



NOTA TÉCNICA Nº 140/2024/SEI/GPREQ/GGTOX/DIRE3/ANVISA

Processo nº 25351.831049/2024-33

1. Introdução

A classificação dos produtos formulados obtidos a partir de produtos técnicos equivalentes deve ser feita com base nos estudos toxicológicos estabelecidos na RDC n. 294, de 29 de julho de 2019, e apresentados nos pleitos de avaliações toxicológicas para fins de registro, bem como nas classificações dos componentes, para aqueles desfechos toxicológicos para os quais não são apresentados estudos toxicológicos.

2. Análise

CLASSIFICAÇÃO DOS PRODUTOS FORMULADOS OBTIDOS A PARTIR DE PRODUTOS TÉCNICOS EQUIVALENTES COM BASE NOS ESTUDOS TOXICOLÓGICOS

Nos pleitos de avaliações toxicológicas para fins de registro de produtos formulados obtidos a partir de produtos técnicos equivalentes são apresentados, salvo se houver solicitação de dispensa, os relatórios dos seguintes estudos toxicológicos, de acordo com os requisitos da RDC n. 294, de 29 julho de 2019: toxicidade oral aguda, toxicidade cutânea aguda, toxicidade inalatória aguda, corrosão/irritação ocular aguda, corrosão/irritação cutânea aguda, sensibilização cutânea e mutagenicidade. Ressalta-se que as informações, dados e resultados desses estudos devem ser inseridos no Formulário da Ferramenta de Leitura Otimizada no Registro de Agrotóxicos (FLORA). Sobre esses estudos e a classificação dos produtos formulados com base neles, devem ser seguidas as orientações e critérios dispostos nos itens subsequentes.

2.1 Orientações sobre a condução dos estudos toxicológicos

Na condução dos estudos toxicológicos devem ser observadas as seguintes orientações:

a) É necessário que os estudos supracitados tenham sido realizados de acordo com os *guidelines* vigentes publicados pela OCDE ou por outras autoridades que tenham similaridade de requisitos e validação. Por conseguinte, os estudos não podem ter desvios aos protocolos que ensejem invalidade aos resultados. Além disso, ressalta-se que a avaliação e interpretação dos resultados devem estar em conformidade com os critérios dispostos nos *guidelines*;

b) Os estudos toxicológicos devem ser conduzidos de acordo com os princípios das Boas Práticas de Laboratório (BPL);

c) É imprescindível que as amostras dos produtos formulados, utilizadas na condução dos estudos, estejam dentro de seus prazos de validade, além de que a composição dessas amostras deve estar de acordo com a declaração sobre a composição qualitativa e quantitativa do produto.

2.2 Critérios para classificação dos produtos formulados com base nos resultados dos estudos toxicológicos

Quanto à classificação do produto formulado, em função de cada um dos desfechos toxicológicos/endpoints avaliados, como também a classificação toxicológica aguda final com base na categoria mais restritiva atribuída aos resultados dos estudos de toxicidade oral aguda, cutânea ou inalatória, devem ser seguidos os critérios definidos na RDC n. 294, de 29 de julho de 2019, de acordo com os critérios dispostos na tabelas a seguir:

Tabela 1 - Classificação toxicológica em função da toxicidade aguda oral (DL50), cutânea (DL50) e inalatória (CL50).

Categorias		Categoria 1	Categoria 2	Categoria 3	Categoria 4	Categoria 5	Não classificado
Nome da categoria		Extremamente Tóxico	Altamente Tóxico	Medianamente tóxico	Pouco tóxico	Improvável de Causar Dano Agudo	Não classificado
Via de exposição Oral (mg/kg p.c.)		≤ 5	>5 - 50	>50 - 300	>300-2000	>2000 - 5000	> 5000
Via de exposição Cutânea (mg/kg p.c.)		≤ 50	>50 - 200	>200 - 1000	>1000-2000	>2000 - 5000	> 5000
Via de exposição Inalatória	Gases (ppm/V)	≤ 100	>100 - 500	0 >500 - 2500	>2500-20000	>20000-50000	
	Vapores (mg/L)	≤ 0,5	> 0,5 - ≤ 2,0	>2,0 - ≤ 10	> 10 ≤ 20	> 20-50	
	Produtos sólidos e líquidos (mg/L)	≤ 0,05	>0,05 - 0,5	>0,5 - 1,0	>1,0- 5,0	> 5,0-12,5	

Tabela 2 - Classificação toxicológica em função da corrosão ou irritação ocular.

Categorias	Descrição e Critérios
Categoria 1	<p>Produto que tem o potencial de provocar sérios danos nos olhos/efeitos irreversíveis nos olhos</p> <p>Essa classificação é baseada em: a. pelo menos 1 dos animais testados com efeitos na córnea, íris ou conjuntiva que não foram revertidos ou que se espera que não haveria reversão total dentro de um período de observação de 21 dias; ou b. pelo menos 2 de 3 animais testados, com pontuação média para opacidade na córnea ≥ 3 ou para irite > 1,5, determinada na leitura das lesões oculares observadas em 24, 48 e 72 horas após a instilação do produto.</p>
Categoria 2	<p>Produto que tem o potencial de induzir irritação nos olhos/efeitos reversíveis nos olhos</p> <p>Essa classificação é baseada em: a. pelo menos 2 de 3 animais testados, com pontuação média para opacidade na córnea ≥ 1, ou para irite ≥ 1, ou para vermelhidão na conjuntiva ≥ 2, ou para edema (quemose) na conjuntiva ≥ 2, determinada na leitura das lesões oculares observadas em 24, 48 e 72 horas após a instilação do produto e com reversão total destas lesões oculares dentro de um período de observação de 21 dias.</p>

Observação: Os produtos que não se enquadrarem nas Categorias 1 ou 2 não são classificados quanto à corrosão ou irritação ocular.

Tabela 3 - Classificação toxicológica em função da corrosão ou irritação cutânea.

Categorias	Descrição e Critérios
Categoria 1	<p>Produto que tem o potencial de provocar corrosão cutânea</p> <p>Essa classificação é baseada em:</p> <p>Destruição do tecido cutâneo, originando uma necrose visível em toda a epiderme e atingindo a derme, em pelo menos 1 animal submetido a ensaio após exposição por até 4 horas.</p>

Categoria 2	<p>Produto que tem o potencial de provocar irritação cutânea</p> <p>Essa classificação é baseada em:</p> <p>a. pelo menos 2 de 3 animais testados, com pontuação média para eritema/escara ou para edema $\geq 2,3$ e ≤ 4 determinada na leitura das reações cutâneas observadas em 24, 48 e 72 horas após a remoção dos emplastos ou, no caso de reações tardias, leitura por 3 dias consecutivos após o início das reações cutâneas; ou</p> <p>b. pelo menos 2 animais testados, com inflamação persistente durante o período de observação de normalmente 14 dias, considerando a alopecia (área limitada), a hiperqueratose, a hiperplasia e a descamação; ou</p> <p>c. casos onde há uma variabilidade pronunciada de respostas entre os animais, com efeitos positivos bem definidos em um único animal relacionados à exposição do produto, mas que não atingem os critérios acima definidos para esta categoria.</p>
Categoria 3	<p>Produto que tem o potencial de provocar leve irritação cutânea</p> <p>Essa classificação é baseada em: a. pelo menos 2 de 3 animais testados, com pontuação média para eritema/escara ou para edema $\geq 1,5$ e $< 2,3$ determinada na leitura das reações cutâneas observadas em 24, 48 e 72 horas após a remoção dos emplastos ou, no caso de reações tardias, leitura por 3 dias consecutivos após o início das reações cutâneas (quando não incluído na categoria irritante acima).</p>

Observação: Os produtos que não se enquadrarem nas Categorias 1, 2 ou 3 não são classificados quanto à corrosão ou irritação cutânea.

Tabela 4 - Classificação toxicológica em função da sensibilização cutânea.

Categoria	Descrição e Critérios
Categoria 1	<p>Produto que tem o potencial de provocar sensibilização cutânea</p> <p>Essa classificação é baseada em:</p> <p>a. evidência em seres humanos de que o produto possa levar à sensibilização cutânea em um número considerável de pessoas; ou</p> <p>b. resultados positivos em estudos com animais experimentais.</p>

Observação: Os produtos que não se enquadrarem na Categoria 1 não são classificados quanto à sensibilização cutânea.

Tabela 5 - Classificação toxicológica em função da mutagenicidade.

Categorias	Descrição e Critérios
Categoria 1A	<p>Produto conhecido por induzir mutações em células germinativas de seres humanos.</p> <p>Essa classificação é baseada em evidência positiva a partir de</p>

<p>Categoria 1B</p>	<p>estudos epidemiológicos com seres humanos.</p> <p>Produto que presumidamente induz mutações em células germinativas de seres humanos.</p> <p>Essa classificação é baseada em:</p> <p>a. resultados positivos em estudos que mostram efeitos mutagênicos em células germinativas de seres humanos, sem a demonstração de transmissão à progênie; ou</p> <p>b. resultados positivos de estudos de mutagenicidade in vivo em células germinativas de mamíferos; ou</p> <p>c. resultados positivos de estudos de mutagenicidade in vivo em células somáticas de mamíferos, em combinação com evidência de que a substância tem o potencial de causar mutações em células germinativas; ou</p> <p>d. resultados positivos de estudos de mutagenicidade in vivo em células somáticas de mamíferos, na ausência de estudo de mutagenicidade in vivo em células germinativas.</p>
<p>Categoria 2</p>	<p>Produto que mostra indicação de causar efeitos genotóxicos, mas sem evidência de causar mutagenicidade em células germinativas.</p> <p>Essa classificação é baseada em:</p> <p>a. resultados positivos de estudos de mutagenicidade in vivo em células somáticas de mamíferos, em combinação com resultados negativos de estudos de mutagenicidade em células germinativas in vivo; ou</p> <p>b. resultados positivos de estudos de genotoxicidade não mutagênicos in vivo em células somáticas que são suportados por resultados positivos de estudos de mutagenicidade in vitro; ou</p> <p>c. resultados positivos em estudos in vitro de mutagenicidade em células de mamíferos em combinação com evidência de relação estrutura-atividade da substância-teste com mutágenos conhecidos em células germinativas.</p>

2.2.1 Na decisão entre a classificação toxicológica aguda final na categoria 5 ou como não classificado (item 1.5. do anexo IV da RDC nº 294/2019)

Para decidir a classificação toxicológica aguda entre a categoria 5 ou não classificado devem ser observados os seguintes critérios:

a) As informações referidas no item 1.5. do anexo IV da RDC 294 de 2019, (“a”, “c” e “d”) devem ser extraídas somente do dossiê toxicológico do produto em avaliação, ou seja, não se deve buscar outras informações em bases de dados ou artigos científicos;

b) Os itens “a”, “c” e “d” do item 1.5 dizem respeito apenas aos estudos do dossiê toxicológico de DL50 oral, DL50 cutânea e de CL50 inalatória;

c) Para atendimento da letra “b” do item 1.5: “se informações confiáveis estão disponíveis e indicam efeitos tóxicos significantes em humanos” deve-se pesquisar no GESTIS (seção Occupational Health and First Aid), ECHA e EFSA (ou União Europeia ou Comissão Europeia), quando não disponível documentação de reavaliação do ingrediente ativo, para obtenção das informações, incluindo as informações de perigo crônico (mutagenicidade, carcinogenicidade e toxicidade reprodutiva) e/ou exposição a órgãos-alvo específicos;

d) Para o item “d”, efeitos adversos relacionado ao tratamento, tais como alterações de peso ou macroscópicas, deve levar a classificação como Categoria 5;

e) Para atendimento da letra “e” do item 1.5: “existem evidências confiáveis de potencial de efeitos agudos significantes para outros animais”, deve-se verificar os outros estudos do dossiê toxicológico que não DL50 oral, DL50 cutânea e de CL50 inalatória ou ainda realizar busca em bases de dados para toxicidade para órgãos-alvo específicos-exposição única, desfecho não constante do dossiê toxicológico do produto formulado. Quando em função da corrosão ou irritação cutânea, corrosão ou irritação ocular, sensibilização cutânea ou sensibilização respiratória, forem observados outros sinais clínicos nesses estudos, considerando o dossiê apresentado, esse produto não deve ser enquadrado como Não Classificado;

f) A detecção de que o ingrediente ativo ou outros componentes tenham informações de perigo crônico (carcinogenicidade, toxicidade reprodutiva) e/ou exposição a órgãos-alvo específicos, perigo por aspiração e distúrbios hormonais, a partir de pesquisas exclusivamente na base de dados da ECHA, levará à classificação do produto na Categoria 5.

2.2.2 No entendimento sobre as doses utilizadas nos estudos toxicológicos agudos de DL50 oral e DL50 cutânea e as doses descritas no quadro 1, do anexo IV, da RDC nº 294/2019

Atendidos os requisitos para classificação de um produto como Não Classificado, essa classificação deve ser atribuída ainda que a dose 5000 mg/kg p.c. não tenha sido utilizada no estudo, considerando essa previsão nos respectivos guidelines e que a realização de estudos com uma dose de 5000 mg/kg p.c. não é recomendada. Além disso, os critérios para a classificação toxicológica estão dispostos na seção 1 da RDC n. 294/2019, que traz tanto o Quadro 1 quanto os itens 1.5 e 1.6.

2.2.3 Na utilização de intervalo de confiança nos estudos de toxicidade oral, dérmica ou inalatória, inclusive no estudo de DL50 oral “up and down”

Quanto à utilização dos intervalos de confiança nos estudos de toxicidade oral, dérmica ou inalatória, devem observados os seguintes critérios:

a) Para fins de classificação toxicológica nos estudos de toxicidade oral, dérmica ou inalatória, deve-se atentar para as orientações específicas de cada protocolo quanto à análise dos resultados;

b) Os protocolos utilizados para fins de classificação toxicológica foram desenvolvidos considerando a otimização de recursos, em especial com relação à utilização de animais em experimentação, de forma a se obter um resultado suficiente para a categorização do perigo, mas, de uma maneira geral, não são realizados com um número adequado de réplicas para que uma análise estatística mais robusta possa ser feita. Por isso muitas vezes os limites inferior e superior calculados para os resultados desses estudos são muito amplos e não devem ser utilizados para a tomada de decisão quanto à classificação;

c) Importante ressaltar que os intervalos de confiança devem ser calculados para cada nível de exposição, separadamente, e são diferentes para cada ponto da curva de dosagem. A natureza da regressão de probit, utilizada para calcular a dose ou concentração letal média, é tal que ao se considerar os extremos da exposição esses intervalos tendem a “explodir”, gerando intervalos muito amplos;

d) Os intervalos de confiança fornecem informações valiosas sobre a confiabilidade e a utilidade do teste principal que foi realizado. Um amplo intervalo de confiança indica que há mais incerteza associada ao desfecho estimado. Um intervalo estreito indica que há relativamente pouca incerteza associada ao resultado estimado. Esses valores devem ser utilizados para analisar a validade do estudo sob o ponto de vista regulatório tendo como objetivo a classificação do perigo para o desfecho estudado, mas não se prestam a determinar uma classificação toxicológica;

e) Os protocolos OECD são desenhados para fornecer um resultado alinhado à classificação GHS, essas orientações devem ser estritamente seguidas e a classificação é feita com base no fluxo decisório de classificação;

f) Caso os protocolos não tragam o fluxo de classificação GHS, a classificação de perigo deve se orientar pelo diagrama de decisão lógica conforme NBR 14725 e suas eventuais atualizações, usando os resultados calculados/estimados do estudo;

g) Sobre o estudo de DL50 oral conduzido de acordo com o protocolo OECD n. 425 (up and down) devem ser tomadas as seguintes ações:

- Para fins de classificação deve ser utilizado o valor calculado da DL50 oral e não o limite inferior do intervalo de confiança;

- Nos casos onde o cálculo estatístico da DL50 não puder ser feito, utiliza-se o valor estimado de DL50;

i. Se o teste for interrompido com base no critério (a) do parágrafo 33 do protocolo (ou seja, uma dose limite foi testada repetidamente), ou se a dose limite superior terminou o fim do teste, a DL50 é relatada

como estando acima desse limite superior;

ii. Se todos os animais mortos tiverem doses mais altas que todos os animais vivos, então a DL50 está entre as doses para os animais vivos e os mortos. Essas observações não dão mais informações sobre o valor exato da DL50. Ainda assim, uma estimativa de probabilidade máxima de DL50 pode ser feita;

iii. Se os animais vivos e mortos tiverem apenas uma dose em comum e todos os outros animais mortos em doses mais altas e todos os outros animais vivos em doses mais baixas, ou vice-versa, então a DL50 é igual à sua dose comum;

h) O entendimento da alínea "a" do item VII, deve ser aplicado a todos os estudos de DL50 oral, DL50 cutânea e de CL50 inalatória.

2.2.4 Sobre a classificação toxicológica de cada estudo/desfecho avaliado

Sobre as classificações referentes a cada um dos desfechos toxicológicos avaliados, devem ser observados os seguintes critérios:

a) Um estudo toxicológico deve ser avaliado individualmente, não cabe extrapolar os dados de um estudo para alterar o resultado de outro. A classificação de cada desfecho individualmente, para fins de comunicação do perigo, deve ser feita a partir das orientações constantes no respectivo protocolo e dos resultados específicos de cada estudo;

b) Em outras palavras, salvo nos casos expressamente previstos nos protocolos, o fato de ter havido mortalidade ou outro efeito adverso relevante em um determinado estudo NÃO influencia os resultados da classificação toxicológica de outro estudo e a respectiva comunicação do perigo;

c) É apenas quando se faz a classificação final do produto, que envolve todas as informações dos estudos de toxicidade oral, cutânea e inalatória, que os resultados desses estudos e de outros estudos devem ser avaliados em conjunto.

2.2.5 Classificação referente ao desfecho que toxicidade cutânea quando há dispensa do estudo

No caso da dispensa do estudo de toxicidade cutânea em função da ausência de mortalidade e de outros efeitos adversos no estudo de toxicidade oral, o desfecho de toxicidade cutânea deve receber a mesma classificação do estudo oral: Não Classificado.

2.2.6 Na comunicação do perigo em relação à toxicidade inalatória (CL50)

Para comunicação do perigo em relação à toxicidade aguda inalatória, devem ser observados os seguintes critérios:

a) Quando no estudo de CL50 inalatória não for observada mortalidade e nenhum outro efeito toxicológico significativo, de acordo com a Seção 1, Anexo IV, da Resolução da Diretoria Colegiada – RDC n. 294, de 29 de julho de 2019, o estudo não deve ser usado para classificação e não deve haver comunicação do perigo;

b) Quando no estudo de CL50 inalatória não for observada mortalidade, mas for observado outro efeito toxicológico significativo relacionado ao tratamento com o produto, de acordo com a Seção 1, Anexo IV, da Resolução da Diretoria Colegiada – RDC n. 294, de 29 de julho de 2019, independentemente da concentração nominal atingida, deverá haver a comunicação do perigo por meio da veiculação da frase: "Pode ser nocivo se inalado". No campo "Efeitos agudos", para a toxicidade aguda inalatória, deve-se adotar o seguinte texto: "CL50 inalatória em (ratos): não determinada nas condições do teste";

c) Caso apenas o desfecho de toxicidade inalatória leve a necessidade de comunicação do perigo, o produto será classificado na Categoria 5 – Improvável de causar dano agudo.

CLASSIFICAÇÃO DOS PRODUTOS FORMULADOS OBTIDOS A PARTIR DE PRODUTOS TÉCNICOS EQUIVALENTES COM BASE NA CLASSIFICAÇÃO DOS COMPONENTES

2.2 Passos para classificação de um produto formulado obtido a partir de produto técnico equivalente com base nas classificações dos componentes

Para classificação de um produto formulado obtido a partir de produto técnico equivalente com base nas classificações dos componentes, os seguintes passos devem seguidos:

Passo 1: Pesquisar na base de dados da Agência Europeia de Produtos Químicos – ECHA, na localização “SEARCH FOR CHEMICALS” da plataforma, a partir do nome químico do componente ou de seu número CAS, as possíveis classificações para esse componente referentes aos seguintes desfechos toxicológicos/*endpoints*: sensibilização respiratória, carcinogenicidade, toxicidade reprodutiva, toxicidade a órgão-alvos específicos - exposição única, toxicidade a órgão-alvos específicos - exposição repetida e perigo por aspiração;

Observações:

a) Devem ser consideradas as classificações descritas no item “Hazard classification & labelling” do “Substance Infocard”, na localização “SEARCH FOR CHEMICALS” da plataforma, independentemente de essas classificações serem harmonizadas ou não;

b) Não é necessário considerar as classificações referentes à *endpoints* para os quais são apresentados, nos autos do processo, estudos toxicológicos conduzidos com o produto formulado, quais sejam, toxicidade oral aguda, toxicidade cutânea aguda, toxicidade inalatória aguda, corrosão/irritação ocular aguda, corrosão/irritação cutânea aguda, sensibilização cutânea e mutagenicidade;

c) Não é necessário pesquisar em outras bases de dados, ou seja, caso o componente não esteja na base de dados da ECHA deve ser considerado que não há classificações toxicológicas para o componente em relação aos endpoints supracitados;

d) Após o registro do produto formulado, orienta-se que seja verificado periodicamente se há alterações quanto às classificações dos componentes, com vistas à adequação das classificações do produto formulado e demais atualizações pertinentes;

e) Ressalta-se que a ECHA informa em seu *site* que “Nos próximos anos, a ECHA transferirá gradualmente os dados que disponibiliza publicamente de sua localização atual (Search for chemicals) para o ECHA CHEM” e que “Durante a transição, os usuários talvez precisem consultar tanto o ECHA CHEM quanto a plataforma anterior”.

Passo 2: Verificar os valores de corte/limites de concentração de ingredientes de uma mistura que desencadeiam a classificação da mistura, de acordo com o GHS, para os endpoints e classificações verificadas de acordo com o Passo 1. Esses valores de corte/limites de concentração devem ser verificados na Norma Brasileira ABNT NBR 14725.

Observação:

Para alguns componentes pode haver valores de corte/limites de concentração menores ou maiores do que os valores genéricos adotados pelo GHS. Caso haja na base de dados da ECHA a indicação desses valores, eles devem ser usados em substituição aos valores genéricos do GHS, com vistas à classificação ou não do produto formulado. Caso existam limites de concentrações específicos, eles são indicados na opção “C&L Inventory”, na localização “Search for Chemicals” da plataforma.

Passo 3: Calcular a porcentagem exata (m/m para sólidos e líquidos e v/v para gases) de cada componente no produto formulado.

Observações:

a) Considerar a concentração nominal para o cálculo das porcentagens dos componentes;

b) Para um componente que faz parte de uma mistura de componentes, caso ele receba alguma classificação em relação aos *endpoints* supracitados, sua porcentagem no produto formulado deve ser calculada considerando seu percentual máximo dentro da mistura de componentes;

c) No FLORA, quando a composição qualitativa e quantitativa do produto é preenchida, essa porcentagem já é calculada, excetuando os casos de componentes que fazem parte de uma mistura de componentes. No caso de misturas de componentes o FLORA calcula o percentual da mistura de componentes no produto formulado.

2.3 Classificação dos produtos formulados, por *endpoint*, com base nas classificações dos componentes

A classificação dos produtos formulados com base nas classificações dos componentes depende das concentrações em que esses componentes estão presentes no produto. Os limites de concentração nas tabelas referentes a cada endpoint a seguir aplicam-se a sólidos e líquidos (porcentagem em massa – m/m) bem como a gases (porcentagem em volume – v/v).

2.3.1 Sensibilização respiratória

O produto formulado é classificado como sensibilizante respiratório quando **pelo menos um** dos componentes tiver sido classificado como sensibilizante respiratório e estiver presente em concentrações iguais ou superiores aos valores de corte/limites de concentração estabelecidos, conforme mostrado na Tabela 6 seguir:

Tabela 6 – Limites de concentração de componentes de um produto formulado, classificados como sensibilizante respiratório, que determinam a classificação do produto formulado.

Componente classificado como:	Limites de concentração que levam à classificação do produto formulado como:	
	Sensibilizante respiratório Categoria 1	
	Sólido/líquido	Gás
Sensibilizante respiratório Categoria 1	≥ 1,0 % ^a	≥ 0,2 % ^a
Sensibilizante respiratório Subcategoria 1A	≥ 0,1 %	≥ 0,1 %
Sensibilizante respiratório Subcategoria 1B	≥ 1,0 %	≥ 0,2 %

^a Considerando que algumas substâncias químicas que são classificadas como sensibilizantes podem induzir uma resposta, quando presentes em uma mistura em quantidades abaixo dos limites de 1,0% (sólido/líquido) ou 0,2% (gás), em indivíduos que já são sensibilizados a essas substâncias, produtos formulados que contenham algum componente sensibilizante respiratório Categoria 1 em concentração maior ou igual a 0,1% e menor que 1,0% (para sólidos ou líquidos) ou maior ou igual a 0,1% e menor que 0,2% (para gasosos) devem ter descritos em seus rótulo e bulas, no campo da composição do produto, o nome químico e o teor desse componente, mesmo que o produto formulado como um todo não seja classificado como sensibilizante respiratório. Além disso, na bula, todas as informações disponíveis sobre esse componente, referentes ao grupo químico, à toxicocinética, à toxicodinâmica e aos sinais e sintomas clínicos, devem ser adicionadas no quadro de informações médicas.

2.3.2 Carcinogenicidade

O produto formulado é classificado como carcinogênico quando **pelo menos um** dos componentes tiver sido classificado como carcinogênico Categoria 1 ou Categoria 2 e estiver presente em concentrações iguais ou superiores aos valores de corte/limites de concentração estabelecidos, conforme mostrado na Tabela 7 seguir:

Tabela 7 – Limites de concentração de componentes de um produto formulado, classificados como carcinogênicos, que determinam a classificação do produto formulado.

Componente classificado como:	Limites de concentração que levam à classificação do produto formulado como:		
	Carcinogênico Categoria 1		Carcinogênico Categoria 2
	Categoria 1A	Categoria 1B	
Carcinogênico Categoria 1A	≥ 0,1 %	--	
Carcinogênico Categoria 1B	--	≥ 0,1 %	
Carcinogênico Categoria 2	--	--	≥ 1,0 %

2.3.3 Toxicidade reprodutiva

O produto formulado é classificado como tóxico à reprodução ou para efeitos sobre ou via lactação quando **pelo menos um** dos componentes tiver sido classificado como tóxico à reprodução Categoria 1 ou Categoria 2 ou para efeitos sobre ou via lactação, respectivamente, e estiver presente em concentrações iguais ou superiores aos valores de corte/limites de concentração estabelecidos, conforme mostrado na Tabela 8 seguir:

Tabela 8 – Limites de concentração de componentes de um produto formulado, classificados como tóxicos à reprodução ou para efeitos sobre ou via lactação, que determinam a classificação do produto formulado.

Componente classificado como:	Limites de concentração que levam à classificação do produto formulado como:			
	Categoria 1 Tóxico à reprodução		Categoria 2 Tóxico à reprodução	Categoria adicional para efeitos sobre ou via lactação
	Categoria 1A	Categoria 1B		
Categoria 1A	≥ 0,3 %			

Tóxico à reprodução				
Categoria 1B Tóxico à reprodução		≥ 0,3 %		
Categoria 2 Tóxico à reprodução			≥ 3,0 %	
Categoria adicional para efeitos sobre ou via lactação				≥ 0,3 %

2.3.4 Toxicidade a órgãos-alvo específicos - exposição única

O produto formulado é classificado como tóxico para órgãos-alvo específicos (o órgão deve ser especificado), após exposição única, quando **pelo menos um** dos componentes tiver sido classificado como tóxico para órgãos-alvo específicos – exposição única Categoria 1 ou Categoria 2 e estiver presente em concentrações iguais ou superiores aos valores de corte/limites de concentração estabelecidos, conforme mostrado na Tabela 9 seguir:

Tabela 9 – Limites de concentração de componentes de um produto formulado, classificados como tóxicos para órgãos-alvo específicos – exposição única, que determinam a classificação do produto formulado.

Componente classificado como:	Limites de concentração que levam à classificação do produto formulado como:		
	Categoria 1 Tóxico para órgãos-alvo específicos – exposição única	Categoria 2 Tóxico para órgãos-alvo específicos – exposição única	Categoria 3 Tóxico para órgãos-alvo específicos – exposição única
Categoria 1 Tóxico para órgãos-alvo específicos – exposição única	≥ 10%	1,0 ≤ componente < 10%	
Categoria 2 Tóxico para órgãos-alvo específicos – exposição única		≥ 10 %	
Categoria 3 Tóxico para órgãos-alvo específicos – exposição única			≥ 20% ^a

^a O produto formulado deve ser classificado na Categoria 3 quando a soma das concentrações de cada componente, classificado nessa categoria e presente no produto em teor ≥ 1%, for ≥ 20%. Ressalta-se que a irritação do trato respiratório e os efeitos narcóticos devem ser avaliados separadamente.

2.3.5 Toxicidade a órgão-alvos específicos - exposição repetida

O produto formulado é classificado como tóxico para órgãos-alvo específicos (o órgão deve ser especificado), após exposição repetida, quando **pelo menos um** dos componentes tiver sido classificado como tóxico para órgãos-alvo específicos – exposição repetida Categoria 1 ou Categoria 2 e estiver presente em concentrações iguais ou superiores aos valores de corte/limites de concentração estabelecidos, conforme mostrado na Tabela 10 seguir:

Tabela 10 – Limites de concentração de componentes de um produto formulado, classificados como tóxicos para órgãos-alvo específicos – exposição repetida, que determinam a classificação do produto formulado.

Componente classificado como:	Limites de concentração que levam à classificação do produto formulado como:
-------------------------------	--

	Categoria 1 Tóxico para órgãos-alvo específicos – exposição repetida	Categoria 2 Tóxico para órgãos-alvo específicos – exposição repetida
Categoria 1 Tóxico para órgãos-alvo específicos – exposição repetida	≥ 10 %	1,0 % ≤ componente < 10 %
Categoria 2 Tóxico para órgãos-alvo específicos – exposição repetida		≥ 10 %

2.3.6 Perigo por aspiração

O produto formulado é classificado como tóxico por aspiração quando a **soma** dos componentes classificados como tóxicos por aspiração, Categoria 1 ou Categoria 2, for maior ou igual aos valores de corte/limites da soma de concentrações estabelecidos, conforme mostrado na Tabela 11 seguir:

Tabela 11 – Limites da soma de concentrações de componentes de um produto formulado, classificados como tóxicos por aspiração, Categoria 1 ou Categoria 2, que determinam a classificação do produto formulado.

Soma dos componentes classificados como: ^a	Limites da soma de concentrações que levam à classificação do produto formulado como:	
	Categoria 1 Tóxico por aspiração	Categoria 2 Tóxico por aspiração
Categoria 1 Tóxico por aspiração	≥ 10% ^b	
Categoria 2 Tóxico por aspiração		≥ 10% ^c

^a Devem ser considerados para a soma somente os componentes relevantes, ou seja, aqueles presentes no produto formulado em teor ≥ 1%.

^b O produto formulado deve ter uma viscosidade cinemática ≤ 20,5 mm²/s, medida a 40°C.

^c O produto formulado deve ter uma viscosidade cinemática ≤ 14 mm²/s, medida a 40°C.

2.4 Classificação de produtos formulados que contenham componentes listados na Instrução Normativa n. 34, de 29 de julho de 2019.

Na Instrução Normativa n. 34/2019 é estabelecida a lista de componentes não autorizados para uso em agrotóxicos e afins, porém, a proibição de alguns desses componentes depende do teor de benzeno nesses componentes.

Quando o teor de benzeno no componente é comprovadamente inferior ao estabelecido na Instrução Normativa (0,1%), o componente é autorizado para uso nos produtos formulados. Essa comprovação deve ser feita nos autos do processo por meio, por exemplo, da apresentação da Ficha de Dados de Segurança do componente, em que esteja explícito o teor de benzeno.

Caso o componente seja autorizado, o produto formulado deve ser classificado com base nas classificações desse componente, excetuando as classificações que são atribuídas em razão da presença do benzeno, se o benzeno estivesse em teor ≥ 0,1%. Por exemplo, o componente de n. CAS 64742-82-1 é classificado na Categoria 1 para toxicidade por aspiração, na Categoria 1B para mutagenicidade, na Categoria 1B para carcinogenicidade e na Categoria 1 para toxicidade para órgãos-alvo específicos – exposição repetida. No entanto, as classificações referente aos endpoints mutagenicidade e carcinogenicidade não precisam ser aplicadas quando o teor de benzeno está abaixo de 0,1%. Assim, o produto formulado deve ser classificado quanto à toxicidade por aspiração e à toxicidade para órgãos-alvo específicos – exposição repetida, levando em conta os respectivos valores de corte/limites de concentração estabelecidos para classificação de misturas.

2.5 Ações necessárias na elaboração dos modelos de rótulo e bula, quando um produto formulado for classificado em função de componentes toxicologicamente relevantes:

Quando um produto formulado for classificado em função da presença de pelo menos um componente relevante, as seguintes ações são necessárias na elaboração dos modelos de rótulo e bula:

Ação 1: O componente toxicologicamente relevante que levou o produto formulado a uma determinada classificação deve ser descrito no campo da composição do produto, no rótulo e na bula. Essa descrição inclui o nome químico do componente e o teor nominal dele no produto formulado.

Ação 2: Todas as informações disponíveis, referentes ao grupo químico, à toxicocinética, à toxicodinâmica e aos sinais e sintomas clínicos, relativas ao componente toxicologicamente relevante, devem ser adicionadas no quadro de informações médicas da bula do produto, em complementação aos dados concernentes aos ingredientes ativos.

Ação 3: Devem ser adicionados no rótulo e na bula do produto os pictogramas GHS, a palavra de advertência e as frases de advertência, dispostos na RDC n. 296, de 29 de julho de 2019, atinentes à classificação toxicológica do produto formulado em função do componente toxicologicamente relevante. Em relação ao perigo por aspiração os pictogramas GHS, a palavra de advertência e as frases de advertência devem ser aqueles dispostos na Norma Brasileira ABNT NBR 14725.

III – CONCLUSÃO

- As conclusões apresentadas na Ferramenta de Leitura Otimizada no Registro de Agrotóxicos (FLORA) dos Produtos Formulados obtidos a partir de Produtos Técnicos Equivalentes deverão obedecer o disposto na presente Nota Técnica.
- As informações e conclusões apresentadas na Declaração de Constituição e da Informação de Perigo do Agrotóxico (DCIPA) dos Produtos Formulados obtidos a partir de Produtos Técnicos Equivalentes deverão obedecer o disposto na presente Nota Técnica.



Documento assinado eletronicamente por **Juliano dos Santos Maly, Gerente de Produtos Equivalentes**, em 26/12/2024, às 17:33, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **3357427** e o código CRC **99E6C961**.