



## NOTA TÉCNICA Nº 24/2018/SEI/CREAV /GEMAR/GGTOX/DIARE/ANVISA

Nota Técnica conclusiva de reavaliação do ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D), com as respectivas recomendações e proposta de minuta de RDC para esse ingrediente ativo (atualiza e substitui o Parecer SEI nº 5/2018).

### LISTA DE ABREVIATURAS

2,3,7,8 TCDD: 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina

2,4-D: ácido 2,4-diclorofenoxiacético

2,4-DCP: 2,4-diclorofenol

aad: ariloxialcanoato dioxigenase

Agrofit: Sistema de Agrotóxicos Fitossanitários do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento

AOEL: *Acceptable Operator Exposure Level* (Nível Aceitável de Exposição Ocupacional)

BE: *Biomonitoring Equivalent* (Equivalentes de Biomonitoramento)

COARI: Coordenação de Pós-Registro e Avaliação do Risco

CP: Consulta Pública

CTNBio: Comissão Técnica Nacional de Biossegurança

Dicol: Diretoria Colegiada da Anvisa

DRfA: Dose de Referência Aguda

EFSA: *European Food Safety Authority* (Autoridade Europeia para Segurança dos Alimentos)

EPI: Equipamentos de Proteção Individual

FAO: *Food and Agriculture Organization* (Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura)

GEMAR: Gerência de Monitoramento e Avaliação do Risco

Ibama: Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis

IDA: Ingestão Diária Aceitável

INC: Instrução Normativa Conjunta

IARC: *International Agency for Research on Cancer* (Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer)

JMPR: *Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues* (Comitê de Especialistas FAO/OMS sobre Resíduos de Agrotóxicos)

LMR: Limites Máximos de Resíduos

Mapa: Ministério da Agricultura, da Pecuária e do Abastecimento

Máscara M1: Máscara com fator de proteção de 80%

NOAEL – *No Observed Adverse Effect Level* (Nível de Efeito Adverso não Observado)

OMS: Organização Mundial da Saúde

PARA: Programa de Análise de Resíduos de Agrotóxicos em Alimentos

PMRA: *Health Canada's Pest Management Regulatory Agency* (Agência Canadense de Regulamentação de Agrotóxicos)

PTR: Parecer Técnico de Reavaliação

RDC: Resolução de Diretoria Colegiada

SINAN: Sistema de Informação de Agravos de Notificação

USEPA: *United States Environmental Protection Agency* (Agência de Proteção Ambiental Americana)

## I. RELATÓRIO

A reavaliação toxicológica do ingrediente ativo de agrotóxico ácido 2,4- diclorofenoxiacético (2,4-D) foi instituída por meio da Resolução RDC Anvisa nº 124, de 07 de julho de 2006, devido à suspeita de que esse ingrediente ativo poderia possuir efeitos tóxicos considerados impeditivos de registro de agrotóxicos no Brasil.

Em 18 de julho de 2006, ocorreu a Reunião de Reavaliação Toxicológica do Ingrediente Ativo 2,4-D, que contou com representantes do Ministério da Saúde (Anvisa e Fiocruz), Mapa e Ibama e do Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Defesa Vegetal (SINDIVEG). Nessa reunião, decidiu-se que as empresas registrantes de produtos à base de 2,4-D no Brasil deveriam realizar novos estudos sobre interferência endócrina, imuno e neurotoxicidade, reprodução e prole e de metabolismo em mamíferos, de acordo com protocolos internacionalmente reconhecidos mais atuais. Alguns estudos solicitados, por serem complexos e extensos, demandaram um longo tempo para sua execução e finalização.

Em 2014, a Anvisa retomou a reavaliação toxicológica do 2,4-D, realizando análise detalhada dos estudos toxicológicos conduzidos com esse ingrediente ativo, levantamento bibliográfico da literatura científica e análise dos relatórios de autoridades regulatórias internacionais. A Anvisa concluiu sobre os aspectos toxicológicos relacionados ao 2,4-D com base na qualidade e na força de evidência dos estudos disponíveis.

Essa análise resultou na elaboração do Parecer Técnico de Reavaliação (PTR) GGTOX/ANVISA nº 07, de 21/12/2015, submetido à consulta pública nº 164/2016, o qual concluiu que o 2,4-D não se enquadrava nas características proibitivas de registro de agrotóxicos previstas na legislação brasileira, pois ele não possui características teratogênicas, carcinogênicas ou mutagênicas e não provoca distúrbios hormonais ou danos ao aparelho reprodutor relevantes para seres humanos, conforme as evidências disponíveis até aquele momento, conclusão compartilhada pelas demais agências reguladoras de agrotóxicos internacionais, como a americana, a australiana, a canadense e a europeia.

A partir das conclusões do PTR nº 07/2015, a proposta de RDC submetida à consulta pública determinou a manutenção da produção, da exportação, da importação, da comercialização e da utilização dos produtos à base do ingrediente ativo de agrotóxico 2,4-D no país.

Além disso, o PTR nº 07/2015 sugeriu: (a) revisão da Monografia do 2,4-D; (b) realização das avaliações da exposição e do risco ocupacional ao 2,4-D, para verificar se são necessárias alterações nas formulações, dose, métodos de aplicação ou culturas autorizadas para este ingrediente ativo; (c) aprimoramento do monitoramento de 2,4-D em água e alimentos no Brasil; e (d) fomento à realização de estudos epidemiológicos no Brasil que avaliem a associação entre a exposição ao 2,4-D e a ocorrência de doenças. Ressaltou-se que a Anvisa deveria manter-se atenta aos resultados de futuros estudos que tratem do 2,4-D e às avaliações de seus efeitos à saúde por outros organismos internacionais de forma a verificar possíveis alterações na percepção dos riscos à saúde humana que possam demandar nova reavaliação. Sugeriu-se, ainda, que após a finalização da consolidação das contribuições à Consulta Pública da proposta de regulamento técnico para o ingrediente ativo 2,4-D fosse realizado painel de especialistas, prática que vem sendo adotada nas recentes reavaliações toxicológicas de agrotóxicos conduzidas pela Anvisa.

A CP nº 164/2016 recebeu contribuições de 5.638 participantes, que se manifestaram da seguinte maneira: 14,7% concordaram com a proposta de manutenção, enquanto 85,3% discordaram da proposta de RDC.

A principal justificativa dos que concordaram com a proposta de manutenção do 2,4-D foi a importância agrônômica desse agrotóxico. Alguns participantes também citaram a importância do uso adequado do 2,4-D para que ele não ofereça riscos à saúde humana.

Para os que discordaram da proposta, a principal justificativa apresentada para a proibição do 2,4-D no país foram seus possíveis efeitos à saúde.

A partir do início da avaliação das contribuições recebidas durante a consulta pública do 2,4-D, verificou-se a necessidade de aprofundamento da discussão sobre alguns aspectos toxicológicos e de inclusão de algumas análises, além da realização da avaliação do risco ocupacional sugerida.

O PARECER Nº 5/2018/SEI/CREAV/GEMAR/GGTOX/DIARE/ANVISA, de 19/07/2018 (SEI nº 0246115), apresentou as conclusões da reavaliação do ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D), com recomendações e proposta de minuta de RDC para esse ingrediente ativo, que dependiam da definição da Gerência para elaboração da minuta definitiva de RDC.

O presente parecer trata da atualização e substituição do Parecer SEI nº 5/2018 com os resultados dos pareceres de avaliação de risco revisados e com a compilação da documentação recebida da GEMAR e GGTOX definindo sobre as recomendações sugeridas no item 5 daquele parecer e do Despacho nº 57/2018/SEI/CREAV /GEMAR/GGTOX/DIARE/ANVISA (SEI nº 0374860), conforme Nota Técnica nº 17/2018/SEI/GEMAR/GGTOX/DIARE/ANVISA (SEI nº 0351425), as quais já foram incorporadas à minuta de RDC anexa a este documento.

## II. ANÁLISE

Para subsidiar a conclusão final de reavaliação do 2,4-D, após a CP nº 164/2016, foram elaborados diversos Pareceres Técnicos de Reavaliação, que serão mencionados por assunto no item 3 do presente parecer e apresentados em anexo.

A partir de todas as análises realizadas, o presente parecer visa resumir as conclusões da reavaliação do 2,4-D, apresentar as recomendações necessárias para a mitigação dos riscos à saúde e propor minuta de RDC dessa reavaliação.

Inicialmente, será apresentada atualização da situação nacional (comercialização) e internacional do 2,4-D.

### 1. Atualização da Situação Nacional do 2,4-D

#### 1.1 Usos atualmente aprovados para produtos à base de 2,4-D

Atualmente, o 2,4-D possui uso agrícola e não agrícola aprovados, conforme Monografia da Anvisa (D27) atualmente vigente (Anexo 1 - SEI nº 0257856).

Para uso agrícola está autorizada a aplicação de 2,4-D em pré e pós-emergência das plantas infestantes nas culturas de arroz, aveia, café, cana-de-açúcar, centeio, cevada, milho, pastagem, soja, sorgo e trigo.

O 2,4-D também possui uso não agrícola aprovado, com a finalidade de controle seletivo na pós-emergência das plantas daninhas em capinas químicas para erradicação de vegetação nos seguintes locais: áreas não agrícolas, não florestais e não urbanas, ao longo de cercas, aceiros, rodovias, ferrovias, faixa sob rede de alta tensão e passagens de oleoduto.

#### 1.2 Comercialização de 2,4-D no Brasil

O 2,4-D é o segundo ingrediente ativo de agrotóxico mais utilizado no Brasil, conforme dados de comercialização disponibilizados pelo Ibama e resumidamente apresentados a seguir.

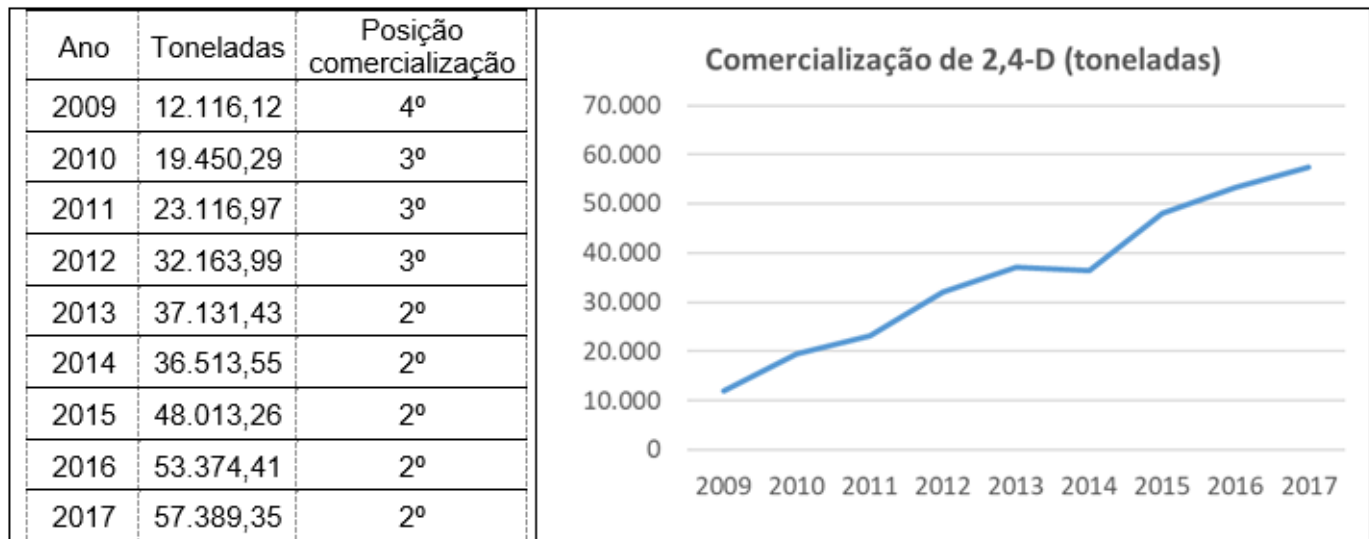


Figura 1. Comercialização de 2,4-D no Brasil (toneladas) de 2009 a 2017. Fonte: Ibama (boletins anuais sobre produção, importação, exportação e vendas de produtos agrotóxicos no Brasil, disponíveis em <http://www.ibama.gov.br/agrotoxicos/relatorios-de-comercializacao-de-agrotoxicos>).

Verifica-se que de 2009 a 2017 houve aumento significativo no uso de 2,4-D no Brasil, de 4,7 vezes. Em 2015 e 2016 foram aprovadas pela CTNBio cinco plantas geneticamente modificadas resistentes ao 2,4-D, duas delas de soja e três de milho, o que pode ser um dos motivos do aumento mais contundente na comercialização de 2,4-D a partir de 2015.

### 1.3 Produtos registrados e empresas

Atualmente existem 45 produtos técnicos (de 24 empresas) e 71 produtos formulados (de 21 empresas) à base de 2,4-D para uso agrícola no Brasil, conforme consulta realizada no Sistema de Agrotóxicos Fitossanitários (Agrofit) do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento em 19/06/2018.

Quadro 1. Formas de 2,4-D e total de produtos técnicos e formulados registrados.		
Formas conforme Agrofit	Nº de Produtos	
	Técnicos	Formulados
2,4-D	44	31
2,4-D amina	0	3
2,4-D Sal de Colina	1	5
2,4-D-butílico	0	0
2,4-D-dimetilamina	0	17
2,4-D-trietanolamina	0	11
2,4-d-triisopropanolamina	0	4
<b>Total de produtos</b>	<b>45</b>	<b>71</b>

Verificou-se que não há produtos registrados à base de 2,4-D-butílico, tendo sido encontrados apenas produtos com registro cancelado, conforme já havia sido mencionado no PTR nº 07/2015. Conforme citado no PTR nº 07/2015, existem restrições a essa forma do 2,4-D em diversos países, pois suspeita-se que elas proporcionam risco inaceitável para o meio ambiente.

Dessa forma, considerando a ausência de produtos à base de 2,4-D butílico registrados, foi incluída na RDC de reavaliação do 2,4-D artigo estabelecendo a exclusão dessa forma da Monografia desse ingrediente ativo.

Além dos agrotóxicos de uso agrícola, conforme consulta ao portal do Ibama em 19/06/2018 (<http://ibama.gov.br/agrotoxicos/registro-de-agrotoxicos-de-uso-nao-agricola>), atualmente existe um produto

à base de 2,4-D aprovado para uso não agrícola.

Segue quadro com a relação de empresas que possuem produtos à base de 2,4-D registrados no Brasil, segundo dados disponíveis no Agrofit e no portal eletrônico do Ibama.

Quadro 2. Empresas registrantes de produtos técnicos e formulados à base de 2,4-D.			
Empresas registrantes	Produtos		
	Técnicos	Formulados	Não agrícola
Adama Brasil S.A.	X	X	
Agroimport do Brasil Ltda.	X		
Alamos do Brasil Ltda.	X	X	
AllierBrasil Agro Ltda.	X	X	
ALTA - America Latina Tecnologia Agrícola Ltda.	X	X	
Albaugh Agro Brasil Ltda	X		
Ameribrás Indústria e Comércio Ltda		X	
BIORISK- Assessoria e Comércio de Produtos Agrícolas Ltda.	X		
BRA Defensivos Agrícolas Ltda.	X	X	X
CCAB Agro S.A.	X	X	
Cropchem Ltda	X	X	
Dow Agrosiences Industrial Ltda.	X	X	
Helm do Brasil Mercantil Ltda	X	X	
Iharabras S.A. Indústria Químicas	X	X	
Nortox S.A.	X	X	
Nufarm Indústria Química e Farmacêutica S.A.	X	X	
Ouro Fino Química Ltda	X	X	
Prentiss Química Ltda.	X	X	
Rainbow Defensivos Agrícolas Ltda	X	X	
Sharda do Brasil Comércio de Produtos Químicos e Agroquímicos LTDA	X		
Sipcam Nichino Brasil S.A.	X		
Solus Industria Quimica Ltda		X	
Stockton - Agrimor do Brasil Ltda.	X	X	
Tecnomyl Brasil Distribuidora de Produtos Agrícolas Ltda	X	X	
UPL do Brasil Indústria e Comércio de Insumos Agropecuários S.A.	X	X	
Volcano Agrociencia Industria e Comercio de Defensivos Agrícolas Ltda	X	X	

## 2. Atualização da Situação Internacional do 2,4-D

É importante mencionar que durante a CP nº 164/2016 diversas contribuições recebidas informaram que o 2,4-D é proibido em vários países, como Canadá e Estados Unidos, o que não procede. Conforme atualização internacional realizada, sabe-se apenas da proibição do 2,4-D em Moçambique.

Segue atualização da situação internacional do 2,4-D apresentada no PTR nº 07/2015 por país.

### 2.1 Canadá

A Agência Canadense publicou em 2016 uma revisão especial em que foi avaliada a potencial carcinogenicidade do 2,4-D (PMRA, 2016). Foram avaliados os estudos epidemiológicos publicados desde a última revisão do 2,4-D realizada pela PMRA, em 2007, e que investigaram a possível associação entre a exposição ao 2,4-D e a ocorrência de tumores em seres humanos, além das avaliações mais recentes desse aspecto realizadas pela Agência Europeia e pela Agência Internacional de Pesquisas sobre o Câncer (IARC). A partir de todas essas informações, a PMRA concluiu em 2017 que o 2,4-D não deveria ser classificado como um carcinógeno humano (PMRA, 2017). A PMRA não estabeleceu medidas adicionais para os produtos à base de 2,4-D.

### 2.2 Estados Unidos

O 2,4-D continua em reavaliação nos Estados Unidos, tendo sido publicada no ano de 2016 pela USEPA a avaliação do risco à saúde desse ingrediente ativo, concluindo que a base de dados toxicológicos do 2,4-D é completa e suficiente para a quantificação e caracterização de seus efeitos tóxicos e que ele não é classificado como carcinogênico (USEPA, 2016).

A proposta de decisão para o 2,4-D deve ser publicada pela USEPA em 2018, conforme escala publicada das reavaliações em andamento por aquela agência.

### 2.3 Europa

Em 2017 a Agência Europeia atualizou as doses de referência humanas do 2,4-D (European Commission, 2017). A IDA do 2,4-D foi reduzida de 0,05 mg/kg para 0,02 mg/kg, ficando mais próxima daquela definida pela Anvisa, de 0,01 mg/kg. A DRfA e o AOEL também foram alterados, para respectivamente 0,3 e 0,02 mg/kg.

### 2.4 Moçambique

Em um projeto da FAO com o Ministério da Agricultura de Moçambique (FAO, 2016) foi realizada avaliação do risco ocupacional ao 2,4-D considerando o modelo de exposição europeu e as condições de uso de agrotóxicos de Moçambique. Os resultados dessa avaliação mostraram risco ocupacional inaceitável ao 2,4-D em todos os cenários avaliados, independentemente do uso de equipamentos de proteção individual (EPI). A partir desses resultados, todos os usos do 2,4-D em Moçambique foram cancelados.

## 3. Conclusões da Anvisa sobre os efeitos à saúde do 2,4-D e recomendações

Nas contribuições recebidas na CP nº 164/2016, foi apontado que a Anvisa utilizou como argumento para manter o registro do 2,4-D no Brasil as posições de agências reguladoras favoráveis à manutenção da licença desse agrotóxico em outros países, mas que as condições de uso e exposição aos agrotóxicos no Brasil são muito precárias, em especial ao 2,4-D, segundo ingrediente ativo mais usado no país. Foi apontado que a Anvisa não apresentou avaliação se as condições brasileiras de exposição ao 2,4-D representariam riscos à saúde das pessoas.

No entanto, é importante esclarecer que a avaliação do perigo de um agrotóxico não depende do cenário de uso em determinado país, mas sim da avaliação de estudos toxicológicos, especialmente em animais. Por isso, as conclusões das demais agências sobre o perigo que o 2,4-D representa são indiscutivelmente relevantes para corroborar as conclusões da Anvisa sobre esses aspectos.

De fato, as situações específicas de uso do agrotóxico são relevantes para a avaliação do seu risco à população de cada país, tanto pela dieta, quanto ocupacional. Por isso, a Anvisa avaliou os dados de monitoramento de 2,4-D em água e alimentos e de intoxicações em humanos após a Consulta Pública, elaborando pareceres específicos para essas análises.

Além disso, foi realizada análise do panorama do risco ocupacional de operadores e trabalhadores de reentrada ao 2,4-D, além de residentes e transeuntes potencialmente expostos. Esses aspectos serão descritos mais detalhadamente nos itens a seguir, mas é importante destacar que ainda há limitações nessas avaliações de risco realizadas, dada a ausência de informações sobre as práticas de uso de agrotóxicos no Brasil e à ausência de modelos adequados para avaliação de alguns cenários de uso relevantes no país.

Outra questão recorrente nas contribuições recebidas durante a CP nº 164/2016 foi o entendimento de que o 2,4-D é o Agente Laranja, apesar de isso já ter sido esclarecido no Parecer submetido à CP. De fato, o 2,4-D era parte da mistura que compunha esse agente, porém era o ácido 2,4,5-triclorofenoxiacético (2,4,5-T) que estava relacionado às grandes quantidades de dioxinas contaminantes do Agente Laranja. O Agente Laranja foi amplamente utilizado nos anos 1960 e 1970 para controlar ervas daninhas e como desfolhante durante a Guerra do Vietnã. No entanto, a partir de 1970, o 2,4,5-T passou a ser proibido em diversos países do mundo, inclusive no Brasil. É incorreto considerar que o 2,4-D possui os mesmos efeitos associados ao Agente Laranja.

### 3.1 Conclusões sobre Impurezas

O PTR nº 07/2015 concluiu pela necessidade de atualizar a Monografia do 2,4-D de forma a incluir entre os contaminantes de importância toxicológica os fenóis livres, calculados como 2,4-diclorofenol (2,4-DCP), na concentração de 3g/kg, conforme determinado pela Instrução Normativa Conjunta (INC) nº 2, de 20 de junho de 2008; e de esclarecer a definição de “dioxinas totais”.

No PTR nº 07/2015 foi apresentada também discussão internacional sobre a ocorrência de dioxinas em produtos à base de 2,4-D, porém não foi incluída a análise dos níveis de dioxinas dos produtos técnicos atualmente registrados no Brasil. Durante a CP nº 164/2016, foram recebidas contribuições questionando a não avaliação pela Anvisa dos resultados das análises das impurezas dioxinas em produtos à base de 2,4-D no Brasil.

Dessa forma, durante a consolidação da CP nº 164/2016, foi solicitada às empresas registrantes a apresentação de relatório com a compilação dos resultados das análises de 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina (TCDD) de cada lote de produto técnico à base do ingrediente ativo 2,4-D produzido ou importado nos últimos cinco anos e, a partir disso, elaborado o PTR nº 23, de 27/09/2017 (Anexo 2 - SEI nº 0257874).

O PTR nº 23/2017 concluiu pela imprescindibilidade da alteração da INC nº 2/2008, de forma que não constasse como impureza relevante para o ingrediente ativo 2,4-D a 2,3,7,8-TCDD, mas sim as dioxinas totais. Assim, recentemente, foi publicada a Consulta Pública nº 534, de 12/06/2018, que irá revogar a INC nº 2/2008, já constando a substituição da impureza 2,4,7,8-TCDD pelas “dioxinas totais”. No entanto, a definição do termo dioxinas totais não consta na proposta submetida à CP.

No PTR nº 23/2017 ressaltou-se a necessidade de se verificar qual seria a definição mais adequada de dioxina totais, levando-se em conta também a viabilidade prática da análise desses compostos, pois há divergência entre organismos internacionais sobre quais compostos devem ser incluídos como dioxinas totais. Foi citado que, enquanto a IARC incluiu 28 compostos de dioxina, a EFSA considera como dioxinas apenas a soma de dibenzo p-dioxinas policloradas e dibenzofuranos policlorados (17 compostos), excluindo as bifenilas policloradas.

A Nota Técnica nº 14/2018/SEI/GEMAR/GGTOX/DIARE/ANVISA, de 14/09/2018 (Anexo 3 - SEI nº 0320785), concluiu sobre as impurezas a serem controladas nos produtos técnicos à base de 2,4-D, no âmbito de sua reavaliação toxicológica.

Na referida nota técnica estão detalhadas as justificativas para a definição de dioxinas estabelecida pela GGTOX e as condições necessárias para que essa definição seja adequada aos produtos registrados no Brasil.

#### 3.1.1 Recomendações relativas a impurezas

Com base em todas as análises realizadas, ficou definido que:

I - Serão incluídas na Monografia do 2,4-D como impurezas de relevância toxicológica:

- a) As dioxinas totais, definidas como a soma das dibenzo p-dioxinas policloradas e dos dibenzofuranos policlorados relevantes (17 compostos no total, com apresentação dos resultados expressos como quociente de equivalência tóxica - TEQ).
- b) Os fenóis livres, expressos como 2,4-diclorofenol (2,4-DCP), na concentração de 3,0 g/kg, de forma a alinhar com as impurezas previstas na INC nº 02/08- CP nº 534/2018. Deve haver discriminação individual dos compostos clorofenólicos na metodologia analítica.

II - Será encaminhado Ofício aos demais órgãos envolvidos no registro de agrotóxicos (Mapa e Ibama), bem como comunicadas as demais áreas da GGTOX, sobre:

- a) As conclusões em relação às impurezas relevantes do 2,4-D, sendo necessário realizar discussão sobre o prazo para de adequação dos pleitos de registro e, especialmente, controle pós-registro. Tal discussão será oportuna no bojo da consolidação da versão final da revisão da Instrução Normativa Conjunta nº 02/08 que trata das impurezas de agrotóxicos, a qual está sendo revisada e já passou por Consulta Pública (CP nº 534/2018).
- b) A recomendação de que no âmbito da consolidação visando a publicação da INC de impurezas, seja revista a periodicidade de controle lote a lote das impurezas dioxinas totais, podendo ser efetuado por uma forma de amostragem que garanta a manutenção de sua representatividade, dada a pouca viabilidade e ausência de justificativa técnica de tal procedimento (a produção de produtos técnicos de 2,4-D pode ultrapassar o número de 400 lotes/bateladas por ano). Neste sentido, importante ter em mente que o limite de 10 ppb para as dioxinas não é toxicológico, isto é, não se trata de um valor acima do qual poderão haver efeitos adversos à saúde, e abaixo os efeitos não seriam esperados, como ocorre por ex. com IDA, DRfA e demais parâmetros de referência toxicológica. Limites de contaminantes de relevância toxicológica são geralmente estabelecidos com base no princípio da ALARA ("as low as reasonably achievable"), adotando-se o menor valor possível que as tecnologias de síntese e/ou purificação do produto permitem quantificar.
- c) A recomendação de que as empresas devem manter disponíveis para fiscalização dos órgãos competentes as informações sobre validação integral das metodologias analíticas utilizadas no controle de impurezas dos produtos técnicos à base de 2,4-D comercializados no Brasil.
- d) A recomendação de, ao realizar o registro ou a inclusão de novos fabricantes nos processos de manufatura/5-*batch* de 2,4-D técnico de cada fabricante ou importador em produto registrado no Brasil, devem ser verificados com atenção particular os materiais de partida empregados na rota sintética e seus respectivos graus de purezas, dada sua relevância na formação de PCDDs/PCDFs/PCBs.

### 3.2 Conclusões sobre a avaliação de risco ocupacional e de residentes e de transeuntes

O PTR nº 07/2015 concluiu pela necessidade de realização das avaliações da exposição e de risco ocupacional ao 2,4-D, para verificar a necessidade de alterações nas formulações, dose, métodos de aplicação ou culturas autorizadas para este ingrediente ativo.

Em relação a essa recomendação, foram recebidas contribuições da sociedade argumentando que essas avaliações deveriam ser realizadas de forma transparente e disponibilizadas para consulta pública. No entanto, é importante esclarecer que durante a reavaliação avalia-se o panorama de risco do ingrediente ativo, considerando as condições mais críticas. Se for verificado que não há condição de uso com risco aceitável para determinado ingrediente ativo, já devem ser tomadas medidas gerais no sentido de mitigar o risco. Entretanto, a avaliação de risco específica para cada produto é feita pelas autoridades regulatórias de forma individualizada durante o seu registro ou pós-registro e não durante a reavaliação de ingredientes ativos.

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 então no Brasil, de modo que se posteriormente forem registrados produtos com taxas de aplicação ou outros dados relevantes diferentes, os riscos devem ser avaliados.

Adicionalmente, para que as recomendações de EPI a partir das avaliações de risco possam ser implementadas, sem a necessidade de recomendação de todos os EPI, como atualmente é feito, é importante que as normas e guias específicos sejam implementados pela Anvisa e que sejam realizadas discussões sobre a qualidade e adequabilidade dos EPI utilizados no Brasil e a adesão ao uso deles pelos operadores e trabalhadores de reentrada, envolvendo todos os órgãos envolvidos no assunto (Mapa, Ministério do Trabalho). Por exemplo, ainda não há definição do que seria a vestimenta simples de trabalho de operadores no Brasil, o que é imprescindível; pois, para os modelos americano e europeu, a vestimenta simples de trabalho corresponde a calça comprida e camisa de mangas compridas (ou macacão), sapatos e meias, sendo que o modelo europeu especifica que as vestimentas usadas nos estudos que deram origem aos dados eram feitas de algodão (> 300 g/cm<sup>2</sup>) ou algodão/poliéster (> 200 g/cm<sup>2</sup>), geralmente lavadas duas vezes em água quente (90°C) antes do uso. O uso de vestimentas simples de trabalho reduz a exposição do operador a 10%



da exposição potencial. Já para o trabalhador, os modelos não consideram o uso de roupa específica de trabalho, mas exigem mangas e calças compridas.

Além disso, sabe-se que a adesão de EPI no Brasil é muito baixa. Apenas a título de exemplificação, em entrevistas realizadas na mesorregião do Norte Central do Paraná sobre informações básicas para a utilização segura de agrotóxicos, 44% dos agricultores informaram não utilizar luvas (Zorzetti et al., 2014). Portanto, não é suficiente apenas a indicação de EPI, sendo necessária adoção de medidas que incentivem o seu uso como a correta comunicação do risco e treinamentos no campo.

### 3.2.1 Risco de Operadores

Após a consulta pública, foi realizada a avaliação do risco ocupacional para operadores dos produtos à base do ingrediente ativo 2,4-D conforme modelo americano da USEPA para se verificar o panorama do risco desse ingrediente ativo, resultando no Parecer de Avaliação do Risco Ocupacional do 2,4-D, de 18/05/2017 (Anexo 4 - SEI nº 0257886). Nesse parecer, foi determinado o Nível Aceitável de Exposição Ocupacional (*Acceptable Operator Exposure Level*- AOEL) para o 2,4-D, de 0,01 mg/kg/dia, com base no NOAEL de 1,0 mg/kg/dia definido no PTR nº 07/2015 e no fator de segurança padrão de 100 vezes.

No entanto, o parecer ressaltou a existência de várias limitações para a avaliação do risco ocupacional realizada, como a questão da confiabilidade dos dados de exposição e a disponibilidade de informações sobre a real situação do trabalho de campo no Brasil, informando que essa avaliação poderia ser revisada e alterada conforme surgissem novas e relevantes informações.

Com base nessas limitações, especialmente da ausência de um modelo específico de avaliação de risco para os cenários brasileiros, optou-se por realizar também a avaliação de risco ocupacional para os operadores de 2,4-D com base no modelo europeu adotado pela EFSA, de forma que os resultados dos dois modelos pudessem ser comparados. Essa avaliação resultou no PTR nº 29, de 07/03/2018 (Anexo 5 - SEI nº 0257892), que apresentou descrição das bases teóricas dos modelos americano e europeu de avaliação do risco ocupacional para operadores e os resultados fornecidos em cada avaliação.

A partir dessas análises, foi verificado que os modelos americano e europeu forneceram resultados conflitantes para alguns cenários, especialmente para a aplicação costal. A fim de avaliar essas divergências e alcançar uma conclusão robusta sobre o panorama da avaliação de risco dos produtos à base de 2,4-D, a Anvisa participou de reunião com o Consórcio Internacional para Desenvolvimento e Avaliação de EPIs para Trabalhadores Agrícolas (*International Consortium for the Development and Evaluation of PPE for Pesticide Operators and Re-entry Workers*), na qual discutiu essas diferenças de resultados entre o modelo americano e europeu e verificou qual deles é mais apropriado para a realidade brasileira.

Com base nas discussões realizadas com o Consórcio, em algumas recomendações já constantes no PTR nº 29/2018 e na revisão de alguns parâmetros de avaliação, como as áreas tratadas, foi revisada a avaliação do risco ocupacional para operadores dos produtos à base do ingrediente ativo 2,4-D, resultando no PTR nº 33, de 16/05/2018. Posteriormente, foi verificada a necessidade de revisão de algumas análises desse parecer, resultando na elaboração da versão 02 do PTR nº 33, de 19/10/2018, que substitui a anterior (Anexo 6 - SEI nº 0383480).

O PTR nº 33/2018-v.2 concluiu que, para a aplicação costal de herbicidas, caso do 2,4-D, o modelo americano não é adequado, pois os estudos que serviram de base para esse modelo foram feitos com aplicação dos produtos direcionada para cima, o que diverge da prática de aplicação de herbicidas. Assim, no PTR nº 33/2018-v.2, foi utilizado apenas o modelo europeu para identificação das medidas de mitigação de risco necessárias na aplicação costal de produtos à base de 2,4-D.

Foi verificado que esse cenário não oferece risco apenas quando utilizado macacão hidrórepelente e luvas para a maioria das culturas – café, cana-de-açúcar, milho, soja e pastagem. Para as culturas de arroz, trigo e cevada, a avaliação de risco apontou a necessidade de utilização apenas da vestimenta simples nas maiores doses atualmente recomendadas em bula.

Vale ressaltar que durante o processo de reavaliação, a Força Tarefa propôs a redução da taxa de aplicação costal de 2,4-D em pastagem para 2,01 kg/ha. No entanto, foi verificado que a dose de 2,01 kg/ha proposta pela FT não reduz o risco da aplicação costal para operadores, pois a porcentagem do AOEL cai de 135,39% para 112,45%, ainda sendo necessária a utilização de macacão hidrorrepelente para mitigação do risco.

Esses resultados são relevantes porque a aplicação costal é uma modalidade de aplicação ainda muito utilizada no Brasil e que pode oferecer risco a operadores caso não haja adoção de medidas de mitigação. Segundo dados recentes do Prohuma (2018), a aplicação costal de agrotóxicos em café no Brasil representa 35% da área total pulverizada dessa cultura no país, sendo essa porcentagem ainda mais expressiva em alguns estados como Paraná (46%), Espírito Santo (74%), chegando a 100% em Rondônia. Logo, ressalta-se a imprescindibilidade de utilização de macacão hidrorrepelente e luvas na aplicação costal nessas culturas para que os operadores não estejam expostos aos riscos observados no modelo de avaliação de risco utilizado.

Já a aplicação costal de agrotóxicos em cana no Brasil representa apenas 5% da área total pulverizada dessa cultura, no entanto essa porcentagem é mais expressiva em alguns estados, principalmente do Nordeste do país, como Alagoas (57%), Pernambuco (56%), Paraíba (35%), Bahia (26%) e também no Espírito Santo (16%).

O estudo do Prohuma não englobou a cultura de pastagem, não sendo possível estimar a representatividade da aplicação costal de agrotóxicos nessa cultura.

Para o cenário de aplicação mecanizada tratorizada, observou-se que a avaliação do risco de operadores realizada para o 2,4-D pelo modelo americano resultou em maior volume de resultados distintos, o que dificulta a comunicação do risco para os usuários. A comunicação pelo modelo europeu é mais fácil e precisa, contudo esse modelo apenas pode ser utilizado para avaliação de risco de herbicidas aplicados com tratores de cabine fechada. Assim, o modelo americano é o único adequado para avaliação do risco em aplicação tratorizada com cabine aberta, que é bastante utilizada no Brasil. Com base nessa limitação do modelo europeu para a avaliação de herbicidas, optou-se por recomendar apenas as medidas de mitigação obtidas a partir do modelo americano para o cenário tratorizado em geral, de forma a permitir uma comunicação de risco mais simples.

A partir das avaliações do risco para operadores para aplicação tratorizada (cabine aberta, fechada ou autopropelido), concluiu-se que não há risco inaceitável para os cenários de mistura e abastecimento e de aplicação tratorizada de 2,4-D, desde que utilizadas vestimenta simples e luvas para todas as culturas e desde que o mesmo indivíduo não realize cumulativamente as atividades de mistura, abastecimento e aplicação. Por isso, essa exigência deve ser especificada nas bulas.

O cenário de aplicação aérea dos produtos à base de 2,4-D não mostrou risco ocupacional se utilizados os respectivos EPI para mistura e abastecimento (vestimenta simples e luvas; mais máscara do tipo M1 para cultura de cana-de-açúcar) e aplicação (vestimenta simples, e luvas apenas para atividades fora do avião).

No entanto, esse parecer apontou que as avaliações do risco apresentadas, mesmo após a atualização, ainda possuem algumas limitações e incertezas que precisam ser consideradas para uma recomendação de EPI e de medidas técnicas mais individualizada para os produtos formulados registrado à base de 2,4-D. Para isso, a avaliação do risco deve ser realizada para cada produto formulado e não em conjunto. Entretanto, optou-se por essa abordagem na reavaliação do 2,4-D para entender o panorama geral da realidade dos produtos formulados à base desse ingrediente ativo utilizados no campo e assegurar que medidas de mitigação de risco já sejam adotadas para garantir a proteção da saúde da população, sem ter que aguardar a realização de estudos específicos (exemplo: absorção dérmica) para cada um dos produtos registrados, o que deve ser realizado assim que houver implementação de normas e guias específicos de avaliação de risco na GGTOX.

Apesar disso, o PTR nº 33/2018 – v.2 esclareceu que, a partir dos resultados obtidos, foi constatado que atualmente as recomendações em bula protegem os operadores dos riscos associados à exposição aos produtos à base de 2,4-D, uma vez que são indicados todos os EPI para todos os produtos, já que a Anvisa ainda não realiza avaliação do risco ocupacional. Entretanto, é importante ressaltar que a recomendação de todos os EPI para todos os agrotóxicos, como atualmente é feito pela Anvisa, não comunica o risco de forma correta e contribui para a baixa adesão de EPI devido ao desconforto e falta de percepção de risco por parte dos operadores. O ideal é a recomendação de EPI na bula dos produtos à base de 2,4-D conforme os resultados da avaliação de risco, além da inclusão de EPI adicionais de acordo com a classificação do perigo (toxicidade aguda oral, dérmica e inalatória, irritação e sensibilização dérmica e irritação ocular) de cada produto formulado (Lichtenberg et al, 2015).

A partir das análises realizadas, recomendou-se:

- A definição do AOEL do 2,4-D em 0,01 mg/kg de peso corpóreo por dia.
- A exclusão da modalidade de emprego aplicação tratorizada com turbina de fluxo de ar das bulas dos produtos à base de 2,4-D.

- A manutenção dos EPI atualmente recomendados nas bulas dos produtos à base de 2,4-D 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. No entanto, as bulas já devem informar sobre a restrição da realização cumulativa das atividades de mistura, abastecimento e aplicação tratorizada de 2,4-D pelo mesmo indivíduo.
- Realização da avaliação de risco de cada produto à base de 2,4-D, quando forem implementados pela GGTOX normas e guias específicos para essa avaliação.

### 3.2.2 Risco de Trabalhadores de Reentrada

Além da avaliação do risco dos operadores, foi realizada avaliação do panorama do risco dos trabalhadores de reentrada ao 2,4-D, descrita no PTR nº 34, de 19/06/2018. Posteriormente, foi verificada a necessidade de revisão de algumas análises desse parecer, resultando na elaboração da versão 02 do PTR nº 34, de 19/10/2018, que substitui a anterior (Anexo 7 - SEI nº 0383486).

A avaliação de risco do trabalhador de reentrada é realizada para se definir o intervalo de reentrada em cada cultura após a aplicação do agrotóxico, ou seja, o período após a aplicação do produto em que é vedada a entrada de pessoas na área tratada sem o uso de EPIs. Essa avaliação foi realizada conforme modelo europeu de avaliação de risco, que possui a limitação de não prever o cenário de aplicação aérea, que não é permitida na Europa. Portanto, foram avaliados apenas os cenários de aplicação manual costal e tratorizada.

A revisão desse parecer ressaltou que a avaliação de risco de trabalhadores deve levar em consideração a plausibilidade de contato desses com as folhas da cultura expostas ao agrotóxico. Assim, para herbicidas não há relevância de contato do agrotóxico com a cultura quando as boas práticas agrícolas são seguidas, pois não se aplica o produto nas folhas e sim com jato dirigido às ervas daninhas.

Entretanto, a avaliação de risco em culturas que o herbicida é utilizado para dessecação e em culturas geneticamente modificadas resistentes ao herbicida é necessária, pois, nesse caso, o produto é aplicado diretamente nas folhas da cultura, às quais o trabalhador de reentrada pode se expor. Diante disso, foi realizada avaliação de risco de trabalhadores de reentrada para as culturas de soja e milho, que possuem variações transgênicas, além da pastagem, não sendo necessário realizar a avaliação de risco para as demais culturas com uso permitido de 2,4-D: arroz, aveia, café, cana-de-açúcar, cevada, trigo e sorgo. A avaliação de risco também não foi feita para aplicação em cultura de eucalipto, pois é um tipo específico de aplicação não abrangido pelos modelos utilizados neste parecer.

Não foi verificado risco inaceitável na reentrada imediata de trabalhadores para a realização de atividades com duração de 2h utilizando-se vestimenta simples para as culturas de milho e soja após aplicação costal ou tratorizada. Para a pastagem, verificou-se a necessidade de se determinar um intervalo de reentrada específico de 5 dias para atividades de 2h de duração.

Para a realização de atividades com duração de 8h, foi necessário estabelecer intervalo de reentrada específico de 18 dias utilizando-se vestimenta simples para as culturas de milho e soja após aplicação costal ou tratorizada. É importante ressaltar que para milho e soja os intervalos de segurança atualmente definidos na Monografia do 2,4-D são de 70 e 56 dias, respectivamente. Logo, não se espera a realização de atividades com duração superior a 2h até a colheita, de forma que o prazo de 18 dias para a reentrada por 8 horas na área é compatível com as práticas agrícolas.

Para a pastagem, verificou-se a necessidade de se determinar um intervalo de reentrada de 23 dias para atividades de 8h de duração. Vale ressaltar que durante o processo de reavaliação a Força Tarefa propôs a redução da taxa de aplicação costal de 2,4-D em pastagem para 2,01 kg/ha. No entanto, foi verificado que a dose de 2,01 kg/ha proposta pela FT não reduz o risco da aplicação costal para trabalhadores, pois reduz o intervalo de reentrada de 23 dias para 20 dias para atividades com 8h de duração e de 5 dias para 2 dias para as atividades com 2h de duração.

O parecer detalhou as limitações das análises realizadas e mencionou que, considerando-se que atualmente nas bulas dos produtos são indicados intervalos de reentrada de 24h para todas as culturas e que a entrada anterior a 24h deve ser feita com a utilização de todos os EPI recomendados para a aplicação do produto, é necessário adotar os intervalos de reentrada indicados a partir dos resultados da avaliação de risco para as

culturas de soja, milho e pastagem em todas as bulas dos produtos já registrados até que seja realizada a avaliação de risco para cada produto.

A partir das análises realizadas, recomendou-se:

- A inclusão dos intervalos de reentrada na Monografia e nas bulas dos produtos à base de 2,4-D com formulação líquida e sólida, conforme quadro-resumo a seguir.

<b>Intervalos de reentrada indicados após a aplicação de produtos à base de 2,4-D</b>			
<b>Aplicação costal ou tratorizada</b>			
<b>Culturas</b>	<b>Tempo da Atividade</b>	<b>Medidas necessárias</b>	<b>Intervalo de reentrada</b>
<b>Milho e Soja</b>	2h	Vestimenta simples	-
	8h	Vestimenta simples	18 dias
<b>Pastagem</b>	2h	Vestimenta simples	5 dias
	8h	Vestimenta simples	23 dias

- Realização da avaliação de risco de cada produto à base de 2,4-D, quando forem implementados pela GGTOX normas e guias específicos para essa avaliação.
- Revisão das bulas dos produtos com indicação do número e dos intervalos de aplicação.
- Correção da informação na Monografia do 2,4-D sobre o intervalo de segurança da soja geneticamente modificada.

### 3.2.3 Risco de Transeuntes e Residentes

Após a elaboração do Parecer 05/2018, decidiu-se pela realização, além da avaliação de operadores e trabalhadores de reentrada, da avaliação do panorama de risco de transeuntes e residentes ao 2,4-D conforme o modelo europeu, mesmo não havendo ainda previsão desse tipo de avaliação na proposta de RDC da GGTOX submetida à consulta pública e nem informações relativas a esse tipo de risco na Monografia do ingrediente ativo ou na bula dos produtos formulados.

Entendem-se por transeuntes as pessoas que se localizam nas proximidades ou dentro da área que está sendo tratada ou que foi recentemente tratada com o agrotóxico, com exposição por curto período de tempo (aguda) e para os quais não se espera nenhuma ação de proteção (presença casual e não relacionada a atividades relacionadas a agrotóxicos). Residentes são as pessoas que vivem, trabalham, estudam ou realizam atividades diárias/rotineiras nas proximidades das áreas tratadas, com uma exposição mais prolongada e para os quais não se espera nenhuma ação de proteção (presença é casual e não relacionada a atividades relacionadas a agrotóxicos).

A avaliação de risco dessa população visa verificar a necessidade de estabelecimento de zonas de segurança para a aplicação de agrotóxicos (5 ou 10 metros, conforme previsto no modelo europeu) ou de outras medidas técnicas de mitigação de riscos, como por exemplo a exigência de utilização de tecnologia de redução de deriva em equipamentos tratorizados.

Assim como a avaliação de trabalhadores, não foi possível avaliar o cenário de aplicação aérea, não previsto no modelo europeu. No entanto, ressalta-se que, no Brasil, uma regulamentação editada pelo (Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento proíbe a pulverização aérea a menos de 500 metros de povoações, cidades, vilas, bairros e mananciais de água para abastecimento da população e a menos de 250 metros de mananciais de água, moradias isoladas e agrupamentos de animais (MAPA, 2008).

Por outro lado, não existe uma regulamentação nacional que estabeleça uma zona de segurança em torno de locais sensíveis para a pulverização terrestre, embora ela seja o método mais comum de aplicação de agrotóxicos e produza uma considerável deriva de agrotóxicos (Human Rights Watch, 2018). Os estados também têm competência sobre agrotóxicos e alguns deles estabelecem zonas de segurança para a pulverização terrestre mecanizada, que variam de 50 a 600 metros (Human Rights Watch, 2018).

Assim, foi realizada avaliação do panorama do risco de residentes e transeuntes ao 2,4-D, descrita no PARECER Nº 14/2018/SEI/CREAV/GEMAR/GGTOX/DIARE/ANVISA, de 18/09/2018. Posteriormente, foi verificada a necessidade de revisão de algumas análises desse parecer, resultando na elaboração do PARECER Nº 15/2018/SEI/CREAV /GEMAR/GGTOX/DIARE/ANVISA, de 19/10/2018, que substitui o anterior (Anexo 8 - SEI nº 0340360).

Foi verificado que o risco para transeuntes foi aceitável em todos os cenários de aplicação costal e tratorizada de 2,4-D.

Para residentes, foi verificado risco inaceitável nas culturas de café, cana-de-açúcar, milho, soja e pastagem após aplicação costal, sendo possível mitigar o risco com a adoção de uma zona de segurança mínima de 10 metros para a maioria das culturas, exceto café, quando a entrada na área tratada não é incluída nos cálculos. Para a aplicação costal em café o risco para residentes permanece inaceitável mesmo com a adoção dessas medidas de mitigação, sendo necessário também reduzir a taxa de aplicação (1,7 kg/hectare) nessa cultura para obter-se risco aceitável.

Para residentes (crianças), a aplicação tratorizada nas culturas de trigo, café, cana-de-açúcar, milho, soja e pastagem só apresentou risco aceitável com a adoção de medidas de segurança: estabelecimento de zona de segurança mínima de 10 m e/ou do uso de tecnologia de redução de deriva.

O parecer detalhou as limitações das análises realizadas e a partir dos resultados obtidos recomendou:

- Incluir na Monografia e na bula dos produtos à base de 2,4-D a necessidade de adoção de zona de segurança mínima de 10 metros para aplicação costal e tratorizada.
- Incluir na Monografia e na bula dos produtos à base de 2,4-D a necessidade de utilização de equipamento tratorizado com tecnologia de redução de deriva (de 50%) para as culturas de café e cana-de-açúcar.
- Realizar a avaliação de risco de cada produto à base de 2,4-D, quando forem implementados pela GGTOX normas e guias específicos para essa avaliação.
- Incluir em bula medidas que dificultem a entrada em área tratada de transeuntes e residentes.
- Incluir na Monografia a proibição da recomendação de taxas de aplicação superiores a 1,7 kg/ha para a aplicação costal na cultura de café.

### 3.2.4 Resultados de estudos internacionais de biomonitoramento de agricultores

Adicionalmente às avaliações de risco realizadas, foram encontrados artigos na literatura que utilizaram uma ferramenta relativamente recente no campo da avaliação do risco à saúde para interpretar a significância dos resultados de biomonitoramento (em urina) existentes para o 2,4-D na população americana e canadense em geral e na população de agricultores desses dois países, verificando-se a margem de segurança e a prioridade de se adotar medidas de gerenciamento de riscos para a substância (necessidade de redução da exposição, de avaliação de alternativas, etc.) (AYLWARD, HAYS, 2008; AYLWARD, et al., 2010; AYLWARD, HAYS, 2015).

Trata-se dos Equivalentes de Biomonitoramento (*Biomonitoring Equivalent* - BE), que correspondem às doses de referência estabelecidas para a substância, com base em seus efeitos agudos e crônicos à saúde, as quais são transformadas para serem equivalentes em unidades com os resultados mensurados no biomonitoramento (LAKIND et al, 2008). Para o cálculo do BE do 2,4-D foram utilizados os valores de referência estabelecidos para o 2,4-D pela USEPA em 2004 (AYLWARD, HAYS, 2008) e em 2012 (AYLWARD, HAYS, 2015 – apenas para a população em geral), ajustados pelas taxas diárias do fluxo urinário e de excreção de creatinina, para obtenção de um valor comparável aos dados de biomonitoramento. Ressalta-se que os BE não visam à avaliação de dados individuais nem a objetivos diagnósticos, mas sim a auxiliar na avaliação de dados de biomonitoramento de populações (com extensas faixas de variação) e no estabelecimento de recomendações para a substância.

Os resultados mostraram que, em geral, os aplicadores de 2,4-D americanos e canadenses estão expostos a concentrações abaixo do equivalente de biomonitoramento ocupacional, embora tenham sido observados resultados individuais próximos a esse valor (AYLWARD et al, 2010). Esses resultados foram enquadrados na categoria de baixa prioridade para o gerenciamento e mitigação de riscos nesses países.

Aylward e colaboradores (2010) também citam outros estudos que avaliaram diferentes métodos de aplicação de 2,4-D e, apesar de mostrarem que a aplicação costal está associada a níveis mais altos de 2,4-D urinário que a aplicação tratorizada ou aérea, esses resultados também foram enquadrados na categoria de baixa prioridade.

Vários fatores têm sido associados à variação dos níveis urinários de 2,4-D em aplicadores. Alexander e colaboradores (2007) avaliaram o biomonitoramento da exposição ao 2,4-D em famílias rurais americanas e observaram associação positiva entre as concentrações urinárias de 2,4-D dos aplicadores e o tamanho da área tratada, o contato dérmico observado e a necessidade de reparo do equipamento durante a aplicação. Por outro lado, o uso de luvas durante a mistura, o abastecimento e a aplicação reduziu a exposição dramaticamente (mais de 7 vezes). Esses autores concluíram que três covariáveis – uso de luvas, área tratada e reparo de equipamentos – são consistentemente preditivas da exposição ao 2,4-D e enfatizaram a necessidade de se considerar nas estimativas de exposição não apenas o uso da substância química, mas também o tipo de formulação.

Arbuckle e colaboradores (2002), que realizaram o biomonitoramento de aplicadores de 2,4-D canadenses, também verificaram que o uso de luvas, o número de horas de uso e a capacidade do tanque estavam associados aos níveis urinários de 2,4-D em aplicadores. Adicionalmente, esses autores consideraram as seguintes variáveis como preditivas dos níveis de 2,4-D na urina: produto formulado utilizado, uso de EPI, equipamento de aplicação, prática de manuseio e prática de higiene pessoal. Em geral, o uso de EPI reduziu o nível de exposição.

Considerando esses resultados que demonstram a importância do uso de EPI para redução da exposição dos trabalhadores rurais, é relevante mencionar que, apesar de atualmente no Brasil se indicar EPI completos para aplicação de 2,4-D, incluindo macacão hidrorrepelente, sabe-se que a adesão de EPI no Brasil é muito baixa (Zorzetti et al., 2014).

### **3.2.5 Conclusões sobre as intoxicações exógenas**

Adicionalmente às avaliações de risco, foram avaliados os dados de intoxicações exógenas por 2,4-D notificadas no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) entre 2005 e 2016 (até fevereiro de 2016), resultando no PTR nº 26, de 18/10/2017. Esse parecer foi posteriormente substituído pelo PARECER Nº 3/2018/SEI/CREAV/GEMAR/GGTOX/DIARE/ANVISA, de 24/05/2018 (Anexo 9 - SEI nº 0257912), que aprofundou de forma mais qualificada a análise dessas intoxicações.

O Parecer SEI nº 3/2018 descreve que, entre 2007 e 2015, foram registradas 619 notificações de intoxicação por 2,4-D no SINAN. O número de notificações se manteve aparentemente estável entre 2007 e 2010, seguindo de elevação moderada até 2015. Foram identificados três surtos de intoxicação aguda após uso de agrotóxicos contendo 2,4-D, dois deles no mesmo município, povoado, data e cultura (arroz), nos anos de 2012 e 2014, representando de 39 a 55% das notificações totais desses anos, respectivamente. Muitos dos casos desses surtos foram decorrentes da mistura de 2,4-D com outros ingredientes ativos.

Não foi encontrada relação entre os estados com maior quantidade de produtos comercializados no seu território e a razão de notificações.

Destacou que 16,3% das notificações apontaram como circunstância da exposição o suicídio e 31,2% das notificações relatam apenas a exposição ao produto, sem sintomas de intoxicação. Por esse motivo, foram criadas as duas definições de caso, separando os casos de intoxicação acidental/uso habitual/ambiental dos casos de tentativas de suicídio, pois as medidas de prevenção e controle para estas circunstâncias são muito diferentes. A partir disso, verificou-se que 300 das 619 notificações do período (48,5%), referiam-se a casos de intoxicação acidental/uso habitual/ambiental de 2,4-D.

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 2,4-D se caracterizam como homens, adultos, pardos, trabalhadores agrícolas sem vínculo empregatício permanente (autônomos, sem registro, temporários ou avulso) com muito baixo nível de escolaridade (71% não completou o ensino fundamental). A maioria dos casos foi exposto na zona rural, durante o exercício do trabalho, nas culturas de arroz/arroz irrigado (relacionada aos surtos citados), pastagens, milho e soja, na atividade de pulverização, pela via respiratória e em exposição aguda. Cerca de

94% dos casos evoluíram para cura sem sequelas, com 27,6% dos casos necessitando de internação hospitalar, tendo sido registrados quatro óbitos (coeficiente de letalidade = 1,4%).

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, cuja 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 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 (SOARES et al, 2009).

Considerando os resultados das intoxicações com o ingrediente ativo 2,4-D 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, considera-se necessário que as empresas registrantes de produtos à base de 2,4-D realizem programas de educação continuada e manejo *in loco* para qualificação de usuários de produtos à base desse ingrediente ativo, os quais devem ser direcionados aos pequenos e médios estabelecimentos, que são mais vulneráveis, com o objetivo de prevenir a exposição ocupacional e o uso irregular do produto.

Foi verificado que já existe a “Iniciativa 2,4-D”, formada por representantes das empresas Dow, Adama e Nufarm, que atualmente lideram o mercado agrícola de produtos à base de 2,4-D, com o objetivo de promover o uso correto e seguro de 2,4-D, capacitando e conscientizando produtores sobre a importância da aplicação correta dos produtos, evitando assim a deriva ([www.iniciativa24d.com.br](http://www.iniciativa24d.com.br)). No entanto, entende-se que deve haver ampliação desses programas, que devem ser desenvolvidos por todas as empresas registrantes de produtos formulados (e aquelas que vierem a registrar esses produtos no futuro), e devem focar na proteção dos operadores, trabalhadores de reentrada, residentes e transeuntes.

### **3.2.6 Conclusões referentes à avaliação conjunta dos dados das avaliações de risco, com os dados de intoxicação**

Ao avaliar os dados das avaliações de risco em conjunto com os dados de intoxicação, identificou-se convergência dos resultados para a cultura de pastagem. A proporção de intoxicações no Brasil relacionadas à cultura de pastagem foi considerada significativa - 17% das notificações com identificação da cultura, as quais, em sua grande maioria (85,7%), ocorreram durante a atividade de pulverização.

Esses dados vão ao encontro dos dados da avaliação de risco em pastagem, que mostrou risco aceitável para operadores para aplicação costal apenas com o uso de macacão hidrorrepelente e luvas (principal componente do risco relacionado à atividade de aplicação). Para a aplicação tratorizada em pastagem, o risco foi aceitável para operadores apenas se o mesmo operador não realizar as atividades de mistura, abastecimento e aplicação.

Adicionalmente, a avaliação de risco de trabalhadores de reentrada resultou na necessidade de estabelecimento de intervalo de reentrada após as aplicações costal e tratorizada de 5 dias para a realização de atividades de 2h e de 23 dias para realização de atividades de 8h. No entanto, não se sabe se esses valores são plausíveis de acordo com a realidade dessa cultura.

Portanto, com base nesses resultados em conjunto, é necessário discutir com o Mapa, durante a reunião da Comissão de Reavaliação, a plausibilidade desses intervalos de reentrada para a pastagem ou a necessidade de adoção de outras alternativas para mitigação de riscos da aplicação costal e tratorizada de 2,4-D em pastagem, como redução das taxas de aplicação recomendadas, ou ainda a proibição desses produtos para essas culturas.

### **3.2.7 Recomendações relativas a avaliação do risco ocupacional e intoxicações exógenas**

A partir das análises realizadas, recomendou-se:

- Implementação ou ampliação de Programas de Educação e Manejo direcionados aos usuários de produtos à base de 2,4-D atrelados ao monitoramento anual dos resultados das medidas executadas pelas próprias empresas, conforme especificado no Anexo 16 (SEI nº 0383570). O prazo inicialmente proposto de 60 dias para implementação desses programas previsto no parecer 5 foi alterado para 180 dias após discussão com a gerência, dada a necessidade que as empresas registrantes tenham acesso aos diversos pareceres de reavaliação após a publicação da RDC para identificarem as situações mais críticas e proporem programas efetivos.
- Revisão das bulas de todos os produtos à base de 2,4-D pelas empresas registrantes, no prazo de 180 dias a partir da publicação da RDC, conforme especificado no Anexo 17 (SEI nº 0383571).

Ainda, foram definidos diversos outros encaminhamentos, referentes à comunicação de outros órgãos sobre algumas conclusões da reavaliação ou discussão conjunta sobre temas relacionados, os quais estão especificados no Anexo 18 (SEI nº 0383572).

### 3.3 Conclusões sobre o risco dietético

O PTR nº 07/2015 concluiu que o consumo de 2,4-D por meio dos alimentos parecia não representar um risco à população e recomendou a inclusão do monitoramento de resíduos nas culturas com uso autorizado de 2,4-D pelo Programa de Análise de Resíduos de Agrotóxicos em Alimentos (PARA) ao menos temporariamente, de forma a se confirmar a ausência de risco à população após exposição dietética.

Além disso, o PTR nº 07/2015 tratou resumidamente do monitoramento de 2,4-D na água para consumo humano, apresentando apenas os resultados de amostras de água no país com 2,4-D acima do limite. A partir dessa análise, concluiu-se que os resultados obtidos para o 2,4-D sugeriam que esse ingrediente ativo não representava um risco para a população considerando a exposição pela água, mas que, para confirmar essa informação, era importante que ele fosse analisado em um maior número de amostras de água e de localidades do país, principalmente nas regiões onde o uso de 2,4-D é mais expressivo.

Foram recebidas diversas contribuições à CP nº 164/2016 questionando a ausência de monitoramento de resíduos de 2,4-D em alimentos pela Anvisa e a contaminação de águas por 2,4-D, ressaltando a impossibilidade de se afirmar que esse agrotóxico não representa risco à saúde da população brasileira.

A partir dessas contribuições, foram avaliados detalhadamente os dados de monitoramento de 2,4-D em água para consumo humano no Brasil no período de 2014 a 2017, para verificar se alguma medida deveria ser tomada em relação a esse aspecto. Essa avaliação resultou no PTR nº 27, de 31/10/2017 (Anexo 10 - SEI nº 0257921), que concluiu que a maioria das amostras analisadas (70%) apresentaram 2,4-D em níveis inferiores aos limites de detecção e quantificação dos métodos analíticos empregados, com os 30% restantes apresentando quantidades detectáveis de 2,4-D.

Nesse período, apenas 0,01% das amostras estavam acima do limite permitido para o 2,4-D; ao longo de 10 anos, apenas 0,02% das amostras analisadas (9/42625) apresentaram concentrações de 2,4-D acima de 30 µg/L, a maioria delas (44,4%) coletada no estado do Paraná. No entanto, verificou-se que em diversos estados o monitoramento de 2,4-D em água é ainda insuficiente. Os resultados encontrados para o 2,4-D em água no Brasil estão de acordo com o verificado em outros países, como o Canadá, que verificou frequência similar de detecção de 2,4-D em água para consumo humano.

Além disso, como resultado do PTR nº 07/2015 colocado em CP, desde 2017, resíduos de 2,4-D vêm sendo monitorados em alimentos de origem vegetal pelo PARA. Após a consolidação da CP, foi verificada a necessidade de se estabelecer uma dose de referência aguda (DRfA) para o 2,4-D, em complementação à ingestão diária aceitável (IDA) já existente, de forma a possibilitar a realização da avaliação do risco dietético agudo para esse agrotóxico. Por isso, foi elaborado o PTR nº 31, de 20/03/2018 (Anexo 11 - SEI nº 0257930), que definiu uma DRfA de 0,75 mg/kg para o 2,4-D.

A partir dessas doses de referência, foi realizada avaliação do risco dietético agudo e crônico do 2,4-D com os valores de limites máximos de resíduos (LMR) estabelecidos em Monografia e com os dados de monitoramento de resíduos do PARA, constante no PARECER Nº 2/2018/SEI/COARI/GEMAR/GGTOX/DIARE/ANVISA, de 04/06/2018 (Anexo 12 - SEI nº 0257939).



Esse parecer demonstrou que não há risco dietético agudo para as culturas agrícolas atualmente aprovadas (Monografia do 2,4-D), pois as exposições estimadas resultaram em percentuais da DRfA iguais ou inferiores a 0,22%. Para a exposição crônica, observou-se que a exposição média nacional não extrapolou a IDA, representando apenas 9,11% desse parâmetro.

Quando a exposição dietética a alimentos foi somada à exposição à água potável, considerando a concentração de resíduos de 2,4-D na concentração do valor máximo permitido (VMP) em água, a exposição nacional alcançou 19,11% da IDA, o que significa que não há risco dietético crônico ao 2,4-D. Esse resultado vai ao encontro daqueles observados pelo Comitê de Especialistas FAO/OMS sobre Resíduos de Agrotóxicos - JMPR (relatados no PTR nº 07/2015) e pela Agência americana em sua última reavaliação do 2,4-D (USEPA, 2016), que concluíram pela ausência de risco dietético para o 2,4-D.

Além disso, o Parecer SEI nº 2/2018 informou que no segundo semestre de 2017 e em fevereiro de 2018, foram coletadas 564 amostras de alimentos para pesquisa de resíduos de 2,4-D: 192 amostras de laranja, 194 amostras de arroz e 178 amostras de abacaxi, sendo detectado 2,4-D em apenas 0,5% das amostras monitoradas (3 amostras de laranja), nenhuma delas representando risco dietético agudo ou crônico.

Vale ressaltar que o 2,4-D não possui uso autorizado em laranja, apesar de ter sido detectado nesse último monitoramento do PARA, além daquele realizado em 2012 (uma amostra de laranja das 157 avaliadas - PTR nº 07/2018). Da mesma forma, durante a análise de intoxicações por 2,4-D foram relatados casos relacionados ao uso em laranja, portanto, irregular.

Conforme citado anteriormente no item relativo ao risco ocupacional, foram identificados artigos na literatura que visaram interpretar a significância dos resultados de biomonitoramento (em urina) existentes para o 2,4-D na população americana e canadense em geral considerando a abordagem da avaliação do risco à saúde humana, com base nos equivalentes de biomonitoramento. Os resultados desses artigos mostraram que para a população americana e canadense em geral, tanto adultos como crianças, os níveis de exposição ao 2,4-D são muito inferiores aos equivalentes de biomonitoramento (mesmo considerando as diferenças de doses de referência estabelecidas para o 2,4-D pela USEPA e pela Anvisa, que foi mais conservadora), havendo, portanto, ampla margem de segurança. Isso significa que, para a população em geral, o risco atribuível à exposição ao 2,4-D é insignificante, o que faz com que ele seja considerado de baixa prioridade para o gerenciamento de riscos nesses países, não sendo necessário estabelecer medidas de mitigação de riscos. Esses resultados vão ao encontro daqueles da avaliação do risco pelo consumo de água e alimentos pelas agências americana e canadense, que concluíram pela ausência de risco à população em geral.

Não foram encontrados dados de biomonitoramento de 2,4-D no Brasil, mas os dados brasileiros de avaliação do risco dietético também indicam ausência de risco à população em geral pelo consumo de água e alimentos.

### 3.3.1 Recomendações sobre o risco dietético

Com base em todas as análises realizadas, ficou definido que:

- a) Será incluída na Monografia do 2,4-D a DRfA do 2,4-D com o valor de 0,75 mg/kg de peso corpóreo/dia.
- b) Será enviado Ofício ao Ministério da Saúde recomendando o monitoramento no âmbito do VigiÁgua da presença de resíduos de 2,4-D em água nos locais com dados ainda insuficientes.
- c) Deverá ser incluída nos programas de treinamento a serem realizados pelas empresas a conscientização dos usuários sobre os problemas associados ao uso irregular de 2,4-D, especialmente em cultura de laranja.

### 3.4 Conclusões sobre Resíduos

Após a CP nº 164/2016 verificou-se que não há uma definição de resíduos na monografia do 2,4-D (Monografia D27) e não há distinção das culturas geneticamente modificadas resistentes ao 2,4-D daquelas não modificadas (não resistentes ao 2,4-D) para o estabelecimento dos Limites Máximos de Resíduos (LMR). Por isso, foi elaborado o PTR nº 20, de 07/07/2017 (Anexo 13 - SEI nº 0257941), que apresentou discussão

sobre as definições de resíduos para o ingrediente ativo 2,4-D atualmente empregadas por organismos regulatórios internacionais com o objetivo de subsidiar a definição de resíduos a ser adotada pela Anvisa.

O PTR nº 20/2017 concluiu por diversas sugestões para avaliação gerencial, que se manifestou pela Nota Técnica SEI GEMAR nº 17/2018.

Entre os motivos para a reavaliação do 2,4-D estabelecida em 2006 estava a necessidade de adequação dos estudos de resíduos devido à ausência total ou parcial para algumas culturas e à impossibilidade de estabelecer correlação entre as indicações agrônômicas e os estudos de resíduos aportados. No entanto, não foi observado risco dietético ao 2,4-D quando considerados os LMR atualmente indicados na Monografia, conforme conclusões do Parecer SEI nº 2/2018 já citado. Portanto, análises de resíduos de 2,4-D não foram realizadas durante a reavaliação.

Mesmo assim, no Parecer SEI nº 5/2018 foi apresentado breve resumo da comparação entre LMR das culturas com uso de 2,4-D autorizado no Brasil e os LMR para essas culturas nos Estados Unidos e no Codex, conforme relatório recente de 2016 da USEPA, tendo-se observado algumas diferenças. No entanto, conforme Nota Técnica SEI GEMAR nº 17/2018, é importante esclarecer que as diferenças entre os LMRs estabelecidos por diversos organismos são plausíveis, considerando que o LMR é um parâmetro agrônômico, estabelecido legalmente pela Anvisa durante o registro do agrotóxico, em função da cultura agrícola e das instruções de uso contempladas na bula, como por exemplo, concentração aplicada durante o ciclo da cultura, número de aplicações e Intervalo de Segurança adotado, portanto está relacionada à realidade agrícola de cada país. O LMR está diretamente relacionado com a Boa Prática Agrícola (BPA) utilizada no tratamento fitossanitário e constitui um dos componentes para o cálculo da exposição e avaliação do risco dietético, que antecede o registro de um agrotóxico ou a autorização de inclusão de novas culturas no seu registro.

Não obstante, o estabelecimento do LMR deve ser precedido da avaliação do risco dietético e, conforme apresentado no Parecer nº 02/2018, não foi observado risco dietético inaceitável para os LMRs atualmente indicados na monografia, de modo que a GGTOX concluiu pela não necessidade de revisão dos LMR do 2,4-D.

Em relação à recomendação da realização de análises de resíduos independentes para as culturas geneticamente modificadas e não geneticamente modificadas, incluindo-se na monografia o maior LMR encontrado entre os estudos com culturas geneticamente modificadas e não geneticamente modificadas, a Nota Técnica SEI GEMAR nº 17/2018 descreveu que não foram encontrados resíduos de 2,4-D nas culturas geneticamente modificadas de milho e soja, de forma que os LMR constantes na Monografia foram estabelecidos a partir dos estudos em culturas convencionais.

Em relação à recomendação de avaliação da pertinência de inclusão na definição de resíduo de 2,4-D para avaliação do risco de milho e soja, o 2,4-DCP e seus conjugados, dada a existência de culturas geneticamente modificadas do tipo *aad* já aprovadas no Brasil, a Nota Técnica SEI GEMAR nº 17/2018 descreveu que foram apresentados na Anvisa estudos independentes para as culturas geneticamente modificadas, mas não houve pesquisa do metabólito 2,4-DCP nesses estudos. Dessa forma, a GEMAR e a GGTOX decidiram que irão investigar melhor a relevância e a viabilidade de inclusão de 2,4-DCP na definição de resíduos para a avaliação de risco dietético.

Assim, tendo em vista a necessidade de serem conduzidos estudos supervisionados de campo de milho e soja com modificação genética do tipo *aad* com a pesquisa do metabólito 2,4-DCP, a GGTOX propôs por incluir na monografia do 2,4-D essa exigência para os estudos futuros a serem realizados nessas culturas.

### 3.4.1 Recomendações sobre resíduos

Com base em todas as análises realizadas, ficou definido que:

Será incluída na Monografia do 2,4-D:

a) A definição de resíduo de 2,4-D para conformidade do LMR e para avaliação do risco dietético de culturas convencionais e de culturas geneticamente modificadas como a soma de 2,4-D, seus sais, ésteres e conjugados, expressos como 2,4D.

b) A necessidade de que os estudos de resíduos para as culturas de milho e soja geneticamente modificadas do tipo *aad* a serem protocolados na Anvisa incluam a pesquisa do metabólito 2,4-DCP.

Ainda, a GEMAR e GGTOX concluíram que, havendo autorização de culturas geneticamente resistentes ao 2,4-D com modificações genéticas diferentes de *aad*, serão avaliados estudos de metabolismo em plantas para verificar os metabólitos relevantes para inclusão na definição de resíduos.

#### 4. Conclusões dos aspectos à saúde do 2,4-D

Adicionalmente às análises descritas no presente parecer, foram avaliadas as novas evidências sobre os possíveis efeitos tireoidianos e carcinogênicos do 2,4-D publicadas desde a CP nº 164/2016, conforme havia sido sugerido no parecer submetido à consulta pública. Essa análise resultou no PTR nº 28, de 20/12/2017 (Anexo 14 - SEI nº 0257944), em que foram mantidas as conclusões anteriores (do PTR nº 07/2015) de que ainda não há evidências suficientes de observações na espécie humana ou de estudos em animais de experimentação de que o 2,4-D é carcinogênico ou de que o 2,4-D provoque distúrbios hormonais, de acordo com procedimentos e experiências atualizadas na comunidade científica.

A partir de todas essas análises, mantém-se as conclusões submetidas à CP nº 164/2016 de que o 2,4-D não se enquadra nas características proibitivas de registro de agrotóxicos no Brasil (§6 itens “c”, “d” e “e” do art. 3º da Lei 7.802, de 11 de julho de 1989), ou seja, ele não revela características teratogênicas, carcinogênicas ou mutagênicas nem provoca distúrbios hormonais ou danos ao aparelho reprodutor relevantes para seres humanos, conforme resultados de estudos científicos disponíveis até o momento.

As análises realizadas após a CP e os resultados de extensas reavaliações recentes e robustas realizadas pelas demais autoridades internacionais mostram que o 2,4-D é um ingrediente ativo amplamente estudado e seguro. No entanto, com base em todas as demais análises realizadas com o 2,4-D, recomendam-se diversas medidas relativas a essa reavaliação, inclusive o estabelecimento de medidas de mitigação de riscos para a manutenção desse ingrediente ativo no Brasil, conforme descrito ao longo deste parecer.

Ressalta-se que no PTR nº 07/2015 havia sido recomendado que, após a finalização da consolidação das contribuições à CP nº 164/2016, fosse realizado painel de especialistas, prática adotada em algumas reavaliações toxicológicas de agrotóxicos conduzidas pela Anvisa. De fato, esse tipo de instrução complementar vem sendo realizada em alguns processos de reavaliação de agrotóxicos, de acordo com a pertinência da realização de aprofundamento das discussões sobre o perigo ou o risco que o ingrediente ativo representa à saúde. No entanto, dadas as análises realizadas após a CP, que mantiveram o entendimento do PTR nº 07/2015 e foram ao encontro do concluído por agências reguladoras de agrotóxicos de vários países, entendeu-se que não era necessária a realização de painel de reavaliação do 2,4-D, ressaltando-se que foi realizada reunião com o Consórcio Internacional de EPI para discussão de questões relativas à avaliação de risco ocupacional para operadores de produtos à base desse ingrediente ativo.

### III. CONCLUSÕES E ENCAMINHAMENTOS

Com base em todo o exposto, sugere-se a manutenção do ingrediente ativo de agrotóxico 2,4-D, com adoção de medidas de mitigação de riscos à saúde e necessidade de alterações no registro (alterações na Monografia), conforme previsto nos incisos II e III do artigo nº 27 da RDC nº 221/2018.

Com base nessas conclusões, no Anexo 19 (SEI nº 0383587) é apresentada minuta da proposta de RDC de conclusão dessa reavaliação, com inclusão das recomendações discutidas ao longo deste parecer que são cabíveis na RDC (Anexo 15 - SEI nº 0383567).

Os detalhamentos de algumas determinações previstas na RDC, os quais devem ser seguidos pelas empresas registrantes, constam no Anexo 16 (SEI nº 0383570 - programas de educação e manejo) e Anexo 17 (SEI nº 0383572 - alterações em bula).

Os demais encaminhamentos relevantes a serem realizados pela Anvisa estão detalhados no Anexo 18 (SEI nº 0383572).

Após a realização da reunião com o Mapa e Ibama, será concluído o Relatório de Análise de Contribuições (RAC) da Consulta Pública nº 164/2016, no qual constará a proposta final de RDC a ser apresentada à diretoria relatora.

#### IV. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALEXANDER, B.H.; MANDEL, J.S.; BAKER, B.A.; BURNS, C.J.; BARTELS, M.J.; ACQUAVELLA, J.F.; GUSTIN, C. Biomonitoring of 2,4-Dichlorophenoxyacetic acid exposure and dose in farm families. *Environmental Health Perspectives*, v.15, n.3, p. 370-376, 2007.

ARBUCKLE, T.E.; BURNETT, R.; COLE, D.; TESCHKE, K.; DOSEMECI, M; BANCEJ, C.; ZHANG, J. Predictors of herbicide exposure in farm applicators. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, v.75, n. 406-414, 2002.

AYLWARD, L.L.; HAYS, S.M. Biomonitoring equivalents (BE) dossier for 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D). *Regulatory, Toxicology and Pharmacology*, v. 51, p.537-548, 2008.

AYLWARD, L.L.; HAYS, S.M. Interpreting biomonitoring data for 2,4-dichlorophenoxyacetic acid: Update to biomonitoring equivalents and population biomonitoring data. *Regulatory, Toxicology and Pharmacology*, v. 73, p.765-769, 2015.

AYLWARD, L.L.; MORGAN, M.K.; ARBUCKLE, T.E.; BARR, D.B.; BURNS, C.J.; ALEXANDER, B.H.; HAYS, S.M. Biomonitoring data for 2,4-dichlorophenoxyacetic acid in the United States and Canada: interpretation in a public health risk assessment context using biomonitoring equivalents. *Environmental Health Perspectives*, v.118, n.2, p. 177-181, 2010.

European Commission. Revised Renewal report for the active substance 2,4-D. 2,4-D SANCO/11961/2014 Rev 4, final. 2017.

FAO. Addressing Highly Hazardous Pesticides in Mozambique. Rome, 2016.

Human Rights Watch. “Você não quer mais respirar veneno” - As falhas do Brasil na proteção de comunidades rurais expostas à dispersão de agrotóxicos. ISBN:

978-1-6231-36390. Julho de 2018.

LaKind, JS et al. Guidelines for the communication of Biomonitoring Equivalents: report from the Biomonitoring Equivalents Expert Workshop. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2008;51(3 Suppl):S16-26.

Lichtenberg, B. et al. Hazard and risk based allocation of safety instructions to operators handling pesticides. *Journal für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (Journal of Consumer Protection and Food Safety)*, 10:373–384; 2015.

Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Instrução Normativa No. 2, de 03 de janeiro de 2008.

PMRA. Re-evaluation Note. Special Review of 2,4-D: Proposed Decision for Consultation. REV2016-08. 2016

PMRA. Re-evaluation Note. 2,4-D Update. REV2017-08. 2017

PROHUMA (Instituto Prohuma de Estudos Científicos). Cenários Agrícolas Brasileiros. Estudo das principais modalidades de aplicação de agrotóxicos por cultivo no Brasil. 1ª edição. Jundiaí/SP, 2018.

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.

USEPA. 2,4-D. Human Health Risk Assessment for Registration Review. Office of Chemical Safety and Pollution Prevention. Junho 2016.

Zorzetti et al. Conhecimento sobre a utilização segura de agrotóxicos por agricultores da mesorregião do Norte Central do Paraná. *Semina: Ciências Agrárias, Londrina*, v. 35, n. 4, suplemento, p. 2415-2428, 2014.

#### V. ANEXOS

Anexo 1 - Monografia do 2,4-D na Anvisa (D27) atualmente vigente.

Anexo 2 - PTR nº 23, de 27/09/2017, que apresentou discussão sobre os resultados de monitoramento de dioxinas em produtos à base de 2,4-D no Brasil, sobre a necessidade de definição de dioxinas totais e de alteração da Monografia do 2,4-D na Anvisa e da INC nº 02/2008.

Anexo 3 - Nota Técnica nº 14/2018/SEI/GEMAR/GGTOX/DIARE/ANVISA, de 14/09/2018, que concluiu sobre as impurezas a serem controladas nos produtos técnicos à base de 2,4-D, no âmbito de sua reavaliação toxicológica.

Anexo 4 - Parecer de Avaliação do Risco Ocupacional do 2,4-D, de 18/05/2017, que realizou a avaliação do risco ocupacional para operadores dos produtos à base do ingrediente ativo 2,4-D conforme modelo americano da Agência de Proteção Ambiental Americana.

Anexo 5 - PTR nº 29, de 07/03/2018, que avaliou o risco ocupacional para operadores dos produtos à base do ingrediente ativo 2,4-D, comparando os modelos americano e europeu de avaliação de risco.

Anexo 6 - PTR nº 33 – versão 2, de 19/10/2018, que revisou a avaliação do risco ocupacional para operadores dos produtos à base do ingrediente ativo 2,4-D após discussão dos resultados na reunião com especialistas do Consórcio Internacional para Desenvolvimento e Avaliação de EPIs para Trabalhadores Agrícolas.

Anexo 7 - PTR nº 34 – versão 02, de 19/06/2018, que apresenta a avaliação do risco ocupacional dos produtos à base do ingrediente ativo 2,4-D para trabalhadores de reentrada.

Anexo 8 - PARECER Nº 15/2018/SEI/CREAV /GEMAR/GGTOX/DIARE/ANVISA, de 19/10/2018, que avaliou o risco dos produtos à base do ingrediente ativo 2,4-D para residentes e transeuntes, como parte da consolidação da Consulta Pública nº 164/2016, de reavaliação toxicológica desse ingrediente ativo.

Anexo 9 - PARECER Nº 3/2018/SEI/CREAV /GEMAR/GGTOX/DIARE/ANVISA, de 24/05/2018, que utilizou metodologia mais adequada para análise das intoxicações por 2,4-D notificadas no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) de 2007 a 2015.

Anexo 10 - PTR nº 27, de 31/10/2017, que avaliou os dados de monitoramento de 2,4-D em água para consumo humano no Brasil registrados no Sisagua no período de 2014 a 2017 (até julho de 2017).

Anexo 11 - PTR nº 31, de 20/03/2018, que definiu a dose de referência aguda (DRfA) do 2,4-D.

Anexo 12 - PARECER Nº 2/2018/SEI/COARI/GEMAR/GGTOX/DIARE/ANVISA, de 04/06/2018, que avaliou o risco dietético do ingrediente ativo 2,4-D.

Anexo 13 – PTR nº 20, de 07/07/2017, que apresentou discussão sobre as definições de resíduos para o ingrediente ativo 2,4-D atualmente empregadas por organismos regulatórios internacionais com o objetivo de subsidiar a definição de resíduos a ser adotada pela Anvisa.

Anexo 14 – PTR nº 28, de 20/12/2017, que avaliou das novas evidências sobre os possíveis efeitos tireoidianos e carcinogênicos do 2,4-D publicadas desde a CP 164/2016.

Anexo 15 – Recomendações cabíveis de inclusão na RDC conclusiva da reavaliação do 2,4-D.

Anexo 16 – Detalhamento dos Programas de Educação e Manejo aos usuários a serem implementados pelas empresas registrantes.

Anexo 17 – Recomendações relativas à revisão das informações das bulas dos produtos à base de 2,4-D.

Anexo 18 – Demais encaminhamentos da reavaliação do 2,4-D a serem realizados pela Anvisa.

Anexo 19 – Minuta da proposta de RDC de conclusão da reavaliação do 2,4-D.



Documento assinado eletronicamente por **Camila Queiroz Moreira, Coordenador de Reavaliação**, em 30/10/2018, às 19:36, 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](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 31/10/2018, às 09:18, 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](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 **0381253** e o código CRC **2AB77B54**.

---

Referência: Processo nº 25351.519835/2014-21

SEI nº 0381253