



NOTA TÉCNICA Nº 12/2020/SEI/CREAV /GEMAR/GGTOX/DIRE3/ANVISA

Processo nº 25351.056754/2013-17

Apresenta as conclusões da reavaliação do Glifosato após a consolidação das contribuições da Consulta Pública nº 613, de 28 de fevereiro de 2019 e as recomendações para proposição de Resolução da Diretoria Colegiada (RDC).

RESUMO

A Anvisa reavaliou o IA Glifosato e concluiu pela manutenção do IA no Brasil, com a adoção de restrições destinadas à mitigação dos riscos identificados. Verificou-se que o Glifosato não apresenta características mutagênicas, teratogênicas, carcinogênicas, não é desregulador endócrino e não é tóxico para a reprodução. Não há evidências científicas de que o Glifosato cause mais danos à saúde que os testes com animais de laboratório puderam demonstrar. Após avaliação dos estudos científicos e relatórios de agências reguladoras internacionais, a Anvisa determinou novos parâmetros de referência toxicológicos para a avaliação de risco do Glifosato, a saber: Ingestão Diária Aceitável (IDA) = 0,5 mg/kg pc; Dose de Referência Aguda (DRfA) = 0,5 mg/kg pc; Nível Aceitável de Exposição Ocupacional (AOEL) = 0,1 mg/kg pc/dia. Com base nesses parâmetros, a avaliação do risco dietético relacionado ao Glifosato mostrou nível seguro de exposição, sem extrapolação das doses de referência aguda e crônica, incluindo nessa avaliação os resíduos encontrados em alimentos e na água. Os estudos de monitoramento internacionais também demonstram ausência de risco por exposição dietética, inclusive para lactantes. Foram determinadas as seguintes definições de resíduos: para conformidade com o limite máximo de resíduos como somente a quantidade de Glifosato e para a avaliação do risco dietético como a soma de resíduos de Glifosato + AMPA, expressos como Glifosato. Sugere-se ainda a inclusão na monografia do Glifosato da observação de que em caso de aprovação no Brasil de nova variedade geneticamente modificada diferentes das já aprovadas a definição de resíduos poderá ser atualizada. Quanto às impurezas toxicologicamente relevantes, a Anvisa mantém o limite máximo para o N-nitrosoglifosato em 0,001 g/kg e reduz o limite máximo de formaldeído para 1,0 g/kg. A avaliação de componentes toxicologicamente relevantes levou à proposta de proibição de produtos com concentração de Polioxietilenoamina (POEA) acima de 20% para assegurar exposição dietética segura. Verificou-se que as intoxicações agudas por Glifosato apresentam grande magnitude, com coeficiente de letalidade alto. Os afetados são, na sua maioria, trabalhadores rurais com muito baixo nível de escolaridade. A avaliação de risco de trabalhadores, operadores, residentes e transeuntes e a análise dos dados de intoxicação apontaram a necessidade de medidas de mitigação para garantir maior segurança que podem entrar em contato com produtos contendo Glifosato: inclusão de informações de segurança nas bulas e monografia; proibição de taxas de aplicação e de tipos de formulação; necessidade de avaliação de risco para cada produto formulado contendo Glifosato; e programas de educação e manejo para os usuários desses produtos.

SIGLAS

AHS - *Agricultural Health Study* (Estudo de Saúde Agrícola dos Estados Unidos)
AMPA - Ácido aminometilfosfônico
Anvisa - Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AOEL - *Acceptable Operator Exposure Level* (Nível Aceitável de Exposição Ocupacional)
APVMA - *Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority* (Autoridade Australiana de Pesticidas e Medicamentos Veterinários)
BDNF - *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (Fator neurotrófico derivado do cérebro)
BfR - *Bundesinstitut für Risikobewertung* (Instituto Federal de Avaliação de Risco da Alemanha)
DAG - Distância anogenital
DG - Dias de gestação
DHT - Di-hidrotestosterona
Dicol - Diretoria Colegiada da Anvisa
DL₅₀ - Dose letal para 50% dos animais testados
DNA - *Deoxyribonucleic acid* (Ácido desoxirribonucleico)
DPN - Dia pós-nascimento
DRfA - Dose de Referência Aguda
EChA - *European Chemicals Agency* (Agência Europeia de Substâncias Químicas)
EDSP - *Endocrine Disruptor Screening Program* (Programa de Detecção de Desreguladores Endócrinos)
EFSA - *European Food Safety Authority* (Autoridade Europeia para Segurança dos Alimentos)
ELISA - *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (Ensaio de imunoabsorção enzimática)
EPI - Equipamentos de Proteção Individual
EW - *Emulsion oil in water* (Emulsão de óleo em água)
FAO - *Food and Agriculture Organization* (Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação)
Fiocruz - Fundação Oswaldo Cruz
FSH - *Follicle-stimulating hormone* (Hormônio foliculo estimulante)
FT - Força Tarefa
GHS - *Globally Harmonized System of Classification and Labeling of Chemicals* (Sistema Globalmente Harmonizado de Classificação e de Rotulagem de Substâncias Químicas)
IARC - *International Agency for Research on Cancer* (Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer)
IBAMA - Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis
IDA - Ingestão Diária Aceitável
INC - Instrução Normativa Conjunta do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, Instituto Brasileiro de Meio Ambiente e Recursos Renováveis e Agência Nacional de Vigilância Sanitária
JMPR - *Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues* (Comitê de Especialistas FAO/OMS sobre Resíduos de Agrotóxicos)
LH - Linfoma de Hodgkin
LNH - Linfoma não Hodgkin
LMA - Leucemia mieloide aguda
LMR - Limite máximo de resíduos
LOAEL - *Lowest Observed Adverse Effect Level* (Nível mais baixo de efeito adverso observado)
MAPA - Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento
MDA - Malonaldeído
mRNA - *Messenger ribonucleic acid* (Ácido ribonucleico mensageiro)
NOAEL - *No Observed Adverse Effect Level* (Nível sem efeitos adversos observáveis).
OCDE - Organização para a Cooperação e o Desenvolvimento Econômico
OMS - Organização Mundial da Saúde
PCR - *Polymerase chain reaction* (Proteína C reativa)
PMRA - *Health Canada's Pest Management Regulatory Agency* (Agência Reguladora de Controle de Pragas Canadense)
POEA - Polioxietilenoamina
PTR - Parecer Técnico de Reavaliação
RAC - Relatório de Análise de Contribuições
RDC - Resolução da Diretoria Colegiada
RFD - Resíduo Foliar Deslocável
SC - *Suspension Concentrate* (Suspensão Concentrada)
SD - *Standard deviation* (Desvio padrão)
SG - *Soluble Granule* (Granulado Solúvel)
SL - *Soluble Concentrate* (Concentrado Solúvel)
StAR - *Steroidogenic acute regulatory protein* (Proteína reguladora aguda da esteroidogênese)
TEA - Transtorno do espectro autista
TEA-DI - Transtorno do espectro autista com comorbidade de deficiência intelectual
TSH - Thyroid-stimulating hormone
USEPA - *United States Environmental Protection Agency* (Agência de Proteção Ambiental Americana)
VMP - Valor Máximo Permitido
WG - *Water Dispersible Granule* (Granulado dispersível)

RELATÓRIO

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

O escopo da reavaliação do Glifosato incluiu a verificação dos efeitos à saúde para os critérios proibitivos de registro, outros efeitos à saúde como intoxicações agudas ocupacionais ou acidentais, verificação dos limites máximos de impurezas do produto técnico e componentes dos produtos formulados toxicologicamente relevantes, revisão da ingestão diária aceitável e estabelecimento

da dose de referência aguda e dos níveis aceitáveis de exposição ocupacional, a avaliação do risco dietético e do panorama do risco ocupacional dos produtos à base de Glifosato.

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

Em 2015, a Diretoria Colegiada da Anvisa (Dicol) aprovou a proposta de iniciativa regulatória em regime comum de tramitação. Neste mesmo ano, a Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC) publicou uma monografia do Glifosato em que o classificou como provavelmente carcinogênico para humanos. Além disso, o grupo de empresas registrantes, denominado Força Tarefa (FT) de Reavaliação do Glifosato, informou que seriam representadas no processo de reavaliação técnica do Glifosato por uma única equipe técnica contratada. Esta equipe apresentou uma série de documentos que foram analisados pela Anvisa.

Em novembro de 2015, diante das divergências entre a avaliação da IARC, da Fiocruz e das autoridades internacionais, foi realizada pela Anvisa um painel científico para discussão do caráter carcinogênico do Glifosato, que contou com especialistas em avaliação toxicológica, representantes da IARC (Dra. Kathryn Guyton) e da EFSA/BfR (Dr. Roland Solecki), além de pesquisadores brasileiros. Nessa reunião, restou claro que a classificação do Glifosato como provável carcinógeno para humanos era conflitante e que, em concordância com o que estava ocorrendo nas demais agências reguladoras de agrotóxicos mundiais, era imprescindível que a Anvisa analisasse todas as evidências disponíveis para a classificação da carcinogenicidade do Glifosato para verificar seu enquadramento como carcinogênico pela legislação brasileira.

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

Desde então, a Anvisa optou por aprofundar as análises, o que resultou na elaboração diversos pareceres sobre o escopo da reavaliação. Em novembro de 2018 concluiu sua última avaliação prévia à consulta pública. Os pareceres serão mencionados por assunto no item V e apresentados em anexo.

Como resultado da reavaliação, em 1º de março de 2019, foi publicada a [Consulta Pública \(CP\) nº 613](#), de 28 de fevereiro de 2019, que dispõe sobre a manutenção do Glifosato em produtos agrotóxicos no País e sobre as medidas decorrentes de sua reavaliação toxicológica, para o recebimento de comentários e sugestões do público pelo período de 4 meses (de 08/03/2019 a 08/07/2019). Foram recebidas contribuições de 4.602 participantes, num total de 13.367 contribuições, as quais foram analisadas para a consolidação do texto final de Resolução da Diretoria Colegiada (RDC).

A análise das 500 contribuições específicas de cada artigo (1º ao 9º) da proposta de RDC, que resultaram em algumas revisões do texto da Consulta pública, está disposta na "Planilha de Análise de Contribuições em Excel", assim como a relação dos 103 documentos que foram recebidos como anexo. A análise final de todas as contribuições recebidas e o texto final da RDC com as revisões e justificativas de cada uma estão dispostos no Relatório de Análise de Contribuições (RAC). Algumas contribuições de maior relevância técnica foram discutidas com mais detalhes no decorrer desta Nota Técnica conclusiva.

A partir de todas as análises realizadas, a presente nota técnica visa resumir as conclusões da reavaliação do Glifosato, incluindo discussão das contribuições relevantes recebidas durante a CP, apresentar as recomendações necessárias para a mitigação dos riscos à saúde e propor minuta de RDC final dessa reavaliação.

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

ANÁLISE

1. Atualização da situação nacional do Glifosato

O Glifosato é o IA mais utilizado no Brasil, com 195.056,02 toneladas comercializadas em 2018. É um herbicida não seletivo, sistêmico, pós-emergente e apresenta elevada eficiência na eliminação de ervas daninhas monocotiledôneas e dicotiledôneas. Quatro tipos de Glifosato vêm sendo comercializados: Glifosato-isopropilamônio, Glifosato-sal de dimetilamina, Glifosato-sal de potássio e Glifosato-sal de amônio. Além de agrotóxicos, o Glifosato também compõe a fórmula de produtos domissanitários utilizados em jardinagem amadora, na concentração de uso de IA máxima permitida de 1% (p/v).

2. Usos atualmente aprovados para produtos à base de Glifosato no Brasil

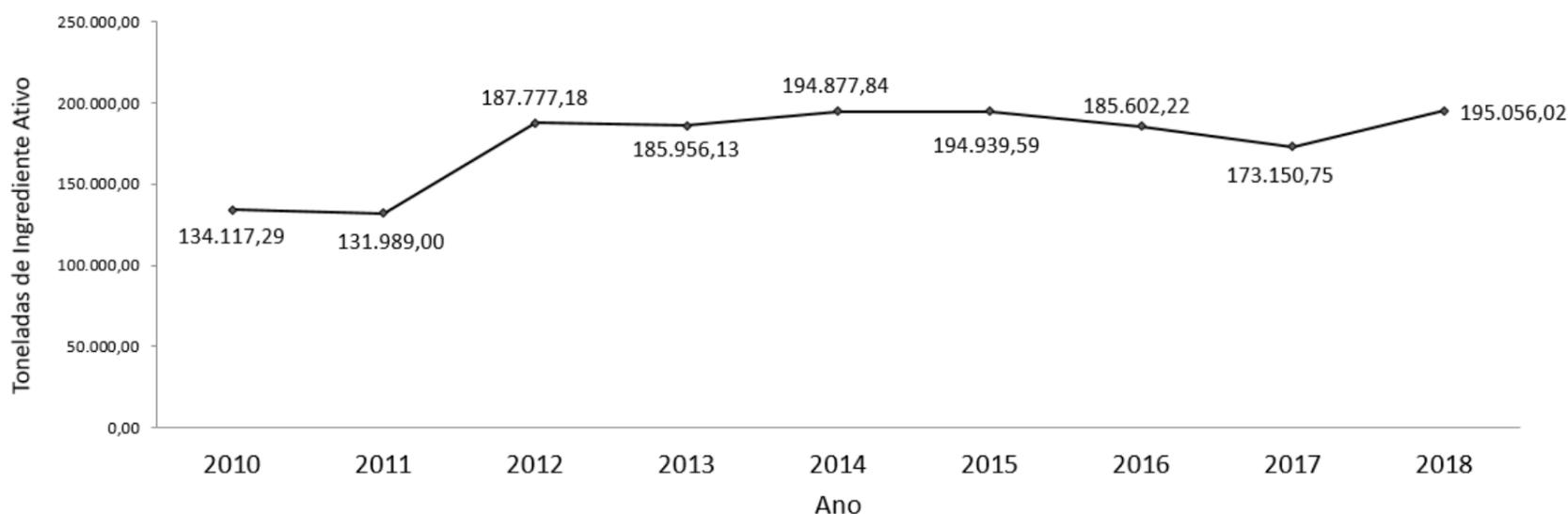
A aplicação de Glifosato está autorizada para as seguintes culturas e situações:

1. em pós-emergência das plantas infestantes nas culturas de algodão, ameixa, amendoim, arroz, banana, batata-doce, batata-yacon, beterraba, cacau, café, cana-de-açúcar, caqui, cará, carambola, cenoura, citros, coco, ervilha, eucalipto, feijão, feijão-caupi, figo, fumo, grão-de-bico, gengibre, goiaba, inhame, lentilha, maçã, mamão, mandioca, mandioquinha-salsa, mangaba, milho, nabo, nectarina, pastagem, pera, pêssego, rabanete, seringueira, soja, trigo e uva;
2. como maturador de cana-de-açúcar;
3. para eliminação de soqueira no cultivo de arroz e cana-de-açúcar;
4. em pós-emergência das plantas infestantes em florestas de eucalipto e pinus;
5. para o controle da rebrota do eucalipto; e
6. como dessecante nas culturas de aveia preta, azevém e soja.

3. Comercialização de Glifosato no Brasil

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

Figura 1. Distribuição anual da quantidade, em toneladas, do ingrediente ativo Glifosato comercializada no Brasil, 2010 a 2018.



Fonte: Ibama, Relatório de Comercialização de Agrotóxicos, Boletim 2018

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

4. Atualização da situação internacional do Glifosato

4.1. Canadá

A Agência Reguladora de Controle de Pragas Canadense (PMRA, 2017) não verificou risco de uso do IA relacionadas à saúde e concluiu que o Glifosato não é carcinogênico ou mutagênico, a quantidade de resíduos encontrada em água e alimentos não representa risco para a população e os riscos ocupacionais e residenciais não são uma preocupação, desde que os produtos contendo Glifosato sejam utilizados de acordo com as instruções do rótulo.

4.2. Estados Unidos

A Agência de Proteção Ambiental Americana (USEPA, 2020) concluiu que o Glifosato não é carcinogênico, mutagênico ou tem qualquer efeito sobre o desenvolvimento embrionário e manteve o entendimento de que não existe risco à saúde pública quando os produtos contendo Glifosato são utilizados de acordo com as bulas. Apesar do grande número de intoxicações agudas registradas nos EUA relacionados ao uso ocupacional do Glifosato, a Agência americana considerou as intoxicações de baixa severidade e não propôs qualquer restrição de uso a esses produtos, exceto pela limitação para 20% da concentração nos produtos formulados do adjuvante POEA.

4.3 Europa

A Autoridade Europeia para Segurança dos Alimentos (EFSA, 2015) realizou a última análise de reavaliação do Glifosato com algumas atualizações mais recentes. O Glifosato não foi considerado carcinogênico, teratogênico ou desregulador endócrino pela Agência europeia. Posteriormente, em 2017, a EFSA publicou novo relatório de acompanhamento sobre a desregulação endócrina e reafirmou sua posição inicial de que as evidências não indicam potencial de efeito tóxico sobre o sistema endócrino para o Glifosato. Devido à alta toxicidade dos produtos formulados causando casos graves de intoxicação aguda, que não poderia ser explicada pelo Glifosato, a EFSA concluiu pela impossibilidade de realização da avaliação de risco dos componentes implicados, em especial a POEA, pela ausência de estudos subcrônicos e crônicos específicos com esse componente para a derivação dos parâmetros de referência adequados para a avaliação de risco, e recomendou sua proibição nos produtos formulados contendo Glifosato em todos os países membros.

Em dezembro de 2017, a Comissão Europeia renovou a aprovação do Glifosato por cinco anos, prazo que expirará em dezembro de 2022. Três anos antes deste prazo, as empresas que quiserem manter seus produtos contendo Glifosato no mercado terão que submeter novo processo para avaliação da renovação do registro. Foram designados quatro Estados Membros (França, Hungria, Holanda e Suécia) para reavaliarem juntos cada produto formulado contendo Glifosato quanto à sua segurança.

5. Conclusões sobre os efeitos do Glifosato à saúde humana que são proibitivos de registro conforme estabelecido na Lei 7.802, de 11 de julho de 1989

O Decreto nº 4.074, de 4 janeiro de 2002, que regulamenta a Lei nº 7.802, 11 de julho de 1989, determina que é proibido o registro de agrotóxicos considerados a) mutagênicos; b) carcinogênicos; c) teratogênicos; d) que causem distúrbios hormonais ou que causem danos ao aparelho reprodutor; e) que se revelem mais perigosos para o homem do que os testes de laboratório com animais tenham podido demonstrar, segundo critérios técnicos e científicos atualizados. O referido Decreto preconiza ainda que os testes, as provas e os estudos sobre mutagênese, carcinogênese e teratogênese, realizados no mínimo em duas espécies animais, devem ser efetuados com a aplicação de critérios aceitos por instituições técnico-científicas nacionais ou internacionais reconhecidas.

Na consulta pública foram indicadas diversas referências bibliográficas e recebidos documentos tidos como evidências de efeitos do Glifosato em espécies não adequadas para a avaliação do risco para humanos, como peixes, anfíbios, abelhas, entre outros. A reavaliação dos efeitos de agrotóxicos para o meio ambiente, incluindo organismos não alvo (algas, microcrustáceos, peixes, aves, abelhas e mamíferos) é de competência do [Ministério do Meio Ambiente](#) (MMA), segundo o Art. 2º, inciso VI, do [Decreto nº 4.074/2002](#), e realizada pelo Ibama. Ainda, foram encaminhadas referências que não se referem a estudos que avaliam a exposição ao Glifosato e, por isso, não constituem evidência de toxicidade para esse IA. Logo, essas referências não foram incluídas nas análises. As demais contribuições sobre os aspectos toxicológicos e de risco à saúde foram avaliadas e respondidas na planilha de contribuição, no Relatório de contribuições ou nesta Nota Técnica de forma a fazer parte do peso da evidência para conclusão da reavaliação toxicológica do Glifosato. Todos esses documentos são disponibilizados na página da Anvisa após a publicação da RDC com as conclusões da reavaliação.

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

Os organismos internacionais EFSA, USEPA, Autoridade Australiana de Pesticidas e Medicamentos Veterinários (APVMA), PMRA, Comitê de Especialistas FAO/OMS sobre Resíduos de Agrotóxicos (JMPP) e Agência Europeia de Substâncias Químicas (EChA) concluíram que o Glifosato não possui propriedades mutagênicas. A Fiocruz e a consultora contratada pela Anvisa também concluíram da mesma forma. Por outro lado, a IARC concluiu que o Glifosato possui potencial genotóxico. Entretanto, tal conclusão foi contestada por diversas agências internacionais pelos seguintes motivos: a) avaliação somente de estudos publicamente disponíveis na literatura científica; b) inclusão de estudos não relevantes para humanos, realizados em não mamíferos; c) inclusão de estudos que não avaliam o desfecho de mutação e, sim, danos primários no DNA; d) inclusão de estudos realizados com produtos formulados para caracterização da mutagenicidade do IA.

Durante a Consulta Pública foram recebidas algumas contribuições sobre a mutagenicidade do Glifosato. Dentre elas, foi encaminhado relatório produzido pela Associação Brasileira de Saúde Coletiva (Abrasco, 2019) e pelo Ministério Público do Estado de São Paulo (2019), no qual foi criticada a avaliação do peso da evidência realizada pela Anvisa. Contudo, conforme devidamente explicado no parecer de mutagenicidade (Parecer de mutagenicidade nº 7/2018 – SEI nº **0406194**) a abordagem utilizada pela Anvisa está alinhada à avaliação das demais agências reguladoras internacionais, da Organização para a Cooperação e o Desenvolvimento Econômico (OCDE) e do Sistema Globalmente Harmonizado de Classificação e de Rotulagem de Substâncias Químicas (GHS). Na análise, foram incluídos estudos positivos e negativos, tanto da literatura científica quanto os estudos regulatórios com Boas Práticas de Laboratório (BPL). Todos os estudos sempre são julgados pelas autoridades regulatórias quanto a sua qualidade e a sua relevância para compor a avaliação do peso da evidência. Outras contribuições apresentaram referências que não foram abordadas na Nota Técnica preliminar e, por isso, elas serão discutidas a seguir.

Foram mencionados estudos com peixes como o de Rodrigues e colaboradores (2019), que conduziram ensaio de cometa em embriões de peixes-zebra expostos ao Glifosato. Essa referência não foi encaminhada e não foi encontrada nas bases de periódicos. Entretanto, estudos de genotoxicidade, como o ensaio de cometa, não são suficientes para classificar uma substância como mutagênica, pois apenas fornecem dados de danos ao DNA, que podem ainda ser reparados e não transmitidos às células-filhas e, portanto, podem não resultar em mutações. Assim, efeitos genotóxicos podem ser transitórios. Já os efeitos mutagênicos são persistentes e geralmente não podem ser reparados. Testes desse tipo fazem parte da avaliação do peso da evidência, contudo testes mais robustos para detecção de mutagenicidade possuem maior peso de evidência.

Outro estudo mencionado foi o de Turek e colaboradores (2017), no qual foi avaliada a incidência de micronúcleo em eritrócitos e alterações nucleares eritrocitárias também em peixes. O estudo foi conduzido com produto formulado e não com o Glifosato como produto técnico. Na maior concentração, houve aumento significativo de alterações nucleares, mas não de micronúcleos, não indicando necessariamente efeitos mutagênicos. Conforme esclarecido pelo próprio autor, as alterações morfológicas nucleares podem ser induzidas devido à citotoxicidade que compromete a integridade da lâmina nuclear e, portanto, não necessariamente decorrem de efeitos mutagênicos.

Com relação a esses dois estudos, cabe esclarecer que a avaliação do potencial mutagênico de uma substância química é feita conforme avaliação do peso da evidência. Estudos *in vivo* são mais robustos, pois consideram os mecanismos de proteção do indivíduo e as barreiras que impedem a substância de alcançar as células relevantes e estudos em mamíferos reproduzem melhor as características dos seres humanos do que estudos em espécies não mamíferas. Assim, estudos *in vitro* ou *in vivo* com não mamíferos podem ser incluídos nessa avaliação. No entanto, tais estudos possuem menor peso do que estudos *in vitro* com células de mamífero, que, por sua vez, constituem evidência com menor peso do que estudos *in vivo* em mamíferos e em humanos. Além disso, resultados de estudo com produto formulado não podem ser extrapolados para o IA.

O estudo de Kwiatkowska e colaboradores (2014), que avaliou eritrócitos humanos expostos *in vitro* ao Glifosato e seus metabólitos, também foi apresentado como evidência da mutagenicidade do Glifosato durante a consulta pública. Entretanto, neste estudo não foram avaliados os desfechos de mutagenicidade ou de genotoxicidade, mas sim a citotoxicidade e a produção de espécies reativas de oxigênio. Portanto, ele não é relevante para a inclusão na avaliação de peso da evidência sobre o potencial mutagênico do Glifosato.

O estudo conduzido por Marcelino e colaboradores (2019), verificou a ocorrência de dano genético em agricultores expostos cronicamente a agrotóxicos. Nesse estudo foi avaliada a incidência de micronúcleo e cometa em células epiteliais bucais de 36 homens (18 no grupo controle e 18 no grupo exposto a agrotóxicos). Esse estudo apresenta diversas limitações, uma vez que não houve caracterização apropriada do grupo controle e tratado (como exposição a outros fatores que podem atuar como confundidores); foram incluídos indivíduos com idade entre 22 e 71 anos, sendo que pelas diretrizes da OCDE recomenda-se a avaliação de indivíduos jovens (18-35 anos); ainda, não foram caracterizados os agrotóxicos aos quais esses indivíduos foram expostos. Assim, apesar do aumento significativo de cometas e micronúcleo, não é possível associar esse resultado à exposição ao Glifosato.

Kwiatkowska e colaboradores (2017) avaliaram o efeito do Glifosato no dano ao DNA por meio de ensaio de cometa e na metilação do DNA por meio de PCR e ELISA em linfócitos humanos de sangue periférico. O estudo foi conduzido somente com nove voluntários, com idades entre 18 e 55 anos, sem sintomas de doenças infecciosas. É importante que ensaios de obtenção de células sanguíneas para avaliação de dano ao DNA sejam feitos com indivíduos jovens e não fumantes, de até 35 anos, pois sabe-se que há maior propensão a danos em indivíduos mais velhos e fumantes (Diretriz OECD 487 - OECD, 2014).

Para cada parâmetro desse estudo, três soluções foram obtidas de três doadores independentes. As doses testadas variaram de 0,25 mM (dose compatível a uma intoxicação moderada) a 10 mM por 24h de tratamento para cometa e verificação da metilação do DNA. Para avaliação do reparo, foi testado o tempo de 120 min. O ensaio de metilação foi feito para o DNA global e para os genes p16 e p53. Para a análise dos genes, foi utilizada a técnica de PCR em tempo real quantitativo metilação específica (qMSP), utilizando-se iniciadores metilados e não metilados. A metilação global de DNA foi determinada pela quantificação de DNA utilizando 5-mc anticorpos monoclonais com detecção pelo método ELISA. Cada amostra foi avaliada em duplicata. Verificou-se aumento de danos ao DNA a partir de 0,5mM, sendo que após 120 minutos houve significativo reparo de DNA, mas não com uma porcentagem próxima a 100%. A metilação global foi reduzida significativamente em 0,25 mM (p=0,017), mas não em 0,5 mM (p=0,084). Embora não significativo em 0,5 mM, os autores esclarecem que os valores de todos os indivíduos foram menores do que o controle. O autor sugere que o número de replicatas foi muito pequeno (três indivíduos) e por isso não foi possível verificar diferença estatística. Tantos os grupos tratados quanto o controle tiveram grande variação que pode ser decorrente do pequeno número amostral ou da diferença de idade dos participantes, o que limita a conclusão sobre esses resultados. A metilação de p53 teve aumento significativo em 0,25 mM (p=0,013) e em 0,5 mM (p=0,011). Já para a metilação de p16 verificou-se aumento, mas não significativo (p=0,101). Nesse ensaio também houve grande variação no resultado, por exemplo de 20 a 60% de metilação para p53 em 0,25mM.

As variações nos resultados de Kwiatkowska e colaboradores (2017) comprometem avaliar a significância biológica dos resultados, principalmente após a avaliação de estudos crônicos em animais demonstrando que a evidência de carcinogenicidade para o Glifosato é limitada. Alterações no padrão de metilação do DNA podem ser associadas à modulação da expressão gênica, como o silenciamento gênico, *imprinting* genômico e desenvolvimento de tumores. Uma importante consequência da hipermetilação pode ser o silenciamento de genes supressores de tumores. O fato da hipermetilação de regiões promotoras de genes supressores de tumores em tecidos malignos estar associada ao decréscimo de metilação global de DNA e a evidência de que outros organofosforados são capazes de provocar hipermetilação em regiões promotoras, torna esse estudo importante, mas ainda com um caráter preliminar. Assim, esse estudo foi bastante relevante para identificar a necessidade de que essas hipóteses sejam mais bem estudadas, inclusive com outros tipos de células e *in vivo*, como sugerido pelos próprios autores. Embora esse tipo de estudo seja relevante para avaliação da ação do Glifosato na metilação do DNA e interessante para configurar dentro do peso da evidência na avaliação da mutagenicidade e carcinogenicidade, ele possui muitas limitações e não é suficiente para alterar as conclusões iniciais de que as evidências disponíveis até o momento não são suficientes para atribuir potencial mutagênico ou carcinogênico ao Glifosato.

Ghisi e colaboradores (2016) realizaram revisão sistemática e metanálise de estudos experimentais sobre a relação entre exposição ao Glifosato e seus produtos formulados e a formação de micronúcleos. A metanálise foi feita para todo o conjunto de dados e também para estratificações: sistema-teste, classe de vertebrados, rota de exposição, gênero, desfechos, tipo de literatura, formulação, dose e tempo de exposição. Na análise conjunta de todos os estudos, verificou-se que os valores de micronúcleo dos grupos experimentais foram maiores do que os valores dos grupos controles, com um IC de 1,3563 a 1,3907. Entretanto, houve significativa heterogeneidade, o que indica que a variância é maior do que a esperada por erro de amostragem. Assim, os dados foram agrupados por categoria para serem analisados. Dentre as categorias relevantes para a análise do potencial mutagênico em humanos, ou seja, estudos em mamíferos, verificou-se que houve aumento de micronúcleos nos estudos com administração intraperitoneal de Glifosato/produto formulado. Entretanto, não foi verificada essa relação para a avaliação dos estudos com exposição oral. Ressalta-se que os estudos de exposição oral são mais relevantes para caracterização da toxicidade de uma substância para humanos do que os estudos intraperitoneais.

Foram verificadas várias limitações na metanálise conduzida por Ghisi e colaboradores (2016) que comprometem a relevância dos resultados obtidos. Primeiramente, o critério para seleção dos estudos baseou-se na literatura aberta ou em estudos cuja descrição pôde ser encontrada na literatura aberta. Também foram excluídos estudos com médias iguais a zero e desvios-padrão igual a zero. Assim, alguns estudos relevantes foram excluídos da análise: Zaccaria (1996), Chruscielska e colaboradores (2000) e Majeska (1987). Além disso, foram incluídas na análise global estudos sem grande relevância para humanos conduzidos em plantas (cebola), bactérias, répteis, anfíbios e peixes. Ainda, os estudos foram incluídos na metanálise sem prévia avaliação das suas limitações e adequabilidade aos critérios de qualidade determinados nas diretrizes internacionais regulatórias da OCDE. A avaliação de parâmetros como adequabilidade das doses, tempo de exposição, tempo entre a exposição e a coleta das células, número de células analisadas, citotoxicidade, utilização de controles positivo e negativo e quantidade apropriada de replicatas é essencial para considerar um estudo válido. Além desses parâmetros não terem sido utilizados como critérios para a escolha dos estudos, os dados utilizados foram as médias de micronúcleo encontradas para as maiores doses testadas. Essa escolha é preocupante e torna o resultado da metanálise pouco confiável, principalmente porque foram utilizados muitos estudos com dose acima do limite considerado adequado (Diretriz OECD 474 - OECD, 2016). É essencial avaliar se a toxicidade sistêmica ou citotoxicidade extrema não são as responsáveis pelo aumento de micronúcleo, pois altas doses podem levar a resultados positivos que não decorrem da propriedade intrínseca da substância avaliada (OECD, 2016). Também não foram considerados os critérios para conclusão sobre a positividade e negatividade de um ensaio de micronúcleo. É comum a observação de micronúcleos mesmo sem a exposição a substâncias mutagênicas, pois eles podem ocorrer de forma espontânea. Para concluir sobre a positividade de um ensaio, é importante verificar se a quantidade de micronúcleos em eritrócitos policromáticos no controle positivo foi pelo menos duas vezes maior do que no controle negativo e se houve leve alteração da razão de eritrócitos policromáticos e normocromáticos, para mostrar que a substância alcançou o alvo. Ainda, é preciso verificar a significância estatística, dose-reposta e se a quantidade de eritrócitos policromáticos por 2000

células não está dentro do controle histórico do laboratório ou da variação normal esperada, sendo comum uma variação de 1 a 3,5. Pelo quadro apresentado na metanálise verifica-se que muitos dos estudos estão bem abaixo desses valores e seria essencial levar em consideração os demais critérios de positividade.

É importante lembrar que os estudos de mutagenicidade foram avaliados pelas agências internacionais e pela Anvisa de acordo com os critérios de qualidade da descrição do estudo, desenho experimental (como o número de replicatas, doses, controle negativo e positivo, avaliação cega) e condução do estudo (solubilidade, pH, osmolaridade, citotoxicidade), conforme as recomendações das diretrizes internacionalmente aceitas. Quando detectado claro impacto desses fatores avaliados nos resultados, o estudo foi excluído da avaliação do peso da evidência. Alguns estudos desviaram do que geralmente é considerado aceitável pelas diretrizes internacionais, especialmente estudos da literatura. Contudo, apenas foram excluídos da avaliação do peso da evidência quando se detectou impacto relevante na interpretação do resultado.

Assim, as referências citadas como evidência para proibição do Glifosato em decorrência do seu potencial mutagênico não alteram a avaliação do peso da evidência feita pela Anvisa e demais agências reguladoras no mundo (Parecer de mutagenicidade – **SEI 0261711**), pois há estudos mais robustos e específicos para prever a mutagenicidade em mamíferos com resultados que se sobrepõe às demais evidências com menor peso científico. Logo, foram mantidas as conclusões sobre a ausência de potencial mutagênico para células germinativas para o Glifosato.

É importante mencionar a publicação na qual Tarazona e colaboradores (2017) estão alinhados ao Parecer de mutagenicidade nº 7/2018 ao discutirem as diferenças na abordagem adotada pela IARC e pela EFSA na avaliação do peso da evidência, concluindo que a IARC incluiu estudos de limitada relevância para mamíferos e estudos com formulações ao invés do Glifosato como produto técnico. Ainda, os estudos positivos decorrem de alta citotoxicidade e não são suficientes para caracterização da mutagenicidade de uma substância.

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

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

O Decreto nº 4.074/2002 estabelece que, para ser considerado carcinogênico, um agrotóxico deve apresentar evidências suficientes de carcinogenicidade a partir de observações na espécie humana ou de estudos em animais de experimentação.

5.2.1. Evidências de carcinogenicidade em animais de laboratório

A partir da análise das evidências disponíveis sobre os efeitos carcinogênicos do Glifosato em ratos e camundongos, verificou-se que os tumores observados não estão associados à exposição ao Glifosato, mesmo que para alguns estudos com camundongos tenha sido observada significância estatística. Ao avaliar-se o peso da evidência, observa-se que os achados tumorais foram inconsistentes entre os diferentes estudos, não havendo reprodutibilidade, não se verificando lesões pré-neoplásicas ou não neoplásicas relacionadas ao tratamento, não havendo evidência de progressão dos tumores para malignidade, não havendo consistente dose-resposta e se observando muitos resultados dentro da variação normal do controle histórico para as linhagens avaliadas. Ainda, muitos dos achados foram encontrados em doses acima da dose limite. Ou seja, os achados tumorais não possuem significância biológica.

Logo, conclui-se que as evidências disponíveis para a exposição ao Glifosato em ratos e camundongos não indicam de forma definitiva seu potencial carcinogênico, dado que:

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

Os achados de aumento na incidência de linfomas exclusivamente em camundongos (apenas uma espécie), restritos a alguns experimentos (sem significância estatística em vários estudos) e com desenhos experimentais que possuem limitações (altas doses administradas, alta variação na incidência desse tipo de tumor nas linhagens utilizadas, ausência de dose-resposta consistente) constituem uma evidência muito limitada de carcinogenicidade em animais de laboratório. Ainda, o parecer de carcinogenicidade SEI nº 0406221 ressaltou que não haviam sido avaliadas naquele momento estudos mecanísticos com o Glifosato para a avaliação do peso da evidência e classificação definitiva da carcinogenicidade.

Posteriormente, nos pareceres que avaliaram outros desfechos toxicológicos (Mutagenicidade SEI nº 0406194, Imunotoxicidade SEI nº 0406242, Desregulação Endócrina SEI nº 0406242), não foi identificada nenhuma evidência mecanística que pudesse explicar um possível potencial carcinogênico do Glifosato, apesar de ele ter sido extensivamente investigado. Geralmente, uma informação mais completa tende a reduzir o nível de preocupação (GHS, 2017). Dessa forma, evidências limitadas em estudos com animais, somadas a outras evidências que excluem os potenciais mecanismos ou a ocorrência de câncer em estudos observacionais com humanos, podem contribuir para a adoção de uma classificação menos restritiva.

Assim, considerando todas as evidências disponíveis (epidemiológicas, de carcinogenicidade em animais e mecanísticas), a Anvisa concluiu que, atualmente, há evidência inadequada de que a exposição de camundongos ao Glifosato esteja relacionada a um aumento na incidência de linfomas.

5.2.2. Evidências de carcinogenicidade em humanos

A Anvisa avaliou diversos estudos epidemiológicos, relatórios e documentos de agências reguladoras de agrotóxicos e o relatório da consultoria contratada pela Anvisa e concluiu, em consonância com as demais autoridades internacionais, que não existe evidência de aumento de risco de desenvolvimento de tumores sólidos após exposição ao Glifosato. Também não há evidência de associação entre exposição ao Glifosato e leucemia, mas na última atualização do estudo de coorte mais robusto sobre o tema, que é a denominada coorte do *Agricultural Health Study* (AHS), foi identificada preocupação em relação à tendência ao aumento do risco de leucemia mieloide aguda (LMA) em trabalhadores com alto nível de exposição (tempo e intensidade) (Andreotti e colaboradores, 2018). Há poucos estudos publicados que avaliaram a ocorrência de Linfoma de Hodgkin (LH), os quais, até o momento, não mostram evidência de associação entre a exposição ao Glifosato e risco de desenvolvimento de LH. Para mieloma múltiplo, não foram encontradas medidas de associação estatisticamente significativas em nenhum dos estudos avaliados.

Desde a publicação da CP nº 613 de 28 de fevereiro de 2019, foram publicados dois estudos do tipo metanálise que avaliou a exposição ao Glifosato e o risco de desenvolvimento de Linfoma não-Hodgkin (LNH). Ainda, um estudo foi enviado para a Anvisa durante a CP e a USEPA publicou, em janeiro de 2020, um complemento da avaliação anterior da Agência sobre este mesmo tema.

O estudo de Zhang, L. e colaboradores (2019) foi o primeiro a incluir a última publicação da coorte AHS (Andreotti e colaboradores, 2018) em uma metanálise. O estudo de Andreotti e colaboradores (2018) não encontrou associação entre exposição ao Glifosato e LNH e é considerado inconclusivo pelos autores desta metanálise, o estudo com maior peso de evidência entre os estudos epidemiológicos já publicados sobre o tema. Nesta metanálise, os autores não consideraram todos os sujeitos pesquisados em cada estudo para se chegar a uma medida de risco síntese. Foram selecionados entre os expostos somente os indivíduos com as maiores exposições ao Glifosato. Os autores justificaram tal opção metodológica porque apenas as exposições com altas doses e por longos períodos é que levarão ao desenvolvimento de LNH em humanos. Os autores incluíram cinco estudos de casos e controles e um estudo de coorte e encontraram um meta-risco relativo (mRR) de 1,41 (IC95%: 1,13-1,75). Contudo, para o estudo de Andreotti e colaboradores (2018), que correspondeu a 54,04% do peso na metanálise, o valor do RR foi de 1,12 (IC95%: 0,83-1,51). A heterogeneidade apresentada para este resultado de mRR foi alta. Por outro lado, a heterogeneidade foi adequada quando o mRR foi calculado apenas para os estudos com desenho de estudo de casos e controles (mRR=1,86; IC95%: 1,39-2,48), corroborando com outras publicações anteriores de metanálise que incluíram apenas estudos com desenho de casos e controles. Porém, no caso deste último resultado de mRR apenas com desenhos de estudos de casos e controles, o peso da evidência é inferior ao conferido pela publicação de Andreotti e colaboradores (2018). Segundo Blettner e Schlattmann (2004), um grande impedimento para a realização de metanálise de dados epidemiológicos de base populacional é a heterogeneidade entre os estudos em relação ao desenho do estudo, métodos de coleta de dados (exposições e desfechos) e análises realizadas. A interpretação e a aceitação de medidas de associação provenientes de metanálises com alta heterogeneidade devem ser feitas com cautela. Os autores da presente metanálise, inclusive, destacam esta mesma limitação na discussão do artigo e assumem que os seus resultados devem ser interpretados com cuidado. A USEPA, na avaliação que fez deste estudo no seu relatório complementar (USEPA, 2020) discordou do método estatístico utilizado pelos autores para se proceder os cálculos do mRR e julgou os resultados do mRR como inadequados.

O estudo de Leon e colaboradores (2019) é um estudo que realizou uma metanálise de três coortes realizadas em três diferentes países (França, Noruega e Estados Unidos da América) e incluiu a exposição a 33 ingredientes ativos e o desfecho para LNH e seus subtipos principais. As coortes francesa (AGRICAN) e norueguesa (CNAP) obtiveram a informação sobre a exposição aos ingredientes ativos de agrotóxicos por meio indireto, ou seja, os participantes reportaram os tipos de culturas que cultivaram, se tinham equipamentos para aplicação de agrotóxicos ou se gastaram dinheiro com agrotóxicos nestas culturas. Então, os pesquisadores verificaram se no país havia autorização para uso do IA nas culturas reportadas e se houve comercialização do produto em determinado ano. Na coorte americana (AHS), a exposição foi obtida por meio de questionário aplicado aos participantes. Os autores não encontraram associação entre Glifosato e LNH. Por outro lado, foi encontrado um mRR de 1,36 (IC95%: 1,00 – 1,85) para um subtipo de LNH que é o Linfoma difuso de células B grandes, sem heterogeneidade relevante. Para as coortes individuais, a associação positiva só foi encontrada no estudo norueguês. Apesar de o intervalo de confiança incluir o valor 1,0 - que indica ausência de associação - o achado é relevante por apontar para uma suspeita de associação para um tipo específico de LNH. Esse linfoma vem sendo estudado exaustivamente como desfecho para associação à exposição ao Glifosato e os estudos que indicaram associação possuem limitações relevantes. O presente estudo também apresenta limitações importantes como o não ajuste para fatores de confusão como tabagismo, ingestão de bebidas alcoólicas e história familiar de câncer. Além disso, para as coortes AGRICAN e CNAP, uma correlação importante foi encontrada entre as exposições aos ingredientes ativos Glifosato e Deltametrina, o que não permite separar claramente o efeito individual de cada um dos agrotóxicos. Estas duas coortes também apresentam como limitação relevante a forma indireta de se obter a informação sobre exposição aos agrotóxicos. Por outro lado, o número de indivíduos estudados é imenso. O presente estudo pode ser considerado como evidência limitada para se atribuir uma associação entre exposição ao Glifosato e um tipo específico de LNH.

Uma publicação da USEPA (2020) sobre os estudos epidemiológicos atualizou a sua metanálise adicionando o estudo de Andreotti e colaboradores (2018), e excluindo o estudo de De Ross e colaboradores (2005). A USEPA encontrou uma medida síntese de 1,14 (IC95%: 0,87 – 1,50), evidenciando ausência de associação (USEPA, 2020). Sobre o risco de câncer, a USEPA adicionou uma avaliação destes dois estudos acima e não alterou a sua conclusão anterior, já destacada no Parecer nº 15/2018 (**SEI nº 0406222**), de que é improvável que o Glifosato seja carcinogênico para humanos.

Um terceiro estudo enviado na CP - Exposição ambiental e ocupacional a agrotóxicos e o linfoma não Hodgkin - é uma revisão integrativa que apresenta dados de estudos epidemiológicos já analisados no Parecer nº 15/2018 (**SEI nº 0406222**).

Estas novas metanálises agregam algum conhecimento ao encontrar: a) associação, embora com limitações, entre alta exposição (altas doses e longos períodos de exposição) ao Glifosato e desenvolvimento de LNH; b) possível associação para um subtipo específico de LNH. Porém, pelas limitações dos novos estudos já discutidos acima, a Anvisa mantém a posição inicial de atribuir maior peso de evidência ao estudo de Andreotti e colaboradores (2018) em comparação aos outros estudos avaliados. Portanto, conclui-se que, em conjunto com as análises já realizadas no Parecer nº 15/2018 (**SEI nº 0406222**), **o Glifosato apresenta evidência inadequada de carcinogenicidade em seres humanos.**

5.2.3. Conclusão sobre carcinogenicidade

Há, na literatura internacional, duas formas principais de classificar uma substância quanto a sua carcinogenicidade: a classificação da IARC e a classificação do GHS. No âmbito nacional, com base na RDC nº 294/2019, que está alinhada ao GHS, a Anvisa conclui que, de acordo com os estudos atualmente disponíveis para o Glifosato, **há evidência inadequada de carcinogenicidade em animais experimentais e evidência inadequada de carcinogenicidade em humanos. Sendo assim, o Glifosato não deve ser classificado quanto à carcinogenicidade segundo o GHS e a RDC nº 294/2019.**

Independentemente do critério internacional de classificação de carcinogenicidade adotado, no Brasil é proibido o registro de agrotóxicos, seus componentes e afins considerados carcinogênicos, ou seja, que apresentam evidências suficientes nesse sentido, a partir de observações na espécie humana ou de estudos em animais de experimentação (Art. 31, IV - Decreto nº 4.074, de 04 de janeiro de 2002). Logo, verifica-se que, pela classificação da RDC nº 294/2019, assim como pela classificação da IARC, não há evidências suficientes de carcinogenicidade para o Glifosato e, portanto, ele não se enquadra nesse critério proibitivo de registro de agrotóxicos no país.

Ressalta-se que essa mesma conclusão sobre a carcinogenicidade do Glifosato para humanos foi alcançada por todas as demais autoridades regulatórias internacionais (Quadro 1).

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

Autoridade	País	Conclusão
IARC	OMS	Provavelmente carcinogênico para humanos.
EFSA	União Europeia	É improvável que o Glifosato seja carcinogênico para humanos.
BfR	Alemanha	É improvável que o Glifosato seja carcinogênico para humanos.
USEPA	Estados Unidos	É improvável que o Glifosato seja carcinogênico para humanos.
APVMA	Austrália	O peso da evidência não é suficiente para atribuir ao Glifosato o potencial de causar câncer em animais.
PMRA	Canadá	Não há evidência de carcinogenicidade em animais ou em humanos.
ANSES	França	Não há evidência suficiente para classificação do Glifosato como carcinogênico.
JMPR	OMS	É improvável que o Glifosato ofereça risco de carcinogenicidade pela exposição humana pela dieta.
ANVISA	Brasil	Não há evidência suficiente para classificar o Glifosato quanto à carcinogenicidade

5.3. Conclusões sobre as características teratogênicas, os danos ao aparelho reprodutor e a desregulação endócrina detalhadas nos PTR nº 16/2018 versão 2 (Anexo 7 - SEI nº 0406253), Parecer nº 8/2018/SEI/CREAV/GEMAR/GGTOX/DIARE/ANVISA (Anexo 8 - SEI nº 0406242)

O Decreto nº 4.074/2002 preconiza que os distúrbios hormonais e danos ao aparelho reprodutor causados por ingredientes ativos de agrotóxicos devem ser avaliados, de acordo com procedimentos e experiências atualizadas na comunidade científica e que, para ser considerado teratogênico, um agrotóxico deve apresentar evidências suficientes de teratogenicidade a partir de observações na espécie humana ou de estudos em animais de experimentação.

As avaliações publicadas por autoridades internacionais (JMPR, EFSA, PMRA e USEPA) são concordantes em afirmar que o Glifosato não apresenta propriedades teratogênicas ou tóxicas ao aparelho reprodutor. As malformações observadas nos estudos em animais de laboratório, em especial em coelhos, tiveram como origem a toxicidade materna derivada das altas doses utilizadas nos estudos. A Fiocruz avaliou os dossiês dos produtos registrados pela Anvisa e concluiu que não foram observados claramente efeitos teratogênicos nos estudos avaliados. Não há muitos estudos epidemiológicos com desenho analítico que avaliou os efeitos reprodutivos da exposição parental ao Glifosato com o desfecho teratogenicidade. Araújo e colaboradores (2016) consideraram que a evidência fornecida pelos estudos epidemiológicos é inconsistente, limitada, equívoca ou fraca, pois a maioria dos estudos baseou-se em entrevistas sobre exposição e desfecho e possuem muitos confundidores. Os autores realizaram uma revisão sistemática de estudos observacionais sobre os efeitos do Glifosato na gravidez e encontraram cinco estudos do tipo caso-controle, sendo que nenhum deles apontou associação estatística entre nascimentos com alguma teratogenia e a exposição da mãe ou do pai ao Glifosato.

Mais recentemente, a EFSA (2017) recebeu novas informações sobre a desregulação endócrina do Glifosato após a conclusão da análise referente à reavaliação feita em 2015. Por isso, elaborou um relatório científico especificamente sobre esse tópico em 2017, no qual concluiu que o Glifosato não possui propriedades desreguladoras endócrinas mediadas por estrogênio, andrógeno, tireoide e esteroidogênese (EATS), com base no fato de que nenhum efeito adverso foi identificado em estudos de maior força. A fraca evidência observada em um número limitado de estudos suplementares *in vitro* é inconsistente com os resultados dos testes aceitáveis da OCDE e não foi expressa *in vivo* nos estudos de nível 4 e 5 da OCDE. Ainda, nenhum modo de ação endócrino mediado pelo EATS foi identificado. A autoridade europeia considerou que não há lacunas de dados, uma vez que a base de dados disponível para chegar a esta conclusão é bastante abrangente.

Segundo a EFSA, o único resultado possivelmente relacionado a efeitos endócrinos-mediados em estudos de maior força (estudo de duas gerações em ratos) foi um atraso isolado e marginal, mas significativo, no descolamento do prepúcio em machos na dose limite. A dose testada corresponde à dose limite de 1000 mg/kg/dia, sendo muito alta e com toxicidade sistêmica clara: redução do peso corporal da geração parental e da prole. Ainda, o atraso no descolamento do prepúcio não foi reproduzido na segunda geração desse mesmo estudo ou em qualquer outro estudo que investigou esse efeito e esse efeito também não foi confirmado nos estudos mecanísticos. Vale citar que esse atraso no descolamento do prepúcio também não foi replicado no estudo piloto recente de Manservisi e colaboradores (2019) para o IA Glifosato ou para a formulação à base de Glifosato testada. A USEPA (2017), a PMRA (2015) e a APVMA (2013) também concluíram que o Glifosato não interfere nas vias estrogênica, androgênica e tireoidiana.

Tendo em vista que durante a Consulta pública foram encaminhadas evidências sobre a ação do Glifosato sobre a reprodução e o balanço hormonal não avaliadas anteriormente, elas serão discutidas a seguir para atualização da conclusão da Anvisa sobre esses aspectos.

Foi encaminhado estudo conduzido com um produto formulado sobre o desenvolvimento de peixe *Danio Rerio* (Panetto e colaboradores, 2019). Este estudo avaliou o metabolismo dessa espécie de peixe quando expostos ao produto formulado durante a embriogênese, verificando-se alterações na sua capacidade de inflar a bexiga natatória. Esse estudo possui peso bem menor do que os demais estudos já incluídos na análise do peso da evidência do PTR nº 16/2018 versão 2, por não ter sido conduzido com o IA e em peixe. Logo, não é suficiente para alterar as conclusões iniciais em relação aos efeitos do Glifosato sobre o desenvolvimento.

Cai e colaboradores (2017) realizaram uma metanálise de estudos *in vivo* com camundongos e ratos que avaliaram os efeitos do Glifosato e formulações à base de Glifosato em espermatozoides. De acordo com os critérios de inclusão determinados pelos autores, foram selecionados oito artigos científicos. Foi verificada redução na quantidade de espermatozoides dos animais expostos. Porém, conforme descrito pelos próprios autores, houve alta heterogeneidade, mesmo após estratificação em subgrupos, e viés de publicação. Ainda, foram excluídos dessa análise estudos não publicados na literatura aberta e de alta qualidade (seguindo diretrizes da OCDE) que não encontraram achados semelhantes, e foram incluídos estudos com formulações à base de Glifosato e estudos em chinês, que não puderam ser encontrados. É importante mencionar também que os estudos possuem desenhos experimentais altamente diversos (vias de administração, duração da exposição, doses) e as doses testadas com resultados positivos para redução da quantidade de espermatozoides são bastante altas, para as quais já se espera toxicidade sistêmica. Diante dessas limitações, esse estudo não é suficiente para concluir sobre a ação tóxica do Glifosato sob o aparelho reprodutor masculino.

Pham e colaboradores (2019) expuseram camundongos fêmeas, do 10º dia após a detecção do tampão vaginal ao 20º dia pós-natal, a Glifosato puro ou a formulação à base de Glifosato por meio de água de consumo nas concentrações de 0,5, 5 e 50 mg/kgpc/dia. Os filhotes machos foram avaliados 5, 20 e 35 dias e 8 meses após o nascimento. Foram utilizados 5 animais de 3 a 4 ninhadas por grupo. O número de animais utilizado é bastante pequeno, o que provavelmente resultou na grande variabilidade encontrada nos resultados. Esta é uma limitação importante desse estudo. A variação do peso corporal, dos testículos, epidídimos e vesícula seminal não tiveram um padrão consistente em relação ao tempo de exposição ou dose-dependência. Significância estatística na redução do peso desses órgãos foi observada apenas nas doses mais baixas para alguns grupos. Portanto, esses achados não foram considerados relevantes e não possuem significância biológica. Para os animais avaliados nos DPN 35, houve redução significativa no número de espermatozoides por epidídimo na dose de 5 mg/kgpc/dia de Glifosato (89%) e na dose de 0,5 mg/kgpc/dia de formulação (84%), mas não há evidência de significância biológica para esses achados, pois não foi observada diferença estatística nas demais doses e nem dose-dependência.

É importante destacar a alta variabilidade dos resultados desse estudo de Pham e colaboradores (2019), que pode ser consequência do baixo número de animais avaliados. Houve ainda redução do nível de testosterona sérica nos grupos tratados nas doses de 0,5 e 50 mg/kgpc/dia com o Glifosato, mas não na dose intermediária, resultado inconsistente com redução de espermatozoides, já que significância estatística para este último desfecho apenas foi observada na dose de 5 mg/kgpc/dia. No DPN 20, foi observado aumento de vacuolização do epitélio seminífero e túbulos vazios, mas não foi feita análise quantitativa ou semiquantitativa e esses achados não foram encontrados no DPN 35. Ou seja, conclui-se que não há significância biológica para esses achados. Célula de Sartoli e espermatogônias foram quantificadas por imunomarcagem para os animais avaliados no DPN 35 e não foi observada diferença estatística ou evidência de dose-resposta em relação à quantificação das células de Sartoli. Para as espermatogônias não diferenciadas, observou-se redução significativa exclusivamente no grupo da dose de 5 mg/kg/dia. Esse resultado está de acordo com a redução de espermatozoides também observada nessa dose. Entretanto, assim como os resultados da contagem de espermatozoides, não foi observado outro indicio com significância biológica como dose-resposta, diferença estatística significativa nos demais grupos ou consistência de resultados entre os diferentes tempos experimentais e desfechos avaliados. Além disso, não foram observados nenhum desses efeitos para os animais avaliados com 8 meses, mostrando que os efeitos não parecem se prolongar no tempo. Na avaliação da expressão gênica os resultados foram contraditórios quanto à diferenciação celular. Para alguns genes houve aumento da expressão e para outros redução. Ainda, não foi observada alteração na expressão gênica de genes relacionados à esteroidogênese ou de genes na via de sinalização de estrogênio. A expressão gênica foi aumentada de forma consistente (significância estatística e padrão dose-dependente) apenas para genes relacionados à apoptose. Com base em todos esses achados, os autores concluem que o Glifosato interfere no sistema reprodutivo em baixas doses, inferindo que seria uma resposta do tipo não monotônica. Entretanto, esse estudo possui uma grande quantidade de limitações, conforme já descrito. Assim, muitos dos achados não possuem significância biológica e, juntando esse estudo com as demais evidências disponíveis, de qualidade, seguindo as recomendações das diretrizes da OCDE, verifica-se que não há reprodutibilidade e consistência nos resultados. Assim, este estudo possui peso bem menor do que os demais estudos já incluídos na análise do peso da evidência do PTR nº 16/2018 versão 2.

Ren e colaboradores (2018) avaliaram o efeito do Glifosato puro e de formulação à base de Glifosato na função ovariana, secreção hormonal e razão sexual dos fetos de camundongos durante a prenhez (15 animais, 5 por grupo). É importante destacar que o número de animais utilizado foi baixo (a Diretriz OCDE recomenda, no mínimo 16 por grupo). O IA e a formulação foram administradas na concentração de 0,5% em água do DG1 ao DG19. Soro e ovários foram coletados no DG19. Duas fêmeas expostas ao Glifosato puro tiveram abortos e três expostas à formulação pariram precocemente, o que pode ser consequência do baixo peso corporal. A exposição ao Glifosato levou à redução no ganho de peso corporal, peso do ovário e fígado nas fêmeas e redução do ganho de peso dos fetos. A redução no consumo de água foi significativa (68%) e pode ter impactado nos resultados. Beuret e colaboradores (2015) já discutiram o problema de palatabilidade da água com Glifosato. Alterações histopatológicas no ovário incluindo aumento de folículos atresicos, redução em folículos maduros e fibrose intersticial no grupo tratado com Glifosato também foram observadas. Ainda, houve redução nos níveis de progesterona e aumento de estrogênio sérico. Também houve alteração na expressão de genes do eixo hipotálamo-pituitária-ovário (redução do receptor de Gonadotrofina hipotalâmico, aumento de hormônio luteinizante (LH) e de hormônio folículo estimulante (FSH) na pituitária e aumento de receptor de LH no ovário, mas com diminuição de receptor FSH). Redução na expressão de 3β-HSD, que catalisa a transformação de pregnenolona em progesterona. Aumento na expressão de Cyp17a1 (síntese de estrogênio) e de Cyp19a1 (transforma andrógeno em estrogênio). Também se verificou estresse oxidativo, com redução da atividade de enzimas antioxidantes e aumento no conteúdo de malonaldeído (MDA) no soro e no ovário, o que pode estar associado às alterações de expressão gênica observadas. Diante das limitações observadas, não é possível concluir que os efeitos na prenhez dos animais decorram das alterações hormonais. Esses achados, bem como as alterações relacionadas a estresse oxidativo e expressão gênica podem ter ocorrido pela toxicidade sistêmica. Ainda, o delineamento experimental, com utilização de poucos animais tornam essa evidência fraca. Logo, este estudo possui peso menor do que os demais estudos já incluídos na análise do peso da evidência do PTR nº 16/2018 versão 2.

O estudo de Milesi e colaboradores (2018) foi conduzido com formulações à base de Glifosato e não com o IA para avaliação de desfechos reprodutivos e efeitos na segunda geração de ratos. Ainda, foi utilizado um número reduzido de animais, não foi utilizada a ninhada como unidade experimental (utilizaram mais de um animal da mesma ninhada para formar os grupos da segunda geração) e há problemas relacionados à análise estatística (Paumgarten, 2019). Essas limitações podem impactar nos resultados, tanto que os achados desse estudo não são consistentes com os resultados dos demais estudos com o Glifosato incluídos na análise do peso da evidência do PTR nº 16/2018 versão 2.

Também foi investigado recentemente o efeito do Glifosato na motilidade e na fragmentação de DNA de espermatozoides *in vitro* a altas concentrações de 0,36 mg/L (Anifandis e colaboradores, 2018). Não houve efeito sobre a fragmentação de DNA, mas foi verificada redução da motilidade. Esse efeito provavelmente decorre da citotoxicidade que, embora não avaliada, provavelmente foi extrema, já que a dose utilizada foi muito superior a exposições ambientais, conforme citado pelos próprios autores. Diante disso, este estudo não possui força para inferência sobre os efeitos reprodutivos do Glifosato. Além disso esse tipo de estudo constitui evidência de muito menor peso, já que foi conduzido *in vitro*, do que os demais estudos com o Glifosato incluídos na análise do peso da evidência do PTR nº 16/2018 versão 2.

Walsh e colaboradores (2000) avaliaram *in vitro* a ação de formulações de agrotóxicos, dentre elas uma formulação à base de Glifosato, sobre a produção da proteína reguladora aguda da esteroidogênese (StAR) e o nível de progesterona. Para essa formulação à base de Glifosato, observou-se redução no nível de progesterona dose-dependente, sem alteração significativa na síntese de

proteína. Os autores verificaram que os efeitos sobre as atividades de enzimas relacionadas à esteroidogênese foi completamente reversível em 24 horas. Outros efeitos foram detectados e os autores concluem que a formulação avaliada afeta a esteroidogênese *in vitro* das células de Leydig por meio de uma redução pós-transcricional na expressão da proteína StAR. Como esses resultados são apenas *in vitro*, os autores concluem que é importante a utilização desse desfecho para estudos sobre desregulação endócrina. Entretanto os autores relatam que o IA Glifosato não produz esse mesmo efeito (resultados não foram apresentados). Assim, esse estudo não fornece evidência sobre a ação tóxica do IA Glifosato, mas indica a necessidade de maior investigação das formulações.

Outro estudo *in vitro* abordado durante a Consulta Pública avaliou a exposição de células hepáticas humanas a quatro diferentes formulações de Glifosato e ao IA puro (Gasnier e colaboradores, 2009). Foram avaliados a citotoxicidade, a genotoxicidade e efeitos antiestrogênicos e antiandrogênicos. Também foi avaliada a conversão de androgênio para estrógeno pela atividade da aromatase e mRNA. Soluções de 2% do produto comercial *Roundup* foram diluídas em concentrações de até 10⁻⁷. Demais formulações e o Glifosato puro foram preparados para alcançar concentrações equivalentes. Os tratamentos das células duraram 24h. Todas as formulações induziram decréscimo dose-dependente na viabilidade celular. Em contrapartida, o Glifosato puro não foi citotóxico. Os demais ensaios para avaliação da desregulação endócrina foram feitos em concentrações não citotóxicas. Verificou-se que todas as formulações afetaram a aromatase, inibindo a conversão de andrógeno em estrógeno. Efeitos bifásicos foram vistos para os níveis mRNA da aromatase (aumento de mRNA, com consequente retorno a níveis iniciais). Em baixas doses a atividade transcricional dependente de estrógeno e andrógeno também foi reduzida. Contudo, as células tratadas com o Glifosato puro, não apresentaram esse mesmo padrão de efeitos. É importante destacar que é possível que os efeitos sejam decorrentes da citotoxicidade, o que explicaria a ausência de efeitos endócrinos observados para o Glifosato puro, que não foi citotóxico. Contudo, é importante maior investigação, especialmente *in vivo*.

Diante dos resultados *in vitro* indicando alterações endócrinas para formulações de Glifosato, o estudo de Manservisi e colaboradores (2019) torna-se essencial para um aprofundamento dessa análise. Nesse estudo foi avaliado o efeito da exposição ao Glifosato e à formulação à base de Glifosato na reprodução, no desenvolvimento e no sistema endócrino. Este é um estudo piloto e por isso seus achados devem ser avaliados com cautela.

Nesse estudo de Manservisi e colaboradores (2019), o Glifosato ou a formulação à base de Glifosato foram administrados na água de consumo numa dose de 1,74 mg/kg/dia. Essa dose foi escolhida para corresponder à IDA adotada pela USEPA. Entretanto, atualmente, a IDA adotada pela USEPA é de 1 mg/kg pc. No Brasil, a IDA adotada é ainda menor, de 0,5 mg/kg pc, com base em sinais clínicos de toxicidade e mortalidade materna em estudos de desenvolvimento em coelhos. As fêmeas prenhes foram expostas do dia gestacional seis (DG6) ao fim da lactação (dia pós-natal 27 – DPN27) e a prole foi exposta até 6 semanas de idade (8 machos e 8 fêmeas) ou 13 semanas de idade (10 animais por sexo).

A exposição ao Glifosato resultou em:

- Aumento significativo (com ajuste para peso corporal) na distância anogenital (DAG) em machos no DPN4.
- Aumento significativo na concentração do hormônio estimulador da tireoide (TSH) plasmático em machos com seis semanas e não significativo com 13 semanas.
- Redução significativa na razão testosterona livre/testosterona total em machos com seis semanas.
- Aumento não significativo na testosterona livre em fêmeas com 13 semanas.

A exposição à formulação resultou em:

- Aumento significativo na distância DAG (com ajuste para peso corporal e ninhada) em machos e fêmeas no DPN4.
- Atraso na idade do primeiro ciclo estral (duas fêmeas tiveram um intervalo entre a idade da abertura vaginal e o primeiro ciclo estral de 12 e 14 dias, enquanto no controle e na exposição ao Glifosato, foi de 6 dias).
- Aumento significativo na concentração de TSH plasmático em fêmeas com 13 semanas, mas não em seis semanas.
- Redução significativa na razão testosterona livre/testosterona total em machos com 13 semanas.
- Aumento significativo de testosterona total nas fêmeas com 13 semanas.
- Aumento significativo do índice de testosterona livre apenas em fêmeas com 13 semanas (a testosterona sérica não teve aumento).
- Aumento do índice de estradiol livre em machos com 6 semanas, mas não com 13 semanas (o estradiol sérico não teve aumento).
- Redução significativa na razão testosterona livre/testosterona total em machos com 13 semanas.
- Redução significativa da razão diidrotestosterona/testosterona total em machos e fêmeas apenas com 13 semanas.
- Redução significativa de DHT sérico em machos com 13 semanas.
- Aumento significativo fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) em machos apenas com 6 semanas (esse é um marcador para neurodesenvolvimento não muito compreendido e, portanto, segundo os autores, não é possível concluir sobre efeitos adversos relacionados a ele).

É importante observar que não houve alteração em nenhum dos seguintes parâmetros, tanto para a exposição ao Glifosato quanto à formulação: peso corpóreo, consumo alimentar e de água, duração da gestação, tamanho da ninhada, razão sexual, índice de nascidos vivos, peso no dia de abertura vaginal, ciclicidade das fêmeas, dia de descolamento do prepúcio, alterações necroscópicas ou no peso dos órgãos reprodutivos e endócrinos. Também não foi observada qualquer alteração em parâmetros espermáticos (número de espermátides maduras no testículo, produção espermática diária, número de espermatozoides, morfologia e trânsito espermáticos pela cabeça/corpo e pela cauda do epidídimo). Igualmente não foram observadas alterações em hormônios pituitários nas fêmeas com seis semanas. Não houve alteração do nível de testosterona livre em nenhum grupo e nem de estradiol sérico (não medido em fêmeas por amostra insuficiente).

Com relação à DAG, é importante mencionar que não foi verificado aumento significativo para o Glifosato quando foi feito ajuste para ninhada, que é a unidade experimental desse tipo de estudo. Ainda, para o Glifosato e para a formulação não foram observadas quaisquer alterações histopatológicas nos órgãos reprodutivos e, embora recomendado pela Diretriz da OCDE 443, a presença de mamilos não foi avaliada, sendo esse parâmetro também relevante como indicativo de ação androgênica. Já o atraso no ciclo estral ocorreu em apenas duas fêmeas expostas à formulação de um total de dez, logo, o número de animais é baixo para concluir que este efeito decorreu da exposição à formulação.

Os autores concluíram que as alterações hormonais foram bem mais proeminentes com a formulação e que ela foi capaz de induzir efeitos endócrinos e alterar parâmetros de desenvolvimento em ratos, principalmente efeitos andrógeno-mediados. Entretanto, alguns pontos devem ser levados em consideração, já que este estudo é apenas um piloto. Com relação à dosagem de hormônio, foi adotada a estratégia de eliminação de *outliers*. Essa estratégia deve ser utilizada cuidadosamente para não ocorrer erros de interpretação. A recomendação nas diretrizes da OCDE é que sejam apresentadas as duas análises, o que não foi feito nesse estudo.

Especificamente em relação ao TSH, os próprios autores do estudo discutem que, como o aumento de TSH não foi acompanhado de alterações histológicas na tireoide e não foram dosados T3 e T4, esse achado não fornece evidência de desregulação endócrina relacionada à tireoide para o Glifosato.

Para o Glifosato, os demais achados hormonais não se prolongaram no tempo e aparentemente não estão associados a nenhum efeito preocupante nos animais expostos. Logo, este estudo não altera as conclusões iniciais da Anvisa sobre os efeitos tóxicos do Glifosato sobre a reprodução e seu potencial de desregulação endócrina. Entretanto, para a formulação testada, foram verificadas alterações hormonais principalmente na avaliação dos animais com 13 semanas de idade. Apesar dessas alterações hormonais para a formulação não terem sido detectadas em 6 semanas e de efeitos claros de um desbalanço hormonal não terem sido detectados, é importante que esses efeitos sejam mais profundamente avaliados no estudo definitivo, já que este é apenas um estudo piloto. Assim, diversas limitações que precisam ser superadas e que foram citadas pelos próprios autores são: trata-se de um estudo piloto, com número limitado de animais e com apenas uma dose; nem todos os hormônios foram medidos em todos os animais, em decorrência da insuficiência de material; houve variação no tempo de coleta do sangue, assim o ciclo circadiano pode ter interferido nos níveis hormonais; os erros padrão foram altos, em decorrência do baixo número de animais e da variabilidade fisiológica dos níveis hormonais e ainda, os animais não foram avaliados no mesmo dia do ciclo estral, o que pode ser mais uma fonte de variação do nível de hormônios sexuais entre os animais.

Em humanos, o estudo de Parvez e colaboradores (2018) investigou a presença de resíduos de Glifosato na urina de grávidas e sua associação com desfechos desfavoráveis no parto e nascimento como idade gestacional do nascimento, circunferência cefálica e peso ao nascer. Foram recrutadas 71 grávidas, 94,2% brancas e 5,8% amarelas (asiáticas) residentes na zona rural ou urbana. Os pesquisadores encontraram resíduos de Glifosato em 93% das grávidas e afirmaram que a única associação para os desfechos desfavoráveis foi a correlação negativa entre os níveis de Glifosato na urina e a idade gestacional do parto com valor de $r = -0,30$. O valor de r , apesar de apresentar significância estatística, demonstra uma fraca correlação, muito mais próximo da ausência de correlação ($r=0$). O gráfico apresentado na Figura 2, letra C, não apresenta claramente a correlação apontada pelos autores como um achado relevante. Vale lembrar que uma correlação entre duas variáveis não significa que há uma associação causal. A causalidade que deve ser mais bem investigada e discutida com base em mais evidências científicas. O estudo apresenta como grande limitação o número muito pequeno de gestantes. Portanto, este estudo não pode ser considerado conclusivo da associação entre a exposição ao Glifosato e redução no tempo da gestação.

Em decorrência das limitações descritas nos estudos avaliados, verifica-se que as evidências apresentadas durante a consulta pública não possuem peso suficiente para alterar a conclusão inicial sobre a toxicidade reprodutiva e desregulação endócrina do Glifosato. Assim, a Anvisa conclui, em consonância com a conclusão das demais agências internacionais, que as evidências disponíveis até o momento indicam que o Glifosato não é tóxico para a reprodução ou para o desenvolvimento e não é um desregulador endócrino.

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

5.5.1. Neurotoxicidade

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

Durante a Consulta Pública, foram enviados três estudos epidemiológicos tratando da associação entre Glifosato e autismo. Dois estudos foram descartados como evidência epidemiológica por: a) um estudo se tratava de relato de casos e este desenho de estudo não é considerado para avaliação do peso das evidências; e b) outro estudo não contemplava o Glifosato na lista de agrotóxicos avaliados. O único estudo avaliado foi o "*Prenatal and infant exposure to ambient pesticides and autism spectrum disorder in children: population based case-control study*" (Von Ehrenstein e colaboradores, 2019). Trata-se de um estudo analítico do tipo casos e controles em que os casos ($n=2.961$) – crianças com transtorno do espectro autista (TEA) – e controles ($n=35.370$) foram obtidos na base populacional do estado da Califórnia, EUA. Os casos ainda foram divididos em um subgrupo de crianças com TEA com comorbidade de deficiência intelectual (TEA-DI). Avaliou-se a exposição dos casos e controles a 11 agrotóxicos considerados de alto uso, o que incluiu o Glifosato. A exposição incluiu tanto a fase pré-natal (três meses antes do início da gestação e cada mês da gestação – exposição materna) como a infância (primeiro ano de vida). Os dados de exposição não foram coletados individualmente, por meio de entrevistas ou monitoramento biológico. A exposição foi verificada utilizando-se uma base de dados de aplicação de agrotóxicos, na qual se registra o local e a quantidade de agrotóxicos que foi aplicada neste local. Foi calculada a quantidade (em libras por acre) de cada agrotóxico aplicado em um raio de 2.000 metros da residência para cada caso e cada controle e obteve-se a média da quantidade aplicada em cada período gestacional avaliado. A exposição foi considerada positiva quando houve a aplicação de qualquer um dos 11 agrotóxicos avaliados neste raio de 2.000 metros. Foi considerado não exposto o indivíduo sem aplicação de agrotóxico neste raio durante os períodos avaliados.

Essa proposta de avaliação de exposição para estudos de casos e controle é interessante. Contudo, a exposição ao Glifosato foi muito semelhante entre casos e controles, muito provavelmente pelo tamanho da área considerada para se avaliar a exposição (2.000 metros de raio a partir da residência). A exposição ao Glifosato durante a gravidez entre os casos foi de 77,4% (2.293/2.961) e entre os controles foi de 75,4% (26.660/35.370). Para o período durante o primeiro ano de vida, entre os casos a exposição foi de 76,2% (2.256/2.961) e entre os controles foi de 74,6%

(26.390/35370). Mesmo assim, os autores encontraram associação estatística, na análise de regressão logística, entre o TEA ou TEA-DI e a exposição ao Glifosato em alguns modelos elaborados. Por exemplo, encontraram *Odds Ratio* (OR) de 1.60 (Intervalo de confiança a 95% - IC95%: 1.09 a 2.34) para casos de TEA-DI expostos ao Glifosato no primeiro ano de vida, OR=1.15 (IC95%: 1.05 a 1.26) para os casos de TEA expostos durante o primeiro ano de vida e OR=1.16 (IC95%: 1.06 a 1.27) para casos de TEA expostos durante a gravidez. Por outro lado, não encontraram associação para exposições nos períodos pré-gestacional em nenhum dos modelos avaliados.

Apesar das associações estatísticas, os autores não apresentam nenhuma avaliação de causalidade. Os autores fazem a abordagem de causalidade para outros agrotóxicos, em especial os organofosforados como Clorpirifós, mas não comentam nada sobre o Glifosato. Na parte de Discussão do artigo, o Glifosato não é mencionado. O Parecer Técnico de Reavaliação nº 16/2018 sobre as doses de referência (SEI nº **0406253**) no item 2.5 discutiu os dados disponíveis sobre o efeito do Glifosato no neurodesenvolvimento em animais e concluiu que não há evidências de neurotoxicidade nos estudos em animais. A mesma conclusão foi demonstrada no Parecer nº 8/2018 (SEI nº **0406242**), item 2.1.

Este é o primeiro estudo epidemiológico analítico que encontrou alguma associação estatística para a exposição ambiental ao Glifosato e TEA. Porém, não deve ser considerado conclusivo de uma associação causal, pois o estudo apresenta como limitação relevante para essa afirmação a impossibilidade de verificação da exposição no nível individual. Também não foram apresentadas evidências de plausibilidade biológica do achado, a força de associação é baixa e não foram apresentados dados de gradiente biológico, o que seria possível pelo método apresentado, já que os autores tiveram acesso à quantidade de agrotóxicos que foi aplicada em cada área estudada. Além disso, diversas outras possibilidades de exposição podem ter ocorrido nesta área de 2.000 metros de raio da residência e não foram controladas pelos autores. Considerando que uma parte das causas associadas ao TEA não seja geneticamente determinada, a exposição a medicamentos e outras diversas substâncias químicas deveriam ser consideradas. Outras possibilidades são as infecções, que também não foram consideradas. Estas exposições não puderam ser avaliadas pelos autores porque o método para obtenção da informação das exposições não foi baseado em coleta individual de dados. Portanto, conclui-se que este estudo não pode ser considerado com peso de evidência suficiente para se afirmar que há uma associação causal entre o Glifosato e TEA.

Durante a CP também foi citado que evidências científicas apontam correlações entre o aumento do uso de Glifosato e doenças humanas, incluindo vários tipos de câncer, danos nos rins e condições mentais como transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, autismo, doença de Alzheimer e Parkinson. Além disso, relacionam o uso intensivo de Glifosato com mudanças nos microbiomas, as quais podem comprometer os mecanismos de resistência, com impactos negativos sobre a saúde humana, das plantas e dos animais (Van Bruggen e colaboradores, 2018). No entanto, no próprio artigo citado os autores esclarecem que vários fatores confundidores podem ter contribuído para essas correlações, considerando que experimentos controlados são essenciais para determinar esses efeitos crônicos e recomendando pesquisas adicionais interdisciplinares sobre a associação entre a exposição crônica a baixos níveis de herbicidas, alterações nas comunidades microbianas, expansão da resistência antimicrobiana e a emergência de doenças em seres humanos, animais e plantas.

Especificamente sobre a hipótese de relação entre a exposição ao Glifosato e Transtornos do Espectro Autista (TEA), foram analisados vários artigos, conforme Parecer nº 8/2018 (SEI nº **0406242**), concluindo pela ausência de evidências de neurotoxicidade do Glifosato. No entanto, foram referenciados outros artigos, mais recentes, que apontariam os efeitos do Glifosato na microbiota intestinal, conforme a seguir.

Nielsen e colaboradores (2018) avaliaram os efeitos do Glifosato puro e de um produto formulado à base de Glifosato na composição da microbiota intestinal de ratos após exposição de curto prazo (gavagem por 2 semanas; 2,5, 25 e 50 mg/kg/dia). Determinaram as concentrações mínimas inibitórias para grupos selecionados de bactérias representativas da microbiota intestinal de seres humanos. Houve efeitos limitados na composição da microbiota bacteriana de ratos Sprague-Dawley após exposição durante duas semanas. Houve efeito prototrófico no crescimento bacteriano altamente dependente da disponibilidade de aminoácidos aromáticos, o que sugere que o efeito limitado observado na composição bacteriana se deu devido à presença de quantidades suficientes de aminoácidos aromáticos no ambiente intestinal. Houve também forte correlação entre as concentrações intestinais de Glifosato e pH intestinal, parcialmente explicada pela diminuição observada no ácido acético produzido pelas bactérias intestinais. Concluíram que níveis intestinais suficientes de aminoácidos aromáticos fornecidos pela dieta alivia a necessidade da síntese bacteriana desses aminoácidos e então previnem o efeito antimicrobiano do Glifosato *in vivo*, mas que isso pode ser diferente em casos de desnutrição. Em geral, os dados disponíveis até o momento na literatura científica são escassos e contraditórios quanto aos efeitos do Glifosato na microbiota intestinal e ainda não está claro se a exposição oral a resíduos de Glifosato possui o potencial de modular a microbiota humana em um nível de preocupação para a saúde humana (Nielsen e colaboradores, 2018).

Outro artigo enviado na CP de Samsel e Seneff (2013a), apresenta uma revisão da literatura em que conclui que os efeitos adversos do Glifosato na microbiota do intestino, em conjunto com a capacidade de inibir a atividade do citocromo P450 e o comprometimento do transporte do sulfato, podem explicar um grande número de doenças e condições existentes no mundo industrializado moderno. Entretanto, este estudo não consegue estabelecer uma relação causal com as doenças citadas (autismo, Alzheimer, obesidade, anorexia nervosa, doença do fígado, desordens reprodutivas e do desenvolvimento e câncer). Ao final, os autores dizem que é essencial que sejam realizadas pesquisas independentes para validar as idéias apresentadas no artigo.

O artigo de Bote e colaboradores (2019), investigou a suscetibilidade ao sal Glifosato isopropilamina e à formulação Roundup LB Plus de 238 isolados de *Escherichia coli* de espécies hospedeiras diferentes que variavam em patogenicidade e resistência a beta-lactâmicos. As análises revelaram resultados indicativos da relação entre diferentes grupos de *E. coli* e alterações na sensibilidade ao sal e à formulação, sendo maior na formulação do que no sal. Entretanto, os autores dizem que são necessárias investigações adicionais para confirmar se essas associações têm uma relação causal com o Glifosato ou são consequência da co-seleção devido ao aumento das taxas de aplicação de antibióticos, metais pesados ou outros biocidas ou ainda devido à diversidade entre as linhagens.

O estudo de Pöppe e Colaboradores (2019) analisou a concentração inibitória mínima do sal Glifosato isopropilamina e de uma formulação contendo Glifosato em 225 isolados de *Salmonella enterica*. Foi detectado um efeito bacteriostático do Glifosato, tanto no sal como na formulação. Houve grandes variações entre as linhagens testadas e as espécies hospedeiras. Entretanto, a conclusão é de que são necessárias investigações adicionais para mostrar causalidade entre o aumento da tolerância e o uso do Glifosato ou outros produtos químicos como antibióticos e metais pesados.

Artigos bastante recentes ressaltam que, de fato, nos últimos anos, tem havido um interesse emergente no possível papel da microbiota intestinal como um cofator no desenvolvimento de TEA, já que muitos estudos destacaram a comunicação bidirecional entre o intestino e o cérebro. Evidências acumuladas mostraram uma ligação entre alterações na composição da microbiota intestinal e sintomas gastrointestinais e neurocomportamentais em crianças com TEA, mas os resultados são conflitantes e ainda não permitem definir um perfil característico e único de TEA (Fattorusso e colaboradores, 2019).

Diversos fatores além do Glifosato têm sido apontados como relacionados à alteração da microbiota intestinal no TEA: processos inflamatórios, obesidade e diabetes maternas, dieta materna rica em gordura, alimentação de bebês com fórmula, tratamentos com antibióticos, medicamentos, entre outros. No entanto, a etiopatogenia exata do TEA é pouco conhecida, o papel da microbiota na saúde e na doença é tão crucial quanto complexo e ainda há pouco consenso sobre a composição exata do microbioma intestinal específica para indivíduos com TEA (Fattorusso e colaboradores, 2019).

Após a análise das evidências do Parecer nº 8/2018 e dos estudos citados na CP a Anvisa conclui pela ausência de evidências de neurotoxicidade do Glifosato.

5.5.2. Imunotoxicidade

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

Após as análises das evidências disponíveis a Anvisa concorda com as conclusões da EFSA, USEPA e JMPR e conclui que, até o momento, as evidências não são suficientes para concluir que o Glifosato possui potencial imunotóxico.

5.5.3. Doença Celíaca

A revisão feita por Samsel e Seneff (2013b) propõe que o Glifosato é a causa mais importante da doença celíaca e, de forma mais geral, da intolerância a glúten. Ela se baseia em correlações de variáveis ambientais sobre o aumento do uso do Glifosato em trigo e milho com a incidência da doença celíaca, de cânceres que podem estar associados a ela e de outros efeitos à saúde, como danos renais, doença de Parkinson e mortes observados em hospitalizações da população nos EUA.

Essas correlações são espúrias e não constituem evidência sobre a casualidade da exposição ao Glifosato e a doença celíaca. Ainda, são apontados como evidências estudos em não mamíferos e estudos sobre a ação do Glifosato na alteração das bactérias do trato gastrointestinal. Esse efeito já foi avaliado em diversos estudos e nenhuma associação definitiva pôde ser atribuída em decorrência das limitações encontradas.

A revisão também traz conclusões sobre o desencadeamento dessa doença com base em estudos bastante abrangentes sobre alteração da peroxidação lipídica, produção de citocinas, transporte de íons, dentre outros efeitos moleculares. Entretanto, essas evidências não são consideradas relevantes quando não há clara caracterização dos mecanismos, com descrição dos efeitos chaves que levam ao efeito adverso específico, no caso, a doença celíaca. Ou seja, o artigo levanta diversas hipóteses sobre a ação do Glifosato a partir de estudos isolados, tentando fazer associações com o desfecho adverso final, mas que são, na maioria das vezes, enviesadas.

A utilização de evidência mecanística é válida e corriqueiramente utilizada na reavaliação de agrotóxicos, desde que os estudos sejam considerados confiáveis, com desenho experimental adequado e reprodutíveis, ou seja, a evidência precisa ser consistente. Ainda, é preciso caracterizar os efeitos chaves da doença para uma conclusão sobre uma associação causal. É importante que o conhecimento sobre uma substância seja biologicamente plausível e empiricamente apoiado, vinculando a perturbação no nível molecular de um sistema biológico a um resultado adverso. Assim, é importante uma organização sistemática das informações para maior integração e uso mais significativo dos dados mecanísticos.

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

Verifica-se que as evidências disponíveis, até o momento, demonstram que o Glifosato não é comprovadamente carcinogênico, não é neurotóxico, imunotóxico, desregulador endócrino e não é tóxico para a reprodução ou para o desenvolvimento embrionário. Também não foram verificados outros efeitos tóxicos relevantes. Portanto, considerando a legislação brasileira, conclui-se que ele não preenche os requisitos proibitivos de registro estabelecidos pela Lei 7.802, de 11 julho de 1989, pelo Decreto 4.074, de 4 janeiro de 2002, e pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 294, de 29 de julho de 2019.

Entretanto, apesar da ausência de potencial tóxico relacionado aos critérios proibitivos de registro, verificou-se estudos associando agravos respiratórios e o uso de Glifosato. Apesar desses estudos não serem conclusivos, esses achados podem ser relevantes quando associados às conclusões do Parecer SEI nº 8/2018 (Anexo 8 - SEI nº **0406242**) e do Parecer SEI nº 04/2018 (Anexo 18 - SEI nº **0406252**), já que as exposições pela via respiratória são as mais comuns entre as intoxicações agudas por Glifosato no Brasil. Logo, medidas específicas de mitigação de risco para esse agravo devem ser incluídas nos planos dos programas de educação continuada, conforme melhor caracterizado no item 13.

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

Considerando que no período da Consulta Pública foram publicadas a RDC nº 294, de 29 de julho de 2019, que dispõe sobre os critérios para a avaliação e classificação toxicológica de agrotóxicos e a RDC nº 296, de 29 de junho de 2019, que dispõe sobre as informações toxicológicas para rótulos e bulas de agrotóxicos, a Portaria nº 3, de 16 de janeiro de 1992 foi revogada e a conclusão do citado Parecer sobre a reclassificação do Glifosato deve ser desconsiderada.

A RDC nº 294/2019, alterou os critérios de classificação toxicológica para adequação ao GHS (Sistema Globalmente Harmonizado de Classificação e Rotulagem de Substâncias Químicas) e o Glifosato não será mais classificado quando à toxicidade aguda (toxicidade aguda oral, cutânea e inalatória, irritação ou corrosão cutânea e ocular, sensibilização cutânea e respiratória). Segundo esta RDC, os produtos formulados e os produtos técnicos à base de Glifosato deverão ser reclassificados e deverão ser incluídos em suas bulas e rótulos os pictogramas e frases de perigo referentes à classificação aguda de cada produto formulado e de cada produto técnico, conforme RDC nº 296/2019.

Conforme disposto no Art. 38, §3º da RDC nº 294/2019, a classificação toxicológica dos produtos técnicos é feita em função de cada um dos desfechos toxicológicos avaliados. No entanto, o parágrafo único do Art. 39 esclarece que não é necessária atribuição de nome e cores de faixa das categorias de toxicidade aguda para os produtos técnicos, mas essas categorias devem ser devidamente

identificadas nos pictogramas e frases de perigo dos respectivos rótulos e bula.

Na reavaliação de agrotóxicos é realizada a análise do IA, especialmente das características mutagênicas, tóxicas para a reprodução e para o desenvolvimento e carcinogênicas, não sendo avaliados os parâmetros agudos (toxicidade aguda oral, dérmica e inalatória, irritação e corrosão ocular e dérmica, sensibilização dérmica), que constam apenas nos rótulos dos produtos técnicos para fins de transporte e uso nas fábricas para a manipulação dos produtos formulados, aqueles que são de fato disponibilizados para o consumidor final. Portanto, a classificação quanto aos desfechos agudos é relevante apenas para os produtos formulados. E, conforme §1º do artigo 50 da RDC nº 294/2019, a reclassificação toxicológica dos produtos formulados será realizada com base na avaliação das informações apresentadas por meio do Requerimento de Informação para fins de reclassificação toxicológica, publicado pela Anvisa. Considerando isso, no quadro 2 apresenta-se as classificações do Glifosato para as classes de perigo, especialmente os subcrônicos e crônicos, cujas classificações são extensivas aos produtos formulados.

Quadro 2. Adequação da classificação do IA Glifosato ao GHS - Sistema Globalmente Harmonizado de Classificação e de Rotulagem de Substâncias Químicas.			
Classificação		Rotulagem	
Classe de perigo	Categoria	Frase de Perigo	Referências
Mutagenicidade	Não classificado	NA	NT 12/2020 e avaliação das contribuições da CP
Toxicidade para órgão-específico por exposição única	Não classificado	NA	PTR 16 - v2/2018; EChA, 2017
Toxicidade para órgão-específico por exposição Repetida	Não classificado	NA	PTR 16 - v2/2018; EChA, 2017
Carcinogenicidade	Não Classificado	NA	NT 12/2020
Toxicidade Reprodutiva	Não classificado	NA	NT 12/2020 e avaliação das contribuições da CP

NA: não aplicável; GHS: (*Globally Harmonized System of Classification and Labeling of Chemicals*)

No que se refere a desfechos agudos, incluindo toxicidade aguda oral, cutânea e inalatória, irritação ou corrosão cutânea e ocular, sensibilização cutânea e respiratória, os produtos técnicos à base do IA Glifosato devem ser classificados pelas próprias empresas e constar em rótulos e bulas, a depender dos resultados de cada produto. A classificação quanto a esses aspectos é relevante apenas para fins de transporte e cuidados nas fábricas, já que esses produtos não são disponibilizados para o consumidor final.

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

A Portaria nº 322/1997 regulamenta o uso de ingredientes ativos de agrotóxicos em produtos destinados à jardinagem amadora. O Glifosato pode ser utilizado em produtos com essa modalidade de emprego, desde que na concentração máxima de 1%, a fim de respeitar os requisitos proibitivos previstos na referida Portaria, relacionados à toxicidade oral ou dérmica. Durante a Consulta Pública, foi recomendada a proibição da comercialização de produtos contendo Glifosato da modalidade jardinagem amadora, na forma de dose única, devido ao risco de lesão ocular. Porém, esta proibição foi retirada da proposta de texto final, uma vez que a classificação quanto aos desfechos agudos é relevante apenas para os produtos formulados, e não mais para o IA. Ressalta-se que a avaliação do risco agudo para cada produto formulado decorrente da modalidade de emprego como saneantes não faz parte das competências regimentais da Gerência-Geral de Toxicologia (GGTOX).

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

As impurezas toxicologicamente relevantes para o Glifosato são o N-nitrosoglifosato e o formaldeído. Em concordância com a Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação (FAO), Nota Técnica da Fiocruz e a EFSA, a Anvisa mantém em 0,001 g/kg o limite máximo de N-nitrosoglifosato para os produtos à base de Glifosato. Para o formaldeído, uma substância carcinogênica para os seres humanos, classificada no Grupo 1 pela IARC, a Anvisa determina que o limite máximo de resíduo seja diminuído de 1,3g/kg para 1,0g/kg, seguindo as diretrizes do GHS. Determina ainda que o formaldeído seja incluído na monografia do Glifosato no limite máximo de 1,0 g/kg de Glifosato.

9. Conclusões sobre os LMRs nos alimentos para o Glifosato e produtos de degradação detalhadas no PTR nº 19/2017 (Anexo 11 - SEI nº 0406250)

Na proposta de RDC, alvo da CP nº 613/2019, foram propostas em seu artigo 2º, incisos IV e V, as seguintes redações para a definição de resíduos para conformidade do Limite Máximo de Resíduo e a definição de resíduos de Glifosato para avaliação do risco dietético:

IV - inclusão da definição de resíduos de Glifosato para conformidade do LMR de culturas convencionais e de culturas geneticamente modificadas do tipo CP4-EPSPS como apenas a quantidade de resíduos de Glifosato;

V - inclusão da definição de resíduos de Glifosato para avaliação do risco dietético de culturas convencionais e de culturas geneticamente modificadas do tipo CP4-EPSPS como a quantidade de resíduos de Glifosato + AMPA;

O entendimento de que seria necessário diferenciar as definições de resíduos, tanto para verificação de conformidade com o LMR como para avaliação do risco dietético independentemente para as culturas geneticamente modificadas foi harmonizado em reunião (ver memória de reunião SEI 0053680, página 5019) entre os técnicos das coordenações subordinadas à Gerência de Monitoramento e Avaliação do Risco (Gemar), denominada Gerência de Pós-Registro (Gepos) na época.

Com isso foi gerada a segunda versão do Parecer nº 19 CREAV/GEPOS/GGTOX/ANVISA, de 3 de agosto de 2017, na qual foi apresentada a discussão sobre as definições de resíduos para o Glifosato empregadas por organismos internacionais a fim de subsidiar a decisão da Anvisa. No Parecer nº 19/2017, foi discutido a influência do tipo de alteração genética da planta na formação de metabólitos relevantes, que difere dos metabólitos formados em plantas sem esse tipo alteração. Foi relatado também que ao consultar as modificações genéticas autorizadas no Brasil pela Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio), somente foram constatadas plantas com modificações genéticas do gene EPSPS nas culturas de soja e milho.

A enzima enolpiruvil-shikimato-fosfato-sintetase (EPSPS) ocorre naturalmente nas plantas e está relacionada com o processo de síntese de aminoácidos aromáticos essenciais (tirosina, triptofano e fenilalanina) nas plantas (MARCHI; MARCHI; GUIMARÃES, 2008). O Glifosato atua como inibidor da EPSPS, afetando a via metabólica do chiquimato e interrompendo a síntese desses aminoácidos essenciais (YAMADA; CASTRO, 2007).

Conforme Tabela de Plantas Aprovadas para Comercialização pelo CTNBio, atualizada em 13 de junho de 2019 (disponível em: http://ctnbio.mcti.gov.br/liberacao-comercial/-/document_library_display/SqhWdohU4BvU/view/1684467#/liberacao-comercial/consultar-processo. Acessada em: 13 de setembro de 2019) existem aprovações de variedades de soja (CP4-EPSPS, 2mepsps), milho (CP4-EPSPS, mepsps) e algodão (CP4-EPSPS, 2mepsps). As enzimas EPSPS produzidas pelos genes cp4-epsps, 2mepsps e mepsps possuem alterações que conferem baixa afinidade da proteína à molécula de Glifosato, determinando assim sua resistência ao herbicida. De um modo geral, as diferenças entre cada um dessas alterações se devem basicamente à posição do aminoácido alterado, o número de alterações e a fonte do gene inserido, de acordo com os pareceres técnicos da CTNBio listados a seguir (Disponíveis em: http://ctnbio.mcti.gov.br/liberacao-comercial/-/document_library_display/SqhWdohU4BvU/view/1473114#/liberacao-comercial/consultar-processo. Acessados em: 13 de setembro de 2019.)

- Parecer técnico nº 4763/2015, milho cp4-epsps;
- Parecer sobre liberação comercial do milho piramidado por genética clássica Bt11 X GA 21, milho mepsps;
- Parecer técnico nº 4867/2015, soja 2mepsps;
- Parecer técnico (ad hoc), assunto: Análise e Emissão de Parecer Ad Hoc da Solicitação da Liberação Comercial da Soja Tolerante ao Herbicida Glifosato e Resistente a Insetos (eventos MON 87701 X MON 89788), soja cp4-epsps;
- Parecer técnico nº 3290/2012, algodão 2mepsps;
- Parecer técnico nº 5155/2016, algodão cp4-epsps;

Dessa forma, determinar as definições de resíduos de Glifosato, tanto para conformidade com o LMR, como para AR dietético, com a especificação para culturas geneticamente modificadas do tipo CP4-epsps não é suficiente para enquadrar todas as situações já existentes no cenário brasileiro. Além disso, para proceder com as definições de resíduos de forma específica para cada alteração genética deve-se considerar sua viabilidade prática. Para isso é necessário realizar algumas verificações: se os metabólitos do Glifosato formados em organismos geneticamente modificados (OGM) diferem em quantidade e composição entres as variedades de plantas do tipo cp4-epsps, mepsps e 2mepsps; se os estudos de resíduos atualmente apresentados especificam se a cultura é OGM, e em caso afirmativo, qual o tipo de OGM (cp4-epsps, mepsps e 2mepsps); e se no monitoramento realizado pelo Programa de Análise de Resíduos de Alimentos (PARA), é possível diferenciar se a cultura é OGM ou não, e em caso afirmativo, qual seria a alteração (cp4-epsps, mepsps e 2mepsps).

Como dito anteriormente, as alterações genéticas da enzima epsps (cp4-epsps, mepsps e 2mepsps) não alteram a rota metabólica do Glifosato, simplesmente expressam proteínas EPSPS alteradas que não são reconhecidas pela molécula do Glifosato. Desse modo, as variedades com modificações na enzima EPSPS produzem os mesmos metabólitos das variedades convencionais (EFSA, 2009). Assim, não há porque diferenciar as definições de resíduos para conformidade com o LMR e para a AR dietético. Além disso, os incisos IV e V do artigo 2º da proposta de resolução já trazem definições iguais, independente se OGM ou não.

Além das variedades com alteração na epsps, existem outros dois tipos de modificações genéticas em plantas cultivadas que conferem resistência ao Glifosato, as que possuem o gene que expressam a *glyphosate oxidoreductase* (GOX) e as que possuem o gene que expressa a *glyphosate-N-acetyltransferase* (GAT) (EFSA, 2009), essas duas alterações genéticas ainda não estão autorizadas para uso no Brasil. Esse fato também é levado em consideração no Parecer nº 19/2017/CREAV.

As enzimas GOX realizam uma metabolização rápida e completa do Glifosato em *aminomethyl-phosphonic acid* (AMPA), já as enzimas do tipo GAT detoxificam o herbicida com a sua metabolização em *N-acetyl-glyphosate* (EFSA, 2009). No caso de uma futura aprovação das variedades do tipo GOX no Brasil, não será necessário realizar qualquer alteração nas definições de resíduos, pois, foi constatado que culturas não-OGM, cp4-epsps e GOX apresentam um padrão similar de metabólitos, que consistem principalmente de Glifosato e AMPA. Já as variedades do tipo GAT possuem uma rota de metabolização do herbicida diferente das citadas anteriormente. O composto parental é majoritariamente metabolizado em *N-acetyl-glyphosate*, com baixas quantidade de N-acetyl-AMPA e AMPA (EFSA, 2009).

Tanto a EFSA como o Codex Alimentarius não fazem suas definições de resíduos baseadas no tipo de alteração genética, mas sim com base nas culturas que potencialmente podem apresentar a alteração do tipo GAT. A seguir é apresentada a definição de resíduos utilizada pelo Codex para conformidade do LMR e para avaliação do risco dietético do Glifosato (Disponível em: http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/codex-texts/dbs/pestres/pesticide-detail/en/?p_id=158, acessado em: 4 de outubro de 2019), no caso é considerado a definição incluindo as alterações do tipo GAT:

A definição de resíduos (para conformidade com o LMR) para as commodities soja, milho e canola: soma de Glifosato e N-acetil-glifosato, expressos como Glifosato, para outras culturas: Glifosato. Definição de resíduos (para conformidade com LMR) para commodities animais: soma de Glifosato e N-acetil-glifosato, expressos como Glifosato. Definição de resíduos (para estimativa da ingestão diária) para commodities vegetais e animais: Glifosato, N-acetil-glifosato, AMPA e N-acetil-AMPA, expressos como Glifosato. O resíduo não é lipossolúvel.

No Brasil só existem variedades não-OGM e OGM com alterações no gene epsps, ambas produzem os mesmos metabólitos, assim, a definição de resíduos como somente Glifosato para conformidade com o LMR e a definição de resíduos para a avaliação do risco dietético como a soma de Glifosato e AMPA, expressos como Glifosato são suficientes. E assim se manteria em caso de aprovação das variedades do tipo GOX (EFSA, 2009). Já no caso da aprovação de variedades do tipo GAT, será necessário avaliar a necessidade e aplicabilidade de alteração dessas definições, por conta das implicações práticas no processo de monitoramento dessas substâncias e posterior avaliação do risco dietético.

A partir dessas análises sugere-se que seja incluída na monografia as seguintes definições de resíduos: para conformidade do LMR, resíduos de Glifosato e, para avaliação do risco dietético, a soma de Glifosato e AMPA, expressos como Glifosato. Ainda, deve-se incluir na monografia a observação de que em caso de aprovação futura de variedades de plantas resistentes ao Glifosato com alterações genéticas diferentes das já aprovadas no Brasil, a definição de resíduos poderá ser atualizada.

Vale destacar que o PARA já implantou, com base PTR nº 19/2017, o monitoramento de resíduos de Glifosato+AMPA nas suas análises de resíduos. Outras questões levantadas na Consulta Pública sobre os LMRs foram respondidas individualmente ou não são objeto da reavaliação, como a alteração desses valores, que depende da submissão de estudos por parte das empresas registrantes durante o registro ou pós-registro.

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

Produtos formulados contendo Glifosato são sabidamente mais tóxicos que o próprio IA, causando principalmente mais irritação e sensibilização. O componente que é mais citado, tanto por agências internacionais como em artigos científicos é o surfactante Polioxietilenoamina (POEA), CAS nº 61791-26-2. Pela legislação brasileira (RDC nº 294, de 29 de julho de 2019), estudos de mutagenicidade, DL50 dérmica, oral e inalatória, estudos de lesões oculares, cutâneas e sensibilidade cutânea e de potenciação de efeitos tóxicos dos ingredientes ativos devido aos componentes são requeridos para todos os produtos formulados a serem registrados na Anvisa, de modo que aqueles com potencial mutagênico não são aprovados. Portanto, o efeito da POEA, ou de qualquer outro componente, na intoxicação aguda ou seu potencial mutagênico são devidamente avaliados na fase pré-mercado. Por outro lado, assim como em outros países, testes para carcinogenicidade, teratogenicidade, para efeitos reprodutivos e efeitos neurotóxicos retardados não são obrigatórios para os produtos formulados ou seus componentes.

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

A Anvisa concluiu que atualmente a evidência disponível não suporta a atribuição de características proibitivas de registro a essa família de substâncias, tais como carcinogenicidade, mutagenicidade, teratogenicidade e toxicidade para reprodução ou desenvolvimento. Ainda, verificou-se que a avaliação de risco realizada pela USEPA é adequada e, mesmo utilizando doses de referências bem restritivas, como a sugerida pela autoridade regulatória alemã, o risco ocupacional e dietético ainda pode ser considerado aceitável quando a concentração da POEA nos produtos formulados não ultrapassa 20%. Logo, a concentração de POEA em produtos formulados à base de Glifosato não deve exceder a concentração máxima de 20% da formulação.

Atualmente, apenas dois produtos formulados registrados possuem POEA acima de 20% (Gliz Plus da empresa Dow e Glifosato Nortox WG da empresa Nortox S.A). Esse produtos necessitarão de adequação na formulação, de forma a reduzir a concentração máxima de POEA para até 20%. A importação, fabricação e comercialização de produtos com POEA acima de 20% devem ser proibidas após 180 dias da publicação da RDC de reavaliação do Glifosato. Ao final do prazo de 180 dias, caso não haja solicitação de adequação da formulação para a Anvisa, os produtos terão a avaliação toxicológica cancelada.

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

As contribuições sobre alterações nas doses de referência não foram aceitas, pois não houve o aporte de nenhum novo dado ou a utilização de abordagens adequadas para as propostas de alteração dessas doses. Logo, foram mantidas as propostas iniciais descritas a seguir.

11.1. Dose de referência aguda (DRfA)

A Anvisa considera que a toxicidade do Glifosato foi baixa nos estudos agudos e subagudos, contudo verificou-se efeitos relevantes para o estabelecimento da DRfA em estudos de desenvolvimento com coelhos. O maior NOAEL observado dentre o conjunto de estudos avaliados foi de 75 mg/kgpc/dia, contudo esse estudo possui limitações e nele não foram observadas perdas pós-implantação em nenhuma das doses utilizadas, sendo considerado inadequado pela Anvisa. Outros valores maiores de NOAEL para alguns estudos não foram considerados pela Anvisa pois, no conjunto, esses valores são maiores ou iguais ao LOAEL de outros estudos.

Portanto, para definição da DRfA, a Anvisa utilizou o NOAEL de 50 mg/kg pc/dia, com base nos sinais clínicos e na mortalidade de coelhas prenhes e nas perdas pós implantação em dois estudos de desenvolvimento com coelhos, em doses materno-tóxicas, ao qual aplicou um fator de segurança padrão de 100 vezes, resultando na DRfA de 0,5 mg/kg pc.

11.2. Ingestão Diária Aceitável (IDA)

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

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

11.3. Nível Aceitável de Exposição Ocupacional (AOEL)

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

Portanto, considerando os parâmetros acima, fica estabelecido que o AOEL para o Glifosato é de 0,1 mg/kg pc/dia. Para fins de comparação, o quadro 2 apresenta os valores de DRfA, AOEL e IDA de outras instituições.

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

País/Organismo	DRfA (mg/kg pc)	AOEL (mg/kg pc/dia)	IDA (mg/kg pc)
Anvisa	0,5	0,1	0,5
OMS/FAO (JMPPR, 2016)	ND	-	1
União Europeia (EFSA, 2016)	0,5	0,1	0,5
Canadá (PMRA, 2015)	1,0 (população em geral) e 0,5 (mulheres 13 a 49 anos)	0,3	0,3
Estados Unidos (USEPA, 2017a)	ND	ND	1,0

11.4. Conclusões sobre o risco dietético

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

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

A análise dos dados de controle de 2014 a 2016, fornecido pelas empresas prestadoras de serviço de abastecimento de água, mostrou que sete amostras (0,03%) foram consideradas insatisfatórias (VMP > 0,5 mg/L de água). Estas amostras insatisfatórias estavam distribuídas em cinco diferentes Unidades da Federação. Duas amostras insatisfatórias foram coletadas no ponto de captação e cinco na saída do tratamento. Para os dados de vigilância, foram coletadas 434 amostras e nenhuma amostra apresentou resultado insatisfatório (VMP > 0,5 mg/L de água).

Portanto, não se identificou risco dietético apreciável decorrente da presença de Glifosato na água.

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

A Anvisa realizou, a partir das doses de referência (DRfA e IDA), uma avaliação do risco dietético agudo e crônico do Glifosato com os valores de LMR estabelecidos em Monografia e estabelecidos nesta reavaliação e com os dados de monitoramento de resíduos do PARA. Após as avaliações, a Anvisa concluiu que não há risco dietético agudo para as culturas agrícolas atualmente aprovadas na Monografia do Glifosato, pois as exposições estimadas resultaram em percentuais da DRfA de 0,5 mg/kg pc iguais ou inferiores a 4,37%.

Para a exposição crônica, observou-se que a exposição média nacional não extrapolou a IDA de 0,5 mg/kg pc, representando 0,41% para a média nacional. Quando considerada a IDA vigente (0,042 mg/kg pc), o valor da exposição média nacional foi de 4,91% para a média nacional. Para o consumo de água, considerando que toda a água consumida pela população contenha este IA no valor máximo permitido (0,5 mg/L), a exposição média nacional pelo consumo de água e alimentos seria de 44,59% da IDA vigente (0,042 mg/kg pc) e 3,74% para a nova IDA (0,5 mg/kg pc).

O Glifosato passou a ser monitorado pelo PARA a partir do segundo semestre de 2017. Até dezembro de 2019, foram monitoradas 1.711 amostras para análise dos resíduos de Glifosato e AMPA, sendo: 329 amostras de arroz, 350 amostras de manga, 162 amostras de milho, 290 amostras de farinha de trigo, 261 amostras de bebida de soja e 319 amostras de uva.

Das 1.711 amostras monitoradas, 1.703 (99%) foram consideradas satisfatórias quanto à presença de resíduos de Glifosato, visto que em 1.643 amostras (96%) não foram detectados resíduos de Glifosato e 60 amostras (3,5%) apresentaram resíduos iguais ou inferiores ao LMR estabelecido.

Identificou-se resultados insatisfatórias em oito amostras analisadas (0,5%), sendo sete amostras de manga, para a qual não há LMR estabelecido, e uma amostra de farinha de trigo, que apresentou resíduo em concentração acima do LMR.

Quadro 3: Resultados dos alimentos analisados quanto a presença de resíduos de Glifosato e seu metabólito AMPA no período de agosto de 2017 a dezembro de 2019 – Programa de Análise de Resíduos de Agrotóxicos em Alimentos (PARA).

Alimento	Nº de amostras analisadas	Nº de amostras com detecção (%)	Nº de amostras conformes (%)	Nº de amostras não conformes (%)
----------	---------------------------	---------------------------------	------------------------------	----------------------------------

Arroz	329	18 (5,5%)	329 (100%)	0
Manga	350	7 (2,0%)	343 (98%)	7 (2,0%)
Milho	162	7 (4,3%)	162 (100%)	0
Trigo (farinha)	290	21 (7,2%)	289 (99,7%)	1 (0,3%)
Uva	319	7 (2,1%)	319 (100%)	0
Soja (bebida)	261	8 (3,0%)	261 (100%)	0
Total Geral	1.711	68 (4,0%)	1.703 (99,5%)	8 (0,5%)

Considerando-se a DRfA de 0,5 mg/kg pc, observou-se o impacto máximo à DRfA de 0,30%, de modo que nenhuma das amostras analisadas apresentou situação de potencial risco agudo. Quanto à exposição crônica, não houve extrapolação da IDA, uma vez que o percentual de impacto foi de 0,20%.

Desse modo, a Anvisa conclui que o Glifosato não representa risco dietético agudo ou crônico apreciável, quando resíduos desse agrotóxico e do metabólito AMPA são avaliados tanto na condição teórica de VMP para água e LMR para alimentos, quanto nas condições de monitoramento de resíduos nessas matrizes.

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

A Anvisa avaliou publicações científicas internacionais e o relatório de reavaliação do Glifosato da EFSA sobre biomonitoramento deste IA tanto na urina como no leite materno. Os estudos assumem que a exposição ao Glifosato dos participantes se dá, predominantemente, pela via dietética. Dentre os estudos publicados até o momento, os maiores níveis de Glifosato encontrados na urina dos participantes correspondem a uma porcentagem de exposição inferior a 1% da IDA e, por isso, não representam preocupação do ponto de vista da saúde.

Dois estudos foram considerados para avaliação do risco dietético em lactantes. Em estudo de 2014, os valores encontrados no leite materno resultaram em uma exposição de 0,015 mg/kg pc/dia, ou seja, 33 vezes inferior à IDA de 0,5 mg/kg pc ou 2,8 vezes inferior à IDA atual de 0,42 mg/kg pc. Em estudo mais recente, de 2016, foram avaliadas 41 amostras de leite e 40 de urina de lactantes, não encontrando Glifosato em nenhuma das amostras de leite. Em urina, as concentrações foram de aproximadamente 0,3 mg/L. Os autores enfatizam a dificuldade de utilização do leite como matriz diante de sua complexidade e necessidade de diluição. A USEPA (2019) também avaliou 39 amostras de leite materno provenientes do *National Children Study* e concluiu que o Glifosato não foi encontrado no leite materno.

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

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

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

As avaliações de risco realizadas tiveram algumas limitações, como os dados escassos sobre a real situação do trabalho de campo no Brasil, a ausência de um modelo específico de avaliação de risco para os cenários brasileiros e a realização da análise de risco de forma agrupada e não para cada produto formulado registrado, sendo considerada conservadora. Logo, esta avaliação pode ser refinada à medida que surgirem novos dados, por meio de petições no pós registro.

Destaca-se que os resultados aqui apresentados e que embasaram as recomendações e as medidas resultantes dessa reavaliação referem-se exclusivamente aos produtos registrados até 1º de outubro de 2019, de modo que se, posteriormente, forem registrados produtos com taxas de aplicação ou outros dados relevantes diferentes dos produtos atuais, os riscos devem ser avaliados com esses novos parâmetros.

12.1. Avaliação de risco de operadores e trabalhadores, detalhada no PTR nº 36/2018 (Anexo 16 - documento SEI nº 0406245) e Avaliação de risco de residentes e transeuntes, detalhada no Parecer nº 19/2018 (Anexo 17 - documento SEI nº 0406251), atualizados pelo Parecer nº 28/2019 (Anexo 19 - SEI nº 0827360)

Após a Consulta Pública nº 613/2019, foi realizado o levantamento dos Produtos Formulados contendo Glifosato registrados após a data de corte de 8 de junho de 2018 dos Pareceres anteriores até a data de 1º de outubro de 2019. O levantamento mostrou que seria necessário atualizar alguns valores da tabela base utilizada para a avaliação de risco e refazer algumas avaliações de risco devido à ausência de avaliação de risco para a formulação pó solúvel (SP), ao registro de novos produtos com taxas maiores do que os anteriormente registrados e a inconsistências nos volumes mínimos das aplicações terrestres (costal, estacionária/ semiestacionária e tratorizada) fornecidos pela Força Tarefa (FT) para a realização da avaliação de risco. Algumas doses também tiveram que ser corrigidas nas avaliações e também foi considerado adequado o refinamento do valor do Resíduo Foliar Deslocável (RFD) para 1 mcg i.a./cm².

Após o refinamento do RFD e a atualização dos cenários e parâmetros, a exposição do trabalhador de reentrada ao Glifosato ficou abaixo do nível de preocupação para as culturas que haviam extrapolado na avaliação preliminar: algodão, milho, soja, azevém, pastagem e aveia preta. Sendo assim, deve ser mantido o intervalo de reentrada padrão de 24 horas na bula dos produtos contendo Glifosato. Como nas bulas do Glifosato as doses estão por erva daninha e não por cultura, as medidas de mitigação foram escalonadas de acordo com o valor máximo de dose por formulação para todas as culturas, conforme recomendações finais para os produtos contendo Glifosato a seguir:

1. Suspensão do registro de formulações do tipo EW (emulsão óleo em água) em decorrência dos riscos observados para operador (costal e aérea), trabalhador (tratorizada), residentes (manual e tratorizada) e transeuntes (manual). As empresas registrantes de produtos com formulação EW poderão entregar dados para o refinamento da avaliação de risco no prazo de até 180 dias após a publicação de Resolução específica. Caso não haja manifestação das empresas interessadas no prazo de 180 dias, os produtos com formulações EW devem ter seus registros suspensos.
2. Suspensão do registro da formulação pó solúvel (SP) em decorrência dos riscos para o aplicador nas aplicações costal, estacionária/semi-estacionária e tratorizada autopropelida e para os residentes e transeuntes em todas as aplicações. As empresas registrantes de produtos com formulação SP poderão entregar dados para o refinamento da avaliação de risco no prazo de até 180 dias após a publicação de Resolução específica. Caso não haja manifestação das empresas interessadas no prazo de 180 dias, os produtos com formulações SP devem ter seus registros suspensos.
3. Redução da deriva de 50% para doses acima de 1,8 kg/ha (formulações SL/SC e WG/SG) nas aplicações costal, estacionária/ semi-estacionária e tratorizada devido ao risco para residentes e transeuntes.
4. Redução da deriva de 50% e bordadura de 5m para doses acima de 3,7 kg/ha (formulação SL/SC) nas aplicações costal, estacionária/ semi-estacionária e tratorizada devido ao risco para residentes e transeuntes. A bordadura deve ter início no limite externo da plantação em direção ao seu interior e será obrigatória sempre que houver povoações, cidades, vilas, bairros, bem como moradias ou escolas isoladas, a menos de 40 metros do limite externo da plantação (Anexo nº 20 - SEI nº 1028094).
5. Manutenção dos equipamentos de proteção individual (EPI) completos atualmente recomendados para os operadores nas bulas dos produtos à base de Glifosato até que seja determinada pela Anvisa como se dará a indicação de EPI a partir das avaliações de risco e de perigo de cada produto formulado.
6. Deve ser mantido o intervalo de reentrada padrão de 24 horas na bula dos produtos contendo Glifosato.
7. Realização da avaliação de risco ocupacional, de residentes e transeuntes de cada produto à base de Glifosato, registrados ou com alterações pós-registro efetivadas após 1º de outubro de 2019, e que não se enquadram nos parâmetros e características utilizados na avaliação de risco realizada pela Anvisa nesta reavaliação.
8. Implementação ou ampliação de Programas de Educação e Manejo com o objetivo de reduzir as intoxicações exógenas por produtos formulados contendo Glifosato. Os Programas devem ser direcionados aos usuários de produtos à base de Glifosato e deve ressaltar a importância do uso dos EPI, das vestimentas simples de trabalho adequadas e medidas técnicas específicas, especialmente direcionados às situações de maior risco potencial e aos usuários mais vulneráveis (ver item 13).

As proibições de formulações específicas (recomendações 1 e 2) serão feitas por meio de resolução RE após a publicação da RDC com a conclusão da reavaliação do IA Glifosato. Em relação à recomendação 5, o resultado da avaliação de risco indicou o uso de EPI nível 1 e luvas para mistura, abastecimento e aplicação em todos os cenários, com exceção da aplicação estacionária/ semiestacionária nas doses acima de 2,4 kg/ha, em que deve ser utilizado EPI nível 2 e luvas. Entretanto, será mantida a recomendação atual de EPI completo nas bulas, até que a Anvisa indique como deverá ser feita a indicação de EPI a partir das avaliações de risco e de perigo de cada produto formulado.

É importante mencionar que, embora ainda não seja feita a avaliação de risco para residentes e transeuntes da aplicação aérea no Brasil, não é permitida a aplicação aérea de agrotóxicos em áreas situadas a uma distância mínima de (a) quinhentos (500) metros de povoações, cidades, vilas, bairros, de mananciais de captação de água para abastecimento de população e (b) duzentos e cinquenta (250) metros de mananciais de água, moradias isoladas e agrupamentos de animais, conforme determinado pela Instrução Normativa Conjunta nº 02, de 03 de janeiro de 2008.

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

Foram avaliados os dados de intoxicações exógenas por Glifosato notificadas no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) entre 2007 e 2015. Durante esse período, foram registradas 2.269 notificações de intoxicação por Glifosato no SINAN. O número de notificações se manteve aparentemente estável entre 2007 e 2010, seguindo de elevação moderada até 2015. Não foi encontrada relação entre a quantidade de comercialização e a incidência de intoxicações no país. Verificou-se que 842 das 2.269 notificações do período (37,1%), referiam-se a casos de intoxicação acidental/uso habitual/ambiental de Glifosato.

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

Segundo Soares e colaboradores (2009), a falta de informação sobre o uso correto é um importante fator de risco para intoxicações por agrotóxicos, especialmente em países de alta vulnerabilidade social, como o Brasil, onde grande parte da população rural possui baixo nível educacional e os custos mais significativos das intoxicações por agrotóxicos recai sobre o sistema de saúde pública. Uma forma de mitigação desse problema envolve processos gerais de educação e qualificação. Em alguns países, a concessão de licenças para a aplicação de agrotóxicos é um método direto para impedir que agricultores com qualificação inadequada trabalhem com esses produtos. No entanto, essa ainda não é uma exigência da legislação brasileira, de forma que programas de qualificação de produtores rurais podem servir como uma alternativa eficiente e de baixo custo de implementação.

Considerando os resultados das intoxicações com o Glifosato e os resultados das avaliações de risco, somadas às dificuldades de inspeção e monitoramento do uso de agrotóxicos em um país de dimensões continentais como o Brasil, a Anvisa deve exigir das empresas registrantes de produtos à base de Glifosato que realizem programas de educação continuada e manejo *in loco* para qualificação

de usuários de produtos à base desse IA, os quais devem ser direcionados aos pequenos e médios estabelecimentos, onde estão os trabalhadores mais vulneráveis, com o objetivo de prevenir a exposição ocupacional e o uso irregular do produto.

14. Alterações da proposta de RDC da Consulta Pública nº 613/2019 após as contribuições da sociedade

Frente ao exposto, o quadro a seguir apresenta as principais alterações realizadas na proposta de RDC da Consulta Pública nº 613. Ressalta-se que as justificativas detalhadas para cada uma das alterações estão detalhadas no documento Relatório de Análise de Contribuições de CP (SEI nº 0911075)

Proposta da Consulta Pública nº 613	Alterações após análise das contribuições à Consulta Pública nº 613	Justificativa
Alteração da classificação toxicológica do Glifosato para Classe I – extremamente tóxico, com base em seu potencial de irritação ocular	Excluído	Revogação da Portaria MS nº 03/1992 e adequação à RDC nº 294/2019
Proibição da comercialização de produtos contendo Glifosato da modalidade jardinagem amadora na forma de dose única	Excluído	Classificação quanto aos desfechos agudos é relevante apenas para os produtos formulados, e não mais para o ingrediente ativo
Inclusão de intervalos de reentrada específicos para as seguintes culturas e durações de atividades de reentrada: de 39 dias para as formulações do tipo concentrado solúvel (SL) e suspensão concentrada (SC) e de 15 dias para as formulações granulada dispersível (WG) e granulada solúvel (SG) nas culturas de algodão, azevém, milho e soja (atividades de 8 horas) nas aplicações costal e tratorizada; de 11 dias para as culturas de algodão, azevém, milho e soja para as formulações do tipo SL, SC, WG e SG na aplicação estacionária/semi-estacionária (atividades de 8 horas); e de 10 dias para aveia preta para as formulações do tipo SL, SC, WG e SG em todos os tipos de aplicação (atividades de 8 horas);	Excluído	Refinamento dos parâmetros para a avaliação de risco ocupacional
Exigência de manutenção de bordadura de, no mínimo, 10 metros livres da aplicação manual costal, manual estacionária/semi-estacionária e tratorizada de Glifosato, conforme resultados da avaliação de risco de residentes. A bordadura terá início no limite externo da plantação em direção ao seu interior e será obrigatória sempre que houver povoações, cidades, vilas, bairros, bem como moradias ou escolas isoladas, a menos de 500 metros do limite externo da plantação; XI - proibição da indicação de uso dos produtos formulados (SC, SL, WG e SG) em taxas superiores a 2,3 kg/ha para aplicação estacionária e semi-estacionária;	Obrigação de utilização de tecnologia de redução da deriva de 50% e bordadura de cinco metros para doses acima de 3.700 g/ha (formulação SL/SC) nas aplicações costal, estacionária/semi-estacionária e tratorizada. A bordadura terá início no limite externo da plantação em direção ao seu interior e será obrigatória sempre que houver povoações, cidades, vilas, bairros, bem como moradias ou escolas isoladas, a menos de 40 metros do limite externo da plantação.	Refinamento dos parâmetros para a avaliação de risco de residentes e transeuntes. Análise de estudos sobre deriva.
Exigência da utilização de tecnologia de redução da deriva para as formulações WG e SG de, pelo menos, 50% para aplicação tratorizada e de, pelo menos, 20% para aplicação manual estacionária/semi-estacionária para proteção de residentes e transeuntes.	Obrigação de utilização de tecnologia de redução da deriva de 50% para doses acima de 1.800 g/ha (formulações SL/SC e WG/SG) nas aplicações costal, estacionária/semi-estacionária e tratorizada.	Refinamento dos parâmetros para a avaliação de risco de residentes e transeuntes.
Proibição de taxas de aplicação superiores a 2,3 kg/ha na aplicação costal dos produtos à base de Glifosato com formulações WG e SG, no caso de impossibilidade de utilização de tecnologia de redução de deriva de pelo menos 20%;	Excluído	Refinamento dos parâmetros para a avaliação de risco de residentes e transeuntes.
Proibição do registro de formulações do tipo emulsão óleo em água (EW)	As alterações nos registros dos produtos formulados à base de Glifosato resultantes da avaliação do risco ocupacional, de residentes e transeuntes serão publicadas por meio de normativa específica.	Proibição mantida (incluída formulação SP na proibição), mas alterada para o instrumento regulatório adequado.
Restrição de realização cumulativa das atividades de mistura, abastecimento e aplicação tratorizada de Glifosato pelo mesmo indivíduo	Excluído	Refinamento dos parâmetros para a avaliação de risco ocupacional

15. Conclusões e recomendações relativas à reavaliação do Glifosato

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

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

- Oficiar Mapa e Ibama sobre a necessidade de alteração da INC - INSTRUÇÃO NORMATIVA CONJUNTA Nº 2, DE 20 DE JUNHO DE 2008, com adequação do limite máximo do formaldeído nos produtos à base de Glifosato para a concentração de 1,0 g/Kg.
- Oficiar Ministério da Saúde com a recomendação de inclusão das variáveis "sinais de sintomas" e mais informações sobre a circunstância da exposição, quando for ocupacional, como uso de equipamento de proteção individual e tipo de aplicação no momento da exposição.
- Oficiar MAPA e Ministério da Economia sobre a necessidade da obrigatoriedade da certificação prévia para que qualquer trabalhador realize as atividades que envolvam a manipulação de agrotóxicos e produtos afins nas propriedades rurais, em qualquer uma das etapas de armazenamento, transporte, preparo, aplicação, descarte, e descontaminação de equipamentos e vestimentas com o objetivo de reduzir o risco de intoxicação aguda por outros agrotóxicos.

16. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRASCO. Associação Brasileira de Saúde Coletiva Grupo Temático Saúde e Ambiente. Parecer Técnico sobre processo de reavaliação do IA de agrotóxico Glifosato utilizado na agricultura e como produto domissanitário. Consulta Pública 613/2019.

Andreotti G; Koutros S; Hofmann JN; Sandler DP; Lubin JH; Lynch CF; Lerro CC; De Roos AJ; Parks CG; Alavanja MC; Silverman DT; Beane Freeman LE. Glyphosate Use and Cancer Incidence in the Agricultural Health Study. *Journal of the National Cancer Institute*, 110:509-516, 2018.

Anifandis, G.; Katsanaki, K.; Lagodoti, G. e colaboradores. The Effect of Glyphosate on Human Sperm Motility and Sperm DNA Fragmentation. *Int J Environ Res Public Health*; 15(6): E1117, 2018.

APVMA (Scitox Assessment Services). A review of the Earth Opem Source (EOS) report "Roundup and Birth Defects: Is the being kept in the dark?". Austrália. Julho 2013.

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

Blettner & Schlattmann. Meta-Analysis in Epidemiology. Handbook of Epidemiology. Ahrens & Pigeot (org). Ed. Springer, Bremen, Alemanha, 2004.

Bote K, Pöppe J, Merle R, Makarova O, Roesler U. Minimum Inhibitory Concentration of Glyphosate and of a Glyphosate-Containing Herbicide Formulation for *Escherichia coli* Isolates - Differences Between Pathogenic and Non-pathogenic Isolates and Between Host Species. *Front Microbiol*. 2019 May 3;10:932.

Cai, W.; Ji, Y.; Song, X. e colaboradores. Effects of glyphosate exposure on sperm concentration in rodents: A systematic review and meta-analysis. *Environ Toxicol Pharmacol*; 55:148-155, 2017.

Chruscielska e colaboradores. (2000). Glyphosate: evaluation of chronic activity and possible far-reaching effects. Part 1. Studies on chronic toxicity. *Pestycydy (Warsaw)*. 3-4: 11-20.

CODEX. http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/codex-texts/dbs/pestres/pesticide-detail/en/?p_id=158, acessado em: 4 de outubro de 2019

CTNBio. http://ctnbio.mcti.gov.br/liberacao-comercial/-/document_library_display/SqhWdohU4BvU/view/1684467#/liberacao-comercial/consultar-processo. Acessado em: 13 de setembro de 2019.

EFSA. Modification of the residue definition of glyphosate in genetically modified maize grain and soybeans, and in products of animal origin on request from the European Commission. *EFSA Journal*, v. 7, n. 9, p. 42, 2009.

EFSA. Final addendum to the Renewal Assessment Report. Public version. Glyphosate. Outubro 2015.

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

Fattorusso A, Di Genova L, Dell'Isola GB, Mencaroni E, Esposito S. Autism Spectrum Disorders and the Gut Microbiota. *Nutrients*, 11(3):521; 2019.

GASNIER, C.; DUMONT, C.; BENACHOUR, N.; CLAIR, E.; CHAGNON, M. C.; SERALINI, G. E. Glyphosate-based herbicides are toxic and endocrine disruptors in human cell lines. *Toxicology*, v.262, n.3, p.184-91, 2009.

Ghisi N.C. e colaboradores. Does exposure to glyphosate lead to an increase in the micronuclei frequency? A systematic and meta-analytic review. *Chemosphere*, v. 145, p.42-54. 2016.

GHS. Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals. ST/SG/AC.10/30/Rev.7. United Nations, 2017.

JMPR. Food and Agricultural Organization of the United Nations (FAO). World Health Organization (WHO). Pesticides residues in food 2016: Special Session of the Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues. Report 2016. FAO Plant Production and Protection Paper 227. ISSN 2070-2515. 2016.

Kwiatkowska, M. e colaboradores. The effect of metabolites and impurities of glyphosate on human erythrocytes (in vitro), *Pestic. Biochem. Physiol*, v. 109, p. 34-43. 2014.

Kwiatkowska, M. e colaboradores. DNA damage and methylation induced by glyphosate in human peripheral blood mononuclear cells (in vitro study). [Food and Chemical Toxicology](#), v. 105, p. 93-98. 2017.

Manservigi F., Lesseur, C., Panzacchi, S. The Ramazzini Institute 13-week pilot study glyphosate-based herbicides administered at human-equivalent dose to Sprague Dawley rats: effects on development and endocrine system. *Environ Health*; 18:15, 2019.

Majeska, J (1987). Mutagenic evaluation in bone marrow micronucleus. Environmental Health Center, Farmington, CT. Study Report No. T12689/SC-0024. Abril 23, 1987.

Marcelino, A.F. Are Our Farm Workers in Danger? Genetic Damage in Farmers Exposed to Pesticides. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, v. 16, 358. 2019.

Marchi, G.; Marchi, E. C. S.; Guimarães, T. G. Herbicidas: mecanismos de ação e uso. EMBRAPA. Documentos, v. 227, p. 36, 2008.

Milesi, M.M.; Lorenz, V; Pacini, G. Perinatal exposure to a glyphosate-based herbicide impairs female reproductive outcomes and induces second-generation adverse effects in Wistar rats. *Arch Toxicol*; 92(8): 2629-2643, 2018.

MPSP. Ministério público do estado de São Paulo. CAEx. Parecer Técnico 0438866. Consulta Pública 613/2019.

Nielsen, L.N.; Roager, H.M.; Casas, M.E. e colaboradores. Glyphosate has limited short-term effects on commensal bacterial community composition in the gut environment due to sufficient aromatic amino acid levels. *Environ Pollut*; 233: 364-376, 2018.

OECD. Test n. 474: Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4: Health Effects. Julho 2016.

OECD. Test n. 487: *In vitro* Mammalian Cell Micronucleus Test. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4: Health Effects. Julho 2014.

PMRA. Health Canada Pest Management Regulatory Agency. Re-evaluation Decision Glyphosate. Ottawa, Ontario. April 2017.

Panetto O.S. e colaboradores. The effects of Roundup® in embryo development and energy metabolism of the zebrafish (*Danio rerio*). [Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol](#), v. 222, p. 74-81. 2019.

Parvez, S; Gerona, RR; Proctor, C. e colaboradores. Glyphosate exposure in pregnancy and shortened gestational length: a prospective Indiana birth cohort study. *EnvironHealth*; 17(1): 23, 2018.

Pham, T.H.; Derian, L.; Kervarrec, C. e colaboradores. Perinatal exposure to glyphosate and a glyphosate-based herbicide affect spermatogenesis in mice. *Toxicol Sci*. 2019.

Pöppe J, Bote K, Merle R, Makarova O, Roesler U. Minimum Inhibitory Concentration of Glyphosate and a Glyphosate-Containing Herbicide in *Salmonella enterica* Isolates Originating from Different Time Periods, Hosts, and Serovars. *Eur J Microbiol Immunol (Bp)*. 2019 May 20;9 (2):35-41.

Ren, X., Li, R., Liu, J., Huang, K., Wu, S., Li, Y., Li, C. Effects of glyphosate on the ovarian function of pregnant mice, the secretion of hormones and the sex ratio of their fetuses, *Environmental Pollution*. 2018. doi: 10.1016/j.envpol.2018.09.049

[Samsel A, Seneff S](#). Glyphosate's Suppression of Cytochrome P450 Enzymes and Amino Acid Biosynthesis by the Gut Microbiome: Pathways to Modern Diseases. *Entropy* 2013a, 15, 1416-1463.

Samsel A, Seneff S. 2013b. Glyphosate, pathways to modern diseases II: Celiac sprue and gluten intolerance. *Interdisciplinary Toxicology* 6: 159-84.

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

Tarazona, J.V. e colaboradores. Glyphosate toxicity and carcinogenicity: a review of the scientific basis of the European Union assessment and its differences with IARC. *Arch Toxicol* (2017) 91:2723-2743.

Turek, J. A. e colaboradores. Efeitos citotóxicos de um herbicida a base de Glifosato no peixe *Astyanax altiparanae* Garutti & Britski, 2000. *Luminária, União da Vitória*, v, 19, n. 02, p. 06-12. 2017.

USEPA. United States Environmental Protection Agency. Glyphosate. Proposed Interim Registration Review decision. Case number 0178. April 2019.

USEPA. United States Environmental Protection Agency. Glyphosate. Interim Registration Review decision. Case number 0178. January 2020.

[Van Bruggen AHC, He MM, Shin K, Mai V, Jeong KC, Finckh MR, Morris JG Jr](#). Environmental and health effects of the herbicide glyphosate. *Sci Total Environ*, v.616-617, p.255-268, 2018.

Von Ehrenstein Ondine S, Ling Chenxiao, Cui Xin, Cockburn Myles, Park Andrew S, Yu Fei e colaboradores. Prenatal and infant exposure to ambient pesticides and autism spectrum disorder in children: population based case-control study *BMJ*, 2019. von Ehrenstein Ondine S, Ling Chenxiao, Cui Xin, Cockburn Myles, Park Andrew S, Yu Fei e colaboradores. Prenatal and infant exposure to ambient pesticides and autism spectrum disorder in children: population based case-control study *BMJ* 2019; 364 :l962 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.l962> (Published 20 March 2019).

Walsh, L.P.; McCormick C.; Martin C. e colaboradores. Roundup inhibits steroidogenesis by disrupting steroidogenic acute regulatory (StAR) protein expression. *Environ Health Perspect*; 108(8): 769-76, 2000.

Yamada T.; Castro P. R. de C. Efeitos do Glifosato nas plantas: implicações fisiológicas e agrônomicas. *International Plant Nutrition Institute*, n. 19, p. 1-32, 2007.

Zaccaria C.B. (1996). A micronucleus study in mice for the product Glyphosate. *BioAgri*. Study No: G.1.2 – 06/96. November 18, 1996.

Zhang L.; Rana I.; Shaffer R.M.; Taioli E.; Sheppard L. Exposure to Glyphosate-Based Herbicides and Risk for Non-Hodgkin Lymphoma: A MetaAnalysis and Supporting Evidence, *Mutation Research-Reviews in Mutation Research* (2019), <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2019.02.001>

V. ANEXOS

- Anexo 1 - documento SEI nº 0406187 - Parecer Fiocruz
- Anexo 2 - documento SEI nº 0406188 - Parecer Consultoria
- Anexo 3 - documento SEI nº 0406194 - Mutagenicidade
- Anexo 4 - documento SEI nº 0406222 - Carcinogenicidade
- Anexo 5 - documento SEI nº 0406260 - Carcinogenicidade
- Anexo 6 - documento SEI nº 0406221 - Carcinogenicidade
- Anexo 7 - documento SEI nº 0406253 - Doses de Referência
- Anexo 8 - documento SEI nº 0406242 - Outros Efeitos Tóxicos
- Anexo 9 - documento SEI nº 0406243 - Jardinagem Amadora
- Anexo 10 - documento SEI nº 0406244 - Impurezas/ Componentes
- Anexo 11 - documento SEI nº 0406250 - Definição de Resíduos
- Anexo 12 - documento SEI nº 0406247 - Avaliação da POEA
- Anexo 13 - documento SEI nº 0406248 - Monitoramento em Água
- Anexo 14 - documento SEI nº 0406249 - Avaliação de risco Dietético
- Anexo 15 - documento SEI nº 0406241 - Biomonitoramento
- Anexo 16 - documento SEI nº 0406245 - Avaliação de Risco Ocupacional
- Anexo 17 - documento SEI nº 0406251 - Avaliação de Risco para Residentes e Transeuntes
- Anexo 18 - documento SEI nº 0406252 - Intoxicações
- Anexo 19 - documento SEI nº 0827360 - Atualiza a Avaliação de Risco Ocupacional, de Residentes e Transeuntes
- Documento complementar ao Anexo 19 - documento SEI nº 0902591 - AR ocupacional
- Anexo 20 - documento SEI nº 1028094- Avalia a recomendação de manutenção de bordadura para redução de deriva de agrotóxicos



Documento assinado eletronicamente por **Adriana Torres de Sousa Pottier, Gerente de Monitoramento e Avaliação do Risco**, em 26/11/2020, às 18:39, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm.



Documento assinado eletronicamente por **Daniel Roberto Coradi de Freitas, Coordenador de Reavaliação**, em 26/11/2020, às 19:17, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm.



Documento assinado eletronicamente por **Thiago Santana dos Santos, Técnico em Regulação e Vigilância Sanitária**, em 26/11/2020, às 20:10, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm.



Documento assinado eletronicamente por **Camila Queiroz Moreira, Especialista em Regulação e Vigilância Sanitária**, em 26/11/2020, às 21:19, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm.



Documento assinado eletronicamente por **Juliana Machado Braz, Especialista em Regulação e Vigilância Sanitária**, em 26/11/2020, às 22:28, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm.



Documento assinado eletronicamente por **Larissa Muratori Aguiar, Especialista em Regulação e Vigilância Sanitária**, em 27/11/2020, às 08:43, 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 **1246807** e o código CRC **DF2C4C0D**.