



**Agência Nacional de Vigilância Sanitária**

**www.anvisa.gov.br**

**Consulta Pública nº 262, de 10 de outubro de 2016**  
**D.O.U de 11/10/2016**

**A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária**, no uso das atribuições que lhe conferem o art. 15, III e IV aliado ao art. 7º, III, e IV, da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, o art. 53, III, §§ 1º e 3º do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 61, de 3 de fevereiro de 2016, resolve submeter à consulta pública, para comentários e sugestões do público em geral, proposta de ato normativo em Anexo, conforme deliberado em reunião realizada em 6 de outubro de 2016, e eu, Diretor-Presidente Substituto, determino a sua publicação.

Art. 1º Fica estabelecido o prazo de 10 (dez) dias, a partir da data de publicação, para envio de comentários e sugestões ao texto da proposta de Resolução da Diretoria Colegiada sobre os critérios para classificação toxicológica de agrotóxicos, componentes, afins e preservativos de madeira e para comparação da ação tóxica de agrotóxicos e afins no âmbito da Anvisa, conforme Anexo.

Art. 2º A proposta de ato normativo estará disponível na íntegra no portal da Anvisa na internet e as sugestões deverão ser enviadas eletronicamente por meio do preenchimento de formulário específico, disponível no endereço: [http://formsus.datasus.gov.br/site/formulario.php?id\\_aplicacao=28233](http://formsus.datasus.gov.br/site/formulario.php?id_aplicacao=28233).

§1º As contribuições recebidas são consideradas públicas e estarão disponíveis a qualquer interessado por meio de ferramentas contidas no formulário eletrônico, no menu “resultado”, inclusive durante o processo de consulta.

§2º Ao término do preenchimento do formulário eletrônico será disponibilizado ao interessado número de protocolo do registro de sua participação, sendo dispensado o envio postal ou protocolo presencial de documentos em meio físico junto à Agência.

§3º Em caso de limitação de acesso do cidadão a recursos informatizados será permitido o envio e recebimento de sugestões por escrito, em meio físico, durante o prazo de consulta, para o seguinte endereço: Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Gerência-Geral de Toxicologia – GGTOX, SIA trecho 5, Área Especial 57, Brasília-DF, CEP 71.205-050.

§4º Excepcionalmente, contribuições internacionais poderão ser encaminhadas em meio físico, para o seguinte endereço: Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Assessoria de Assuntos Internacionais – AINTE, SIA trecho 5, Área Especial 57, Brasília-DF, CEP 71.205-050.

Art. 3º Findo o prazo estipulado no art. 1º, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária promoverá a análise das contribuições e, ao final, publicará o resultado da consulta pública no portal da Agência.

Parágrafo único. A Agência poderá, conforme necessidade e razões de conveniência e oportunidade, articular-se com órgãos e entidades envolvidos com o assunto, bem como aqueles que tenham manifestado interesse na matéria, para subsidiar posteriores discussões técnicas e a deliberação final da Diretoria Colegiada.

*JOSÉ CARLOS MAGALHÃES DA SILVA MOUTINHO*

## PROPOSTA EM CONSULTA PÚBLICA

Processo nº: 25351.541952/2009-58

Assunto: Proposta de Resolução da Diretoria Colegiada sobre os critérios para classificação toxicológica de agrotóxicos, componentes, afins e preservativos de madeira e para comparação da ação tóxica de agrotóxicos e afins no âmbito da Anvisa

Agenda Regulatória 2015-2016: Subtema nº 65.1

Regime de Tramitação: Comum

Área responsável: Gerência-Geral de Toxicologia

Relator: Jarbas Barbosa da Silva Jr

### Minuta de proposta de RDC

RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC N.º \_\_\_\_\_, DE \_\_\_\_\_ DE \_\_\_\_\_ DE 201\_\_\_\_\_

Dispõe sobre os critérios para classificação toxicológica de agrotóxicos, componentes, afins e preservativos de madeira e para comparação da ação tóxica de agrotóxicos e afins no âmbito da Anvisa.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe conferem o art. 15, III e IV, aliado ao art. 7º, III e IV, da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999; e o art. 53, V, §§ 1º e 3º do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 61, de 3 de fevereiro de 2016, resolve adotar a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada, conforme deliberado em reunião realizada em xx de xxxxx de 2016, e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação.

**Art. 1º** Fica aprovado o Regulamento Técnico que estabelece os critérios para classificação toxicológica de agrotóxicos, componentes, afins e preservativos de madeira e para comparação da ação tóxica de agrotóxicos e afins no âmbito da Anvisa.

### CAPÍTULO I

#### DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS

##### **Seção I** **Definições**

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

- I- classificação toxicológica: enquadramento de produtos em diferentes categorias de acordo com a sua toxicidade;

- II- desfecho toxicológico (*endpoint*): resultado ou efeito monitorado por um estudo toxicológico;
- III- GHS (*Globally Harmonized System of Classification and Labeling of Chemicals*): Sistema Globalmente Harmonizado de Classificação e Rotulagem de Produtos Químicos;
- IV- grupos: Grupos de categoria de perigo de toxicidade aguda (oral, cutânea e inalatória), para fins de verificação de maior ação tóxica comparada a produtos já registrados;
- V- Parecer de Análise Técnica da Empresa (PATE): parecer elaborado pela empresa solicitante do registro que aborda no mínimo todos os critérios e documentos previstos nesta Resolução e normativas afins, incluindo uma avaliação crítica de todos os aspectos relevantes para a avaliação da Anvisa; e
- VI- Produtos: termo genérico referente aos agrotóxicos, componentes, afins e preservativos de madeira; e
- VII- Produto de origem biológica: produtos formulados cujo ingrediente ativo é um microrganismo, agente biológico de controle, semioquímicos ou produto de origem vegetal e seus correlatos, desde que não contenham material biológico geneticamente modificado.

## CAPÍTULO II DAS DISPOSIÇÕES GERAIS

### **Seção I Da Classificação Toxicológica**

Art. 3º Para fins de classificação toxicológica serão adotados os critérios estabelecidos pelo GHS e outros definidos nesta Resolução.

Parágrafo único. As atualizações dos critérios de classificação adotados pelo GHS conforme esta Resolução serão também atualizadas pela Anvisa e estabelecido prazo para adequação por meio de ato normativo específico.

Art. 4º Com relação à toxicidade aguda oral, cutânea e inalatória, os produtos serão classificados e rotulados nas Categorias 1 a 5 ou Não Classificado, conforme disposto na Seção 1 do Anexo I.

§ 1º A classificação dos agrotóxicos, afins e preservativos de madeira em uma das cinco categorias ou como Não Classificado será feita com base na categoria mais restritiva atribuída aos resultados dos estudos de toxicidade oral aguda (DL50 oral), toxicidade cutânea aguda (DL50 cutânea) ou toxicidade inalatória aguda (CL50 inalatória).

§ 2º A classificação do produto técnico será feita para cada um dos desfechos toxicológicos avaliados e não em função da categoria mais restritiva atribuída aos estudos de toxicidade aguda e os estudos de toxicidade aguda e os demais componentes serão considerados na avaliação do produto formulado.

§ 3º Para fins de Registro Especial Temporário (RET), os agrotóxicos e afins serão classificados na Categoria 1.

Art. 5º A classificação em função da toxicidade aguda deverá ser determinada e identificada com os respectivos nomes das categorias e cores nas faixas do rótulo dos produtos, de acordo com o estabelecido abaixo:

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

Parágrafo único. Para os componentes não é necessária atribuição de nome e cores de faixa das categorias.

Art. 6º Os produtos de origem biológica que são dispensados da apresentação de estudos toxicológicos, conforme legislação específica, serão enquadrados como Não Classificados.

Art. 7º A classificação toxicológica de um produto poderá ser determinada com base nas características toxicológicas e concentrações dos componentes, impurezas ou outros produtos similares já testados, devendo a empresa embasar tecnicamente e apresentar os estudos necessários para esta extrapolação.

Art. 8º Os produtos serão classificados quanto à mutagenicidade, de acordo com os critérios descritos na [Seção 2 do Anexo I](#).

§ 1º Os produtos classificados nas Categorias 1A serão considerados indutores de mutações em células germinativas para seres humanos.

§ 2º Os produtos classificados nas Categorias 1B serão considerados presumidamente indutores de mutações em células germinativas para seres humanos.

§ 3º Os produtos classificados na Categoria 2 não serão considerados mutagênicos para seres humanos.

§ 4º Os produtos que não se enquadrarem nas Categorias 1A, 1B ou 2 não serão classificados quanto à mutagenicidade.

Art. 9º. Os produtos serão classificados quanto à carcinogenicidade de acordo com os critérios descritos na [Seção 3 do Anexo I](#).

§ 1º Os produtos classificados nas Categorias 1A serão considerados como conhecidos por apresentarem potencial carcinogênicos para seres humanos.

§ 2º Os produtos classificados nas Categorias 1B presumidamente possuem potencial carcinogênico para seres humanos.

§ 3º Os produtos classificados na Categoria 2 não serão considerados potencialmente carcinogênicos para seres humanos.

§ 4º Os produtos que não se enquadrarem nas Categorias 1A, 1B ou 2 não serão classificados quanto à carcinogenicidade.

Art. 10. Os produtos serão classificados quanto à toxicidade reprodutiva de acordo com os critérios descritos na [Seção 4 do Anexo I](#).

§ 1º Os produtos classificados nas Categorias 1A serão conhecidos por causarem toxicidade para a fisiologia reprodutiva, ou para o desenvolvimento embriofetal ou do neonato, em seres humanos.

§ 2º Os produtos classificados nas Categorias 1B presumidamente causam toxicidade para a fisiologia reprodutiva, ou para o desenvolvimento embriofetal ou do neonato, em seres humanos.

§ 3º Os produtos classificados na Categoria 2 não serão considerados tóxicos para a fisiologia reprodutiva, ou para o desenvolvimento embriofetal ou do neonato, em seres humanos.

§ 4º Os produtos que não se enquadrarem nas Categorias 1A, 1B ou 2 não serão classificados quanto à toxicidade reprodutiva.

Art. 11. Os produtos também podem ser classificados quanto ao potencial de desregulação endócrina a partir da avaliação das alterações da(s) função(ões) do sistema endócrino e seus efeitos adversos em um organismo intacto, ou na sua progênie, ou (sub)populações.

Art. 12. Os produtos poderão ser reclassificados se surgirem informações adicionais relevantes, à critério da Anvisa ou mediante apresentação de novos estudos.

## **Seção II** **Da comunicação do perigo**

Art. 13. A comunicação do perigo deverá ser realizada nos rótulos e bulas dos produtos, conforme resultados dos estudos toxicológicos avaliados e classificação toxicológica obtida de acordo com os critérios descritos no Anexo I e normativa específica.

Art. 14. Para fins de classificação toxicológica e de comunicação do perigo deverão ser utilizados os resultados dos estudos toxicológicos de corrosão/irritação cutânea e ocular, de sensibilização cutânea e inalatória de acordo com os critérios estabelecidos nas Seções 5 a 7 do Anexo I.

Art. 15 As informações em relação à mutagenicidade, à carcinogenicidade e à toxicidade reprodutiva deverão constar da comunicação do perigo.

### **Seção III** **Da comparação da ação tóxica**

Art. 16. Para fins de comparação da ação tóxica serão considerados dois grupos de categoria de perigo estabelecidos por esta Resolução.

- I- grupo I: grupo de agrotóxicos e afins classificados nas Categorias 1 ou 2; e
- II- grupo II: grupo de agrotóxicos e afins classificados nas Categorias 3, 4, 5, ou Não Classificado.

Art. 17. Não será aprovada a petição de avaliação toxicológica para agrotóxicos e afins pertencentes ao Grupo I, quando todos os agrotóxicos e afins previamente registrados estiverem no Grupo II.

Parágrafo único. Os componentes serão considerados avaliados para fins de comparação da ação tóxica na avaliação do produto formulado.

Art. 18. Para fins de verificação de maior ação tóxica devem ser comparados os agrotóxicos e afins à base do(s) mesmos(s) ingrediente(s) ativos, com mesmo tipo de formulação e na mesma faixa de concentração do ingrediente ativo estabelecida na declaração de composição qualitativa e quantitativa.

### **CAPÍTULO III** **DISPOSIÇÕES TRANSITÓRIAS E FINAIS**

Art. 19. As petições de registro e pós-registro protocoladas antes da vigência desta Resolução e ainda não analisadas pela Gerência-Geral de Toxicologia serão avaliadas conforme o disposto nesta Resolução.

§ 1º Para as petições mencionadas no *caput* deste artigo, não é necessária a complementação dos documentos já apresentados.

§ 2º As petições de registro e pós-registro avaliadas conforme o disposto nesta Resolução que se enquadrarem no Grupo I somente serão decididas após a publicação da conclusão da reclassificação dos produtos já registrados.

Art. 20. Para os agrotóxicos, afins e preservativos de madeira já registrados, a empresa deve avaliar seu dossiê toxicológico e verificar a necessidade de reclassificação toxicológica, considerando o disposto nesta Resolução.

§ 1º Além das categorias, os rótulos e as bulas deverão ser atualizados conforme esta Resolução e legislação específica.

§ 2º É de responsabilidade da empresa a verificação da aplicabilidade deste artigo e as adequações necessárias.

Art. 21. As empresas que não apresentarem as informações por meio do Requerimento de Informação para fins de reclassificação toxicológica ou que apresentarem novos estudos toxicológicos para fins de avaliação, deverão solicitar a reclassificação toxicológica em até 90 (noventa) dias por meio de código de assunto específico, e mediante a apresentação da seguinte documentação:

- I- Guia de Recolhimento da União relativa à Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária (TFVS) acompanhada do respectivo comprovante de pagamento ou justificativa de isenção, quando for o caso;
- II- Formulário eletrônico devidamente preenchido;
- III- Requerimento da solicitação acompanhado dos documentos exigidos na legislação;
- IV- Dossiê toxicológico, conforme requisitos definidos em norma complementar; e
- V- Parecer de Análise Técnica da Empresa (PATE).

Art. 22. Revogam-se as “DIRETRIZES E EXIGÊNCIAS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, REFERENTES À AUTORIZAÇÃO DE REGISTRO E EXTENSÃO DE USO DE AGROTÓXICOS E AFINS”, aprovadas pelas Divisões de Ecologia Humana e Saúde Ambiental e de Avaliação de Riscos como “DIRETRIZES E EXIGÊNCIAS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, REFERENTES À AUTORIZAÇÃO DE REGISTRO E EXTENSÃO DE USO DE AGROTÓXICOS E AFINS nº. 01, DE 09 DE DEZEMBRO DE 1991”, publicadas no Diário Oficial da União em 13 de dezembro de 1991 e Ratificadas pela Portaria nº. 03, de 16 de janeiro de 1992, do Departamento Técnico-Normativo da Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde.

Art. 23. Esta Resolução entra em vigor em 60 (trinta) dias após a sua publicação.

Diretor-Presidente  
Anvisa

## ANEXO I- CLASSIFICAÇÃO TOXICOLÓGICA

### Seção 1 - Classificação toxicológica em função da toxicidade aguda oral (DL<sub>50</sub>), cutânea (DL<sub>50</sub>) e inalatória (CL<sub>50</sub>)

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

1.2. Os valores dispostos no Quadro 1 referem-se a valores aproximados de DL<sub>50</sub> oral, DL<sub>50</sub> cutânea ou CL<sub>50</sub> inalatória, obtidos com base nos resultados dos estudos de toxicidade aguda oral, cutânea ou inalatória realizados com o produto a ser classificado.

### Quadro 1 - Classificação toxicológica em função da toxicidade aguda oral (DL<sub>50</sub>), cutânea (DL<sub>50</sub>) e inalatória (CL<sub>50</sub>)

Categoria	Categoria 1	Categoria 2	Categoria 3	Categoria 4	Categoria 5	Não classificad
-----------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-----------------

Nome da categoria		Extremament e Tóxico	Altament e Tóxico	Moderadament e Tóxico	Pouco Tóxico	Improváv el de Causar Dano Agudo	o Não Classificad o
		<b>Via de exposição Oral (mg/kg p.c.)</b>	≤ 5	>5 - 50	>50 – 300	>300- 2000	>2000 - 5000
<b>Via de exposição Cutânea (mg/kg p.c.)</b>	≤ 50	>50 - 200	>200 - 1000	>1000- 2000	>2000 - 5000	> 5000	
<b>Via de exposiçã o Inalatória</b>	<b>Gases (ppm/V)</b>	≤ 100	>100 - 500	>500 - 2500	>2500- 20000	>20000	
	<b>Vapores (mg/L)</b>	≤ 0,5	> 0,5 - ≤ 2,0	>2,0 - ≤ 10	> 10 ≤ 20	> 20	
	<b>Produto s sólidos e líquidos (mg/L)</b>	≤ 0,05	>0,05 - 0,5	>0,5 - 1,0	>1,0- 5,0	> 5,0	

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

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

## Seção 2- Classificação de perigo em função da mutagenicidade

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

### Quadro 2- Classificação de perigo em função da mutagenicidade

<b>Categorias</b>	<b>Descrição e Critérios</b>
<b>Categoria 1A</b>	<b>Produtos conhecidos por induzirem mutações hereditárias em células germinativas de seres humanos.</b>  Essa classificação é baseada em evidência positiva a partir de estudos epidemiológicos com seres humanos.
<b>Categoria 1B</b>	<b>Produtos que presumidamente induzem mutações hereditárias em células germinativas de seres humanos.</b>



	<p>Essa classificação é baseada em:</p> <p>(a) resultados positivos em estudos que mostram efeitos mutagênicos ou outros efeitos genotóxicos em células germinativas de seres humanos, sem a demonstração de transmissão à progênie, por exemplo, quando se observa aumento na frequência de aneuploidia em células espermáticas de pessoas expostas; ou</p> <p>(b) resultados positivos de estudos de mutagenicidade <i>in vivo</i> em células germinativas de mamíferos; ou</p> <p>(c) resultados positivos de estudos de mutagenicidade <i>in vivo</i> em células somáticas de mamíferos, em combinação com evidência de que a substância tem o potencial de causar mutações em células germinativas. É possível embasar essa evidência em estudos de mutagenicidade ou outros efeitos genotóxicos em células germinativas <i>in vivo</i>, ou pela demonstração da capacidade da substância ou seus metabólitos de interagir com o material genético de células germinativas; ou</p> <p>(d) resultados positivos de estudos de mutagenicidade <i>in vivo</i> em células somáticas de mamíferos, na ausência de estudo de mutagenicidade <i>in vivo</i> em células germinativas.</p>
<p><b>Categoria 2</b></p>	<p><b>Produtos que mostram indicação de causar efeitos genotóxicos, mas sem evidência de causar mutagenicidade em células germinativas.</b></p> <p>Essa classificação é baseada em:</p> <p>(a) resultados positivos de estudos de mutagenicidade <i>in vivo</i> em células somáticas de mamíferos, em combinação com resultados negativos de estudos de mutagenicidade e outros efeitos genotóxicos não mutagênicos em células germinativas <i>in vivo</i>; ou</p> <p>(b) resultados positivos de estudos de genotoxicidade não mutagênicos <i>in vivo</i> em células somáticas que são suportados por resultados positivos de estudos de mutagenicidade <i>in vitro</i>; ou</p> <p>(c) resultados positivos em estudos <i>in vitro</i> de mutagenicidade em células de mamíferos em combinação com evidência de relação estrutura-atividade da substância-teste com mutágenos conhecidos em células germinativas.</p>

2.2 Quando os agrotóxicos, seus componentes, afins e preservativos de madeira forem classificados quanto à mutagenicidade, frases de alerta deverão ser inseridas no rótulo e na bula .

2.3 Os produtos que não se enquadrarem nas categorias 1A, 1B ou 2 não serão classificados quanto à mutagenicidade.

### Seção 3- Classificação de perigo em função da carcinogenicidade

3.1 Quanto à carcinogenicidade, os produtos serão classificados nas Categorias de perigo 1A, 1B ou 2, conforme estabelecido no quadro 3.

**Quadro 3 – Classificação de perigo em função da carcinogenicidade**

Categorias	Descrições e Critérios
<b>Categoria 1A</b>	<p><b>Produtos conhecidos por apresentarem potencial carcinogênico para seres humanos.</b></p> <p>Essa classificação é baseada em:</p> <p>(a) evidência suficiente de carcinogenicidade em estudos epidemiológicos, quando a relação causal for estabelecida entre a exposição aos produtos e o aparecimento de câncer em seres humanos, em estudos nos quais o acaso, o viés e os fatores de confundimento podem ser excluídos com confiança razoável; ou</p> <p>(b) evidência de carcinogenicidade em seres humanos não suficiente, mas existe evidência suficiente de carcinogenicidade em animais experimentais, suportada por estudos mecanísticos que comprovem que o modo ou o mecanismo de ação da formação dos tumores nos animais é relevante para seres humanos.</p>
<b>Categoria 1B</b>	<p><b>Produtos que presumidamente possuem potencial carcinogênico para seres humanos.</b></p> <p>Essa classificação é baseada em:</p> <p>(a) evidências suficientes de carcinogenicidade em animais experimentais com relação causal estabelecida entre a exposição aos produtos e o aumento da incidência de tumores malignos ou o aumento de uma combinação de tumores benignos e malignos em:</p> <p>(i) Mais de uma espécie animal; ou</p> <p>(ii) Mais de um estudo independente em uma espécie, conduzido em épocas diferentes ou em laboratórios diferentes ou sob protocolos diferentes; ou</p> <p>(iii) Um estudo bem conduzido, no qual houve aumento da incidência de tumores em ambos os sexos de uma única espécie; ou</p> <p>(iv) Um único estudo em uma espécie e sexo de animais, quando tumores malignos ocorrerem em grau incomum em termos de incidência, localização, tipo de tumor ou precocidade de aparecimento, ou quando houver achados de tumores em vários tecidos/órgãos;</p>

	<p>(b) evidência limitada de carcinogenicidade em estudos epidemiológicos juntamente com evidência limitada de carcinogenicidade em estudos com animais experimentais;</p> <p>Obs.: Os produtos serão classificados nesta categoria quando houver evidência de que o modo ou o mecanismo de ação da formação dos tumores nos animais seja relevante para seres humanos, mesmo que a evidência seja limitada a um experimento e a um gênero.</p>
<b>Categoria 2</b>	<p><b>Produtos suspeitos de serem carcinogênicos em seres humanos.</b></p> <p>Essa classificação é baseada em:</p> <p>(a) evidência obtida a partir de dados epidemiológicos ou em estudos com animais, mas que não são suficientemente convincentes para determinar a classificação nas Categorias 1A ou 1B, tendo como base a força da evidência e o peso da evidência. Os dados podem ser provenientes de evidência limitada de carcinogenicidade em estudos epidemiológicos ou de evidência limitada de carcinogenicidade em estudos com animais experimentais.</p> <p>(b) evidência limitada de carcinogenicidade em estudos epidemiológicos, quando uma associação positiva for observada entre a exposição aos produtos e o aparecimento de câncer em seres humanos, mas o acaso, o viés e os fatores de confundimento não podem ser excluídos com confiança razoável.</p> <p>(c) evidência limitada de carcinogenicidade em estudos com animais experimentais, quando os dados sugerem efeito carcinogênico, mas são limitados para fazer uma avaliação definitiva porque:</p> <p>(i) existem questões não resolvidas relativas à adequação do desenho, à condução ou à interpretação dos estudos; ou</p> <p>(ii) o produto aumenta apenas a incidência de tumores benignos ou de lesões de potencial neoplásico incerto; ou</p> <p>(iii) a evidência de carcinogenicidade é restrita a um único experimento e a um único sexo de uma única espécie; ou</p> <p>(iv) a evidência de carcinogenicidade é restrita a estudos que demonstram apenas atividade de promoção em poucos tecidos ou órgãos.</p> <p><u>Nota:</u> Os produtos classificados na Categoria 2 não serão considerados como carcinogênicos.</p>

3.2 Os produtos que não se enquadrarem nas categorias 1A, 1B ou 2 não serão classificados quanto à carcinogenicidade.

#### Seção 4- Classificação toxicológica em função da Toxicidade reprodutiva

4.1 Quanto à toxicidade reprodutiva, os produtos serão classificados nas categorias de perigo 1A, 1B ou 2, conforme critérios do Quadro 4.

**Quadro 4 – Classificação de perigo em função da toxicidade reprodutiva**

<b>Categorias</b>	<b>Descrições e Critérios</b>
<b>Categoria 1A</b>	<p><b>Produtos conhecidos por causarem toxicidade reprodutiva humana.</b></p> <p>Essa classificação é baseada em estudos epidemiológicos com:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>(a) evidências em seres humanos de que o produto causa efeito adverso na fisiologia reprodutiva de seres humanos; ou</li><li>(b) evidências de que causam efeito adverso sobre o desenvolvimento embriofetal ou neonatal de seres humanos.</li></ul>
<b>Categoria 1B</b>	<p><b>Produtos que presumidamente causam toxicidade reprodutiva humana.</b></p> <p>Essa classificação é baseada em:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>(a) evidência limitada de toxicidade reprodutiva em seres humanos, complementada com evidência de toxicidade reprodutiva em estudos com animais;ou</li><li>(b) evidências em estudos com animais, que poderão ser complementadas por outras informações, que fornecem forte presunção de que o produto tem capacidade de causar efeito adverso sobre a fisiologia reprodutiva de seres humanos. Os dados devem fornecer evidência clara de efeito adverso sobre a fisiologia reprodutiva, na ausência de outros efeitos tóxicos. Caso ocorram em conjunto com outros efeitos tóxicos, os efeitos adversos não devem ser considerados como consequência secundária não específica dos outros efeitos; ou</li><li>(c) evidências em estudos com animais, que poderão ser complementadas com outras informações, que fornecem forte presunção de que eles têm a capacidade de causar efeito adverso sobre o desenvolvimento embriofetal ou do neonato. Os dados devem fornecer evidência clara de efeito adverso sobre o desenvolvimento embriofetal ou do neonato, na ausência de outros efeitos tóxicos. Caso ocorram em conjunto com outros efeitos tóxicos, os efeitos adversos não devem ter sido</li></ul>

	considerados como consequência secundária não específica dos outros efeitos.
<b>Categoria 2</b>	<p><b>Produtos suspeitos de causarem toxicidade reprodutiva humana.</b></p> <p>Essa classificação é baseada em:</p> <p>(a) evidências de efeito adverso sobre a fisiologia reprodutiva em seres humanos ou em animais de experimentação, que poderão ser complementadas com outras informações, mas as evidências não são suficientemente convincentes para classificá-los na categoria 1; ou</p> <p>(b) evidências de efeito adverso sobre o desenvolvimento embriofetal ou do neonato em seres humanos ou em animais de experimentação, que poderão ser complementadas com outras informações, mas as evidências não são suficientemente convincentes para classificá-los na categoria 1.</p> <p><u>Obs:</u> Os produtos classificados na categoria 2 não serão considerados como tóxicos para a fisiologia reprodutiva, ou para o desenvolvimento embriofetal ou do neonato, em seres humanos.</p>

4.2. Dentro de cada categoria, os efeitos adversos sobre a fisiologia reprodutiva, e os efeitos adversos sobre o desenvolvimento embriofetal ou do neonato, serão considerados separadamente.

4.3 Os produtos que não se enquadrarem nas categorias 1A, 1B ou 2 não serão classificados quanto à toxicidade reprodutiva.

4.4 Os produtos que interferem na lactação ou que possam estar presentes (incluindo seus metabólitos) no leite materno, em quantidades suficientes para causar preocupação à saúde de crianças lactentes, serão classificados quanto a esta propriedade para fins de rotulagem, separadamente dos efeitos adversos sobre a fisiologia reprodutiva e dos efeitos adversos sobre o desenvolvimento embriofetal ou do neonato. Essa classificação para fins de rotulagem será baseada em:

a) evidências em seres humanos que indiquem perigo para os bebês durante o período de lactação; e/ou

b) resultados de estudos de uma ou duas gerações, conduzidos com animais, que forneçam clara evidência de efeitos adversos nos descendentes devido à transferência de substâncias através do leite, ou de efeitos adversos sobre a qualidade do leite; e/ou

c) estudos de toxicocinética que indiquem a possibilidade de o ingrediente ativo, os componentes, as impurezas e/ou os metabólitos estarem presentes em níveis potencialmente tóxicos no leite materno.

## **Seção 5- Classificação de perigo em função da corrosão/irritação cutânea**

5.1 Quanto à corrosão/irritação cutânea, os produtos deverão ser classificados na Categoria 1 ou 2, dependendo do grau de lesão observado no teste de corrosão/irritação cutânea ou nos resultados da estratégia de testes em fases com abordagem no peso da evidência, conforme critérios dispostos no Quadro 5.

**Quadro 5 - Classificação de perigo em função da corrosão/irritação cutânea**

Categoria	Descrição e Critérios
Categoria 1	<p><b>Produto corrosivo/severo irritante cutâneo</b></p> <p>Destruição do tecido cutâneo, originando uma necrose visível em toda a epiderme e atingindo a derme, em pelo menos 1 animal submetido a ensaio após exposição ≤ 4 horas.</p>
Categoria 2	<p><b>Produto irritante cutâneo</b></p> <p>(a) Médias de escores ≥ 2,3 e ≤ 4 para eritema/escaras ou edema em pelo menos 2 de 3 animais testados nas leituras de 24, 48 e 72 horas após a remoção dos emplastos ou, no caso de reações tardias, observações obtidas por 3 dias consecutivos após o início das reações cutâneas; ou</p> <p>(b) Inflamação que persiste até o fim do período de observação, normalmente 14 dias, em pelo menos 2 animais, levando-se particularmente em conta a alopecia (zona limitada), a hiperqueratose, a hiperplasia e a descamação; ou</p> <p>(c) Casos onde exista uma variabilidade acentuada de respostas entre os animais, com efeitos positivos bem definidos relacionados à exposição à substância-teste em um único animal, mas que não atinja aos critérios acima definidos.</p>

5.2 Os produtos que não se enquadrarem nas categorias 1 ou 2 não serão classificados quanto à corrosão/irritação cutânea.

### **Seção 6- Classificação de perigo em função da corrosão/irritação ocular**

6.1 Quanto à corrosão/irritação ocular os produtos deverão ser classificados na Categoria 1 ou 2, dependendo do grau de lesão observado no teste de corrosão/irritação ocular ou nos resultados da estratégia de testes em fases com abordagem no peso da evidência, conforme critérios dispostos no quadro 6.

**Quadro 6 - Classificação de perigo em função da corrosão/irritação ocular**

Categoria	Descrição e Critérios
-----------	-----------------------

Categoria 1	<p><b>Produto corrosivo/irritante severo ocular</b></p> <p>(a) efeitos na córnea, íris ou conjuntiva que não sejam revertidos ou que se espera que não haja reversão total dentro de um período de observação de 21 dias, em pelo menos 1 dos animais testados; ou</p> <p>(b) opacidade de córnea com escore médio <math>\geq 3</math> ou irite com escore médio <math>&gt;1,5</math>, em 2 de 3 animais testados.</p> <p>Obs.: As médias de escores deverão ser calculadas em avaliações realizadas 24, 48 e 72 horas após a instilação do produto.</p>
Categoria 2	<p><b>Produto irritante ocular</b></p> <p>(a) opacidade de córnea com escore médio <math>\geq 1</math>; irite com escore médio <math>\geq 1</math>; ou edema de conjuntiva (quemose) com escore médio <math>\geq 2</math> em 2 de 3 animais testados.</p> <p>Obs.: As médias de escores deverão ser calculadas em avaliações realizadas 24, 48 e 72 horas após a instilação do produto. Os efeitos observados deverão ser completamente revertidos após o período de observação de 21 dias.</p>

6.2 Os produtos que não se enquadrarem nas categorias 1 ou 2 não serão classificados quanto à corrosão/irritação ocular.

### **Seção 7- Classificação de perigo em função da sensibilização cutânea.**

7.1 Quanto à sensibilização cutânea os produtos deverão ser classificados na Categoria 1 como sensibilizante cutâneo dependendo do resultado do teste ou da estratégia de testes em fases com abordagem no peso da evidência, conforme critérios dispostos no Quadro 7.

7.2 Os produtos que não se enquadrarem na Categoria 1 não serão classificados quanto à sensibilização cutânea.

#### **Quadro 7 – Classificação de perigo em função da sensibilização cutânea**

Categoria	Descrição e Critérios
Categoria 1	<p><b>Produto que apresenta um potencial de sensibilização dérmica em humanos ou animais.</b></p> <p>(a) evidência em humanos que a substância-teste pode levar à sensibilização cutânea em um número considerável de pessoas; ou</p> <p>(b) resultados positivos nos testes toxicológicos.</p>

7.3 A empresa registrante deverá informar quando houver suspeitas de que o produto ou seus componentes possam ser potenciais sensibilizantes respiratórios.