagenicidade <i>in vivo</i> em células somáticas de mamíferos, em combinação com resultados negativos de estudos de mutagenicidade em células germinativas <i>in vivo</i> ; ou b. resultados positivos de estudos de genotoxicidade não mutagênicos <i>in vivo</i> em células somáticas que são suportados por resultados positivos de estudos de mutagenicidade <i>in vitro</i> ; ou c. resultados positivos em estudos <i>in vitro</i> de mutagenicidade em células de mamíferos em combinação com evidência de relação



Ministério da Saúde - MS  
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

	estrutura-atividade da substância-teste com mutágenos conhecidos em células germinativas.
--	---

### Seção 5- Classificação toxicológica em função da carcinogenicidade

5.1. Quanto à carcinogenicidade, os produtos são classificados nas Categorias de perigo 1A, 1B ou 2, conforme estabelecido no Quadro 5.

5.2. Os produtos que não se enquadrem nas Categorias 1A, 1B ou 2 não são classificados quanto à carcinogenicidade.

### Quadro 5 – Classificação toxicológica em função da carcinogenicidade

Categorias	Descrições e Critérios
<b>Categoria 1A</b>	<b>Produto conhecido por apresentar potencial carcinogênico para seres humanos.</b> Essa classificação é baseada em evidência suficiente de carcinogenicidade em estudos em humanos que estabelecem relação causal entre exposição humana aos produtos e o aparecimento de câncer em seres humanos.
<b>Categoria 1B</b>	<b>Produto que presumidamente possui potencial carcinogênico para seres humanos.</b> Essa classificação é baseada em: a. evidência limitada de carcinogenicidade em seres humanos, com evidência suficiente de carcinogenicidade em animais experimentais; ou b. evidência suficiente de carcinogenicidade em animais experimentais sem evidência de carcinogenicidade em seres humanos; ou c. evidência limitada de carcinogenicidade em seres humanos juntamente com evidência limitada de carcinogenicidade em estudos com animais experimentais, avaliados caso a caso, com base no julgamento científico.





Ministério da Saúde - MS  
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

<b>Categoria 2</b>	<b>Produto suspeito de ser carcinogênico em seres humanos.</b>  Essa classificação é baseada em evidência limitada em seres humanos ou evidência limitada de estudos com animais experimentais, quando as evidências não forem suficientes para classificar os produtos na Categoria 1, avaliados caso a caso, com base no julgamento científico.
--------------------	---

### Seção 6- Classificação toxicológica em função da toxicidade reprodutiva

6.1. Quanto à toxicidade reprodutiva, os produtos são classificados nas categorias de perigo 1A, 1B ou 2, conforme critérios do Quadro 6.

#### Quadro 6– Classificação toxicológica em função da toxicidade reprodutiva

<b>Categorias</b>	<b>Descrições e Critérios</b>
<b>Categoria 1A</b>	<b>Produto conhecido por apresentar toxicidade reprodutiva para seres humanos.</b>  Essa classificação é baseada em evidência em seres humanos de que o produto causa efeito adverso:  a. na fisiologia reprodutiva de seres humanos; ou  b. sobre o desenvolvimento embriofetal ou neonatal de seres humanos.
<b>Categoria 1B</b>	<b>Produto que presumidamente possui potencial de causar toxicidade reprodutiva para seres humanos.</b>  Essa classificação é baseada em:  a. evidência suficiente em animais experimentais de que o produto causa efeito adverso:  1. na fisiologia reprodutiva de seres humanos; ou  2. sobre o desenvolvimento embriofetal ou neonatal de seres humanos; ou  b. evidência limitada em seres humanos, complementada com evidência suficiente em estudos com animais experimentais de que o produto causa efeito adverso:  i. na fisiologia reprodutiva de seres humanos; ou



Ministério da Saúde - MS  
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

	<p>ii. sobre o desenvolvimento embriofetal ou neonatal de seres humanos.</p> <p>Os dados devem fornecer evidência clara de efeito adverso, na ausência de outros efeitos tóxicos na fisiologia reprodutiva ou sobre desenvolvimento embriofetal ou neonatal. Caso ocorram em conjunto com outros efeitos tóxicos, os efeitos adversos não devem ser considerados como consequência secundária não específica dos outros efeitos.</p>
<b>Categoria 2</b>	<p><b>Produto suspeito de causar toxicidade reprodutiva em seres humanos.</b></p> <p>Essa classificação é baseada em evidência limitada, para classificar os produtos na Categoria 1, de que o produto causa efeito adverso:</p> <p>a. na fisiologia reprodutiva em seres humanos ou em animais experimentais; ou</p> <p>b. sobre o desenvolvimento embriofetal ou neonatal em seres humanos ou em animais experimentais.</p> <p>Os dados devem fornecer evidência de efeito adverso, na ausência de outros efeitos tóxicos na fisiologia reprodutiva ou sobre desenvolvimento embriofetal ou neonatal. Caso ocorram em conjunto com outros efeitos tóxicos, os efeitos adversos não devem ser considerados como consequência secundária não específica dos outros efeitos.</p>
<b>Categoria adicional para efeitos na lactação ou na via de lactação.</b>	<p><b>Produto suspeito de causar efeito adverso na lactação ou na via de lactação.</b></p> <p>Essa classificação é baseada em:</p> <p>a. evidência em seres humanos indicando perigo aos lactentes durante o período de lactação; ou</p> <p>b. evidência clara de efeito adverso nos descendentes a partir dos resultados dos estudos de uma ou duas gerações devido à transferência de substância através do leite materno ou aos efeitos adversos sobre a qualidade do leite materno; ou</p> <p>c. estudos de toxicocinética que indiquem a possibilidade de o ingrediente ativo, os componentes, as impurezas ou os metabólitos estarem presentes em níveis potencialmente tóxicos no leite materno.</p>



**Ministério da Saúde - MS**  
**Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA**

6.2. Os produtos que não se enquadrem nas Categorias 1A, 1B ou 2 não são classificados quanto à toxicidade reprodutiva.

6.3. Os efeitos adversos sobre a fisiologia reprodutiva, os efeitos adversos sobre o desenvolvimento embrionário ou neonatal ou os efeitos na lactação ou na via de lactação são considerados separadamente para fins de comunicação do perigo.

6.4. Os produtos que interferem na lactação ou que possam estar presentes no leite materno, incluindo seus metabólitos, em quantidades suficientes para causar preocupação à saúde de crianças lactentes, são classificados separadamente dos efeitos adversos sobre a fisiologia reprodutiva e dos efeitos adversos sobre o desenvolvimento embrionário ou neonatal.

**Seção 7 - Classificação toxicológica em função da corrosão ou irritação cutânea**

7.1 Quanto à corrosão ou irritação cutânea, os produtos devem ser classificados na Categoria 1, 2 ou 3, dependendo da graduação das reações cutâneas observadas no teste de corrosão/irritação cutânea ou no resultado da estratégia de testes em fases com abordagem no peso da evidência, conforme critérios dispostos no Quadro 7.

**Quadro 7 - Classificação toxicológica em função da corrosão ou irritação cutânea**

<b>Categoria</b>	<b>Descrição e Critérios</b>
<b>Categoria 1</b>	<b>Produto que tem o potencial de provocar corrosão cutânea</b> Essa classificação é baseada em: Destruição do tecido cutâneo, originando uma necrose visível em toda a epiderme e atingindo a derme, em pelo menos 1 animal submetido a ensaio após exposição por até 4 horas.
<b>Categoria 2</b>	<b>Produto que tem o potencial de provocar irritação cutânea</b> Essa classificação é baseada em: a. pelo menos 2 de 3 animais testados, com pontuação média para eritema/escara ou para edema $\geq 2,3$ e $\leq 4$ determinada na leitura das reações cutâneas observadas em 24, 48 e 72 horas após a remoção dos emplastos ou, no caso de reações tardias, leitura por 3 dias consecutivos após o início das reações cutâneas; ou b. pelo menos 2 animais testados, com inflamação persistente durante o período de observação de normalmente 14 dias, considerando a alopecia (área limitada), a hiperqueratose, a hiperplasia e a descamação; ou c. casos onde há uma variabilidade pronunciada de respostas entre os animais, com efeitos positivos bem definidos em um único



**Ministério da Saúde - MS**  
**Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA**

	animal relacionados à exposição do produto, mas que não atingem os critérios acima definidos para esta categoria.
<b>Categoria 3</b>	<b>Produto que tem o potencial de provocar leve irritação cutânea</b> Essa classificação é baseada em: a. pelo menos 2 de 3 animais testados, com pontuação média para eritema/escara ou para edema $\geq 1,5$ e $< 2,3$ determinada na leitura das reações cutâneas observadas em 24, 48 e 72 horas após a remoção dos emplastros ou, no caso de reações tardias, leitura por 3 dias consecutivos após o início das reações cutâneas (quando não incluído na categoria irritante acima).

7.2. Os produtos que não se enquadrarem nas Categorias 1, 2 ou 3 não são classificados quanto à corrosão ou irritação cutânea.

### **Seção 8 – Classificação toxicológica em função da corrosão ou irritação ocular**

8.1. Quanto à corrosão ou irritação ocular, os produtos devem ser classificados na Categoria 1 ou 2, dependendo da graduação das lesões oculares observadas no teste de corrosão/irritação ocular ou no resultado da estratégia de testes em fases com abordagem no peso da evidência, conforme critérios dispostos no Quadro 8.

#### **Quadro 8- Classificação toxicológica em função da corrosão ou irritação ocular**

<b>Categoria</b>	<b>Descrição e Critérios</b>
<b>Categoria 1</b>	<b>Produto que tem o potencial de provocar sérios danos nos olhos/efeitos irreversíveis nos olhos</b> Essa classificação é baseada em: a. pelo menos 1 dos animais testados com efeitos na córnea, íris ou conjuntiva que não foram revertidos ou que se espera que não haveria reversão total dentro de um período de observação de 21 dias; ou b. pelo menos 2 de 3 animais testados, com pontuação média para opacidade na córnea $\geq 3$ ou para irite $> 1,5$ , determinada na leitura das lesões oculares observadas em 24, 48 e 72 horas após a instilação do produto.
	<b>Produto que tem o potencial de induzir irritação nos olhos/efeitos reversíveis nos olhos</b>



**Ministério da Saúde - MS**  
**Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA**

<b>Categoria 2</b>	Essa classificação é baseada em:  a. pelo menos 2 de 3 animais testados, com pontuação média para opacidade na córnea $\geq 1$ , ou para irite $\geq 1$ , ou para vermelhidão na conjuntiva $\geq 2$ , ou para edema (quemose) na conjuntiva $\geq 2$ , determinada na leitura das lesões oculares observadas em 24, 48 e 72 horas após a instilação do produto e com reversão total destas lesões oculares dentro de um período de observação de 21 dias.
--------------------	--

8.2. Os produtos que não se enquadrarem nas Categorias 1 ou 2 não são classificados quanto à corrosão ou irritação ocular.

### **Seção 9- Classificação toxicológica em função da sensibilização cutânea.**

9.1. Quanto à sensibilização cutânea, os produtos devem ser classificados na Categoria 1 dependendo da resposta alérgica, após contato com a pele, observada no teste de sensibilização cutânea, ou no resultado da estratégia de testes em fases com abordagem no peso da evidência, ou quando houver evidência de sensibilização cutânea de estudos em seres humanos, conforme critérios dispostos no Quadro 9.

#### **Quadro 9 – Classificação toxicológica em função da sensibilização cutânea**

<b>Categoria</b>	<b>Descrição e Critérios</b>
<b>Categoria 1</b>	<b>Produto que tem o potencial de provocar sensibilização cutânea</b>  Essa classificação é baseada em:  a. evidência em seres humanos de que o produto possa levar à sensibilização cutânea em um número considerável de pessoas; ou  b. resultados positivos em estudos com animais experimentais.

9.2. Os produtos que não se enquadrarem na Categoria 1 não são classificados quanto à sensibilização cutânea.

### **Seção 10- Classificação toxicológica em função da sensibilização respiratória.**

10.1. Quanto à sensibilização respiratória, os produtos devem ser classificados na Categoria 1 dependendo das reações de hipersensibilidade nas vias aéreas, observadas em estudos com animais experimentais, ou quando houver evidência de sensibilização respiratória em estudos em seres humanos, com abordagem no peso da evidência, conforme critérios dispostos no Quadro 10.



Ministério da Saúde - MS  
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

**Quadro 10 – Classificação toxicológica em função da sensibilização respiratória**

Categoria	Descrição e Critérios
<b>Categoria 1</b>	<b>Produto que tem o potencial de provocar sensibilização respiratória</b>  Essa classificação é baseada em:  a. evidência em seres humanos de que o produto possa levar a um quadro de hipersensibilidade respiratória, com base na avaliação técnica; ou  b. evidência ou resultados positivos nos estudos com animais experimentais, com base na avaliação técnica.

10.2. Os produtos que não se enquadrarem na Categoria 1 não são classificados quanto à sensibilização respiratória.

10.3. A empresa registrante deve informar quando houver suspeitas de que o produto ou seus componentes possuem potencial de sensibilização respiratória.