

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Anvisa

PERGUNTAS & RESPOSTAS

Assunto:

Análise de resíduos de
agrotóxicos em fitoterápicos

2ª edição

Brasília, 18 de setembro de 2017

**Gerência de Medicamentos Específicos, Fitoterápicos, Dinamizados,
Notificados e Gases Medicinais**

João Paulo Silvério Perfeito

Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos

Varley Dias Sousa

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	2
2. ESCOPO	2
3. PERGUNTAS E RESPOSTAS	2
4. NORMAS RELACIONADAS E REFERÊNCIAS.....	7
5. HISTÓRICO DE EDIÇÕES.....	8

1. INTRODUÇÃO

O uso de agrotóxicos em plantas medicinais e a presença de seus resíduos em fitoterápicos é assunto de discussão constante e preocupação por parte das agências reguladoras, sendo a análise de resíduo de agrotóxicos solicitada nas principais normas internacionais para registro de fitoterápicos. A Organização Mundial da Saúde (OMS) orienta que essa análise seja incluída nos regulamentos dos países membros (OMS, 2007).

De modo a proteger a saúde do consumidor de fitoterápicos no Brasil, a RDC nº 26/2014, norma que disciplina o registro e a notificação de fitoterápicos, incluiu, nos seus Artigos 13 e 15, a necessidade de se apresentar os resultados da análise de resíduos de agrotóxicos nesses medicamentos.

As áreas de registro de fitoterápicos, de insumos, de laboratórios e de toxicologia da Anvisa, além da Farmacopeia Brasileira (FB) se reuniram para estabelecer a melhor forma de cobrança de análise de resíduos de agrotóxicos, fechando os textos das normas e as orientações a serem publicadas.

2. ESCOPO

Análise de resíduos de agrotóxicos em fitoterápicos.

3. PERGUNTAS E RESPOSTAS

3.1 Por que analisar resíduos de agrotóxicos em fitoterápicos?

A presença de resíduos de agrotóxicos em plantas medicinais e fitoterápicos é comum, havendo relatos de sua ocorrência no Brasil e no mundo, sendo uma preocupação das agências reguladoras (OMS, 2007).

Quem usa um fitoterápico não espera que o mesmo esteja contaminado com resíduos de agrotóxicos, podendo trazer riscos à saúde do usuário deste tipo de medicamento. Assim, é necessário que esses produtos sejam controlados para que se tenha a presença de resíduos de agrotóxicos apenas dentro de limites entendidos como seguros para uso no ser humano.

3.2 Existem agrotóxicos regularizados no Brasil para uso em plantas medicinais?

No Brasil só é permitido o uso de agrotóxicos em plantas medicinais quando o agrotóxico está registrado para aquela cultura específica. Atualmente, só se tem agrotóxicos de uso autorizado no Brasil para plantas medicinais quando essas são também utilizadas como alimentos, como por exemplo, o abacaxi, alho, gengibre, hortelã, etc. Assim, nos casos em que hoje o cultivo é feito utilizando-se agrotóxicos, é necessário que seja verificado se esses se encontram regularizados para aquela cultura. Se não, o agrotóxico precisa ser regulamentado, seja por meio do registro do agrotóxico para a cultura, ou por meio da inclusão da cultura dentre as tidas como de suporte fitossanitário insuficiente, conforme determina a INC nº 01/2014. Os agrotóxicos atualmente registrados no Brasil podem ser verificados por meio do link: <http://www.agricultura.gov.br/portal/page/portal/Internet-MAPA/pagina-inicial/servicos-e-sistemas/sistemas/agrofit>.

3.3 Qual o cultivo indicado para plantas medicinais?

O cultivo ideal para plantas medicinais é aquele realizado pelo sistema orgânico de produção, sistema esse em que já estão estabelecidas substâncias químicas ou biológicas e agrotóxicos registrados como produtos fitossanitários com uso aprovado para a agricultura orgânica e que podem ser utilizados nas espécies vegetais.

3.4 Quando deverá ser iniciada a apresentação dos testes de resíduos de agrotóxicos em fitoterápicos?

A RDC nº 26, publicada em 13/05/2014, previa um prazo de dois anos, a partir de sua publicação, para que as empresas apresentassem as avaliações de resíduos de agrotóxicos. Esse prazo foi prorrogado pela RDC nº 93/2016, sendo o prazo máximo para a apresentação das análises 1º/01/2018.

3.5 Como deverão ser apresentadas as análises de resíduos de agrotóxicos à Anvisa?

As empresas devem apresentar, por meio do código: “11300 - FITOTERÁPICO – Inclusão da análise de agrotóxicos a Fitoterápicos” a análise de resíduos de agrotóxicos no prazo máximo de 1º/01/2018. As informações solicitadas estão previstas na RDC nº 26/2014, com redação alterada pelas RDC nº 93/2016 e 105/2016.

Deve ser apresentada nesta primeira petição o Laudo de análise do IFAV contendo método, especificação e resultado da pesquisa de agrotóxicos obtido para um lote do fitoterápico; a justificativa dos resíduos e limites avaliados; a justificativa da periodicidade da análise, caso aplicável; o comprovante de

cultivo orgânico, caso aplicável; e a demonstração da inocuidade dos resíduos encontrados, caso aplicável.

Os métodos de análise devem ser farmacopeicos ou validados, porém, não será solicitada a apresentação da validação dos métodos de análise nesse momento. A empresa deve armazenar essa informação para apresentação a Anvisa caso seja solicitado ou por meio de inspeções.

Também a partir de 1º/01/2018, conforme determinado pela RDC nº 26/2014, com redação alterada pelas RDC nº 93/2016 e 105/2016, as informações sobre análise de resíduos de agrotóxicos nos IFAV deverá ser apresentado em todas as petições de registro, renovação de registro e, ainda, nas petições pós-registro em que seja solicitado laudo de controle de qualidade em que os resíduos de agrotóxicos devem ser analisados.

3.6 Há orientação em farmacopeia oficial sobre como analisar resíduos de agrotóxicos em fitoterápicos?

Haverá orientação sobre a determinação do limite de resíduos de agrotóxicos na revisão dos métodos de Farmacognosia a ser publicado no segundo suplemento da Farmacopeia Brasileira 5ª edição, conforme aprovado na RDC nº 166/2017. Neste interregno, o teste poderá ser conduzido conforme orientações descritas nas farmacopeias oficiais, edição vigente, conforme dispõe a RDC nº 37/2009.

3.7 Quais agrotóxicos devem ser pesquisados?

As farmacopeias oficiais, por exemplo, a Europeia, a Argentina e a Americana, trazem orientações sobre quais resíduos devem ser avaliados.

Os limites podem ser estabelecidos nas monografias específicas de cada IFAV, ou, quando não presentes nessas, as farmacopeias preveem que seja pesquisada uma lista fixa de agrotóxicos, por exemplo, a tabela 2.8.13-1 da Farmacopeia Europeia, ou a Tabela 4 do segundo suplemento da USP 38-NF. Além destes, devem ser analisados resíduos estabelecidos regionalmente, cuja presença seja suspeita por qualquer motivo, como, por exemplo, os padronizados pela *Environmental Protection Agency* (EPA) nos Estados Unidos e a Regulamentação da Comunidade Europeia nº 396/2005, incluindo os seus anexos e atualizações.

IFAV produzidos no exterior podem selecionar uma farmacopeia oficial a ser seguida. Como ainda não foi publicada orientação semelhante na FB ou na Farmacopeia Mercosul, os fabricantes nacionais devem selecionar uma farmacopeia oficial a seguir, e avaliar os resíduos padronizados naquela farmacopeia, além da "Lista de agrotóxicos selecionados para análise" publicada pela Anvisa por meio da RDC nº 105/2016. Esses resíduos devem ser avaliados por serem comumente utilizados em outras culturas no Brasil, podendo ser encontrados como contaminantes em plantas medicinais.

Além desses, para IFAV nacionais, deverá ser realizada, adicionalmente, a análise de outros resíduos de agrotóxicos com potencial de ocorrência na região de cultivo ou coleta, a serem definidos pelo detentor do registro, de modo que a responsabilidade acerca do controle dos resíduos utilizados nas plantas medicinais seja compartilhada.

Para os IFAV nacionais deve ser apresentada uma declaração de que foram avaliados os resíduos de agrotóxicos comuns na região de cultivo, informando quais, se aplicável.

3.8 Os insumos produzidos a partir de espécies vegetais obtidas em sistema de cultivo orgânico também devem apresentar a avaliação de resíduos de agrotóxicos?

Neste momento inicial, a RDC nº 105, de 2016, alterou a RDC nº 26, de 2014, estabelecendo que, se for demonstrado que a produção da espécie medicinal seguiu a agricultura orgânica, por meio de certificação das etapas envolvidas no processo produtivo, os insumos vegetais dela obtidos estão isentos da apresentação da análise de resíduos de agrotóxicos.

3.9 Haverá monitoramento para verificar a correta utilização de agrotóxicos em fitoterápicos no Brasil?

Sim, a Anvisa está estabelecendo parcerias com outros órgãos para estabelecer mecanismos de monitoramento.

Para fins de análise fiscal, os produtos devem atender às especificações da Farmacopeia Brasileira, ou, na sua ausência, às descritas nas farmacopeias oficiais por meio da RDC nº 37/2009.

3.10 A RDC nº 26/2014 solicita, tanto no Artigo nº 13 como no Artigo nº 15, a determinação de resíduos de agrotóxicos na droga e no derivado, assim, os testes devem ser apresentados nas duas etapas de produção?

Conforme solicitado na RDC nº 26/2014, as informações sobre limites de agrotóxicos devem ser apresentadas tanto para a droga como para o derivado. É possível que, conforme determinado em Farmacopeias oficiais, a empresa realize o teste em uma das duas etapas e calcule o limite de resíduos para a outra. Nesse caso, deve ser seguido o procedimento conforme descrito na farmacopeia oficial escolhida pela empresa, deve ser apresentado o detalhamento dos cálculos utilizados e os limites obtidos para a droga e para o derivado.

3.11 A análise deve ser realizada pelo fabricante do IFAV ou do medicamento?

Neste período inicial, quando o resultado para a análise de resíduo de agrotóxicos já constar no laudo do fabricante do IFAV, não é necessário que a análise seja repetida pelo fabricante do medicamento. Neste caso, é necessário que seja apresentado o laudo, elaborado pelo fabricante do IFAV, indicando o método utilizado, especificação e resultados obtidos.

Quando a informação não constar do laudo do fabricante do IFAV, a empresa fabricante do medicamento deve realizar a análise do resíduo de agrotóxico.

Tão logo concluída essa fase inicial de adequação em que serão avaliados preferencialmente IFAV que não tenham sido avaliados em nenhum momento quanto a resíduos de agrotóxicos, a análise poderá ser solicitada para todos os fabricantes de medicamentos fitoterápicos e produtos tradicionais fitoterápicos.

3.12 Em que periodicidade devem ser feitos os testes nos IFAV?

A análise de resíduos de agrotóxicos é um teste solicitado no controle de qualidade de fitoterápicos, da mesma forma que o teste de teor e identificação, devendo ser realizada lote a lote. Serão aceitas exceções nos casos em que a empresa demonstrar que possui um controle de produção que possa garantir que a avaliação em lotes periódicos represente a análise do todo, baseando-se, pelo menos, no histórico de lotes e na qualificação do fornecedor.

3.13 Que laboratórios estão autorizados a fazer as análises de resíduos de agrotóxicos?

Conforme a RDC nº 26/2014, as análises podem ser realizadas na própria empresa produtora ou podem ser terceirizadas em laboratórios habilitados na Rede Brasileira de Laboratórios em Saúde (REBLAS) ou, ainda, em empresas fabricantes que tenham CBPFC para fabricar medicamentos. Conforme RDC nº 25/2007, não é possível ser feita a subcontratação da terceirização.

A Anvisa questionou os laboratórios REBLAS e pelo menos seis laboratórios informaram que tem interesse em fazer as análises de agrotóxicos em matrizes vegetais, necessitando para isso, ampliar ou alterar seu escopo, o que ocorrerá à medida que as empresas farmacêuticas os busquem para estabelecer os contratos de terceirização. As informações de contato dos laboratórios podem ser encontradas no link: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/ontente/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Laboratorios/Assuntos+de+Interesse/Rede+Brasileira+de+Laboratorios+Analiticos+em+Saude+REBLAS>.

3.14 A RDC nº 105/2016 prevê que para os casos em que for detectada a presença de resíduos de agrotóxicos deverá ser demonstrada sua inocuidade. O que pode ser apresentado à Anvisa para demonstrar a inocuidade solicitada?

Quando houver limites de resíduos estabelecidos nas farmacopeias reconhecidas, ou em monografias de registro de agrotóxicos, esse limite pode ser utilizado para justificar a inocuidade no ser humano. Esses limites são estabelecidos no momento da regularização ou registro do agrotóxico.

Também pode ser apresentada justificativa baseada nos limites estabelecidos em outros países, como por meio da EPA ou da Regulamentação da Comunidade Europeia nº 396/2005, por exemplo.

Nos casos em que forem encontrados resíduos para os quais não há limites estabelecidos para aquela cultura vegetal, será necessário demonstrar, por meio de avaliação do risco (agudo/crônico), que aquele resíduo e quantidade detectada são inócuos para utilização no ser humano na dosagem pretendida para o fitoterápico. Ainda, no caso de ser detectada a presença de algum resíduo que não possua dado que justifique sua inocuidade, o IFAV deverá ser descartado e não poderá ser utilizado na fabricação do fitoterápico.

3.15 Há possibilidade de mais uma prorrogação no prazo para avaliação de resíduos de agrotóxicos?

Não. A análise de resíduos de agrotóxicos em fitoterápicos já é rotina internacionalmente e vem sendo discutida no Brasil desde 2009, sendo que o prazo para o início da apresentação dos testes já foi prorrogado por três vezes. Já foram feitas reuniões com diversos setores como Ministério da Agricultura, Ministério do Meio Ambiente, Ministério da Ciência Tecnologia e Comunicação, de modo que possa ser feito também um monitoramento do que está sendo utilizado em plantas medicinais no Brasil.

Os resíduos de agrotóxicos são um dos principais contaminantes em plantas medicinais e fitoterápicos e é necessário que sejam controlados para que se tenham fitoterápicos seguros e de qualidade.

4 NORMAS RELACIONADAS E REFERÊNCIAS

Resolução-RDC nº 26, de 13/05/2014. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos.

Resolução-RDC nº 93, de 12/07/2016. Altera a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 26, de 13 de maio de 2014, que dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos.

Resolução-RDC nº 105, de 31/08/2016. Altera a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 26, de 13 de maio de 2014, que dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos.

Organização Mundial da Saúde. WHO guidelines for assessing quality of herbal medicines with reference to contaminants and residues. Genebra, 2007. Disponível em:
<<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s14878e/s14878e.pdf>>. Acesso em: 12 fev. 2016.

5 HISTÓRICO DE EDIÇÕES

Edição	Data	Alteração
1ª	13/10/2016	Emissão inicial
2ª	18/10/2017	Atualização das normas e Farmacopeia Brasileira