



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

NOTA TÉCNICA 02/2016 – Versão 2

**Considerações sobre os estudos de Toxicidade Inalatória (CL₅₀ inalatória)
para fins de classificação toxicológica de produtos agrotóxicos.**

**Gerência Geral de Toxicologia- GGTOX
Diretoria de Autorização e Registro Sanitários- DIARE
Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA**

www.anvisa.gov.br

Brasília, 9 de setembro de 2016.

Justificação sobre necessidade de nova versão

Foi verificado que a redação dada na Versão 1 da Nota Técnica n. 02/2016, poderia suscitar dúvidas quanto ao real entendimento desta Gerência Geral de Toxicologia quanto a utilização do estudo de CL₅₀ inalatória para classificação toxicológica. Dessa forma, no item 8, onde se lê:

8.1. O resultado do estudo de CL₅₀ inalatória, conduzido em conformidade com os protocolos vigentes, somente será usado para fins de classificação toxicológica quando for constatada a mortalidade de 50% dos animais, ou seja, quando for determinada a CL₅₀.

Leia-se:

8.1 O resultado do estudo de CL₅₀ inalatória, conduzido em conformidade com os protocolos vigentes, somente será usado para fins de classificação toxicológica quando for constatada mortalidade, ou seja, quando a CL₅₀ puder ser estimada.

Ainda, no item 10, onde se lê:

10. É importante salientar que o objetivo da classificação é comunicar o perigo do produto ao usuário, independentemente do uso de Equipamentos de Proteção Individuais ou Coletivos. Não é benéfico ao usuário receber informações superestimadas ou subestimadas. Dessa forma, não é razoável a classificação de um produto com base em um parâmetro que não representa o seu perigo real. Assim, quando os estudos de toxicidade inalatória aguda forem realizados dentro das condições de BPL e de protocolos internacionalmente reconhecidos, e não causarem 50% de mortalidade, não é razoável utilizar este parâmetro para a classificação toxicológica de um produto, pois dessa forma o perigo seria superestimado, prejudicando, conseqüentemente, a comunicação do perigo.

Leia-se

10. Ressaltamos que o objetivo da classificação é comunicar o perigo do produto ao usuário. As informações da rotulagem devem representar a verdadeira periculosidade da formulação. Assim, quando os estudos de toxicidade inalatória

aguda forem realizados dentro das condições de BPL e de protocolos internacionalmente reconhecidos, e não causarem mortalidade, este parâmetro não será utilizado para a classificação toxicológica de um produto.

De fato, valores de mortalidade diferentes de 50% podem ser utilizados para o cálculo da estimativa da CL₅₀ inalatória, sendo esta estimativa adequada para fins de classificação toxicológica.

Considerações sobre os estudos de Toxicidade Inalatória (CL₅₀ inalatória) para fins de classificação toxicológica de produtos agrotóxicos.

1. A partir da publicação, em setembro de 2009, da revisão do Protocolo OECD Test No. 403: *Acute Inhalation Toxicity*, que acrescentou novos procedimentos e parâmetros para a realização do estudo de Concentração Letal Inalatória (CL₅₀ inalatória), foi verificada a necessidade de consolidação de um entendimento técnico em relação à exigência, aceitabilidade e interpretação dos resultados dos estudos de determinação desse endpoint, haja vista os procedimentos anteriormente adotados e o marco legal existente.
2. De acordo com a Portaria SNVS/MS n. 03/1992, a CL₅₀ inalatória é um critério utilizado para a classificação de produtos agrotóxicos fumigantes, vaporizáveis, voláteis e pós com partículas de diâmetro igual ou menor que 15 micrômetros, nas condições de uso.
3. De acordo com a mesma Portaria, as provas e ensaios devem ser efetuados de acordo com as especificações publicadas por organizações técnicas e científicas reconhecidas internacionalmente. Na maioria dos estudos entregues para avaliação toxicológica são utilizados os protocolos da Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OECD).
4. A definição de CL₅₀ inalatória é apresentada no documento de orientações sobre o teste de toxicidade inalatória aguda (*Guidance Document on Acute Inhalation Toxicity Testing GD n° 39, 2009*):

“LC₅₀ (median lethal concentration): A time dependent, statistically derived estimate of a test article concentration that can be expected to cause death

during exposure or within a fixed time after exposure in 50% of animals exposed for a specified time. The LC₅₀ value is expressed as mass of test article per unit volume of air (mg/L, mg/m³) or as a unit volume of test article per unit volume of air (ppm, ppb). The exposure duration should always be specified (e.g., 4-hour LC₅₀).”

5. Com base nessa definição, a CL₅₀ pode ser determinada quando houver a comprovação de ocorrência de morte de 50% dos animais expostos, respeitadas as condições do teste, ou seja, quando não ocorrem mortes, a CL₅₀ não é determinada.
6. De acordo com o protocolo, se durante os períodos de exposição e observação determinados pelos protocolos internacionalmente aceitos, como o OECD 403, não forem observadas mortes, pode se assumir que não há um perigo de toxicidade respiratória nas condições normais de exposição.
7. Quanto à exigência ou dispensa dos estudos:
 - 7.1. Os estudos de toxicidade inalatória aguda para o produto formulado podem ser dispensados de apresentação:
 - 7.1.1 Quando o produto formulado apresentar-se em formulação sólida contendo uma proporção significativa (> 99% em massa) de partículas com diâmetro $\geq 50 \mu\text{m}$.
 - 7.1.2 Quando houver, para o produto formulado, dados de toxicidade inalatória aguda de todos os componentes ou predição confiável a partir de métodos validados que indiquem toxicidade inalatória menor ou igual do que ao do produto técnico já analisado.
 - 7.2. Os estudos de toxicidade inalatória para o produto formulado serão exigidos no caso de ausência de dados sobre a toxicidade inalatória dos componentes ou quando estes apresentarem evidências de serem mais tóxicos do que o produto técnico por esta via.
8. Quanto à utilização dos estudos de CL₅₀ para classificação toxicológica:

- a. O resultado do estudo de CL₅₀ inalatória, conduzido em conformidade com os protocolos vigentes, somente será usado para fins de classificação toxicológica quando for constatada mortalidade, ou seja, quando a CL₅₀ puder ser estimada
9. Nos casos em que a toxicidade inalatória não for considerada para fins de classificação toxicológica, a bula do produto deve trazer a informação de que a CL₅₀ inalatória não foi determinada nas condições do teste.
10. Ressaltamos que o objetivo da classificação é comunicar o perigo do produto ao usuário. As informações da rotulagem devem representar a verdadeira periculosidade da formulação. Assim, quando os estudos de toxicidade inalatória aguda forem realizados dentro das condições de BPL e de protocolos internacionalmente reconhecidos, e não causarem mortalidade, este parâmetro não será utilizado para a classificação toxicológica de um produto.

MEIRUZE SOUSA FREITAS

Gerência Geral de Toxicologia

GGTOX/DIARE/Anvisa