

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Anvisa

MEDICAMENTOS



**PERGUNTAS
& RESPOSTAS**

Assunto:

Análise de resíduos de agrotóxicos em fitoterápicos

3ª edição

Brasília, 28 de janeiro de 2019

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

João Paulo Silvério Perfeito

Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos

Daniela Marreco Cerqueira

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	3
2. ESCOPO	5
3. PERGUNTAS E RESPOSTAS	6
4. NORMAS RELACIONADAS E REFERÊNCIAS	32
5. HISTÓRICO DE EDIÇÕES	35

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).

A análise de resíduos de agrotóxicos é um dos pontos essenciais do controle de qualidade de fitoterápicos, uma vez que estas substâncias podem impor riscos à saúde do usuário, assim como, influenciar na qualidade do tratamento, por alterar o perfil dos constituintes secundários responsáveis pelo efeito terapêutico.

Diversas fontes da literatura científica demonstram que a exposição humana e animal aos pesticidas gera casos de toxicidade crônica, incluindo carcinogenicidade, teratogenicidade, mutagenicidade, neurotoxicidade e efeitos sobre a reprodução (Zuin & Vilegas, 2000). O Brasil é o país que mais consome agrotóxicos no mundo (Teixeira, 2017), portanto, de forma a resguardar a saúde da população, não há como dispensar a realização desse ensaio nos insumos vegetais utilizados na fabricação de medicamentos. Além disso, há poucos agrotóxicos aprovados pela Anvisa, para uso em plantas medicinais no Brasil, assim, o uso irregular deverá ser monitorado e regularizado.

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. No entanto, o prazo para a sua apresentação foi prorrogado por diversas vezes, por meio das RDCs nº 77/2016, 93/2016, 105/2016,

196/2017 e 235/2018. Essas prorrogações contrariam as orientações da OMS, que coloca a contaminação de fitoterápicos com resíduos de agrotóxicos como um grave problema de saúde pública (OMS, 2017).

De modo a facilitar a rápida implementação dessas análises no Brasil, a Anvisa tem feito algumas concessões, tais como:

1. Isentar, neste momento inicial, as indústrias fabricantes de fitoterápicos da necessidade de apresentação dos testes de resíduos de agrotóxicos nos casos de cultivo orgânico, enquanto na Europa, mesmo quando os insumos vegetais são produzidos sob estritas condições de cultivo orgânico, sem o uso de agrotóxicos, e quando o risco de contaminação por plantações adjacentes é eliminada, a análise é solicitada, sendo possível, nesse caso, apenas reduzir a quantidade de realização dos testes (*skip test*) (EMA, 2011);
2. Permitir, neste momento inicial, que quando a análise de resíduos for feita pelo fabricante do insumo vegetal, não seja necessária a realização por parte do fabricante do medicamento, observando os cuidados no transporte e armazenamento.

Além disso, a republicação da norma de terceirização de análises de controle de qualidade, por meio da RDC nº 234/2018, atendeu a todos os pontos descritos pelo setor regulado como impeditivos ou dificultadores para a realização desses ensaios. Assim, tornou-se possível a contratação de laboratórios terceiristas para a realização destes ensaios, nacionais ou internacionais, pertencentes à rede Reblas ou não. Adicionalmente, a Anvisa por duas vezes verificou que há capacidade e interesse da Rede Nacional de Laboratórios de Vigilância Sanitária na realização das análises de resíduos de agrotóxicos em fitoterápicos.

Por fim, as gerências de registro de Fitoterápicos (GMESP), de Laboratórios de Saúde Pública (GELAS) e de Toxicologia (GGTOX), além da Farmacopeia Brasileira (COFAR), se reuniram para estabelecer a maneira mais adequada e simplificada de apresentação dessas análises, finalizando os textos das normas e das orientações a esse respeito. Neste sentido, essa é a terceira atualização do consolidado de respostas sobre o assunto “resíduos de agrotóxicos em fitoterápicos”, englobando as perguntas recebidas das Associações de empresas do setor regulado, como também as recebidas individualmente por meio do Sistema de Atendimento (SAT) da Anvisa. Considerando os pontos supra expostos e as respostas presentes neste consolidado, espera-se que todas as dúvidas estejam sanadas e as análises sejam apresentadas no prazo proposto pela RDC nº 235/2018.

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).

A exposição a essas substâncias pode ocasionar diversos danos à saúde: neurotoxicidade, hepatotoxicidade, carcinogenicidade, entre outros. Portanto, é essencial que os seus níveis sejam adequadamente controlados, para que fiquem dentro dos limites seguros para o uso 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. Neste sistema já estão estabelecidas as substâncias químicas e/ou biológicas, registradas como produtos fitossanitários com uso aprovado para a agricultura orgânica, que podem ser utilizadas 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. Entretanto, esse prazo já foi prorrogado ou suspenso algumas vezes por meio das RDC nº 77/2016, 93/2016, 105/2016, 196/2017 e 235/2018. Por fim, esta última RDC estabeleceu o prazo final de 25 de junho de 2019 para apresentação dos testes.

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 25/06/2019. 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 desta validação nesse momento. Cabe ressaltar que a empresa fabricante do medicamento deve armazenar essa informação para apresentação à Anvisa, sempre que solicitado.

Também a partir de 25/06/2019, conforme determinado pela RDC nº 26/2014, com redação alterada pelas RDC nº 93/2016, 105/2016 e 235/2018, as informações sobre análise de resíduos de agrotóxicos nos IFAV deverão ser apresentadas 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?

Orientações sobre análises de resíduos de agrotóxicos foram publicadas no Segundo Suplemento da Farmacopeia Brasileira 5ª edição, sendo aplicáveis a todos os medicamentos e insumos utilizados país.

Esclarece-se que os resíduos e limites presentes na Farmacopeia Brasileira são os mesmos presentes na Farmacopeia Europeia (EP) e que há apenas um resíduo diferente a ser pesquisado, de acordo com a Farmacopeia Americana (USP), que seria o brometo inorgânico.

3.7 Os limites listados para os agrotóxicos presentes na Farmacopeia Brasileira podem ser utilizados como especificação para a droga vegetal?

<i>Substância</i>	<i>Limite (mg/kg)</i>
Acefato	0,1
Alacloro	0,05
Aldrin e dieldrin (soma de)	0,05
Azinfós – etílico	0,1
Azinfós – metílico	1
Bromofós – etílico	0,05
Bromofós – metílico	0,05
Bromopropilato	3
Clordano (soma de <i>cis</i> -, <i>trans</i> - e oxiclordano)	0,05
Clorfenvinfós	0,5
Clorpirifós-etílico	0,2
Clorpirifós-metílico	0,1
Clortal – dimetílico	0,01

*Limites de agrotóxicos apresentado na Farmacopeia Brasileira, 5ª Edição, 2º Suplemento, pág 71.

Dois pontos devem ser observados nessa questão, a legislação para uso de agrotóxicos no Brasil e a legislação para fabricação e controle de medicamentos.

Somente podem ser utilizados, em culturas de plantas medicinais no Brasil, agrotóxicos que tenham sido registrados para a cultura específica. No momento do registro do agrotóxico é que são estabelecidos os Limites Máximos do Resíduo (LMR). Havendo agrotóxicos aprovados para a cultura específica, o limite será o estabelecido na monografia publicada no sítio eletrônico da Anvisa. Não havendo agrotóxicos e limites

aprovados, espera-se que não se esteja fazendo o uso do produto e, em caso de análise de resíduos, o limite esperado seria zero.

Para a fabricação e controle de medicamentos, adicionalmente, devem ser seguidas as determinações da Farmacopeia Brasileira (FB), assim, além dos limites estabelecidos nas monografias dos agrotóxicos aprovados, aplicam-se também os limites expostos na FB. Havendo limites estabelecidos para o mesmo resíduo, tanto na monografia do agrotóxico, como na Farmacopeia Brasileira, aplicar-se-á o limite mais restritivo.

Quando da publicação do Perguntas e Respostas sobre Análise de resíduos de agrotóxicos em fitoterápicos, 2ª edição, ainda não havia, na Farmacopeia Brasileira, orientações sobre análise de resíduos de agrotóxicos em plantas medicinais. O assunto foi incluído por meio da publicação do 2º Suplemento da 5ª edição da FB, devendo agora essa farmacopeia ser utilizada como referência.

Para plantas medicinais cultivadas em outros países, não se aplica o limite estabelecido para uso de agrotóxicos no Brasil, sendo aplicado o limite estabelecido na FB. Neste caso, os limites previstos nessa farmacopeia se aplicam às drogas vegetais, conforme descrito na farmacopeia:

“A menos que indicado na monografia específica, a droga vegetal a ser examinada deve estar de acordo minimamente com os limites indicados na tabela a seguir. O limite a ser aplicado aos agrotóxicos não estabelecidos na tabela e cuja presença é suspeita por qualquer razão devem estar de acordo com limites referenciados na legislação brasileira.”

Os insumos vegetais produzidos no exterior devem, adicionalmente, seguir as normativas de Boas Práticas Agrícolas e de Boas Práticas de Fabricação de seus países ou blocos de origem. Por exemplo, além dos resíduos estabelecidos nas farmacopeias,

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.

3.8 Para derivados vegetais será permitido realizar o cálculo para o limite de agrotóxicos baseado na relação droga:derivado (RDE ou RDD), conforme a farmacopeia brasileira?

Os limites máximos de resíduos de agrotóxicos em derivados vegetais se calculam pela fórmula a seguir:

$$\text{Se } RDE \leq 10 \quad LAR_D = LAR_{DV} \times RDE$$

$$\text{Se } RDE > 10 \quad LAR_D = (IDA \times M) / (DDD_D \times 100)$$

Em que:

LAR_{DV} = Limite Aceitável de Resíduos de Agrotóxicos em mg/kg da droga vegetal constante na tabela a seguir; na legislação vigente ou calculado conforme formula anterior;

LAR_D = Limite aceitável de resíduos de agrotóxicos em mg/kg do preparado do derivado vegetal.

RDE = Relação droga extrato.

IDA = Ingestão Diária Aceitável de agrotóxicos em mg/kg de peso corporal, conforme legislação vigente;

M = peso corporal em kg (tomando-se como convenção 60 kg);

DDD = Dose Diária da Droga em kg;

O fator de 100 corresponde à participação da ingestão da droga na dieta diária (1%). Para casos especiais, esse fator pode ser alterado segundo os hábitos alimentares da população devidamente documentados.

*Cálculo para limite no derivado vegetal apresentado na Farmacopeia Brasileira

5ª Edição, 2º Suplemente, pg 71.

Para culturas nacionais, quando houver o registro do agrotóxico para a cultura específica, o limite estabelecido na monografia do agrotóxico publicada no sítio eletrônico da Anvisa, será o entendido como aprovado para as drogas vegetais e poderá ser utilizado para calcular o limite no derivado, de acordo com cálculo previsto na FB.

A RDC nº 4/2012, que trata dos estudos de registro de agrotóxicos, possui previsões para as formas de utilização dos limites estabelecidos para produtos *in natura* e produtos processados, porém, essas previsões não foram estabelecidas para insumos vegetais a serem utilizadas em fitoterápicos. Assim, de modo a simplificar o entendimento e facilitar a implementação dos testes, foi acordado entre as áreas da Anvisa que regulam o assunto de agrotóxicos em fitoterápicos que, como não há ainda métodos e cálculos específicos para fitoterápicos, o valor do LMR estabelecido na monografia do agrotóxico será o entendido para fitoterápicos como o limite aceito para a droga vegetal.

Do mesmo modo, para cultivos no exterior, o referido cálculo pode ser utilizado para, a partir do limite estabelecido para a droga vegetal na farmacopeia, estabelecer o limite no derivado.

Ainda sobre esse assunto, a RDC nº 26/2014, de acordo com seus Art. 13 e 15, solicita que a análise de resíduos de agrotóxicos seja feita tanto na droga como no derivado vegetal, porém traz determinações específicas para cada análise:

- de acordo com o § 3º do Art. 13 da RDC nº 26/2014: quando o fitoterápico acabado tiver como Insumo Farmacêutico Ativo Vegetal (IFAV) um derivado vegetal, o laudo de análise da droga vegetal que originou o derivado fica isento da apresentação da análise de resíduos de agrotóxicos.

- de acordo com § 1º do Art. 14 da RDC nº 26/2014: quando a droga vegetal for utilizada para obtenção do derivado pelo fabricante do fitoterápico, e se o laudo do fornecedor da droga vegetal informar o método utilizado, especificação e resultados referentes aos testes de pureza e integridade descritos no art. 13, inciso V desta Resolução,

os mesmos testes não precisam ser realizados pelo fabricante do fitoterápico, bastando apresentar os constantes no laudo do fornecedor.

- de acordo com o § 2º do Art. 14 da RDC no 26/2014: quando a droga vegetal for utilizada diretamente como o produto acabado, mesmo que o laudo do fornecedor da droga vegetal informe o método utilizado, especificação e resultados referentes a algum dos testes de pureza e integridade descritos no art. 13, inciso V desta Resolução, os mesmos testes precisam ser realizados pelo fabricante do fitoterápico, devendo ser apresentados no laudo da droga vegetal.

Como não existe previsão diferenciada para o derivado vegetal na RDC nº 26/2014, então a análise de agrotóxicos no derivado, sempre que ele seja utilizado na fabricação de fitoterápicos, deve ser realizada e apresentada pelo fabricante de fitoterápico.

Mesmo considerando as previsões normativas supra expostas, de modo a auxiliar na viabilização do início da análise de resíduos de agrotóxicos no Brasil, após harmonização entre as áreas envolvidas, nesse momento inicial, é possível que a empresa apresente os resultados dos testes apenas em uma das duas etapas (droga ou derivado).

3.9 Os resíduos de agrotóxicos avaliados que podem estar presentes na droga vegetal, provenientes de contaminação ambiental, também podem ser concentrados no derivado vegetal durante o processo de extração? Devido, por exemplo, à solubilidade dos resíduos no(s) solvente(s) utilizado(s). Neste caso, não seria adequado que o cálculo para definição do limite de compostos de contaminação possa ser calculado? Pois, caso o possível contaminante ambiental seja concentrado durante o preparo do derivado vegetal, há possibilidade de o

derivado ser reprovado na análise de pesticida, devido ao baixo limite adotado (0,01 mg/kg).

Sim, pode haver concentração de resíduos da droga para o derivado, de acordo com Zuin & Vilegas, 2000, havendo comportamentos diferenciados de acordo com o resíduo, com a matriz vegetal e com os líquidos extratores utilizados, por isso a RDC nº 26/2014 solicita o teste tanto na droga como no derivado e, especialmente, no derivado. Entretanto, nesse momento inicial, está sendo permitida a realização da análise em apenas uma etapa da fabricação, conforme detalhado anteriormente.

O ideal, quando se considera a dificuldade analítica, é que o teste seja feito na droga vegetal, porém, caso seja encontrado qualquer suspeita de presença de resíduos, o teste precisa ser feito também no derivado. Se a empresa preferir, pode fazer o teste diretamente no derivado.

Sobre o limite de 0,01 mg/kg, citado na pergunta: a adoção dos limites disponíveis nas farmacopeias aceitas pela Anvisa para o cultivo de plantas medicinais nacionais não é permitida quando o ingrediente ativo não possui uso autorizado no Brasil, de acordo com a resposta da pergunta 3.8.

Considerando-se a sensibilidade dos equipamentos de detecção atuais, e a possibilidade de contaminação por deriva, ou outros tipos de contaminação, as legislações internacionais preveem a adoção de um limite de 0,01 mg/kg, que seria um limite de atuação regulatória, um valor padrão para considerar situações em que não houve a aplicação do agrotóxico no campo.

Não é permitida a utilização de agrotóxicos no Brasil sem o registro de seu uso para determinada cultura agrícola. Assim, se não há agrotóxico registrado no Brasil para uma

cultura específica, o limite aceito para aquele agrotóxico em análise seria zero. Contudo, deve-se ponderar a possibilidade de detecção de resíduos de agrotóxicos em concentrações muito baixas. Esse limite está estabelecido em alguns países, como Estados Unidos e países da União Europeia, como ponto de corte para considerar a significância regulatória dos resultados de cada resíduo.

Por estarem em níveis tão baixos, os resíduos detectados não necessariamente são decorrentes da aplicação intencional do agrotóxico, podendo ter sido ocasionados por contaminações ambientais, tais como deriva de pulverização no campo, plantio de culturas em área previamente tratadas com outros agrotóxicos, transferência de resíduos de fungicidas pós-colheita, ou reguladores de crescimento aplicados em outras culturas alocadas no mesmo local de armazenamento, entre outras possibilidades. Assim, esse valor de 0,01 mg/kg foi proposto, de acordo com as referências internacionais de monitoramento de alimentos para controle de resíduos de agrotóxicos, como limite para significância regulatória.

O limite de 0,01 mg/kg, sendo entendido como um limite de significância regulatória, se aplica para quando não há registro do agrotóxico no país, ou seja, quando o resultado deveria ser zero por não se poder utilizar o agrotóxico, e assim, o agrotóxico não deveria ser encontrado nem na droga e nem no derivado vegetal. Deste modo, o limite de 0,01 mg/kg se aplica às análises realizadas tanto na droga como no derivado.

Deve-se observar que exceções podem ocorrer quando concentrações de determinado agrotóxico iguais ou inferiores a 0,01 mg/kg ainda representem risco à saúde humana.

3.10 Para pesticidas que tiverem registro para a droga vegetal, o cálculo da farmacopeia poderá ser utilizado para definir o limite do resíduo no derivado vegetal?

Não existe registro de agrotóxico para droga vegetal, mas sim, para culturas específicas. Caso haja registro de um agrotóxico para uma determinada cultura no Brasil, o limite estabelecido na monografia do agrotóxico será entendido como o aceito para a droga vegetal obtida daquela cultura e a fórmula presente na FB pode ser utilizada para estimar o limite a ser aceito no derivado.

É necessário que fique claro que a fórmula apenas estima o limite máximo que pode ser encontrado no derivado, com base no limite estabelecido para a droga vegetal, ela não isenta a empresa da análise no derivado.

3.11 Quais agrotóxicos devem ser pesquisados?

Conforme anteriormente já respondido, para qualquer IFAV a ser utilizado no Brasil devem ser seguidas as orientações presentes na Farmacopeia Brasileira:

“A menos que indicado na monografia específica, a droga vegetal a ser examinada deve estar de acordo minimamente com os limites indicados na tabela a seguir. O limite a ser aplicado aos agrotóxicos não estabelecidos na tabela e cuja presença é suspeita por qualquer razão devem estar de acordo com limites referenciados na legislação brasileira.”

Para IFAVs nacionais, deve ser pesquisada adicionalmente a "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, de acordo com a RDC nº 105/2016, deverá ser realizada 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. Deve-se, para isso, apresentar uma declaração de que foram avaliados os resíduos de agrotóxicos comuns na região de cultivo, informando quais, se aplicável.

3.12 No documento intitulado “Memória do Workshop”, realizado no dia 15/10 cita: “as espécies vegetais coletadas ou cultivadas em solo estrangeiro podem seguir as regulamentações presentes em farmacopeias oficiais internacionais, não sendo necessário avaliar integralmente a lista de resíduos de pesticidas presentes na RDC nº 105/2016, porém, não podem ter sido utilizados nessas espécies pesticidas de uso proibido no Brasil”. Dessa forma, considerando que o produtor de medicamento adquire o derivado vegetal de uma espécie cultivada e coletada em país estrangeiro, considerando que esse fabricante do derivado analisa o resíduo de agrotóxico na droga ou no derivado vegetal, seguindo a norma de seu país, ou seja, analisa agrotóxicos diferente do preconizado na RDC 105/16, com resultados dentro da especificação, será necessário o produtor do medicamento realizar análise no derivado vegetal seguindo a lista de agrotóxicos da RDC 105/16?

Não é necessário analisar a lista de resíduos presentes na RDC nº 105/16 para o caso de insumos vegetais cultivados em solo estrangeiro, conforme já respondido anteriormente.

Adicionalmente, após o workshop, as áreas internas da Anvisa se reuniram e acordaram que, neste momento inicial, não será solicitada a análise dos resíduos de agrotóxicos banidos no Brasil, de modo que deverá ser priorizada a análise dos agrotóxicos constantes na listagem da Farmacopeia Brasileira, que possui vários agrotóxicos banidos e que podem significar risco à saúde do consumidor.

3.13 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 realizada 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, incluindo todos os resíduos pesquisados.

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

De acordo com documentos internacionais, especialmente os publicados pela Comunidade Europeia (EMA, 2006), o uso de agrotóxicos durante o transporte e armazenamento do IFAV antes de sua inserção no processo de fabricação do fitoterápico também representa graves riscos, assim, esses resíduos também devem ser monitorados. Deste modo, quando o IFAV for produzido no exterior, incluindo nisso a situação da droga vegetal ser produzida no exterior e o derivado no Brasil, a empresa fabricante do

medicamento deve apresentar declaração de que não foi feito o uso de agrotóxicos (fumigantes ou outros agentes) durante seu transporte e armazenamento, ou, em caso de uso, deve ser feita a análise do resíduo do agrotóxico aplicado no IFAV antes de sua utilização na fabricação do medicamento no Brasil, devendo os mesmos, se detectados, estar presentes dentro dos limites internacionalmente aceitos.

Deve-se observar que conforme previsto na legislação brasileira, o laudo deve conter método, especificação e resultados, não sendo aceito apenas um documento do fabricante de IFAV informando que o insumo estaria de acordo com a Farmacopeia Brasileira ou outra farmacopeia reconhecida. E como as farmacopeias solicitam a análise de resíduos, em casos de suspeição, além dos listados no seu método, deve ser informado no laudo do IFAV quais resíduos foram pesquisados.

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

3.14 Dos agrotóxicos listados na RDC nº 105/2016 e na Farm. Brasileira 5ª Edição, 2º Suplemento, há alguns que não são autorizados pela ANVISA. Há necessidade de realizar análise desses resíduos?

Agrotóxicos	
Aldrin	Lindano
Azinfós-Etílico	Metalaxil-m
Carbofenotiona	Metamidofós
Carbofurano	Metoxicloro
Clorfenvinfós	Monocrotofós
Clorprofan	Oxadixil
DDT	Oxamil
Dicofol	Paration
Dicrotofos	Parationa-metílica
Dinoseb	Piridato
Endossulfam	Pirifenoxi
Etiofencarb	Procloraz
Etrinfos	Quinalfos
Fosfamidona	Triclorfom
Haloxifope-metilico	Vamidotiona
Heptacloro	Vinclozolina

Sim, todos listados na RDC nº 105/2016 devem ser avaliados no caso do cultivo nacional e todos os listados na Farmacopeia Brasileira devem ser avaliados para todos os cultivos.

O fato do agrotóxico não ser registrado no Brasil, não significa que não deve ser pesquisado. Os critérios para estabelecer quais agrotóxicos devem ser pesquisados levam em consideração vários fatores, tais como: comercialização, histórico de detecções em programas de monitoramento, risco à saúde, persistência da substância no ambiente, bioacumulação, etc.

3.15 O registro de agrotóxicos para utilização específica em plantas medicinais poderá ser realizado com base na Instrução Normativa Conjunta nº 01, de 16 de junho de 2014 de registro de agrotóxicos para culturas com suporte fitossanitário insuficiente – CSFI (*minor crops*) ou esta abordagem é exclusiva para registro de agrotóxicos em produtos alimentares?

A Instrução Normativa Conjunta nº 01, de 16 de junho de 2014, de registro de agrotóxicos para Culturas com Suporte Fitossanitário Insuficiente (CSFI) se aplica a inclusão de culturas relacionadas a plantas medicinais. Deve-se avaliar os possíveis subgrupos para possibilitar a extrapolação de LMRs. Ressalta-se que esses subgrupos não necessariamente são os mesmos considerados para a validação de metodologias analíticas. Nesse caso, os fatores que determinam o agrupamento dependem de características agronômicas das plantas utilizadas para a produção do fitoterápico.

De toda sorte, deve haver um trabalho de sensibilização das indústrias registrantes de agrotóxicos para que possam atender a demanda, dado o investimento necessário para condução de estudos e para todo trâmite regulatório.

3.16 O agrotóxico foi registrado para aplicação em sementes de soja e possui seu limite na monografia, mas o fabricante do derivado utiliza as folhas para produção do IFAV. Há possibilidade de utilizar o limite descrito na monografia do agrotóxico para as folhas dessa cultura?

Não. O resíduo de agrotóxico na folha pode ser maior que na semente, dependendo do tipo de aplicação.

3.17 O agrotóxico é registrado para determinada cultura e possui um limite para aplicação foliar. O derivado é feito a partir das sementes. O limite presente na monografia do agrotóxico não deverá ser utilizado com especificação para droga vegetal nem para o derivado?

A denominação “aplicação foliar” trata-se de prática agronômica referente ao tipo de aplicação ou a modalidade de emprego dos agrotóxicos a ser utilizado na lavoura. Contudo, considerando os estudos de resíduos supervisionados de campo, isso não significa que as folhas ou sementes são analisadas em termos de resíduos de agrotóxicos. Portanto, o LMR constante na monografia aplica-se somente a parte da planta analisada e à modalidade de emprego, ex: foliar, semente, tronco. Quando existir mais de uma modalidade de emprego, o LMR para fins regulatórios será o maior. As especificações dos procedimentos para amostragem e preparação da amostra para os estudos de resíduos estão dispostas na RDC nº 04, de 18 de janeiro de 2012.

3.18 A ANVISA fez uma análise de impacto regulatório quanto ao número de moléculas a serem avaliadas, na vigência destes critérios? Há algum país no mundo que recomende análise de 250 ingredientes ativos além dos farmacopeicos, sem algum critério ou racional?

A lista exigida na RDC nº 105/2016 baseou-se em dados de monitoramento de resíduos em alimentos, de acordo principalmente com o histórico de detecção e dados de comercialização do agrotóxico no país. Deve-se lembrar que o Brasil é um dos países em que mais se consome agrotóxicos no mundo, assim, é compreensível que a lista a ser avaliada seja maior do que a padronizada em outros países.

3.19 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.

3.20 Quais seriam os documentos mínimos de comprovação de sistema orgânico que devem ser apresentados?

As orientações sobre comprovação de cultivo orgânico são estabelecidas pelo Ministério da Agricultura e podem ser obtidas por meio do *link*: <http://www.agricultura.gov.br/assuntos/sustentabilidade/organicos/regularizacao-da-producao>.

3.21 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.

3.22 Caso a Anvisa estabeleça parcerias para o monitoramento da correta utilização dos agrotóxicos em fitoterápicos no Brasil, esse monitoramento isentaria a análise de agrotóxicos que não apresentam registro no Brasil?

Não. A análise de resíduos é uma exigência da norma de registro de fitoterápicos e deve ser avaliada lote a lote na produção de fitoterápicos para comprovar sua qualidade e segurança e a os agrotóxicos estabelecidos na RDC nº105 devem ser buscada em todos os cultivos nacionais.

3.23 Os extratos vegetais produzidos em fabricantes presentes na Europa deverão ter suas drogas vegetais, no aspecto de resíduos de agrotóxicos e seus limites, analisados conforme a Farmacopeia Europeia? Para os limites desses resíduos dos derivados, é possível utilizar a fórmula descrito no capítulo?

Sim, de acordo com o que lhes é exigido pela legislação do país onde fabricam o insumo, as orientações da Farmacopeia Europeia (EP) devem ser seguidas.

Para importação desses insumos para o Brasil, é necessário observar também o disposto na Farmacopeia Brasileira, que tem conteúdo semelhante ao da Farmacopeia Europeia.

A fórmula presente na EP pode ser utilizada para estimar o limite aceitável no derivado com base no limite estabelecido na Farmacopeia para a droga.

É necessário que fique claro que a fórmula apenas estima o limite máximo que pode ser encontrado no derivado, com base no limite estabelecido para a droga vegetal, ela não isenta a empresa da análise no derivado.

3.24 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.

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

Com a publicação da RDC nº 234/2018, a Anvisa ampliou a quantidade de laboratórios que podem ser contratados para terceirizar os testes de análises de resíduos de agrotóxicos em fitoterápicos.

Assim, as análises podem ser feitas no próprio laboratório fabricante do medicamento e do insumo, como também, podem ser terceirizadas conforme o previsto na RDC nº 234/2018 que determina:

Art. 17. A Empresa Contratada para a realização da atividade de Controle de Qualidade deve ser qualificada pela Empresa Contratante, que é a responsável por avaliar a competência da contratada.

Parágrafo único. No processo de qualificação, a Empresa Contratante deve garantir o atendimento de requisitos de boas práticas laboratoriais pela Empresa Contratada, os quais podem ser demonstrados por meio de:

I - habilitação junto à Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde (REBLAS) para os ensaios contratados;

II - atendimento às disposições da Resolução RDC nº 11, de 16 de fevereiro de 2012 e suas posteriores atualizações;

III - Certificação de Boas Práticas de Fabricação, quando se tratar de empresa fabricante de medicamentos ou produtos biológicos;

IV - acreditação de acordo com a norma ISO 17025 para os ensaios contratados; ou

V - comprovação do cumprimento das Boas Práticas de Laboratório, conforme diretrizes reconhecidas internacionalmente.

Art. 18. As Empresas Contratante e Contratada devem manter disponíveis por, no mínimo, 5 (cinco) anos ou 1 (um) ano após o vencimento do prazo de validade do medicamento ou produto biológico, o período que for maior, os dados brutos gerados durante as análises de Controle de Qualidade realizadas pela Empresa Contratada, bem como apresentá-los à autoridade sanitária competente sempre que solicitados.

Art. 19. A aprovação final para liberação do produto deve ser dada pela pessoa designada da Empresa Contratante, de acordo com os princípios de Boas Práticas de Fabricação e com os requisitos do registro, como especificado no contrato.

3.26 Dentre os agrotóxicos listados na Farmacopeia Europeia, existem 16 agrotóxicos que não são registrados na ANVISA e no MAPA. Esses agrotóxicos devem ser analisados na droga vegetal pelos fornecedores europeus? E também ser analisados no derivado vegetal?

Sim. Esses mesmos resíduos estão também listados na Farmacopeia Brasileira, assim, para uso do insumo no Brasil, devem ser pesquisados.

3.27 Continuando a pergunta anterior, os limites desses 16 agrotóxicos não registrados deverão seguir aqueles presentes nessa farmacopeia? Ou deverá ser seguido o valor de 0,01mg/kg para esses casos?

A resposta depende do local em que a planta foi cultivada, conforme já discutido nas questões anteriores. Se foi cultivada no Brasil, o limite aceito para os agrotóxicos não registrados é 0,01 mg/kg ou o limite presente na Farmacopeia Brasileira, quando este for mais restritivo; se a planta tiver sido cultivada em solo europeu, deverá ser seguido o limite da Farmacopeia Brasileira, que é o mesmo hoje presente na Farmacopeia Europeia.

3.28 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?

Para insumos cultivados nacionalmente, quando detectado resíduos, os mesmos devem estar dentro dos limites estabelecidos no registro do agrotóxico, ou na Farmacopeia Brasileira. Havendo limite estabelecido nessas duas fontes, será aplicado o mais restritivo.

Para os insumos cultivados em território estrangeiro, quando detectados resíduos, os mesmos devem estar abaixo dos limites estabelecidos na Farmacopeia Brasileira/Farmacopeia Europeia, ou farmacopeia do país ou bloco de origem, desde que esta seja reconhecida no Brasil. Será sempre considerado o limite mais restritivo.

Os limites acima descritos podem ser utilizados para justificar a inocuidade no ser humano. 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.

3.29 Caso o laboratório terceirizado afirme que os métodos/relatórios de validação são documentos confidenciais, será aceito o envio direto dessas documentações para ANVISA? Em caso positivo haverá alguma petição específica?

Não, por isso não haverá nenhuma petição específica. Mesmo antes da publicação das RDC n° 234 e 235/2018, os relatórios de validação analítica obtidos de terceiros contratados pelo detentor do registro já eram objeto de exigência e avaliação pela Anvisa nas petições de registro e pós-registro.

Permitir que o contratado apresente os resultados da análise de resíduos diretamente à Anvisa, para que o contratante não tenha acesso a ela, contraria o disposto no § 2º do art. 6º da RDC n° 234/2018 e dificulta o processo de qualificação da contratada, previsto no Art. 17 da mesma norma, descritos a seguir.

(...)

Art. 6º O Contrato de Terceirização deve prever a manutenção e o armazenamento dos registros relativos às atividades realizadas, observados os princípios das Boas Práticas.

(...)

§ 2º Os demais documentos relativos às atividades terceirizadas devem estar disponíveis tanto na Empresa Contratante quanto na Empresa Contratada, a qualquer tempo, para verificação pelas autoridades sanitárias competentes por, no mínimo, um período de 5 (cinco) anos.

(...)

Art. 17. A Empresa Contratada para a realização da atividade de Controle de Qualidade deve ser qualificada pela Empresa Contratante, que é a responsável por avaliar a competência da contratada.

(...)

Considerando ainda que a responsabilidade pela liberação dos lotes do medicamento é do detentor do registro, este não pode deixar de conhecer em detalhes o controle aplicado ao medicamento, bem como o status das metodologias analíticas empregadas.

3.30 A validação deve ser realizada de maneira individualizada, conforme a RDC nº 166/2017 ou pode ser realizada conforme a SANTE nº 11813/2017, de acordo com o previsto na Farmacopeia Brasileira?

Após avaliação do pleito realizado pelo setor regulado de fitoterápicos, do estudo da Norma Santé nº 11813/2017 e demais documentos nacionais e internacionais sobre o tema, como também, da consulta a laboratórios que realizam essas análises, consulta a outras agências reguladoras e discussão do assunto com as áreas pertinentes da Anvisa, decidiu-se por acatar, alternativamente à RDC nº 166/2017, as determinações

estabelecidas na Norma Santé nº 11813/2017, incluindo as orientações quanto à validação dos métodos e possível matrização de grupos de insumos para análise.

Para tanto, lembramos que a utilização da norma Sante é diretamente relacionada à obrigatoriedade de acreditação do laboratório pela ISO/IEC 17025, assim, a aceitação da utilização da norma Santé se aplicará apenas para laboratórios acreditados pela ISO/IEC 17025 (EU, 2017).

A matrização dos insumos vegetais a serem avaliados poderá ser feita, conforme previsto na norma Santé. Considerando as diferenças técnicas inevitavelmente existentes entre os laboratórios analíticos, a Anvisa não estabelecerá grupos de matrizes fixos, sendo responsabilidade do laboratório analítico apresentar o racional técnico empregado para a matrização.

Nesse momento inicial, em que esse processo não é de largo conhecimento pela Anvisa, cada laboratório que for iniciar a realização das análises de resíduos de agrotóxicos em fitoterápicos deverá enviar previamente sua proposta de matrização dos insumos vegetais, por meio do SAT da Anvisa, direcionado a GMESP, para avaliação. Considerando-se que o prazo final para envio dos resultados dos testes é 25/06/2019, esse envio deve ser feito na maior brevidade possível. Como trata-se de uma alternativa, serão aceitos os resultados de testes de análise de resíduos de agrotóxicos em fitoterápicos utilizando a matrização dos insumos vegetais apenas dos laboratórios que tiverem as propostas de matrização previamente aprovadas pela Anvisa.

Deve ser considerado para proposição das matrizações de insumos, como regras gerais, a composição química das espécies, (por exemplo, sejam elas ricas em água, açúcares, ácidos, óleo, pH, etc), as partes das plantas utilizadas, como também sua composição em relação aos metabólitos secundários. Deve-se lembrar nessa discussão

que os produtos representativos dos grupos devem ser os de maior importância econômica dentro do grupo, ter um maior consumo na população, conter resíduos de agrotóxicos com características similares aos encontrados em outros membros do grupo, ter probabilidade de conter o maior número de resíduos dentre os presentes no grupo e ser o mais similar possível a outros presentes no mesmo grupo, quanto ao ponto de vista de morfologia, modalidades de crescimento, problemas de pragas e porção utilizada, além disso, espécies do mesmo grupo representativo devem ter modalidade de uso ou boas práticas agrícolas similares (FAO, 2017).

Caso ocorram dúvidas sobre a adequabilidade do método para a matriz específica, deve ser feita uma validação específica por matriz.

3.31 Com relação a apresentação dos dados referentes aos resíduos de agrotóxicos.

Se a empresa em dezembro/2017, chegou a peticionar os dados dos agrotóxicos, e ela entende que precisará realizar atualização / complementação de documentos, gostaria de saber de que forma proceder com a tramitação do documento junto a GMESP. Será na forma de aditamento para complementação dos dados, ou há necessidade de novo protocolo?

Deverá ser feito o peticionamento de um novo código de assunto:

11300	FITOTERÁPICO – Inclusão da análise de agrotóxicos a Fitoterápicos
-------	---

Deve ser informado na justificativa que o peticionamento anterior deve ser desconsiderado.

3.32 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 quatro vezes.

Os resíduos de agrotóxicos são um dos principais contaminantes em plantas medicinais e fitoterápicos e é necessário que sejam controlados para que a população tenha acesso a medicamentos fitoterápicos seguros e de qualidade.

4 NORMAS RELACIONADAS E REFERÊNCIAS

Resolução-RDC n° 26, de 13/05/2014. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos.

Resolução-RDC n° 93, de 12/07/2016. Altera a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC n° 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 n° 105, de 31/08/2016. Altera a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC n° 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 n° 234, de 20/06/2018. Dispõe sobre a terceirização de etapas de produção, de análises de controle de qualidade, de transporte e de armazenamento de medicamentos e produtos biológicos, e dá outras providências.

Resolução-RDC n° 235, de 20/06/2018. Dispõe sobre alterações e inclusões de controle de qualidade no registro e pós-registro de medicamentos dinamizados, fitoterápicos, específicos e produtos biológicos.

EMA, European Medicines Agency. *Reflection paper on the use of fumigants.*
Disponível em: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/reflection-paper-use-fumigants_en.pdf. Acesso em 02 jan. 2019.

EMA, European Medicines Agency. *Guideline on specifications: test procedures and acceptance criteria for herbal substances, herbal preparations and herbal medicinal products/tradicional herbal medicinal products.* Disponível em: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-specifications-test-procedures-acceptance-criteria-herbal-substances-herbal-preparations_en.pdf. Acesso em 02 jan. 2019.

EU. European Commission. *Guidance document on analytical quality control and method validation procedures for pesticide residues and analysis in food and feed.*
SANTE/11813/2017. Disponível em:

https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/plant/docs/pesticides_mrl_guidelines_wrkdoc_2017-11813.pdf. Acesso em 02 jan. 2019.

FAO. Codex Alimentarius. *Principios y directrices para la selección de productos representativos con miras a la extrapolación de límites máximos de residuos para grupos de productos.* Disponível em: http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/ar/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252FStandards%252FCAC%2BGL%2B84-2012%252FCXG_084s.pdf. Acesso em 03 jan. 2019.

OMS. 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.

Teixeira, P. O país dos agrotóxicos. Disponível em: <https://www.abrasco.org.br/site/outras-noticias/movimentos-sociais/o-pais-dos-agrotoxicos-artigo-do-deputado-federal-paulo-teixeira/31998/>. Acesso em 02 jan. 2019.

Zuin, V. G. & Vilegas, J. H. Y.. *Pesticides residues in medicinal plants and phytomedicines.* Phytotherapy research, 14. 2000.

5 HISTÓRICO DE EDIÇÕES

Edição	Data	Alteração
1ª	13/10/2016	Emissão inicial
2ª	18/10/2017	Atualização das normas e Farmacopeia Brasileira
3ª	28/01/2019	Atualização com novas questões recebidas na GMESP e publicação da RDC 234 e 235/2018