

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de Pós-Graduação em Toxicologia
e Análises Toxicológicas

Análise crítica dos valores de Ingestão Diária Aceitável estabelecidos para praguicidas no Brasil, em relação as agências internacionais e a Agência de Proteção Ambiental Americana, e suas implicações na avaliação do risco

Ligia Mesquita Sampaio do Amaral

Dissertação para obtenção do grau de
MESTRE

Orientador:
Prof. Dra. Elizabeth de Souza Nascimento

São Paulo
2013

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de Pós-Graduação em Toxicologia
e Análises Toxicológicas

Análise crítica dos valores de Ingestão Diária Aceitável estabelecidos para praguicidas no Brasil, em relação as agências internacionais e a Agência de Proteção Ambiental Americana, e suas implicações na avaliação do risco

Versão corrigida da Dissertação conforme Resolução CoPGr 5890.
O original encontra-se disponível no Serviço de Pós-Graduação da FCF/USP.

Ligia Mesquita Sampaio do Amaral

Dissertação para obtenção do grau de
MESTRE

Orientador:
Prof. Dra. Elizabeth de Souza Nascimento

São Paulo
2013

Ficha Catalográfica
Elaborada pela Divisão de Biblioteca e
Documentação do Conjunto das Químicas da USP.

A485a Amaral, Ligia Mesquita Sampaio do
Análise crítica dos valores de ingestão diária aceitável estabelecidos para praguicidas no Brasil, em relação as agências internacionais e a agência de proteção ambiental americana, e suas implicações na avaliação do risco / Ligia Mesquita Sampaio do Amaral. -- São Paulo, 2013.
161p.

Dissertação (mestrado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo. Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas.

Orientador: Nascimento, Elizabeth de Souza

1. Praguicidas : Toxicologia 2. Contaminação de alimento : Toxicológica I. T. II. Nascimento, Elizabeth de Souza, orientador.

615.951 CDD

Ligia Mesquita Sampaio do Amaral

Análise crítica dos valores de Ingestão Diária Aceitável estabelecidos para praguicidas no Brasil, em relação as agências internacionais e a Agência de Proteção Ambiental Americana, e suas implicações na avaliação do risco

Comissão Julgadora
da
Dissertação para obtenção do grau de Mestre

Profa. Dra. Elizabeth de Souza Nascimento
orientador/presidente

Prof. Dr. Flávio Ailton Duque Zambrone
1º. examinador

Profa. Dra. Helenice de Souza Spinosa
2º. examinador

São Paulo, 20 de março de 2013.

Dedicatória

Dedico esse trabalho aos meus pais queridos, Luiz e Marina, por sempre estarem presentes e por terem, de muitas maneiras, proporcionado a realização desse sonho.

Agradecimentos

À querida Prof. Dra. Elizabeth de Souza Nascimento, pela orientação, pelo apoio e pela dedicação, fundamentais para realização desse trabalho.

Aos meus pais, Luiz e Marina, e às minhas irmãs, Claudia e Luiza, pelo apoio, pela compreensão e pelo amor incondicional durante toda a minha vida e, em especial, durante a realização desse trabalho.

Ao meu namorado, Rodrigo, pela compreensão, pela paciência, pelo companheirismo e pelo carinho, especialmente ao longo da realização desse trabalho.

Ao querido Dr. Flávio Zambrone, por tornar possível a realização desse trabalho e pelas oportunidades de crescimento profissional e pessoal.

À querida mestre, colega e amiga Cristiana Corrêa, pelo apoio constante e pelos ensinamentos diários.

Às queridas amigas da Planitox, pelo companheirismo e pelo incentivo ao longo da realização desse trabalho.

Aos professores Félix Reyes, Silvia Berlanga e Cristiana Corrêa pelas contribuições no exame de qualificação.

À Faculdade de Ciências Farmacêuticas e a Coordenação do Programa de Pós-graduação em Toxicologia e Análises Toxicológicas, pela oportunidade de realização do curso de mestrado.

Aos professores e funcionários do Departamento de Análise Clínicas e Toxicológicas pela disposição, pela atenção e pela ajuda prestada durante o curso de mestrado.

À todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para realização desse trabalho, muito obrigada.

Epígrafe

“O degrau de uma escada não serve simplesmente para que alguém permaneça em cima dele, destina-se a sustentar o pé de um homem pelo tempo suficiente para que ele coloque o outro um pouco mais alto.”

Thomas Huxley

“O sucesso é uma consequência e não um objetivo.”

Gustave Flaubert

RESUMO

AMARAL, L. M. S. **Análise crítica dos valores de Ingestão Diária Aceitável estabelecidos para praguicidas no Brasil, em relação as agências internacionais e a Agência de Proteção Ambiental Americana, e suas implicações na avaliação do risco.** 2013. 161f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013.

O processo de avaliação do risco relacionado a substâncias químicas é utilizado no âmbito da segurança alimentar para a saúde humana, visto que diversas substâncias, tais como aditivos e, particularmente, contaminantes, como praguicidas e medicamentos veterinários, podem estar potencialmente presentes nos alimentos para consumo humano. Tradicionalmente, autoridades de diversos países recomendam limites máximos aceitáveis dessas substâncias nos alimentos, que são obtidos durante o processo de avaliação do risco. A Ingestão Diária Aceitável (IDA) é um exemplo desse tipo de limite máximo. Diversos critérios devem ser observados no estabelecimento da IDA, sendo que o julgamento científico do avaliador pode contribuir extensivamente na obtenção desse valor.

Nesse contexto, o objetivo desse trabalho é realizar uma análise crítica dos valores de IDA estabelecidos para praguicidas no Brasil, em relação às IDAs estabelecidas para os mesmos praguicidas pela Organização das Nações Unidas para Alimentação e a Agricultura / Organização Mundial de Saúde, na Europa e nos Estados Unidos (EUA), considerando o NOAEL, a espécie animal, a duração do estudo toxicológico, o *endpoint* selecionado e os fatores de incertezas aplicados, e suas implicações na avaliação do risco para a saúde humana quando da ingestão de resíduos de praguicidas em alimentos.

Com essa avaliação foi possível verificar que não existe uma harmonização na determinação da IDA, assim como, dos parâmetros selecionados para sua determinação entre as agências. Além disso, a avaliação do risco para a saúde humana de 10 praguicidas selecionados mostrou que a exposição da população aos resíduos desses praguicidas em alimentos, em comparação as IDAs estabelecidas nas diferentes agências, pode resultar na consideração de riscos distintos, dependendo da IDA selecionada. Assim, a IDA não deve ser utilizada como único fator para a tomada de decisão para regulamentação destes praguicidas pelas agências que avaliam o risco para as populações expostas. Durante o gerenciamento do risco outros fatores, tais como o contexto sócio-econômico e político e a relação risco-benefício, devem ser considerados.

Palavras-chave: Ingestão Diária Aceitável (IDA), Praguicidas, Avaliação do Risco, Segurança alimentar, Consumo alimentar no Brasil.

ABSTRACT

AMARAL, L. M. S. **Critical analysis of the Acceptable Daily Intake values established for pesticides in Brazil related to international agencies and the United States Environmental Protection Agency, and implications in risk assessment.** 2013. 161f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013.

The risk assessment process is used in the context of food safety, since various chemicals such as additives and particularly contaminants, as pesticides and veterinary drugs, could potentially be present in food for human consumption. Traditionally, the authorities of several countries recommend maximum acceptable exposure limits of these substances in food, which are obtained during the risk assessment process. The Acceptable Daily Intake (ADI) is an example of this kind of limit. Several criteria must be observed in the establishment of the ADI, and the scientific judgment of the evaluator may contribute extensively to obtain this value.

In this context, the aim of this work is to perform a critical analysis of the ADI values established for pesticides in Brazil in relation to the same ADI for pesticides established by the World Health Organization (WHO), in Europe and in the United States of America (USA). The NOAEL, the animal species, the duration of toxicology studies, the endpoint selected and the applied uncertainty factors, and also the implications in risk assessment for human health of pesticide residues in food, were also considered.

With this evaluation it was possible to observe that there is no harmonization in the establishment of the ADI, as well as in the parameters selected for the determination of ADI among agencies. Furthermore, the risk assessment of selected 10 pesticides showed that the population exposure to their residues in food, compared to the ADI established in different agencies, may result in different approaches to risks, depending on the ADI determined. Thus, the ADI should not be used as the only factor in decision making for regulation. During the risk management process, other risk factors must be considered, such as political, economic and social context and risk-benefit relation.

Keywords: Acceptable Daily Intake (ADI), Pesticides, Risk Assessment, Food safety, Brazil food consumption.

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1 – Paradigma de análise de risco, enfatizando a separação funcional dos três componentes e a importância da interação entre eles | 17 |
| Figura 2 – Curva relação dose-resposta | 33 |
| Figura 3 – Subdivisão do fator de incerteza padrão (100 x) baseado nas diferenças toxicocinéticas e toxicodinâmicas..... | 45 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|-----|
| Tabela 1 – Resumo dos principais estudos de toxicidade conduzidos para praguicidas e seus objetivos | 26 |
| Tabela 2 – Alterações hematológicas e bioquímicas observadas em ratos após tratamento com fludioxonil por 90 dias..... | 39 |
| Tabela 3 – Alterações no peso da tireóide em ratos após 3 semanas de tratamento com tiaclopride | 40 |
| Tabela 4 – IDAs estabelecidas para praguicidas pela ANVISA, pelo JMPR, pela US EPA e pela EFSA/SANCO..... | 56 |
| Tabela 5 – IDAs estabelecidas para praguicidas e estudos, espécies, efeitos e NOAEL utilizados para derivação dessa IDA, pelo JMPR, pela EFSA/SANCO e pela US EPA..... | 59 |
| Tabela 6 – Praguicidas com IDAs iguais e com diferenças não significativas em seus valores..... | 84 |
| Tabela 7 – Praguicidas com IDAs significativamente diferentes..... | 85 |
| Tabela 8 – Praguicidas com IDAs mais restritivas estabelecidas pela US EPA | 86 |
| Tabela 9 – Praguicidas com IDAs mais restritivas estabelecidas pela ANVISA, pelo JMPR e pela EFSA/SANCO..... | 87 |
| Tabela 10 – Praguicidas com IDAs iguais em mais de uma agência..... | 88 |
| Tabela 11 – Parâmetros utilizados para o estabelecimento das IDAs dos praguicidas que apresentaram valores iguais no JMPR, na EFSA/SANCO e na US EPA | 90 |
| Tabela 12 – Parâmetros utilizados para o estabelecimento das IDAs de 10 praguicidas selecionados, que apresentaram valores diferentes no JMPR, na EFSA/SANCO e na US EPA..... | 93 |
| Tabela 13 – Aquisição de alimentos (kg/ano), considerada como consumo máximo anual per capita | 108 |
| Tabela 14 – Cálculo da IDE total para o praguicida ciflutrina | 111 |
| Tabela 15 – Cálculo da IDE total para o praguicida zeta-cipemetrina | 112 |
| Tabela 16 – Cálculo da IDE total para o praguicida beta-ciflutrina..... | 113 |
| Tabela 17 – Cálculo da IDE total para o praguicida lambda-cialotrina | 114 |
| Tabela 18 – Cálculo da IDE total para o praguicida diclorana..... | 115 |
| Tabela 19 – Cálculo da IDE total para o praguicida fosmete..... | 115 |
| Tabela 20 – Cálculo da IDE total para o praguicida famoxadona..... | 116 |
| Tabela 21 – Cálculo da IDE total para o praguicida glifosato..... | 117 |

| | |
|---|-----|
| Tabela 22 – Cálculo da IDE total para o praguicida malationa..... | 118 |
| Tabela 23 – Cálculo da IDE total para o praguicida pirimifós-metílico | 119 |
| Tabela 24 – Relação entre IDE total e IDA estabelecida nas agências para cada um dos 10 praguicidas selecionados..... | 120 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADI – *Acceptable Daily Intake*

ALT – Alanina aminotransferase

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AST – Aspartato aminotransferase

BMD – *Benchmark dose*

BMDL – *Benchmark dose low*

BPL – Boas Práticas de Laboratório

cPAD – *chronic Population-Adjusted Dose*

cRfD – *chronic Reference Dose*

EFSA - *European Food Safety Authority*

EU – *European Union*

FAO – *Food and Agriculture Organization of the United Nations*

FDA – *Food and Drug Administration*

IDA – Ingestão Diária Aceitável

IDE – Ingestão Diária Estimada

IPCS – *International Programme On Chemical Safety*

JECFA – *Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives*

JMPR – *Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues*

LMR – Limite Máximo de Resíduo

LOAEL – *Lowest observed adverse effect level*

NAS – *National Academy of Science*

NOAEL – *No observed adverse effect level*

OECD – *Organisation for Economic Cooperation and Development*

OMS – Organização Mundial de Saúde

OPP – *Office of Pesticide Programs*

PAD – *Population-Adjusted Dose*

PPAR α – Proliferadores de Peroxissomos

PPR – *Plant Protection Products*

RfD – *Reference Dose*

SANCO – *Directorate General for Health & Consumers*

SAR – *Structure-activity relationship*

US EPA – *United States Environmental Protection Agency*

SUMÁRIO

| | | |
|--------|---|-----|
| 1. | INTRODUÇÃO | 14 |
| 2. | REVISÃO DA LITERATURA | 16 |
| 2.1. | PRINCÍPIOS DA AVALIAÇÃO DO RISCO | 16 |
| 2.2. | PRINCÍPIOS DA AVALIAÇÃO DE SEGURANÇA DE ALIMENTOS | 19 |
| 2.2.1. | <i>Histórico</i> | 20 |
| 2.2.2. | <i>Ingestão Diária Aceitável para Praguicidas</i> | 22 |
| 2.3. | ESTABELECIMENTO DA INGESTÃO DIÁRIA ACEITÁVEL | 22 |
| 2.3.1. | <i>Identificação dos efeitos tóxicos (“Identificação do perigo”)</i> | 23 |
| 2.3.2. | <i>Estudos com animais de experimentação</i> | 24 |
| 2.3.3. | <i>Identificação do efeito mais importante (“Caracterização do perigo”)</i> | 30 |
| 2.4. | FATORES DE INCERTEZA | 43 |
| 2.5. | ASPECTOS DE REGULAMENTAÇÃO | 46 |
| 2.5.1. | Brasil (ANVISA) | 46 |
| 2.5.2. | EUA (US EPA) | 46 |
| 2.5.3. | Europa (EFSA) | 47 |
| 2.5.4. | OMS (JMPR) | 48 |
| 3. | OBJETIVOS | 50 |
| 4. | MATERIAIS E MÉTODOS | 52 |
| 5. | RESULTADOS E DISCUSSÃO | 54 |
| 6. | CONCLUSÕES | 123 |
| 7. | RECOMENDAÇÕES | 125 |
| 8. | REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 126 |

1. INTRODUÇÃO

A segurança alimentar, que envolve a produção de alimentos para consumo humano, é um tema extremamente relevante, abordado tanto pela comunidade científica como pelas agências e órgãos de regulamentação, não apenas no sentido de garantir que a população tenha acesso a alimentos, mas que estes alimentos estejam dentro de padrões de qualidade nutricional e com limites de resíduos químicos ou de microorganismos que não causem prejuízo à saúde da população (INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY, 2009a; UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 1993).

Os alimentos podem conter substâncias químicas naturais ou sintéticas, utilizadas como aditivos, tais como conservantes, flavorizantes, edulcorantes e corantes; substâncias farmacologicamente ativas (cafeína, salicilatos, esteróides); toxinas, e vários contaminantes, como praguicidas, resíduos de medicamentos de uso veterinário e humano, metais, micotoxinas, entre outros. Qualquer substância encontrada nos alimentos pode ser tóxica, dependendo das suas propriedades intrínsecas e de seus níveis nos alimentos, independente de sua origem (GALLI; MARINOVICH; LOTTI, 2008).

Portanto, é necessário o estabelecimento de alguns requisitos mínimos para garantir a segurança alimentar, que podem incluir a caracterização das substâncias químicas presentes nos alimentos e dos seus níveis de exposição, assim como, a avaliação do perigo potencial dessas substâncias que, em última análise, se traduz em sua toxicidade. As autoridades de saúde em todo mundo recomendam limites máximos aceitáveis ou toleráveis dessas substâncias nos alimentos, como, por exemplo, a Ingestão Diária Aceitável (IDA) ou *Acceptable Daily Intake* (ADI) (GALLI; MARINOVICH; LOTTI, 2008; INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY, 2009a).

Nesse contexto, o estabelecimento desses valores para orientação, como por exemplo, a IDA para um determinado praguicida em alimentos, fazem parte de um processo científico chamado Avaliação do Risco.

A avaliação do risco pode ser definida como a identificação e quantificação do risco resultante de um uso específico ou ocorrência de determinada substância química, agente físico ou microbiológico, levando em consideração possíveis efeitos deletérios individuais ou

na sociedade, decorrentes da utilização deste agente na quantidade e maneira proposta e por todas as vias de exposição possíveis. A avaliação do risco é um processo científico, desenvolvido por especialistas, e seu principal objetivo é fornecer embasamento científico para o controle e manejo do risco (BENFORD, 2001; FAUSTMAN; OMENN, 2001; INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY, 2009a).

A avaliação do risco é constituída de quatro etapas distintas, definidas como: Identificação do Perigo (identificação da capacidade inerente de determinado agente causar efeitos adversos), Avaliação Dose-resposta (caracterização da relação entre a dose do agente administrada e a incidência de efeitos adversos), Avaliação da Exposição (avaliação qualitativa ou quantitativa da natureza, forma e concentração do agente que a população está exposta, por todas as fontes) e Caracterização do Risco (estimativa quantitativa ou semi-quantitativa, incluindo certos níveis de incertezas, da probabilidade da ocorrência e severidade de efeitos adversos numa dada população sob condições específicas de exposição, baseada na identificação e caracterização do perigo - avaliação dose-resposta - e avaliação da exposição) (BECK et al., 2008; BENFORD, 2001; FAUSTMAN; OMENN, 2001; GALLI; MARINOVICH; LOTTI, 2008; INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY, 1999, 2009a).

Para os resíduos de praguicidas presentes nos alimentos, as duas primeiras etapas da avaliação do risco poderão culminar na determinação da IDA, baseada no entendimento científico da toxicidade da substância e obtida através dos estudos de toxicidade em animais de experimentação ou em humanos ou estudos epidemiológicos e a incorporação de fatores de segurança. Na avaliação da exposição são estabelecidos níveis máximos de resíduos de praguicidas em alimentos. Durante o processo de caracterização do risco, a ingestão potencial desses resíduos é comparada com a IDA, considerando a quantidade máxima de alimento que uma pessoa pode ingerir diariamente, onde o risco é aceitável quando a ingestão de resíduos é menor do que a IDA estabelecida para aquela substância (BENFORD, 2000).

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. PRINCÍPIOS DA AVALIAÇÃO DO RISCO

Os princípios, a terminologia e as práticas envolvidas na Avaliação do Risco foram publicados pela primeira vez em 1983, pela *National Academy of Science* (NAS) nos EUA, no documento “*Risk Assessment in the Federal Government: Managing the Process*”. Esse documento introduziu os pilares do processo de avaliação do risco utilizado ainda atualmente e evidenciou a necessidade de preencher as lacunas entre o conhecimento científico e diversas informações sobre as ameaças a saúde humana advindas deste conhecimento e as atividades de gerenciamento do risco, realizadas pelas agências regulatórias para minimizar essas ameaças (FAUSTMAN; OMENN, 2001; NATIONAL RESEARCH COUNCIL, 1983, 2009).

Assim, a definição de avaliação do risco proposta por esse documento é “o processo pelo qual informações são analisadas para determinar se um perigo ambiental pode causar prejuízos à população exposta ou aos ecossistemas”. Embora esta definição tenha sido aprimorada e elaborada, ela ainda descreve em termos gerais o conceito atualmente utilizado (NATIONAL RESEARCH COUNCIL, 1983, 2009).

A Avaliação do Risco faz parte de um processo denominado paradigma de análise do risco que inclui, além da avaliação do risco, outros dois componentes: Gerenciamento do Risco e Comunicação do Risco. O gerenciamento do risco é definido como o processo pelo qual ações políticas são tomadas para controlar os perigos identificados na avaliação do risco, considerando a proteção da saúde humana e/ou ambiental. A comunicação do risco engloba o fornecimento das informações obtidas da avaliação e do gerenciamento do risco, de uma maneira compreensível a todas as partes interessadas (BENFORD, 2001; FAUSTMAN; OMENN, 2001; INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY, 2009a).

O paradigma de análise do risco (figura 1) é a descrição formal do processo de análise

do risco que enfatiza a separação funcional dos três componentes, enquanto, ao mesmo tempo, evidencia a importância da interação entre eles, atribuindo responsabilidades individuais. Assim, é importante ressaltar que a avaliação do risco deve ser um processo científico independente e distinto das medidas tomadas para controle e gerenciamento do risco (BENFORD, 2001; INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY, 2009a).



Figura 1 – Paradigma de análise de risco, enfatizando a separação funcional dos três componentes e a importância da interação entre eles. Fonte: BENFORD, 2001; INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY, 2009a.

No contexto da análise do risco, é necessária a definição de dois termos fundamentais: perigo e risco. O termo perigo é utilizado para se referir a uma propriedade inerente de determinado agente em causar efeitos adversos nos organismos, sistemas ou populações expostas, o que pode ser entendido como a toxicidade da substância química. Risco é definido como a probabilidade de um efeito adverso ocorrer em circunstâncias específicas de exposição a um determinado agente (INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY, 2004, 2009a).

A avaliação do risco compreende quatro etapas: Identificação do perigo, Caracterização do perigo, Avaliação da exposição e Caracterização do risco.

A primeira etapa da avaliação do risco, a identificação do perigo, é definida de uma maneira geral, como “a identificação do tipo e da natureza dos efeitos adversos que um agente tem a capacidade inerente de causar em um organismo intacto, sistema ou população”. O termo perigo está relacionado à toxicidade apresentada pela substância (INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY, 2004).

Diferentes tipos de efeitos adversos podem ser causados por diversos agentes. Assim, o principal objetivo da identificação do perigo é avaliar se determinado agente tem o potencial de causar efeitos adversos em humanos baseado em uma revisão de todos os dados disponíveis sobre sua toxicidade e modo de ação (BENFORD, 2001; FAUSTMAN; OMENN, 2001).

A caracterização do perigo compreende a “descrição qualitativa e, quando possível, quantitativa, das propriedades inerentes de um agente em causar efeitos adversos e deve incluir, se possível, a relação dose-resposta”, que pode ser definida como “a relação entre a quantidade do agente administrado ou absorvido por um organismo, sistema ou população e a alteração desenvolvida em reação a esse agente” (INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY, 2004).

A avaliação da exposição, terceira etapa da avaliação do risco, é “a avaliação da exposição de um organismo, sistema ou população a um agente e seus derivados” (INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY, 2004). O objetivo principal da avaliação da exposição é determinar a fonte, o tipo, a magnitude e a duração da exposição ao agente de interesse. A avaliação da exposição é um elemento chave no processo de avaliação do risco, visto que os efeitos adversos potenciais não ocorrerão se não houver exposição ao agente em questão (FAUSTMAN; OMENN, 2001).

A quarta e última etapa do processo de avaliação do risco, a caracterização do risco, é definida como a determinação qualitativa e quando possível quantitativa, da probabilidade de ocorrência de um efeito adverso conhecido, em um organismo, sistema ou população, sob condições definidas de exposição a um determinado agente (risco), incluindo as incertezas observadas no processo (INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY, 2004).

Nessa etapa, as informações obtidas na identificação e caracterização do perigo e na

avaliação da exposição são combinadas, para estimar a probabilidade e a intensidade na qual um perigo pode ocorrer decorrente de uma exposição específica. A caracterização do risco fornece a base principal para a tomada de decisão sobre o gerenciamento do risco (BENFORD, 2001).

2.2. PRINCÍPIOS DA AVALIAÇÃO DE SEGURANÇA DE ALIMENTOS

A utilização do processo de análise do risco na área de segurança alimentar proporciona a tomada de decisão regulatória ordenada e baseada em princípios científicos, através da avaliação do risco, que é o componente científico central do processo. Dessa forma, considerando esse processo, agências regulatórias de diversos países e organismos internacionais rotineiramente analisam o risco para a saúde humana decorrente da presença de diversas substâncias químicas nos alimentos a fim de garantir a sua segurança (BENFORD, 2000, 2001; GALLI; MARINOVICH; LOTTI, 2008; INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY, 1990, 1999, 2009a; UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 1993).

Assim, a avaliação do risco considerando a presença de substâncias químicas em alimentos é descrita como a caracterização de perigos potenciais e dos riscos associados para a vida e a saúde humana resultante da exposição às substâncias presentes nos alimentos ingeridos por um período específico (INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY, 2009a).

As quatro etapas da avaliação do risco, no contexto da segurança alimentar, fornecem mecanismos para uma avaliação estruturada das informações relevantes para estimar as questões relacionadas à saúde humana em consequência da exposição a substâncias químicas presentes nos alimentos (BENFORD, 2001; FAUSTMAN; OMENN, 2001; INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY, 2009a).

No contexto da avaliação do risco, a ocorrência ou uso de aditivos alimentares, praguicidas e medicamentos veterinários em alimentos é regulamentado com base na Ingestão Diária Aceitável (IDA) (BENFORD, 2000; INTERNATIONAL PROGRAMME ON

CHEMICAL SAFETY, 1990, 1999, 2009a; LARSEN, 2006; UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 1993).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), através do *International Programme on Chemical Safety* (IPCS), a IDA é definida como a quantidade máxima estimada de um agente a qual os indivíduos de uma população podem estar expostos diariamente, durante toda a vida, sem risco apreciável para a saúde, expressa em relação ao peso corpóreo (INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY, 2004).

Portanto, o estabelecimento de uma IDA no processo de avaliação do risco, define limites de exposição, abaixo dos quais não são esperados efeitos adversos a saúde humana (BENFORD, 2000). Nesse contexto, as agências regulatórias devem assegurar que, de uma maneira geral, a ingestão de determinada substância química pela população através dos alimentos não seja maior do que a IDA estabelecida para a substância em questão, garantindo, assim, a segurança alimentar (LARSEN, 2006).

2.2.1. Histórico

Em 1953, a Assembléia Mundial de Saúde (*World Health Assembly*) demonstrou preocupação com o aumento crescente da utilização de diversas substâncias químicas na indústria alimentícia, gerando, naquela época, um novo problema de saúde pública. Em resposta, a OMS, em conjunto com a Organização das Nações Unidas para a Agricultura e a Alimentação (*Food and Agriculture Organization, FAO*), iniciou duas séries de reuniões anuais independentes sobre aditivos em alimentos (*Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, JECFA*) e resíduos de praguicidas em alimentos (*Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues, JMPR*) (BENFORD, 2000; INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY, 1990, 2009a; LU, 1988; LU; SIELKEN JR., 1988). A primeira reunião sobre aditivos alimentares foi realizada em 1956, enquanto que a primeira reunião sobre resíduos de praguicidas ocorreu em 1963 (INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY, 1990, 2009a).

Também na década de 1950, preocupações similares relacionadas à segurança

alimentar foram levantadas nos Estados Unidos, na *United States Food and Drug Administration* (FDA) e no *Food Protection Committee of the National Research Council*, levando a recomendações para avaliação da segurança alimentar (BENFORD, 2000).

O JECFA desenvolveu primeiramente o conceito de IDA, definido como a estimativa da quantidade de um determinado aditivo em alimentos, que pode ser ingerido diariamente durante toda vida sem risco apreciável para a saúde, expressa em proporção ao peso corpóreo. Esse conceito foi posteriormente adotado também pelo JMPR, considerando os níveis seguros de praguicidas e seus resíduos em alimentos. Desde 1966, o JMPR vem promovendo a avaliação do risco de praguicidas presentes em alimentos, através do estabelecimento da IDA e limites máximos de resíduos (LMR) para diversas substâncias químicas (BENFORD, 2000; INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY, 1990, 2009a; LU, 1988; LU; SIELKEN JR., 1988).

Diversos cientistas ao redor do mundo estiveram envolvidos nas discussões que levaram ao estabelecimento do JECFA, seus conceitos e princípios, mas, atualmente, o Professor René Truhaut é considerado ter sido o cientista de maior influência, sendo atribuída a ele a elaboração do conceito de IDA, entre as décadas de 1950 e 1960 (BENFORD, 2000; GALLI; MARINOVICH; LOTTI, 2008).

Procedimentos similares foram adotados por outros órgãos internacionais. Nos Estados Unidos, o FDA também adotou o conceito de IDA para diversos tipos de substâncias, e métodos relacionados são utilizados pela US EPA para contaminantes em alimentos, como praguicidas, embora nas avaliações da US EPA o termo utilizado seja Dose de Referência (*Reference Dose*, RfD) (BENFORD, 2000; UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 1993).

Portanto, desde seu estabelecimento, a IDA tem se mostrado uma ferramenta regulatória válida na avaliação do risco de substâncias químicas presentes nos alimentos e é hoje aceita internacionalmente como a principal base para estimativa da segurança de substâncias presentes em alimentos, como por exemplo, os praguicidas (BENFORD, 2000; GALLI; MARINOVICH; LOTTI, 2008).

2.2.2. Ingestão Diária Aceitável para Praguicidas

Reconhecendo os benefícios da utilização dos praguicidas na agricultura como um componente necessário para a produção segura de alimentos, diversas agências regulatórias em todo o mundo controlam a quantidade de resíduos desses produtos nos alimentos que são consumidos pelo homem. Assim, são estabelecidos valores de IDA para praguicidas, representando os limites máximos aceitáveis destes produtos em alimentos utilizados para consumo humano (BENFORD, 2000; INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY, 1990, 2009a; UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 1993).

Nesse contexto, a IDA é definida como a estimativa da quantidade de um determinado praguicida (e/ou seus resíduos) nos alimentos, que pode ser ingerida diariamente durante toda a vida, sem risco apreciável para a saúde. Portanto, a IDA representa o nível de ingestão diária de um praguicida com nenhum risco ou riscos mínimos da ocorrência de efeitos adversos. Essa quantidade é expressa em proporção ao peso corpóreo (BECK et al., 2008; BENFORD, 2000; RENWICK, 2002; UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 1993).

2.3. ESTABELECIMENTO DA INGESTÃO DIÁRIA ACEITÁVEL

Considerando o processo de avaliação do risco, as primeiras duas etapas (identificação e caracterização de perigo) culminam na determinação da IDA. A derivação da IDA é baseada no entendimento científico da toxicidade de uma determinada substância química presente em alimentos, por exemplo, praguicidas e aditivos, considerando estudos em animais de experimentação ou em humanos, com a incorporação de fatores de segurança (BENFORD, 2000).

Assim, na identificação do perigo, uma gama de informações sobre a toxicidade das substâncias químicas é avaliada, a fim de definir os perigos potenciais (toxicidade potencial)

decorrente da exposição à substância, em diferentes estágios da vida. Já na caracterização do perigo, é identificado o efeito tóxico mais importante, considerando a relação dose-resposta, com o objetivo de definir um nível de exposição no qual efeitos tóxicos não serão observados, visando estabelecer a IDA (BENFORD, 2000; UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 1993).

2.3.1. Identificação dos efeitos tóxicos (“Identificação do perigo”)

A exposição à determinada substância química pode resultar em uma variedade de efeitos tóxicos. Esses efeitos podem variar entre efeitos visíveis como, por exemplo, morte, e alterações mais sutis, bioquímicas, fisiológicas ou patológicas (BENFORD, 2001; UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 1993).

Assim, as informações utilizadas na identificação dos potenciais efeitos tóxicos relacionados à exposição às substâncias químicas podem ser provenientes de diversos tipos de estudos, incluindo estudos em humanos (epidemiológicos, com voluntários), estudos em animais de experimentação e estudos alternativos, nos quais são utilizadas abordagens alternativas aos estudos de toxicidade convencionais em animais, como estudos *in vitro* e estudos que estabelecem a relação da estrutura química com a atividade biológica do composto estudado (*Structure-activity relationship, SAR*) (BECK et al., 2008; BENFORD, 2001; FAUSTMAN; OMENN, 2001; INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY, 2009a; RENWICK, 2002).

No entanto, os estudos de toxicidade em animais de experimentação são a fonte mais frequente de informação sobre a toxicidade intrínseca da maioria das substâncias químicas, entre eles, os praguicidas (UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 1993) e são extensamente utilizados por diversas agências de regulamentação na avaliação da segurança para a saúde humana quando da exposição a essas substâncias (CORRÊA; ZAMBRONE, 2009).

2.3.2. Estudos com animais de experimentação

O principal objetivo de qualquer estudo de toxicidade em animais de experimentação é obter informações biológicas indicativas de toxicidade (efeitos adversos), considerando uma relação dose-resposta quantitativa entre esses efeitos e o nível de exposição, e permitindo a extrapolação dos dados obtidos nos estudos em animais, para humanos e assim, avaliar o risco para a saúde humana (ECOBICHON, 1997, 2001).

Embora nenhuma espécie de animal de experimentação seja um substituto ideal para os seres humanos, existem evidências científicas bastante robustas de que os estudos em animais fornecem meios efetivos para avaliação do potencial de toxicidade das substâncias químicas. Entretanto, a extrapolação dos efeitos observados nos estudos de toxicidade em animais de experimentação para o homem somente é possível quando os mecanismos de ação das substâncias estudadas forem comparáveis, tanto no homem quanto nos animais, como ocorre para a maioria dos praguicidas, tornando válida, portanto, essa abordagem (ECOBICHON, 2001, INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY, 2009a).

Para tanto, diversos critérios devem ser avaliados quando da condução dos estudos de toxicidade em animais de experimentação, como descrito a seguir.

a. Seleção das espécies animais

As espécies selecionadas para os estudos de toxicidade devem refletir os efeitos que sejam relevantes em humanos. Ou seja, idealmente, os efeitos observados no modelo animal selecionado devem ser os mesmos daqueles que podem ocorrer em humanos quando da exposição à substância química em questão (BENFORD, 2000; INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY, 2009a; UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 1993).

No entanto, diversos exemplos de diferenças entre as espécies de animais de experimentação são cientificamente reconhecidos. Por exemplo, podem ocorrer efeitos específicos para determinada espécie ou linhagem de animais de experimentação devido a diferenças no metabolismo das substâncias (BENFORD, 2000; INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY, 2009a).

Os tumores observados nos rins de ratos decorrentes diretamente da ligação da $\alpha_2\mu$ -globulina com a substância química testada no estudo e a excreção renal desse complexo, são considerados irrelevantes para os humanos, visto que os últimos não sintetizam a $\alpha_2\mu$ -globulina (INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY, 2009a, MEEK et al., 2003; SWENBERG, 1993).

As substâncias proliferadoras de peroxissomos (organelas celulares) no fígado causam tumores hepáticos em roedores, mas não produzem o mesmo efeito em primatas e humanos, devido às diferenças nos níveis dos receptores ativados por proliferadores de peroxissomos (PPAR α), além de outras diferenças entre humanos e roedores. Por isso, a comunidade científica recomenda que uma resposta oncogênica em ratos ou camundongos, secundária a exposição a uma substância proliferadora de peroxissomos, não deve ser considerada relevante para os humanos (AOKI, 2007; CHOUDHURY et al., 2000; INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY, 2009a).

Além disso, é desejável um expressivo conhecimento sobre a fisiopatologia, a morfologia e a biologia da espécie animal selecionada para os estudos de toxicidade, permitindo uma interpretação adequada dos achados observados (BENFORD, 2000; INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY, 2009a). Por exemplo, na seleção de um modelo animal para um estudo de avaliação do potencial cancerígeno de determinada substância é importante um conhecimento prévio da incidência de tumores espontâneos naquela espécie, visando uma interpretação apropriada da ocorrência de tumores relacionados à substância teste (ORGANIZATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT, 2002; UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2005).

A facilidade de manuseio e manutenção, assim como o tempo de vida do animal, também devem ser considerados na seleção das espécies mais adequadas para condução de um estudo de toxicidade. Como resultado, a maioria dos estudos é conduzida com pequenos roedores, particularmente os ratos e camundongos. No entanto, estudos em outras espécies, como cães, podem ser requeridos dependendo da substância química em análise (BENFORD, 2000).

b. Tipos de estudos

A magnitude, frequência e duração da exposição humana às substâncias químicas podem variar consideravelmente. Assim, os estudos de toxicidade em animais de experimentação devem avaliar todos os cenários de exposição conhecidos ou possíveis à substância química em questão, considerando todas as populações potencialmente expostas e todos os efeitos tóxicos passíveis de ocorrerem em todos os estágios de vida (ECOBICHON, 2001; BENFORD, 2001; INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY, 2009a; UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 1993).

Dessa forma, considerando os praguicidas, geralmente uma série de estudos de toxicidade em animais de experimentação é requerida para registro desses produtos em diversos países, como Estados Unidos, União Européia, Austrália, Canadá e Brasil, abrangendo os estudos citados na tabela 1 (BENFORD, 2001; CORRÊA; ZAMBRONE, 2009; INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY, 2009a; RENWICK, 2002). Essa abordagem visa assegurar que todos os efeitos tóxicos potenciais relacionados a um determinado praguicida sejam identificados durante a primeira etapa (identificação do perigo) do processo de avaliação do risco.

Tabela 1 – Resumo dos principais estudos de toxicidade conduzidos para praguicidas e seus objetivos (continua)

| Tipo de estudo | Parâmetros avaliados |
|--|--|
| Toxicidade aguda | Doses únicas (mais comum) ou múltiplas doses em 24 horas ou menos; Envolve avaliação de efeitos adversos severos ou morte (ratos), e irritação dérmica e ocular (coelhos) e sensibilização dérmica (cobaias); Vias oral, dérmica e inalatória. |
| Toxicidade sobreaguda e subcrônica | Doses repetidas em 14 a 28 dias (sobreaguda) e 90 dias (subcrônica); Envolve a avaliação da toxicidade sistêmica, incluindo diversos <i>endpoints</i> (funcionais, bioquímicos, patológicos, observacionais) e determinação de órgãos-alvo de toxicidade; Vias oral (ratos, camundongos e cães) e dérmica (ratos). |
| Toxicidade crônica e oncogenicidade | Doses repetidas em até 24 meses; Envolve a avaliação de toxicidade sistêmica e órgãos-alvo de toxicidade após a exposição crônica e avaliação do potencial cancerígeno; Via oral (ratos, camundongos e cães). <i>*Geralmente os dados para estabelecimento da IDA são provenientes desse tipo de estudo.</i> |

Tabela 1 – Resumo dos principais estudos de toxicidade conduzidos para praguicidas e seus objetivos (conclusão)

| Tipo de estudo | Parâmetros avaliados |
|--|---|
| Genotoxicidade | Estudos <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> , utilizando mamíferos ou células de mamíferos e bactérias; Envolve a avaliação da interação com o DNA, causando mutações gênicas ou aberrações cromossômicas. |
| Toxicidade para a reprodução e para o desenvolvimento pré-natal | Doses repetidas antes, durante e depois da gestação; Pode abranger diversas gerações; Envolve a determinação de efeitos na fertilidade de machos e fêmeas (ratos) e no desenvolvimento dos filhotes (ratos e coelhos); Via oral. |
| Imunotoxicidade | Estudos com doses repetidas (sobreagudos ou subcrônicos); Avalia as alterações na estrutura ou função das células e tecidos envolvidos na resposta imune; Geralmente, via oral (ratos). |
| Neurotoxicidade | Estudos com doses únicas (agudos) ou repetidas (sobreagudos ou subcrônicos); Avalia alterações na estrutura ou função do sistema nervoso, ou alterações comportamentais; Via oral (ratos). |

Fontes: BENFORD, 2000; ECOBICHON, 1997, 2001; INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY, 2009a.

Assim, os estudos de toxicidade resumidos na tabela 1 fornecem informações sobre diversos *endpoints* de toxicidade, abrangendo variadas etapas de vida dos animais. Os *endpoints* em um estudo de toxicidade são as observações e medidas dos efeitos tóxicos potenciais, que podem incluir, por exemplo:

- alterações funcionais (redução do peso corpóreo);
- alterações morfológicas (alterações macroscópicas e microscópicas nos órgãos e tecidos);
- mutagenicidade (alterações no DNA, genes e cromossomos);
- oncogenicidade (ocorrência de câncer);
- neurotoxicidade (alterações no sistema nervoso, levando a efeitos comportamentais);
- toxicidade para a reprodução (alterações na fertilidade);
- toxicidade para o desenvolvimento pré-natal (ocorrência de malformações);
- entre outros (BENFORD, 2000, 2001).

c. Período e Via de exposição

Idealmente, a via e o período de exposição utilizados nos estudos de toxicidade em animais devem ser as mais relevantes possíveis quando considerada a exposição humana à substância em questão. Por exemplo, a via inalatória deve ser utilizada para avaliar a exposição aos contaminantes do ar, considerando o período de exposição humana a esses contaminantes (UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 1993).

Entretanto, na maioria dos casos, o dossiê de estudos toxicológicos não inclui estudos detalhados através de todas as vias possíveis de exposição a substâncias químicas. Dessa forma, em geral, a posição adotada é a de que o potencial de toxicidade manifestado por uma via de exposição é relevante para qualquer outra via, a não ser que evidências científicas convincentes contradigam este paradigma (UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 1993). Ou seja, caso um estudo de toxicidade em animais de experimentação tenha sido conduzido através da via oral e mostrado efeitos relevantes (por exemplo, toxicidade para a reprodução), esses efeitos devem ser considerados para a avaliação do risco à saúde humana, mesmo que a exposição humana a substância em questão seja somente através da via dérmica.

Considerando o período de exposição, conforme apresentado na tabela 1, os estudos em animais são conduzidos utilizando uma variedade de períodos de tratamento (90 dias; 2 anos; dose única; entre outros) e diferentes estágios de vida dos animais (gestação, lactação, entre outros), permitindo o conhecimento detalhado dos períodos críticos de exposição para o desenvolvimento dos efeitos relacionados a determinada substância.

d. Qualidade dos estudos

Para assegurar a confiabilidade dos dados obtidos nos estudos de toxicidade em animais de experimentação, reduzir a repetição de testes similares em laboratórios diferentes e garantir que os estudos sejam conduzidos com um mínimo de requisitos essenciais, são utilizados diversos protocolos (*guidelines*) de estudos, validados e aceitos internacionalmente (BENFORD, 2000, 2001; CORRÊA; ZAMBRONE, 2009; INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY, 2009a).

Os protocolos de condução de estudos de toxicidade em animais de experimentação

para praguicidas são definidos por comitês científicos e organizações internacionais responsáveis pela regulamentação de diferentes tipos de substâncias químicas potencialmente presentes na água ou alimentos de consumo humano, como por exemplo, a *Organisation for Economic Cooperation and Development* (OECD) e a *United States Environmental Protection Agency* (US EPA), e contemplam, de maneira geral, a metodologia que deve ser utilizada em cada tipo de estudo, embora, em alguns aspectos, permitam certa flexibilidade (BENFORD, 2000; 2001; INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY, 2009a).

Assim, considerando a qualidade e a confiabilidade dos resultados obtidos nos estudos, os protocolos disponíveis trazem orientações sobre diversos fatores que irão influenciar diretamente na interpretação das informações obtidas nos estudos. Por exemplo, a escolha de doses, as doses máximas utilizadas, os números de animais em cada grupo, a utilização de grupos controle positivos e negativos, o regime de dose (via e período de exposição), os parâmetros a serem analisados, entre outros (INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY, 2009a; UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 1993).

Estes protocolos são continuamente revisados, permitindo a incorporação de novas abordagens válidas e relevantes de acordo com a evolução do conhecimento científico (BENFORD, 2001; ORGANISATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT, 2009).

Além disso, os estudos de toxicidade em animais de experimentação devem ser conduzidos de acordo com os princípios das Boas Práticas de Laboratório (BPL). Inicialmente introduzida para prevenir falsificações dos resultados, a BPL é um sistema de qualidade relacionado ao processo organizacional e as condições sob as quais os estudos para avaliação da segurança da saúde ou ambiental (estudos não-clínicos) são planejados, conduzidos, monitorados, documentados, arquivados e reportados. Esse sistema é uma ferramenta extremamente relevante na condução de estudos com animais, contribuindo para a qualidade e confiabilidade das informações obtidas, que serão utilizadas para avaliação da segurança para humanos (BENFORD, 2001; INSTITUTO NACIONAL DE METROLOGIA, NORMALIZAÇÃO E QUALIDADE INDUSTRIAL, 2002; ORGANISATION FOR

ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT, 1998a).

Assim, na etapa de identificação do perigo para um determinado praguicida, a avaliação de todos os dados disponíveis irá identificar os efeitos adversos relevantes para os humanos relacionados ao praguicida em avaliação, que serão considerados na etapa de caracterização do perigo e, conseqüentemente, no estabelecimento da IDA (BENFORD, 2000; UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 1993).

2.3.3. Identificação do efeito mais importante (“Caracterização do perigo”)

Enquanto na identificação do perigo é estabelecido o “tipo de toxicidade” considerada relevante para humanos, associada a uma substância particular (uma análise qualitativa), o foco da etapa de caracterização do perigo é a relação entre a dose e a resposta (efeitos observados nos estudos avaliados na etapa anterior) e o estabelecimento das doses que podem causar esta resposta em humanos, a partir de uma análise quantitativa (BENFORD, 2000; UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 1993).

Geralmente são selecionadas três a cinco doses do praguicida a ser estudado com o propósito de produzir uma gama de respostas e mostrar uma relação dose-resposta em um estudo de toxicidade em animais de experimentação (BENFORD, 2000, 2001).

Com uma seleção de doses adequada, nenhum efeito tóxico deve ocorrer na(s) menor(es) dose(s). À medida que a dose aumenta (dose(s) intermediária(s)), um pequeno número de indivíduos pode exibir efeitos tóxicos, representando os indivíduos mais vulneráveis no grupo. Com o aumento contínuo da dose (maiores doses), a maioria dos animais expostos apresentará efeitos tóxicos decorrentes da exposição. Alternativamente, a severidade da resposta (efeito tóxico) também pode aumentar com o aumento da dose (BENFORD, 2000, 2001; RHOMBERG et al., 2007).

Assim, possíveis respostas relacionadas ao aumento das doses testadas em um estudo de toxicidade em animais podem ser:

- a alteração do número de animais que apresentaram determinado efeito tóxico (ex: o

número de animais que apresentaram tumores em um determinado órgão ou tecido em um estudo de toxicidade para avaliação do potencial cancerígeno);

- a alteração da ocorrência de determinado efeito tóxico em um único animal (ex: número de tumores no fígado);

- a alteração de parâmetros biológicos que possuem uma variação definida (ex: peso corpóreo);

- a alteração da severidade de determinado efeito tóxico (por exemplo, progressão de lesões pré-neoplásicas para lesões neoplásicas) (ECOBICHON, 1997; INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY, 2009b).

No entanto, essa abordagem somente é possível visto que para a maioria dos efeitos tóxicos existe um limite de dose, abaixo do qual o efeito não será observado (BENFORD, 2000).

Considerando o mecanismo de toxicidade das substâncias químicas, os efeitos tóxicos identificados nos estudos de toxicidade em animais podem ser divididos basicamente em dois tipos, sendo 1) os efeitos que requerem a presença de uma quantidade suficiente da substância para alterar a homeostase normal do animal, para os quais existirá um limite de dose abaixo do qual nenhum efeito tóxico significativo (biologicamente ou estatisticamente) será observado (*threshold effects*), e 2) os efeitos que não apresentam um limite de dose (*non-threshold*) (BENFORD, 2000; RENWICK, 2002; UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 1993).

As substâncias presentes em alimentos e cujos efeitos tóxicos apresentam um limite (*threshold*) são tradicionalmente avaliadas com a utilização de uma IDA, considerando que estes efeitos estão associados com certo limite de exposição, abaixo do qual os mecanismos de defesa naturais do organismo irão reverter as pequenas alterações causadas pela substância química e manter a homeostase e, portanto, o efeito tóxico não será observado (BENFORD, 2000; RENWICK, 2002; UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 1993).

Para as substâncias cujos efeitos não apresentam um limite de exposição (*non-threshold*), a postura regulatória internacionalmente adotada é assumir que não existe um nível de exposição seguro e a presença dessas substâncias deve ser evitadas em alimentos.

Considera-se que os efeitos causados por esse tipo de substância podem resultar de um dano a uma única célula que pode ser produzido por somente uma molécula da substância em contato com o organismo. Efeitos carcinogênicos decorrentes de efeitos genotóxicos são exemplos para o qual não existe um limite (BENFORD, 2000; LARSEN, 2006; RENWICK, 2002; UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 1993).

Considerando as doses utilizadas nos estudos com animais e os efeitos observados, quando estes apresentam um limite de dose (*threshold*), podem ser estabelecidos alguns parâmetros de relevância na avaliação do risco. O NOAEL (*no observed adverse effect level*) é definido como a maior dose na qual não foi observado aumento estatisticamente ou biologicamente significativo na frequência ou severidade dos efeitos adversos quando comparados os grupos tratados e controle negativo. É importante ressaltar que alguns efeitos podem ser observados nessa dose (NOAEL), mas os mesmos não são considerados adversos (EUROPEAN CENTRE FOR ECOTOXICOLOGY AND TOXICOLOGY OF CHEMICALS, 2002; INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY, 2004; LEWIS et al., 2002).

A determinação de um NOAEL em um estudo de toxicidade com animais de experimentação depende principalmente de uma seleção de doses adequada. Isto deve considerar que a maior dose produza efeitos adversos, que não devem ser observados na menor dose. No entanto, embora na maior dose seja necessária a ocorrência de efeitos adversos, a mesma não deve ser tão alta a ponto de causar toxicidade excessiva e morte dos animais, sendo possível, assim, estabelecer uma relação dose-resposta. Em contrapartida, a menor dose não deve interferir no desenvolvimento, crescimento e longevidade normais dos animais ou produzir efeitos adversos (HERRMAN; YOUNES, 1999; ORGANIZATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT, 2002; UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2005).

Dessa forma, é importante ressaltar que o NOAEL não é uma propriedade inerente da substância testada, mas sim uma observação experimental, ou seja, esse valor depende intimamente do delineamento do estudo, considerando principalmente a seleção de doses (BENFORD, 2000, 2001; HERRMAN; YOUNES, 1999; RHOMBERG et al., 2007).

Como exemplo, a figura 2 representa uma típica curva dose-resposta. Não são observados efeitos tóxicos em baixas doses (2, 5 e 7 mg/kg p.c./dia). A dose de 25 mg/kg

p.c./dia representa o limite entre os níveis de doses que não causam efeitos e os níveis nos quais são observados efeitos. Com o aumento da dose é observado o aumento da resposta.

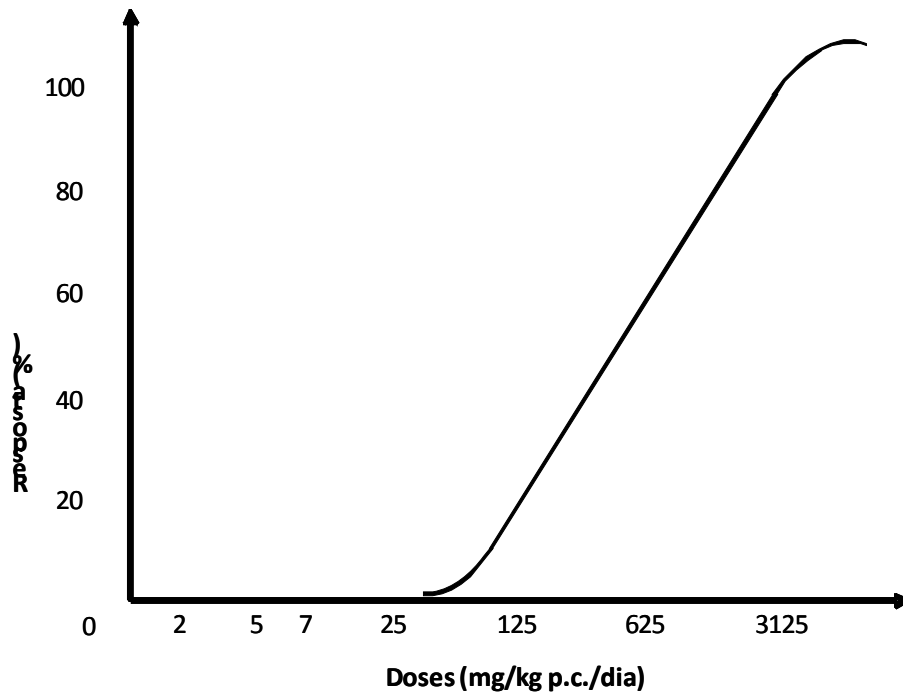


Figura 2 – Curva relação dose-resposta (adaptado de BENFORD, 2000).

Considerando a figura 2, por exemplo, caso as doses selecionadas para esse estudo tenham sido 25, 75 e 150 mg/kg p.c./dia, o valor de 25 mg/kg p.c./dia teria sido selecionado como o NOAEL. Em contrapartida, se as doses tivessem sido 5, 50 e 500 mg/kg p.c./dia, um menor valor teria sido selecionado como NOAEL, igual a 5 mg/kg p.c./dia.

No primeiro exemplo a seleção de doses está mais adequada, sendo que intervalos de doses muito grandes podem resultar na determinação de um NOAEL muito menor do que a dose limite. De acordo com os protocolos de estudos de toxicidade internacionalmente aceitos, os intervalos entre as doses não devem ser muito grandes, idealmente de duas a quatro vezes (BENFORD, 2000; ORGANISATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT, 1998b).

Entretanto, caso sejam observados efeitos adversos em todas as doses testadas em

um estudo, incluindo a menor dose, não será possível a determinação de um NOAEL. Nesse caso, a menor dose testada no estudo é chamada de LOAEL (*lowest observed adverse effect level*), sendo a menor dose (testada) na qual foi observado um aumento estatisticamente ou biologicamente significativo na frequência ou severidade dos efeitos adversos quando os grupos tratados são comparados ao grupo controle negativo (BENFORD, 2001; EUROPEAN CENTRE FOR ECOTOXICOLOGY AND TOXICOLOGY OF CHEMICALS, 2002; LEWIS et al., 2002; INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY, 2004). Assim, no exemplo ilustrado na figura 2, não seria possível determinar um NOAEL caso as doses selecionadas fossem, por exemplo, 50, 125 e 500 mg/kg p.c./dia. Nessa situação, o LOAEL seria 50 mg/kg p.c./dia.

A fim de diminuir as incertezas relacionadas às imprecisões na determinação do NOAEL, visto que esse parâmetro depende de um delineamento adequado do estudo, conforme mencionado anteriormente, abordagens alternativas também podem ser utilizadas, como modelagens matemáticas da curva dose-resposta para determinar o nível de dose associado à baixa incidência de determinado efeito (por exemplo, 10%), o que é chamado *Benchmark dose* (BMD) (BENFORD, 2000, 2001; UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 1993).

A abordagem da BMD foi proposta originalmente em 1984, como um método mais preciso no cálculo da dose que produz um pequeno aumento no nível de efeitos adversos. Desde então, essa abordagem tem sido utilizada como uma alternativa ao NOAEL e LOAEL para o estabelecimento de níveis regulatórios, como a IDA (BENFORD, 2000; SETZER; KIMMEL, 2003).

A BMD pode ser definida como a dose que corresponde a uma alteração específica de uma resposta adversa comparado com a resposta nos animais não tratados (FILIPSSON et al., 2003).

Assim, enquanto o NOAEL e o LOAEL são doses discretas provenientes de um estudo, a abordagem da BMD envolve a modelagem da curva dose-resposta na região dos efeitos observados e, então, a utilização desse modelo para alterar a estimativa de dose que corresponde a um nível particular de resposta, geralmente de 1 a 10% (FILIPSSON et al., 2003; SETZER; KIMMEL, 2003).

Dessa forma, a BMD é uma substituição para uma dose limite, como o NOAEL, mas é

menos dependente da seleção de doses e mais intimamente relacionada ao limite do efeito do que o NOAEL (BENFORD, 2000).

Uma medida da incerteza também é calculada, por exemplo, com o cálculo de limites de confiança e o menor limite de confiança na dose utilizada como BMD é chamado BMDL (*benchmark dose – lower confidence limit*). A BMDL corresponde a incerteza na estimativa da dose-resposta devido a características do delineamento experimental, como por exemplo, o número de animais utilizado em cada grupo (BENFORD, 2000; SETZER; KIMMEL, 2003; UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2000).

Portanto, para o estabelecimento da IDA, na caracterização do perigo, um estudo de toxicidade deve ser selecionado, além de uma dose (NOAEL ou BMD) que contemple o efeito de interesse, de acordo com os critérios descritos a seguir.

a. Seleção do estudo

Para a obtenção de uma IDA é necessária a seleção de um estudo de toxicidade que melhor represente a exposição humana à substância em análise. Conforme mencionado anteriormente, normalmente nessa etapa, são utilizados estudos de toxicidade em animais de experimentação, visto que dados de estudos em humanos são normalmente insuficientes ou inexistentes (BENFORD, 2000; UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 1993).

Assim, em todos os estudos disponíveis em animais, a seleção do estudo mais relevante deve envolver a identificação da espécie animal mais pertinente ou mais sensível, para refletir o potencial de toxicidade da substância para humanos, considerando a relação entre o tempo e via de exposição à substância para estes e a duração e via de administração da substância nos estudos de toxicidade em animais (ROWLAND, 2004; UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 1993).

Na identificação da espécie mais relevante ou mais sensível para representar a exposição humana na resposta aos efeitos da substância estudada, é importante ressaltar que diversas diferenças entre os roedores e os humanos na resposta a variadas substâncias químicas, incluindo praguicidas, foram descritas em literatura científica, conforme mencionado anteriormente.

Assim, na seleção do estudo mais relevante para o estabelecimento da IDA, se estudos de toxicidade foram conduzidos em ratos e camundongos, com efeitos em menores níveis de dose em ratos quando comparados aos camundongos, então, o estudo em ratos deve ser o de escolha. Entretanto, caso estejam disponíveis informações científicas suficientes que demonstrem que o rato, sendo a espécie mais sensível aos efeitos da substância, não é a espécie mais relevante para os humanos, como por exemplo, no caso do rato produzir um metabólito tóxico, responsável pela toxicidade da substância, não encontrado em humanos; então, o estudo em ratos não deve ser selecionado, mesmo apresentando efeitos em menores níveis de dose. Nesse caso, o estudo em camundongos pode ser escolhido como o mais indicado (BENFORD, 2000; UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 1993).

Além disso, o cenário de exposição humana às substâncias presentes nos alimentos representa uma exposição repetida, através da dieta, que pode ocorrer, geralmente, durante toda a vida. Portanto, o estudo em animais selecionado para a obtenção da IDA deve representar essas condições, ou seja, o estudo mais relevante seria um estudo que apresenta exposição à substância em doses repetidas, com administração através da dieta e um período de exposição prolongado (BENFORD, 2000; GALLI; MARINOVICH; LOTTI, 2008; ROWLAND, 2004).

Considerando o dossiê de estudos requerido para registro dos praguicidas, por exemplo, os estudos mais representativos desse cenário de exposição humana normalmente incluem os de toxicidade crônica em roedores ou não roedores, os que avaliam o potencial cancerígeno em roedores e os de toxicidade para a reprodução em duas gerações em roedores (ROWLAND, 2004).

Geralmente, no estabelecimento das IDAs para praguicidas, são selecionados estudos em roedores. Pesquisas recentes tem mostrado que é pequena a contribuição do estudo de toxicidade crônica em não-roedores (cães) para a avaliação do risco de praguicidas, com exposição através da dieta (BOX; SPIELMANN, 2005; KOBEL et al., 2010).

Entretanto, embora estudos a longo prazo sejam os estudos de preferência na obtenção da IDA, é possível a seleção de estudos com períodos de exposição mais curtos (curto e a médio prazo), estudos de toxicidade sobreaguda e subcrônica, se o efeito crítico

de interesse foi observado nesses estudos em doses menores do que nos estudos crônicos (ROWLAND, 2004).

Finalmente, considerações sobre a qualidade técnico-científica do estudo, de acordo com os parâmetros descritos anteriormente, são fundamentais na seleção do estudo para o estabelecimento da IDA (BENFORD, 2000; UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 1993).

b. Determinação do efeito crítico

Algumas substâncias químicas podem causar diferentes tipos de efeitos tóxicos, dependendo da espécie animal, das doses e do período de exposição utilizados nos estudos (BENFORD, 2001). Dessa forma, para uma avaliação adequada dos resultados observados nos estudos de toxicidade em animais de experimentação, visando prever as condições de exposição seguras para humanos, é fundamental reconhecer se os efeitos observados nos animais tratados representam um efeito relacionado à substância teste e, neste caso, se o efeito pode ser considerado adverso (EUROPEAN CENTRE FOR ECOTOXICOLOGY AND TOXICOLOGY OF CHEMICALS, 2002; LEWIS et al., 2002).

Efeito relacionado ao tratamento

Diversos parâmetros são frequentemente utilizados na avaliação dos efeitos observados nos animais tratados, com o propósito de identificar e distinguir os efeitos que efetivamente são relacionados ao tratamento com a substância teste dos efeitos que não são relacionados ao tratamento e que podem representar respostas biológicas normais na espécie estudada (EUROPEAN CENTRE FOR ECOTOXICOLOGY AND TOXICOLOGY OF CHEMICALS, 2002; LEWIS et al., 2002).

Para tanto, a principal ferramenta utilizada é a comparação entre os animais tratados e um grupo controle negativo da mesma espécie, não tratado, o qual representaria a variação fisiológica e patológica normal da espécie utilizada em cada estudo. No entanto, outros parâmetros podem ser utilizados, como um pré-teste com os animais antes do início da administração da substância. Por exemplo, podem ser realizadas medidas dos parâmetros hematológicos e bioquímicos dos animais antes da administração da substância e esses

valores são comparados aos valores obtidos para o mesmo grupo de animais após a administração da substância teste (EUROPEAN CENTRE FOR ECOTOXICOLOGY AND TOXICOLOGY OF CHEMICALS, 2002; INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY, 2009a; LEWIS et al., 2002)

Entretanto, o grupo controle negativo pode eventualmente não representar a variação normal da espécie como um todo, visto o processo de seleção e alocação dos animais nos grupos experimentais e o número reduzido de animais utilizado em cada grupo (para os estudos com doses repetidas – de curto a longo prazo – a utilização de animais geralmente varia de 10 a 50 animais/sexo/dose) (EUROPEAN CENTRE FOR ECOTOXICOLOGY AND TOXICOLOGY OF CHEMICALS, 2002; LEWIS et al., 2002).

Nesse caso, a utilização de dados mais abrangentes, denominado controle histórico, envolvendo um número maior de animais, pode fornecer informações mais adequadas sobre a variabilidade da espécie em questão (EUROPEAN CENTRE FOR ECOTOXICOLOGY AND TOXICOLOGY OF CHEMICALS, 2002; LEWIS et al., 2002; ORGANIZATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT, 2002; UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2005).

Assim, efeitos observados nos animais tratados que são comparáveis ao grupo controle negativo ou ao controle histórico, não devem ser considerados relacionados a substância teste (EUROPEAN CENTRE FOR ECOTOXICOLOGY AND TOXICOLOGY OF CHEMICALS, 2002; LEWIS et al., 2002).

Como exemplo, a tabela 2 apresenta algumas alterações hematológicas e bioquímicas observadas em ratos, tratados por 90 dias, com fludioxonil (fungicida), na avaliação realizada pelo JMPR (BARTHOLOMAEUS, 2006). É possível verificar que diversos parâmetros obtidos dos animais tratados com as duas maiores doses (7000 e 20000 ppm) apresentam diferenças estatisticamente significativas quando comparados aos valores obtidos dos animais do grupo controle negativo corrente (0 ppm). No entanto, analisando a variação do controle histórico, verifica-se que os valores observados nesses animais apresentam-se dentro da variação normal da espécie, representada mais amplamente pelos valores do controle histórico.

Tabela 2 – Alterações hematológicas e bioquímicas observadas em ratos após tratamento com fludioxonil por 90 dias (adaptada de BARTHOLOMAEUS, 2006)

| Parâmetros | Sexo | Variação do controle histórico | Doses (ppm) | | | | | |
|----------------------|--------|--------------------------------|-------------|------|------|------|-------|--------|
| | | | 0 | 10 | 100 | 1000 | 7000 | 20000 |
| Hematológicos | | | | | | | | |
| Hemoglobina (g/dL) | Machos | 14,5-17,3 | 15,3 | 15,7 | 15,5 | 15,6 | 15,5 | 14,9 |
| | Fêmeas | 13,5-16,9 | 15,6 | 15,7 | 15,9 | 15,2 | 14,7* | 14,1** |
| Hematócrito (%) | Machos | 42,9-52,2 | 46,7 | 47,7 | 47,4 | 47,1 | 47,1 | 45,5 |
| | Fêmeas | 40,4-49,6 | 45,7 | 45,8 | 46,7 | 44,3 | 43,3 | 41,7** |
| Bioquímicos | | | | | | | | |
| Glicose (mg/dL) | Machos | 60-201 | 137 | 136 | 148 | 142 | 114 | 64** |
| | Fêmeas | 49-183 | 123 | 98 | 121 | 93 | 84 | 63** |
| Bilirrubina (mg/dL) | Machos | 0,1-0,3 | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,3* | 0,4** |
| | Fêmeas | 0,0-0,3 | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,3* |
| Colesterol (mg/dL) | Machos | 40-99 | 69 | 60 | 74 | 61 | 103* | 109** |
| | Fêmeas | 59-147 | 79 | 83 | 79 | 80 | 119* | 122** |

* Estatisticamente diferente quando comparado ao grupo controle ($p < 0,05$)

** Estatisticamente diferente quando comparado ao grupo controle ($p < 0,001$)

Outro parâmetro frequentemente utilizado para identificação de efeitos relacionados ao tratamento com a substância teste em um estudo de toxicidade em animais é a ocorrência da relação dose-resposta (EUROPEAN CENTRE FOR ECOTOXICOLOGY AND TOXICOLOGY OF CHEMICALS, 2002; LEWIS et al., 2002).

A avaliação estatística utilizada nos estudos com animais em dados inerentemente variáveis, como peso corpóreo, consumo de ração, análises bioquímicas ou hematológicas, peso de órgãos, entre outros, pode resultar em alterações estatisticamente diferentes quando comparadas com o grupo controle negativo do estudo. Nessas circunstâncias, é geralmente aceito que a falta de relação dose-resposta é um argumento adequado para se estabelecer que as diferenças observadas não são relacionadas ao tratamento com a substância teste, visto que, conforme mencionado anteriormente, é esperado que para qualquer substância química que apresente um limite de dose para produzir determinada resposta, o aumento da dose produza um aumento nessa resposta. (BENFORD, 2000, 2001; EUROPEAN CENTRE FOR ECOTOXICOLOGY AND TOXICOLOGY OF CHEMICALS, 2002; LEWIS et al., 2002).

A tabela 3 apresenta as variações do peso absoluto e relativo da tireóide de ratos tratados, por 3 semanas, com diversas doses do inseticida tiaclopride. Após avaliação dos efeitos estatisticamente significativos em fêmeas, o JMPR concluiu que os mesmos não foram relacionados ao tratamento, pois não apresentaram relação dose-resposta (PFEIL;

TASHEVA, 2008).

Tabela 3 – Alterações no peso da tireóide em ratos após 3 semanas de tratamento com tiaclopride (adaptada de PFEIL; TASHEVA, 2008)

| Parâmetro | Doses (ppm) | | | | | | | | | |
|--|-------------|----|-----|-----|------|--------|----|-----|-----|------|
| | Machos | | | | | Fêmeas | | | | |
| | 0 | 25 | 100 | 400 | 1600 | 0 | 25 | 100 | 400 | 1600 |
| Peso da tireóide (mg) | 10 | 8 | 9 | 11 | 10 | 7 | 5 | 5 | 4* | 4* |
| Peso relativo da tireóide (mg/100g p.c.) | 4 | 3 | 3 | 4 | 4 | 4 | 3 | 3 | 2* | 3 |

* Estatisticamente diferente quando comparado ao grupo controle ($p < 0,05$)

Outros exemplos podem ser citados na determinação de efeitos não relacionados ao tratamento com a substância teste em estudos de toxicidade. Uma diferença observada nos animais tratados, quando comparado ao grupo controle negativo, não deve ser considerada relacionada ao tratamento com a substância teste quando:

- a medida do *endpoint* que caracterizou a alteração foi imprecisa, resultante de fatores humanos ou equipamentos inadequados;
- a diferença na resposta foi resultante de um animal que pode ser considerado *outlier*, visto que esse animal apresentou alterações significativas nos parâmetros analisados quando comparado com o restante do grupo, considerando o resultado da avaliação estatística;
- há falta de plausibilidade biológica, ou seja, o efeito é inconsistente com o modo de ação da substância em questão (EUROPEAN CENTRE FOR ECOTOXICOLOGY AND TOXICOLOGY OF CHEMICALS, 2002; LEWIS et al., 2002).

Efeitos adversos

Um efeito adverso é definido como uma alteração bioquímica, morfológica ou fisiológica (em resposta a um estímulo, por exemplo, a administração de uma substância química) que, sozinha ou em combinação, afeta adversamente o desempenho de um organismo como um todo ou reduz a capacidade do organismo em responder a estímulos ambientais normais (EUROPEAN CENTRE FOR ECOTOXICOLOGY AND TOXICOLOGY OF CHEMICALS, 2002; LEWIS et al., 2002).

Entretanto, alguns efeitos observados nos animais tratados em um estudo de toxicidade podem representar respostas adaptativas e, embora relacionados à administração da substância teste, não apresentam implicações negativas para a saúde dos

animais e não são considerados efeitos adversos. Assim, um efeito não adverso pode ser definido como um efeito biológico que não causa alterações bioquímicas, morfológicas ou fisiológicas que afetam o bem-estar geral, o crescimento, o desenvolvimento e o tempo de vida de um organismo. De maneira geral, esse tipo de efeito não é utilizado como base para o estabelecimento da IDA (BENFORD, 2000; EUROPEAN CENTRE FOR ECOTOXICOLOGY AND TOXICOLOGY OF CHEMICALS, 2002; LEWIS et al., 2002).

Um exemplo deste tipo de efeito seria a diminuição do ganho de peso corpóreo associada a uma diminuição do consumo de ração em um animal, o que pode ser resultante da redução da palatabilidade da ração, devido à alta concentração da substância teste. Os efeitos no peso corpóreo e consumo de ração, nesse caso, embora diretamente relacionados à presença da substância teste na ração, não são efeitos diretamente relacionados à toxicidade inerente da substância química e, portanto, não são considerados adversos. No entanto, os mesmos efeitos em outras condições, por exemplo, refletindo uma condição geral pobre do animal causada diretamente pelo modo de ação tóxico da substância, podem ser considerados efeitos adversos e potencialmente utilizados como base para obtenção da IDA (BENFORD, 2000; EUROPEAN CENTRE FOR ECOTOXICOLOGY AND TOXICOLOGY OF CHEMICALS, 2002; LEWIS et al., 2002).

Dessa forma, a decisão sobre a adversidade de um efeito depende das circunstâncias específicas de cada avaliação e do julgamento científico do avaliador. Entretanto, de maneira geral, alguns parâmetros podem ser utilizados para auxiliar na interpretação dos dados de um estudo de toxicidade em animais de experimentação, visando caracterizar os efeitos adversos decorrentes da administração de determinada substância química (BENFORD, 2000).

A seguir, alguns exemplos de efeitos relacionados ao tratamento que não devem ser considerados adversos:

- os efeitos observados não representam qualquer prejuízo funcional ao animal tratado. Por exemplo, uma redução na atividade de certas enzimas no sangue, como a alanina aminotransferase (ALT) e a aspartato aminotransferase (AST). O aumento da atividade dessas enzimas no sangue pode indicar toxicidade e dano hepático. No entanto, a diminuição da atividade dessas enzimas normalmente não é considerada

toxicologicamente importante.

- os efeitos observados representam uma resposta adaptativa. Certos efeitos podem ser respostas adaptativas a exposição à determinada substância química e não relacionados à toxicidade inerente da substância. Efeitos adaptativos comuns em animais de experimentação podem incluir a indução de enzimas hepáticas e um aumento limitado do tamanho do fígado como uma resposta fisiológica a necessidade de aumentar a atividade metabólica do organismo, visando metabolizar e eliminar uma substância química mais rapidamente.
- os efeitos observados são transitórios. Esse tipo de efeito é geralmente observado em estudos de toxicidade com doses repetidas, refletindo uma resposta não específica ao tratamento, por exemplo, a diminuição do consumo de ração e do peso corpóreo devido à redução da palatabilidade nas primeiras semanas de tratamento. Esse efeito tende a desaparecer após algumas semanas com a adaptação dos animais ao “novo” sabor da ração.
- os efeitos observados tem severidade limitada. Por exemplo, na avaliação da significância biológica de uma redução na atividade das colinesterases eritrocitária e cerebral é utilizado um limite de 10 ou 20% de inibição. Assim, uma inibição estatisticamente significativa na atividade dessas enzimas menor do que o limite não é considerada um efeito adverso.
- os efeitos observados são secundários a outros efeitos adversos. É cientificamente reconhecida a relação entre a redução do peso corpóreo e um atraso no desenvolvimento sexual de filhotes. Dessa forma, caso a redução no peso corpóreo esteja relacionada diretamente com a toxicidade inerente da substância testada, um atraso na maturação sexual nesses animais pode ser considerado um efeito secundário e, portanto, não adverso (EUROPEAN CENTRE FOR ECOTOXICOLOGY AND TOXICOLOGY OF CHEMICALS, 2002; LEWIS et al., 2002).

Portanto, considerando os parâmetros descritos acima, o efeito crítico selecionado para a obtenção da IDA deve representar um efeito adverso, diretamente relacionado à substância teste, e possível de ocorrer no homem. O maior nível de dose experimental no qual esse efeito não ocorreu, ou seja, o maior NOAEL, deve ser selecionado para a obtenção

da IDA ou como ponto de partida para a obtenção da BMD, a ser utilizada na obtenção da IDA, conforme a relação descrita na fórmula abaixo (BENFORD, 2000; INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY, 2009a; RENWICK, 2002; UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 1993).

$$\text{IDA} = \frac{\text{NOAEL}}{\text{Fatores de incerteza}}$$

2.4. FATORES DE INCERTEZA

Os estudos de toxicidade em animais de experimentação, como descrito anteriormente, são a principal fonte de informação sobre a toxicidade das substâncias químicas e, frequentemente, são utilizados para a obtenção da IDA.

Entretanto, inúmeras incertezas podem estar envolvidas na extrapolação de uma dose que não causa efeitos adversos em animais (NOAEL) para um nível de exposição que será seguro para a população humana (IDA), durante o processo de avaliação do risco (BENFORD, 2000; INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY, 1994; RENWICK, 2002).

Devido a essas incertezas, torna-se necessário adotar uma abordagem cautelosa nesse processo, que considera que o homem pode ser mais sensível a toxicidade das substâncias químicas do que os animais de experimentação e, portanto, é utilizada uma margem de segurança. Dessa forma, são utilizados os fatores de incerteza, endereçando principalmente as incertezas envolvidas na extrapolação dos efeitos dos animais para os humanos e a variabilidade na resposta entre os humanos (BENFORD, 2000; INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY, 1994, 2009a; RENWICK, 2002).

Alguns termos distintos podem ser utilizados para nomear os fatores de incerteza, como por exemplo, fatores de segurança ou fatores de ajuste, dependendo da agência

regulatória ou órgão em questão, mas a proposta é essencialmente a mesma (BENFORD, 2000; INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY, 1994, 2009a).

Assim, quando da utilização das informações dos estudos com animais para predizer um risco a população humana, são destacadas duas categorias principais de variabilidade, que podem gerar incertezas durante o processo: 1) a variabilidade inter-espécie, que compreende as diferenças entre as espécies animais utilizadas nos estudos de toxicidade e a espécie humana em geral, e 2) a variabilidade intra-espécie, que considera as diferenças na sensibilidade esperadas dentro da espécie humana (BENFORD, 2000; INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY, 1994).

Os motivos que levam a essa variabilidade estão relacionados principalmente as diferenças na toxicocinética (absorção, distribuição, metabolismo e excreção da substância) e a toxicodinâmica (modo de ação da substância), tanto entre a espécie animal e o homem, quanto na própria espécie humana. Essas fontes de variabilidades são, geralmente, consideradas como o componente principal das incertezas envolvidas no estabelecimento das IDAs (BENFORD, 2000; INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY, 1994).

Historicamente, um fator de incerteza de 100 tem sido utilizado para converter um NOAEL de um estudo com animais de experimentação em um valor de orientação de exposição humana (IDA). Esse valor (100) compreende dois fatores de 10, um para a variabilidade inter-espécie e outro para a variabilidade intra-espécie. A figura 3 ilustra a subdivisão de cada fator para incorporação de dados apropriados sobre a toxicocinética e toxicodinâmica, se estes estiverem disponíveis. Essa abordagem permite uma flexibilidade, pois diferentes fatores podem ser aplicados ao NOAEL de um estudo em humanos ou em animais de experimentação, melhorando o processo de extrapolação (INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY, 1994, 2009a; UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 1993).

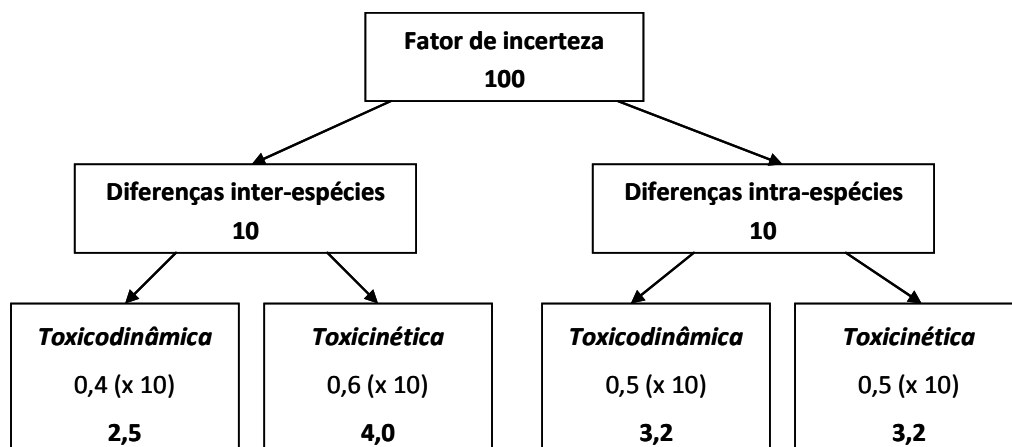


Figura 3 – Subdivisão do fator de incerteza padrão (100 x) baseado nas diferenças toxicocinéticas e toxicodinâmicas. Fonte: BENFORD, 2000; INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY, 1994.

Dessa forma, se dados adequados e confiáveis em humanos forem a base para a avaliação da segurança alimentar de determinada substância, a aplicação de um fator de 10 ao NOAEL, referente ao fator intra-espécie, pode ser considerado apropriado como um valor padrão, visto que não há necessidade de extrapolação entre animais e humanos (INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY, 1994, 2009a).

Além disso, se dados sobre a toxicocinética e toxicodinâmica estiverem disponíveis e indicarem que as diferenças toxicocinéticas entre os animais e os humanos são mais extensas do que as diferenças toxicodinâmicas, por exemplo, a utilização de dois fatores de 10 pode ser inapropriada (INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY, 1994).

Assim, geralmente, o fator inter-espécie é dividido em dois valores padrão, sendo 2,5 para a toxicocinética e 4 para a toxicodinâmica. Este procedimento permite o ajuste dos fatores a serem utilizados na extrapolação entre os animais e o homem, considerando os dados e informações disponíveis. Uma divisão similar do fator de 10 é feita para as diferenças intra-espécie entre os humanos para diferenças na toxicocinética (3,2) e na toxicodinâmica (3,2) (INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY, 1994).

No entanto, embora o entendimento científico da toxicocinética e da toxicodinâmica das substâncias esteja crescendo rapidamente, o conhecimento detalhado desses processos ainda é limitado a somente algumas substâncias e dados apropriados raramente estão

disponíveis (BENFORD, 2000; INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY, 1994).

Mais recentemente, fatores adicionais de incertezas estão sendo atribuídos para considerar deficiências no dossiê de estudos toxicológicos, como por exemplo, a ausência de um estudo crônico, a ausência de um NOAEL com efeitos relevantes ou a utilização do LOAEL ao invés do NOAEL para a derivação da IDA (INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY, 1994, 2009a; UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 1993).

2.5. ASPECTOS DE REGULAMENTAÇÃO

2.5.1. Brasil (ANVISA)

No Brasil, o Ministério da Saúde, através da Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA), é o órgão responsável por realizar a avaliação toxicológica dos praguicidas, incluindo o estabelecimento da IDA para resíduos desses compostos em alimentos. Esse limite é publicado na monografia técnica, que representa o resultado da avaliação toxicológica do Ministério da Saúde, através da ANVISA, para cada praguicida, considerando a análise das informações técnicas e científicas dos praguicidas por esse órgão (BRASIL, 1992, 2002).

2.5.2. EUA (US EPA)

Nos Estados Unidos, a US EPA, através do *Office of Pesticide Programs* (OPP), é o órgão responsável pela avaliação do risco para a saúde humana da exposição crônica a substâncias químicas, onde níveis seguros de exposição aos resíduos de praguicidas presentes em alimentos também são estabelecidos. No entanto, a IDA é chamada de Dose de Referência Crônica (cRfD) pela US EPA, para desvincular desse valor a implicação de segurança completa e de que qualquer exposição acima da aceitável (limite) é considerada inaceitável e representa risco a saúde da população (GRAHAM, 1995; UNITED STATES

ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 1993).

2.5.3. Europa (EFSA)

Desde 2003, a *European Food Safety Authority* (EFSA) é, na Europa, a agência relacionada à segurança alimentar. A EFSA trata as questões relacionadas à avaliação do risco, enquanto a União Européia é responsável pelas decisões relacionadas ao gerenciamento do risco, baseado nos resultados da avaliação realizada pela EFSA (EUROPEAN COMMISSION, 2011a; EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2011a).

A EFSA é uma agência independente que fornece recomendações científicas e comunicação dos riscos existentes e emergentes associados à segurança alimentar na Europa, visando dar suporte às decisões regulatórias e procedimentos de ação nos países membros. Isto pode envolver processos de adoção ou revisão de legislações européias sobre segurança alimentar, decisão sobre a regulamentação de substâncias como praguicidas ou aditivos alimentares, entre outros. Na EFSA, o painel "*Plant Protection Products and their residues*" (PPR) trata de praguicidas e seus resíduos, fornecendo recomendações científicas para avaliação do risco dessas substâncias em alimentos (EUROPEAN COMMISSION, 2011a; 2011b; EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2011a).

Nesse contexto, a avaliação, comercialização e o uso dos praguicidas na Europa são regulados pela Diretiva 91/414/EEC. Essa Diretiva dispõe sobre a avaliação do risco e os procedimentos de autorização de praguicidas e produtos contendo essas substâncias (EUROPEAN COMMISSION, 2011b; EUROPEAN UNION, 1991)

A primeira etapa da avaliação de cada praguicida na Europa envolve um país membro relator, que transmite para a EFSA as conclusões preliminares da substância, considerando todos os dados de toxicidade e exposição disponíveis. Após essa etapa, a EFSA conduz uma avaliação do risco científica, seguida das etapas de gerenciamento do risco conduzida pela União Européia com assistência dos países membros. A substância pode ser aprovada se sua avaliação mostrar que o praguicida em questão não tem efeitos prejudiciais para humanos ou animais e não tem influência inaceitável no meio ambiente. Uma vez aprovado, o praguicida é listado no Anexo I da Diretiva 91/414/EEC. Somente os praguicidas listados

nesse anexo podem ser autorizados para utilização nos países membros (EUROPEAN COMMISSION, 2011b; EUROPEAN UNION, 1991).

Antes da criação da EFSA, em 2003, a Comissão Europeia, através do *Directorate-General for Health and Consumer Protection* (SANCO), era a responsável por coordenar as avaliações dos praguicidas na Europa, incluindo a avaliação toxicológica e o estabelecimento das IDAs (EUROPEAN COMMISSION, 2012).

2.5.4. FAO/OMS (JMPR)

O conceito do JMPR foi proposto primeiramente em 1959 quando um grupo de especialistas da FAO (*FAO Panel of Experts on the Use of Pesticides in Agriculture*) recomendou que a FAO e a OMS em conjunto deveriam:

- a) Avaliar o perigo para os consumidores decorrente da presença de resíduos de praguicidas em alimentos;
- b) Estabelecer os princípios que regem a seleção dos limites de tolerância de resíduos de praguicidas em alimentos;
- c) Verificar a viabilidade do estabelecimento de um padrão internacional para a análise toxicológica e de resíduos requeridas na avaliação da segurança do uso de praguicidas em alimentos (INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY, 1990, 2009a).

Desde a sua criação, o principal propósito do JMPR é fornecer para as agências regulatórias e organismos internacionais uma fonte confiável de informações relacionadas à avaliação do risco de resíduos de praguicidas em alimentos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011).

Conforme mencionado anteriormente, o JMPR é formado por dois grupos distintos de especialistas. O grupo de especialistas da FAO tem a responsabilidade de revisar o padrão de utilização, os dados físico-químicos e a composição, os métodos de análise de resíduos dos praguicidas analisados e recomendar limites máximos de resíduos decorrentes da utilização desses praguicidas em culturas de uso alimentar de acordo com as boas práticas agrícolas. Já a responsabilidade do grupo de especialistas da OMS é revisar os dados

toxicológicos e dados relacionados para estimar, quando possível, a IDA para humanos do praguicida em questão. Durante a reunião do JMPR esses dois grupos coordenam atividades e preparam um relatório (INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY, 1990, 2009a).

O objetivo final da avaliação do JMPR é determinar um NOAEL considerando todos os dados toxicológicos disponíveis, o qual, em conjunto com fatores de segurança apropriados, será utilizado para determinar a IDA (INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY, 1990, 2009a).

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

O objetivo geral desse trabalho é avaliar criticamente os valores de IDAs estabelecidos para os mesmos praguicidas no Brasil, pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), na Organização das Nações Unidas para Alimentação e a Agricultura / Organização Mundial de Saúde, pelo *Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues* (JMPR), nos Estados Unidos da América (EUA), pela *United States Environmental Protection Agency* (US EPA), e na União Européia, pela *European Food Safety Authority* (EFSA) e *Directorate-General for Health and Consumer Protection* (SANCO), e os parâmetros utilizados pelas agências regulamentadoras para a obtenção desses valores.

Além disso, o objetivo geral desse trabalho também contempla analisar os dados de consumo e aquisição alimentar no Brasil, obtidos da Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF), realizada pelo Instituto de Geografia e Estatística (IBGE), a fim de avaliar o risco para a saúde humana quando da exposição a alguns praguicidas que podem estar presentes nos alimentos e que apresentam os valores de IDA mais divergentes entre as agências, realizando uma análise crítica do impacto das diferenças nas avaliações das agências que resultam em diferenças nas IDAs dos praguicidas.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Expor e realizar revisão bibliográfica dos conceitos de Avaliação do Risco para a saúde humana quando da exposição a praguicidas presentes em alimentos;
- Pesquisar as IDAs estabelecidas para praguicidas no Brasil, nos EUA e nas agências

internacionais (FAO/OMS e EFSA/SANCO);

- Realizar comparação e análise crítica dos valores das IDAs e dos parâmetros utilizados pelas agências regulamentadoras para o estabelecimento das IDAs pesquisadas;
- Avaliar os dados de consumo e aquisição alimentar no Brasil obtidos da Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF), realizada e publicada pelo Instituto de Geografia e Estatística (IBGE);
- Realizar avaliação do risco para a saúde humana decorrente da exposição a praguicidas presentes em alimentos.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

A metodologia utilizada neste trabalho foi a pesquisa bibliográfica para realização de um estudo comparativo das IDAs estabelecidas para os mesmos praguicidas no Brasil (ANVISA), nos EUA (US EPA), na Europa (EFSA/SANCO) e pela FAO/OMS (JMPR), assim como dos parâmetros utilizados para o estabelecimento das IDAs. Além das fontes já citadas anteriormente, foram utilizadas bases de dados como Pubmed, Bireme, Web of Science, entre outros.

O levantamento das IDAs foi inicialmente realizado, considerando todos os praguicidas (ingredientes ativos) registrados no Brasil que tem uma IDA estabelecida pela ANVISA. Posteriormente, os praguicidas resultantes da etapa anterior foram pesquisados nas outras agências/países. Somente os praguicidas que tiveram uma IDA estabelecida nesses quatro países/agências concomitantemente foram incluídos e comparados no presente trabalho.

Essa pesquisa considerou somente os praguicidas com IDAs estabelecidas na monografia técnica, publicada na página da ANVISA (www.anvisa.gov.br), com uso autorizado no Brasil, ou seja, não foram consideradas as monografias técnicas excluídas, daqueles praguicidas que foram banidos ou tiveram seu registro descontinuado no país.

Para obtenção dos valores de IDA estabelecidos para os praguicidas nos EUA, assim como dos parâmetros utilizados por essa agência na determinação desses valores, foram considerados os documentos presentes na página *Regulations.gov* (www.regulations.gov), que é a fonte de informação no desenvolvimento de regulamentações federais e documentos relacionados do governo dos EUA (UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2011). Essa análise considerou a avaliação mais recente realizada para cada praguicida.

As IDAs estabelecidas na Europa, para cada praguicida, foram obtidas do banco de dados “*EU Pesticides Database*” (www.ec.europa.eu/sanco_pesticides/public/index.cfm), disponível na página da União Européia (www.europa.eu). Os parâmetros utilizados para a determinação das IDAs (estudos de toxicidade em animais, valores de NOAEL, *endpoints* e

fatores de segurança selecionados) foram pesquisados nas referências individualmente citadas para cada praguicida.

O levantamento dos valores das IDAs estabelecidas pelo JMPR foi realizado considerando o inventário publicado pelo IPCS, que resume as avaliações toxicológicas dos praguicidas efetuadas por esse órgão até 2010, versão atualmente disponível (INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY, 2010). Os parâmetros utilizados para determinação das IDAs foram pesquisados nas referências individualmente citadas para cada praguicida, considerando as avaliações mais recentes realizadas por essa agência.

Os dados de consumo e aquisição alimentar no Brasil foram obtidos da Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) realizada em 2008-2009 pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), disponível na página desse órgão (<http://www.ibge.gov.br>).

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com o propósito de garantir a segurança alimentar é utilizado o processo de avaliação do risco, determinando limites de exposição das substâncias químicas presentes nos alimentos, abaixo dos quais não são esperados efeitos adversos a saúde humana, ou seja, a IDA. Esta é uma prática comum entre as agências regulatórias de diversos países, incluindo o Brasil, e organismos internacionais, como a OMS. Aditivos alimentares, medicamentos veterinários e praguicidas são exemplos de substâncias químicas potencialmente presentes nos alimentos de consumo humano e geralmente, são avaliados a partir do estabelecimento da IDA.

Dessa forma, de uma maneira geral, a ingestão dessas substâncias químicas nos alimentos pela população não deve ser maior do que a IDA estabelecida para a substância em questão, garantindo, assim, a segurança alimentar.

Como mencionado anteriormente, no processo de avaliação do risco, as primeiras duas etapas (identificação e caracterização de perigo) culminam na determinação da IDA. Assim, na primeira etapa (identificação do perigo), diversas informações sobre a toxicidade intrínseca das substâncias químicas são avaliadas, enquanto que na segunda etapa (caracterização do perigo) é derivada a IDA, com a identificação do efeito tóxico mais importante relacionado a substância em análise, considerando a relação dose-resposta.

Os estudos de toxicidade em animais de experimentação são a fonte mais frequente de informação sobre a toxicidade intrínseca da maioria das substâncias químicas e são extensamente utilizados para determinação da IDA, com a seleção do tipo de estudo, o efeito mais importante e o nível de dose mais pertinentes para representar a exposição humana à substância em questão.

Assim, visando sumarizar as informações relevantes para a comparação dos resultados, alguns critérios devem ser considerados na utilização de estudos de toxicidade em animais de experimentação para derivação da IDA:

- a) Seleção de espécies: ***as espécies selecionadas para os estudos de toxicidade devem refletir os efeitos que são relevantes para os humanos***, sendo que a

- extrapolação dos efeitos observados nos estudos de toxicidade em animais de experimentação para o homem somente é possível quando os mecanismos de ação no homem e nos animais das substâncias estudadas forem comparáveis;
- b) Seleção do estudo: deve ser selecionado um estudo de toxicidade que melhor represente a exposição humana à substância química em análise. A seleção do estudo mais relevante deve envolver a identificação da **espécie animal mais relevante ou mais sensível**, para refletir o potencial de toxicidade da substância para os humanos. Adicionalmente, a relação entre o tempo e via de exposição à substância para os humanos e a duração e via de administração da substância nos animais também deve ser considerada. Dessa forma, o estudo mais relevante para determinação da IDA seria um estudo que apresenta **exposição à substância em doses repetidas, com administração através da dieta e um período de exposição prolongado**;
- c) Determinação do efeito crítico: o efeito crítico selecionado para a obtenção da IDA deve representar **um efeito adverso**, diretamente relacionado à substância teste, e **possível de ocorrer no homem**. O **maior nível de dose experimental no qual esse efeito não ocorreu**, ou seja, **o maior NOAEL**, deve ser selecionado para a obtenção da IDA ou como ponto de partida para a obtenção da BMD, a ser utilizada na obtenção da IDA;
- d) Qualidade dos estudos: é fundamental, para assegurar a confiabilidade dos dados obtidos nos estudos de toxicidade em animais de experimentação, que **considerações sobre a qualidade técnico-científica do estudo sejam observadas**.

Nesse contexto, a pesquisa das IDAs estabelecidas para os mesmos praguicidas concomitantemente no Brasil (ANVISA), nos Estados Unidos – EUA (US EPA), na Europa (EFSA/SANCO) e pela Organização das Nações Unidas para Alimentação e a Agricultura – FAO / Organização Mundial de Saúde – OMS (JMPR) resultou em 65 praguicidas, que encontram-se listados na tabela 4, assim como o valor da IDA para cada praguicida estabelecido pelas agências e o ano no qual esse valor foi estabelecido ou revisado. No Brasil, as monografias técnicas, publicadas no site da ANVISA, não são datadas. Dessa forma,

não foi possível verificar quando ocorreu a publicação da mesma e, conseqüentemente, o ano de estabelecimento ou revisão.

A tabela 5 apresenta, em detalhes, os critérios utilizados pelas agências para determinação da IDA de todos os 65 praguicidas, considerando o estudo de toxicidade em animais ou em humanos selecionado para obtenção da IDA, assim como, o NOAEL, a espécie utilizada, os *endpoints* selecionados e o fator de segurança utilizado em cada caso.

No Brasil, os critérios utilizados na determinação da IDA (estudo, NOAEL, espécie, *endpoints*, fatores de segurança) não são publicados. Entretanto, nas outras agências pesquisadas esses dados são de domínio público e é possível compará-los para avaliar a postura de cada agência, assim como, as diferenças e similaridades no julgamento científico entre as mesmas. Dessa forma, somente foram avaliados os parâmetros utilizados para o estabelecimento das IDAs de praguicidas pela US EPA, pela EFSA/SANCO e pelo JMPR.

Tabela 4 – IDAs estabelecidas para praguicidas pela ANVISA, pelo JMPR, pela US EPA e pela EFSA/SANCO (continua)

| N° ID ANVISA | Praguicida Denominação em Português (Inglês) | IDA (ano) (mg/kg p.c./dia) | | | |
|--------------|---|----------------------------|----------------|---------------------|---------------|
| | | Brasil (ANVISA) | FAO/OMS (JMPR) | Europa (EFSA/SANCO) | EUA (US EPA) |
| A18 | Abamectina (<i>abamectin</i>) | 0,002 | 0,002 (1997) | 0,0025 (2008) | 0,0004 (2009) |
| A26 | Azoxistrobina (<i>azoxystrobin</i>) | 0,02 | 0,2 (2008) | 0,2 (2010) | 0,18 (2006) |
| B03 | Bentazona (<i>bentazon</i>) | 0,1 | 0,1 (1998) | 0,1 (2000) | 0,03 (2006) |
| B29 | Buprofezina (<i>buprofezin</i>) | 0,01 | 0,009 (2008) | 0,01 (2010) | 0,0033 (2009) |
| B41 | Boscalida (<i>boscalid</i>) | 0,04 | 0,04 (2006) | 0,04 (2008) | 0,218 (2010) |
| C10 | Cipermetrina (<i>cypermethrin</i>) | 0,05 | 0,02 (2006) | 0,05 (2005) | 0,06 (2007) |
| C15 | Cloromequate (<i>chloromequat</i>) | 0,05 | 0,05 (1997) | 0,04 (2008) | 0,05 (2007) |
| C18 | Clorotalonil (<i>chlorothalonil</i>) | 0,03 | 0,02 (2009) | 0,015 (2006) | 0,02 (2010) |
| C20 | Clorpirifós (<i>chlorpyrifos</i>) | 0,01 | 0,01 (1999) | 0,01 (2005) | 0,0003 (2000) |
| C24 | Carbendazim (<i>carbendazim</i>) | 0,02 | 0,03 (1995) | 0,02 (2010) | 0,025 (2003) |
| C30 | Ciflutrina (<i>cyfluthrin</i>) | 0,02 | 0,04 (2006) | 0,003 (2002) | 0,024 (2007) |
| C31 | Clofentezina (<i>clofentezine</i>) | 0,02 | 0,02 (2005) | 0,02 (2009) | 0,013 (2005) |
| C37 | Ciromazina (<i>cyromazine</i>) | 0,02 | 0,06 (2006) | 0,06 (2008) | 0,015 (2009) |
| C56 | Cresoxim-metilico (<i>kresoxim-methyl</i>) | 0,4 | 0,4 (1998) | 0,4 (2010) | 0,36 (2006) |
| C60 | Zeta-cipermetrina (<i>zeta-cypermethrin</i>) | 0,005 | 0,02 (2006) | 0,04 (2008) | 0,06 (2007) |
| C61 | Beta-ciflutrina (<i>beta-cyfluthrin</i>) | 0,02 | 0,04 (2006) | 0,003 (2002) | 0,024 (2007) |
| C63 | Lambda-cialotrina (<i>lambda-cyhalothrin</i>) | 0,05 | 0,02 (2007) | 0,005 (2001) | 0,001 (2007) |
| C64 | Clotianidina (<i>clothianidin</i>) | 0,09 | 0,1 (2010) | 0,097 (2005) | 0,0098 (2010) |
| D06 | Deltametrina (<i>deltamethrin</i>) | 0,01 | 0,01 (2000) | 0,01 (2002) | 0,01 (2009) |
| D17 | Diflubenzuron (<i>diflubenzuron</i>) | 0,02 | 0,02 (2001) | 0,1 (2009) | 0,02 (2007) |

Tabela 4 – IDAs estabelecidas para praguicidas pela ANVISA, pelo JMPR, pela US EPA e pela EFSA/SANCO (continuação)

| Nº ID ANVISA | Praguicida Denominação em Português (Inglês) | IDA (ano) (mg/kg p.c./dia) | | | |
|--------------|---|-------------------------------|----------------|---------------------|---------------|
| | | Brasil (ANVISA) | FAO/OMS (JMPR) | Europa (EFSA/SANCO) | EUA (US EPA) |
| D18 | Dimetoato (<i>dimethoate</i>) | 0,002 | 0,002 (1996) | 0,001 (2006) | 0,0022 (2006) |
| D21 | Diquate (<i>diquat</i>) | 0,002 | 0,002 (1993) | 0,002 (2001) | 0,005 (2002) |
| D24 | Ditianona (<i>dithianon</i>) | 0,01 | 0,01 (2010) | 0,01 (2010) | 0,006 (2009) |
| D26 | Dodina (<i>dodine</i>) | 0,01 | 0,1 (2000) | 0,1 (2010) | 0,02 (2008) |
| D29 | Diclorana (<i>dicloran</i>) | 0,01 | 0,01 (1998) | 0,005 (2010) | 0,0025 (2006) |
| D36 | Difenoconazol (<i>difenoconazole</i>) | 0,6 | 0,01 (2007) | 0,01 (2011) | 0,01 (2011) |
| D51 | Dimetenamida-P (<i>dimethenamid-P</i>) | 0,02 | 0,07 (2005) | 0,02 (2003) | 0,05 (2007) |
| E05 | Etefom (<i>ethephon</i>) | 0,05 | 0,05 (1993) | 0,03 (2008) | 0,06 (2006) |
| E06 | Etoprofós (<i>ethoprophos</i>) | 0,0004 | 0,0004 (1999) | 0,0004 (2006) | 0,0014 (2008) |
| E18 | Esfenvalerato (<i>esfenvalerate</i>) | 0,02 | 0,02 (2002) | 0,02 (2005) | 0,0018 (2004) |
| E19 | Etofenproxi (<i>etofenprox</i>) | 0,03 | 0,03 (1993) | 0,03 (2008) | 0,037 (2008) |
| E24 | Espinosade (<i>spinosad</i>) | 0,02 | 0,02 (2001) | 0,024 (2006) | 0,0249 (2010) |
| E25 | Espirodiclofeno (<i>spirodiclofen</i>) | 0,01 | 0,01 (2009) | 0,015 (2009) | 0,014 (2009) |
| E30 | Etozazol (<i>etoxazole</i>) | 0,018 | 0,05 (2010) | 0,04 (2004) | 0,046 (2011) |
| F21 | Fosmete (<i>phosmet</i>) | 0,005 | 0,01 (1998) | 0,003 (2006) | 0,006 (2009) |
| F24 | Fenpropimorfe (<i>fenpropimorph</i>) | 0,003 | 0,003 (1994) | 0,003 (2008) | 0,032 (2006) |
| F37 | Fenpiroximato (<i>fenpyroximate</i>) | 0,01 | 0,01 (1995) | 0,01 (2008) | 0,01 (2009) |
| F43 | Fipronil (<i>fipronil</i>) | 0,0002 | 0,0002 (2000) | 0,0002 (2006) | 0,0002 (2007) |
| F49 | Fludioxonil (<i>fludioxonil</i>) | 0,04 | 0,4 (2004) | 0,37 (2007) | 0,033 (2012) |
| F53 | Famoxadona (<i>famoxadone</i>) | 0,006 | 0,006 (2003) | 0,012 (2002) | 0,0014 (2008) |
| F65 | Fluopicolida (<i>fluopicolide</i>) | 0,08 | 0,08 (2009) | 0,08 (2009) | 0,2 (2010) |
| G01 | Glifosato (<i>glyphosate</i>) | 0,042 | 1,0 (2004) | 0,3 (2002) | 1,75 (2010) |
| G05 | Glufosinato de amônio (<i>glufosinate-ammonium</i>) | 0,02 | 0,02 (1999) | 0,021 (2005) | 0,006 (2003) |
| H03 | Hidrazina Malêica (<i>maleic hydrazide</i>) | 0,3 | 0,3 (1996) | 0,25 (2002) | 0,25 (2005) |
| I13 | Imidacloprido (<i>imidacloprid</i>) | 0,05 | 0,06 (2001) | 0,06 (2008) | 0,057 (2009) |
| I19 | Imazalil (<i>imazalil</i>) | 0,03 | 0,03 (2000) | 0,025 (2010) | 0,025 (2002) |
| I21 | Indoxacarbe (<i>indoxacarb</i>) | 0,01 | 0,01 (2005) | 0,006 (2005) | 0,015 (2009) |
| M01 | Malationa (<i>malathion</i>) | 0,3 | 0,3 (1997) | 0,03 (2009) | 0,071 (2006) |
| M02 | Mancozebe (<i>mancozeb</i>) | 0,03 | 0,03 (1993) | 0,05 (2009) | 0,005 (2007) |
| M15 | Metiram (<i>metiram</i>) | 0,03 | 0,03 (1993) | 0,03 (2005) | 0,0004 (2007) |
| M31 | Metalaxil-M (<i>metalaxyl-M</i>) | 0,08 | 0,08 (2002) | 0,08 (2002) | 0,074 (2010) |
| M32 | Metoxifenoziada (<i>methoxyfenozide</i>) | 0,1 | 0,1 (2003) | 0,1 (2004) | 0,1 (2012) |
| P12 | Pirimifós-metilico (<i>pirimiphos-methyl</i>) | 0,03 | 0,03 (1992) | 0,004 (2005) | 0,0002 (2006) |
| P21 | Propiconazol (<i>propiconazole</i>) | 0,04 | 0,07 (2004) | 0,04 (2003) | 0,1 (2012) |
| P23 | Propamocarbe (<i>propamocarb</i>) | 0,1 | 0,4 (2005) | 0,29 (2006) | 0,12 (2004) |
| P34 | Piriproxifem (<i>pyriproxyfen</i>) | 0,1 | 0,1 (1999) | 0,1 (2009) | 0,35 (2009) |

Tabela 4 – IDAs estabelecidas para praguicidas pela ANVISA, pelo JMPR, pela US EPA e pela EFSA/SANCO (conclusão)

| N° ID ANVISA | Praguicida Denominação em Português (Inglês) | IDA (ano) (mg/kg p.c./dia) | | | |
|-----------------|--|-------------------------------|-------------------|------------------------|-----------------|
| | | Brasil (ANVISA) | FAO/OMS (JMPR) | Europa (EFSA/SANCO) | EUA (US EPA) |
| P43 | Pirimetanil (<i>pyrimethanil</i>) | 0,2 | 0,2 (2007) | 0,17 (2006) | 0,17 (2012) |
| P46 | Piraclostrobina (<i>pyraclostrobin</i>) | 0,04 | 0,03 (2003) | 0,03 (2004) | 0,034 (2009) |
| P53 | Protioconazol (<i>prothioconazole</i>) | 0,001 | 0,05 (2008) | 0,05 (2007) | 0,001 (2007) |
| T14 | Tiofanato metílico (<i>thiophanate-methyl</i>) | 0,08 | 0,08 (1998) | 0,08 (2005) | 0,08 (2003) |
| T16 | Tiram (<i>thiram</i>) | 0,01 | 0,01 (1992) | 0,01 (2003) | 0,015 (2004) |
| T31 | Triadimenol (<i>triadimenol</i>) | 0,05 | 0,03 (2004) | 0,05 (2008) | 0,034 (2006) |
| T32 | Tebuconazol (<i>tebuconazole</i>) | 0,03 | 0,03 (2010) | 0,03 (2008) | 0,029 (2011) |
| T49 | Tiacloprido (<i>thiacloprid</i>) | 0,01 | 0,01 (2006) | 0,01 (2004) | 0,004 (2003) |
| T54 | Trifloxistrobina (<i>trifloxystrobin</i>) | 0,03 | 0,04 (2004) | 0,1 (2003) | 0,038 (2011) |

Tabela 5 – IDAs estabelecidas para praguicidas e estudos, espécies, efeitos e NOAEL utilizados para derivação dessa IDA, pelo JMPR, pela EFSA/SANCO e pela US EPA (continua)

| N° ID ANVISA | Praguicida Denominação em Português (Inglês) | Critérios utilizados no estabelecimento das IDAs | | |
|--------------|--|---|---|---|
| | | FAO/OMS (JMPR) | Europa (EFSA/SANCO) | EUA (US EPA) |
| A18 | Abamectina (<i>abamectin</i>) | IDA = 0,002 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,0025 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,0004 mg/kg p.c./dia |
| | | NOAEL = 0,12 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie reprodução / ratos Efeitos: embriofetotoxicidade (aumento da mortalidade e redução de peso corpóreo) e toxicidade materna (redução do ganho de peso corpóreo durante a lactação da geração F0 e F1) Fator de incerteza: 50 (BOSSHARD, 1995; CLEGG, 1998) | NOAEL = 0,25 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie = 18 sem e 1 ano / cães Efeitos: neurotoxicidade (sinais clínicos) e alterações histológicas no fígado (estudo 18 sem) Fator de incerteza: 100 (EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2008a) | NOAEL = 0,12 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie = neurotoxicidade no desenvolvimento / ratos Efeitos: diminuição do peso corpóreo dos filhotes machos Fator de incerteza: 300 (DODD et al., 2009) |
| A26 | Azoxistrobina (<i>azoxystrobin</i>) | IDA = 0,2 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,2 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,18 mg/kg p.c./dia |
| | | NOAEL = 18,2 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie = 2 anos / ratos Efeitos: redução do peso corpóreo, do consumo de ração e da eficiência da dieta, e lesões no ducto biliar Fator de incerteza: 100 (SHAH; RAY, 2010) | NOAEL = 18 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie = 2 anos / ratos Efeitos: redução de peso corpóreo e alterações no fígado e ducto biliar Fator de incerteza: 100 (EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2010a) | NOAEL = 18 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie = 2 anos / ratos Efeitos: redução de peso corpóreo (machos e fêmeas) e alterações no ducto biliar (machos) Fator de incerteza: 100 (CUTCHIN; WINFIELD, 2006) |
| B03 | Bentazona (<i>bentazone</i>) | IDA = 0,1 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,1 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,03 mg/kg p.c./dia |
| | | NOAEL = 9 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie = 2 anos / ratos Efeitos: alterações no volume e coloração da urina, no tempo de tromboplastina parcial (TTP) e nos parâmetros bioquímicos Fator de incerteza: 100 (PROTZEL, 1999; CLEGG, 1992) | NOAEL = 10 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie = ratos / 2 anos Efeitos: alterações efeitos no fígado e nos rins Fator de incerteza: 100 (DIRECTORATE-GENERAL HEALTH & CONSUMER PROTECTION, 2000) | NOAEL = 3,2 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie = 1 ano / cães Efeitos: ocorrência de áreas vermelhas nas fezes e anemia leve a severa Fator de incerteza: 100 (KRAMER; LOWE; DUNBAR, 2010) |

Tabela 5 – IDAs estabelecidas para praguicidas e estudos, espécies, efeitos e NOAEL utilizados para derivação dessa IDA, pelo JMPR, pela EFSA/SANCO e pela US EPA (continuação)

| N° ID ANVISA | Praguicida Denominação em Português (Inglês) | Critérios utilizados no estabelecimento das IDAs | | |
|--------------|--|---|--|---|
| | | FAO/OMS (JMPR) | Europa (EFSA/SANCO) | EUA (US EPA) |
| B29 | Buprofezina (<i>buprofezin</i>) | <p>IDA = 0,009 mg/kg p.c./dia</p> <p>NOAEL = 0,9 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 2 anos / ratos Efeitos: alterações histopatológicas na tireóide (hipertrofia celular) Fator de incerteza: 100</p> <p>(ZARN; TASHEVA, 2010)</p> | <p>IDA = 0,01 mg/kg p.c./dia</p> <p>NOAEL = 0,9 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 2 anos / ratos Efeitos: alterações no peso e histopatológicas no fígado e na tireóide Fator de incerteza: 100</p> <p>(EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2010b)</p> | <p>IDA = 0,0033 mg/kg p.c./dia</p> <p>NOAEL = 1 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 2 anos / ratos Efeitos: alterações histopatológicas na tireoide (hiperplasia das células foliculares e hipertrofia da tireoide) Fator de incerteza: 300</p> <p>(DAISS, 2009)</p> |
| B41 | Boscalida (<i>boscalid</i>) | <p>IDA = 0,04 mg/kg p.c./dia</p> <p>NOAEL = 4,4 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 2 anos / ratos Efeitos: aumento da GGT e da incidência de focos eosinofílicos hepáticos (machos) Fator de incerteza: 100</p> <p>(MCGREGOR; SOLECKI, 2008)</p> | <p>IDA = 0,04 mg/kg p.c./dia</p> <p>NOAEL = 4,4 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 2 anos / ratos Efeitos: leve aumento da incidência de adenomas de células foliculares na tireóide Fator de incerteza: 100</p> <p>(HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE – GENERAL, 2008)</p> | <p>IDA = 0,218 mg/kg p.c./dia</p> <p>NOAEL = 21,8 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 2 anos e carcinogenicidade – ratos e 1 ano - cães Efeitos: efeitos no fígado e na tireoide Fator de incerteza: 100</p> <p>(TSAUR; ACIERTO; O’KEEFE, 2010)</p> |
| C10 | Cipermetrina (<i>cypermethrin</i>) | <p>IDA = 0,02 mg/kg p.c./dia (zeta-cipermetrina, cipermetrina e alfa-cipermetrina)</p> <p>NOAEL = 2,2 mg/kg p.c./dia (alfa-cipermetrina) Estudo/espécie: 90 dias / cães Efeitos: sinais clínicos severos de neurotoxicidade Fator de incerteza: 100</p> <p>(MUELLER; LENTON; RAY, 2008)</p> | <p>IDA = 0,05 mg/kg p.c./dia</p> <p>NOAEL = 5,0 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 2 anos / ratos Efeitos: redução do peso corpóreo e do consumo de ração Fator de incerteza: 100</p> <p>(HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE-GENERAL, 2005a)</p> | <p>IDA = 0,06 mg/kg p.c./dia</p> <p>NOAEL = 6,0 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: crônico / cães Efeitos: sinais clínicos de neurotoxicidade (tremores, salivação excessiva, andar irregular), mortalidade, redução do peso corpóreo e do ganho de peso corpóreo Fator de incerteza: 100</p> <p>(MCNEILLY; WANG, 2007)</p> |

Tabela 5 – IDAs estabelecidas para praguicidas e estudos, espécies, efeitos e NOAEL utilizados para derivação dessa IDA, pelo JMPR, pela EFSA/SANCO e pela US EPA (continuação)

| N° ID ANVISA | Praguicida Denominação em Português (Inglês) | Critérios utilizados no estabelecimento das IDAs | | |
|--------------|---|--|---|--|
| | | FAO/OMS (JMPR) | Europa (EFSA/SANCO) | EUA (US EPA) |
| C15 | Cloromequat (<i>chlormequat</i>) | IDA = 0,05 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,04 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,05 mg/kg p.c./dia |
| | | NOAEL = 4,7 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 1 ano / cães Efeitos: sinais clínicos (diarreia, vômitos e salivação) Fator de incerteza: 100 | NOAEL = 4,0 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 1 ano / cães Efeitos: sinais clínicos de neurotoxicidade (salivação e diarreia) Fator de incerteza: 100 | NOAEL = 5,0 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: crônico / cães Efeitos: redução do ganho de peso corpóreo e sinais clínicos (salivação, diarreia, vômito) Fator de incerteza: 100 |
| | | (LARSEN, 1998) | (EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2008b) | (WILBUR et al., 2007) |
| C18 | Clorotalonil (<i>chlorothalonil</i>) | IDA = 0,02 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,015 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,02 mg/kg p.c./dia |
| | | NOAEL = 1,8 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 2 anos / ratos Efeitos: toxicidade para os rins (hiperplasia epitelial tubular) (fêmeas) Fator de incerteza: 100 | NOAEL = 1,5 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 90 dias / ratos Efeitos: alterações histopatológicas no estômago e nos rins e aumento do peso dos rins Fator de incerteza: 100 | NOAEL = 2,0 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: combinado tox crônica e carcinogenicidade / ratos Efeitos: alterações nos rins (hiperplasia epitelial no túbulo contorcido proximal) Fator de incerteza: 100 |
| | | (WOLTERINK; DELLARCO, 2011) | (HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE-GENERAL, 2006a) | (KRAMER et al., 2012) |
| C20 | Clorpirifós (<i>chlorpyrifos</i>) | IDA = 0,01 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,01 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,0003 mg/kg p.c./dia |
| | | NOAEL = 0,1 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 9 dias de exposição repetida / humanos Efeitos: inibição da colinesterase eritrocitária Fator de incerteza: 10 | NOAEL = 1,0 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 2 anos / ratos, camundongos e cães Efeitos: alterações no sistema nervoso e inibição da acetilcolinesterase Fator de incerteza: 100 | NOAEL = 0,03 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 90 dias e 2 anos – cães / 90 dias e 2 anos – ratos / neurotoxicidade no desenvolvimento Efeitos: inibição das colinesterases plasmática, eritrocitária e cerebral Fator de incerteza: 100 |
| | | (WAGNER, 2000) | (HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE-GENERAL, 2005b) | (DREW; BRITTON; DOHERTY, 2009) |

Tabela 5 – IDAs estabelecidas para praguicidas e estudos, espécies, efeitos e NOAEL utilizados para derivação dessa IDA, pelo JMPR, pela EFSA/SANCO e pela US EPA (continuação)

| N° ID ANVISA | Praguicida Denominação em Português (Inglês) | Critérios utilizados no estabelecimento das IDAs | | |
|--------------|---|--|---|---|
| | | FAO/OMS (JMPR) | Europa (EFSA/SANCO) | EUA (US EPA) |
| C24 | Carbendazim (<i>carbendazim</i>) | IDA = 0,03 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,02 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,025 mg/kg p.c./dia |
| | | NOAEL = 2,5 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 2 anos / cães Efeitos: alterações bioquímicas e efeitos histopatológicos no fígado Fator de incerteza: 100 (WATSON, 1996) | NOAEL = 10 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: tox para o desenvolvimento / ratos e coelhos Efeitos: alta taxa de reabsorção, redução do peso fetal, variações e malformações (ratos), e redução do número de implantações e do tamanho da ninhada, aumento do número de reabsorções e malformações esqueléticas (coelhos) Fator de incerteza: 500 (EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2010c) | NOAEL = 2,5 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 2 anos / cães Efeitos: alterações no fígado (inchaço, vacuolização das células hepáticas, cirrose e hepatite) Fator de incerteza: 100 (UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2003a) |
| C30 | Ciflutrina (<i>cyfluthrin</i>) | IDA = 0,04 mg/kg p.c./dia (ciflutrina e beta-ciflutrina) | IDA = 0,003 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,024 mg/kg p.c./dia |
| | | NOAEL = 1,0 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 4 sem / ratos Efeitos: sinais clínicos de neurotoxicidade Fator de incerteza: 25 (WOLTERINK; MORETTO, 2008) | NOEL = 0,3 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: estudo farmacológico / camundongos Efeitos: prolongamento do tempo de sono com barbitúricos Fator de incerteza: 100 (COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, 2000; HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE –GENERAL, 2002a) | NOAEL = 2,4 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: crônico / cães Efeitos: sinais clínicos, anormalidades na marcha (andar) e nas reações posturais Fator de incerteza: 100 (SWARTZ et al., 2007) |

Tabela 5 – IDAs estabelecidas para praguicidas e estudos, espécies, efeitos e NOAEL utilizados para derivação dessa IDA, pelo JMPR, pela EFSA/SANCO e pela US EPA (continuação)

| N° ID ANVISA | Praguicida Denominação em Português (Inglês) | Critérios utilizados no estabelecimento das IDAs | | |
|--------------|---|---|--|---|
| | | FAO/OMS (JMPR) | Europa (EFSA/SANCO) | EUA (US EPA) |
| C31 | Clofentezina (<i>clofentezine</i>) | IDA = 0,02 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,02 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,013 mg/kg p.c./dia |
| | | NOAEL = 1,72 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 27 meses – ratos e 12 meses – cães Efeitos: alterações histopatológicas na tireoide (ratos) e alterações macroscópicas e histopatológicas no fígado (cães) Fator de incerteza: 100 (RENSHAW; MORETTO, 2006) | NOAEL = 2,0 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 2 anos / ratos Efeitos: alterações hepáticas (aumento do peso e aumento do tamanho dos hepatócitos centrolobulares, degeneração focal, alterações gordurosas e telangiectasias nos hepatócitos) e na tireoide (leve aumento do tumores das células foliculares) Fator de incerteza: 100 (EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2009a) | NOAEL = 1,25 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 1 ano / cães Efeitos: alterações histopatológicas no fígado e nos parâmetros bioquímicos (aumento nos níveis do colesterol, triglicérides e fosfatase alcalina) Fator de incerteza: 100 (TYLER et al., 2005) |
| C37 | Ciromazina (<i>cyromazine</i>) | IDA = 0,06 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,06 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,015 mg/kg p.c./dia |
| | | NOAEL = 5,7 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 1 ano / cães Efeitos: alterações hematológicas (machos) Fator de incerteza: 100 (VLEMINCKX; HAKANSSON, 2008) | NOAEL = 5,74 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 1 ano / cães Efeitos: diminuição do ganho de peso corpóreo, alterações hepáticas, hematológicas e bioquímicas Fator de incerteza: 100 (EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2008c) | NOAEL = 1,5 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: toxicidade crônica e carcinogenicidade / ratos Efeitos: redução do consumo de ração e do peso corpóreo Fator de incerteza: 100 (DAISS; STOKES, 2009) |
| C56 | Cresoxim-metilico (<i>kresoxim-methyl</i>) | IDA = 0,4 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,4 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,36 mg/kg p.c./dia |
| | | NOAEL = 36 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 2 anos / ratos Efeitos: aumento da atividade da enzima GGT, alterações hepáticas (aumento do peso relativo e focos de alteração celular) e carcinoma hepatocelular Fator de incerteza: 100 (FUJIMORI, 1999) | NOAEL = 36 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 2 anos / ratos Efeitos: redução do peso corpóreo e aumento do peso do fígado Fator de incerteza: 100 (EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2010d) | NOAEL = 36 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: toxicidade crônica e carcinogenicidade / ratos Efeitos: redução do peso corpóreo e do ganho de peso corpóreo, alterações macroscópicas e histopatológicas no fígado e lesões biliares Fator de incerteza: 100 (LEVY et al., 2006) |

Tabela 5 – IDAs estabelecidas para praguicidas e estudos, espécies, efeitos e NOAEL utilizados para derivação dessa IDA, pelo JMPR, pela EFSA/SANCO e pela US EPA (continuação)

| N° ID ANVISA | Praguicida Denominação em Português (Inglês) | Critérios utilizados no estabelecimento das IDAs | | |
|--------------|--|--|--|---|
| | | FAO/OMS (JMPR) | Europa (EFSA /SANCO) | EUA (US EPA) |
| C60 | Zeta-cipermetrina (<i>zeta-cypermethrin</i>) | IDA = 0,02 mg/kg p.c./dia (zeta-cipermetrina, cipermetrina e alfa-cipermetrina) | IDA = 0,04 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,06 mg/kg p.c./dia |
| | | NOAEL = 2,2 mg/kg p.c./dia (alfa-cipermetrina) Estudo/espécie: 90 dias / cães Efeitos: sinais clínicos severos de neurotoxicidade Fator de incerteza: 100 (MUELLER; LENTON; RAY, 2008) | NOAEL = 7,5 mg/kg p.c./dia (cipermetrina) Estudo/espécie: 2 anos / cães Efeitos: neurotoxicidade (bloqueio do fechamentos dos canais de sódio), mortalidade e sinais clínicos severos Fator de incerteza: 200 (EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2008d) | NOAEL = 6,0 mg/kg p.c./dia (cipermetrina) Estudo/espécie: crônico / cães Efeitos: sinais clínicos de neurotoxicidade (tremores, salivação excessiva, andar irregular), mortalidade, redução do peso corpóreo e do ganho de peso corpóreo Fator de incerteza: 100 (MCNEILLY; WANG, 2007) |
| C61 | Beta-ciflutrina (<i>beta-cyfluthrin</i>) | IDA = 0,04 mg/kg p.c./dia (ciflutrina e beta-ciflutrina) | IDA = 0,003 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,024 mg/kg p.c./dia |
| | | NOAEL = 1,0 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 4 sem / ratos Efeitos: sinais clínicos de neurotoxicidade Fator de incerteza: 25 (WOLTERINK; MORETTO, 2008) | NOEL = 0,3 mg/kg p.c./dia (ciflutrina) Estudo/espécie: estudo farmacológico / camundongos Efeitos: prolongamento do tempo de sono com barbitúricos Fator de incerteza: 100 (COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, 2000; HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE –GENERAL, 2002b) | NOAEL = 2,4 mg/kg p.c./dia (ciflutrina) Estudo/espécie: crônico / cães Efeitos: sinais clínicos, anormalidades na marcha (andar) e nas reações posturais Fator de incerteza: 100 (SWARTZ et al., 2007) |
| C63 | Lambda-cialotrina (<i>lambda-cyhalothrin</i>) | IDA = 0,02 mg/kg p.c./dia (cialotrina e lambda-cialotrina) | IDA = 0,005 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,001 mg/kg p.c./dia |
| | | NOAEL = 0,5 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: neurotox aguda – ratos e 1 ano – cães Efeitos: neurotoxicidade (diminuição da atividade motora) – ratos e sinais clínicos de neurotoxicidade (ataxia, tremores e convulsões) – cães Fator de incerteza: 25 (WOLTERINK; RAY, 2009) | NOAEL = 0,5 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 1 ano / cães Efeitos: toxicidade para o fígado e sistema nervoso central Fator de incerteza: 100 (DIRECTORATE-GENERAL HEALTH & CONSUMER PROTECTION, 2001a) | NOAEL = 0,1 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: crônico / cães Efeitos: sinais clínicos de neurotoxicidade (anormalidades na marcha – andar) Fator de incerteza: 100 (DREW et al., 2007) |

Tabela 5 – IDAs estabelecidas para praguicidas e estudos, espécies, efeitos e NOAEL utilizados para derivação dessa IDA, pelo JMPR, pela EFSA/SANCO e pela US EPA (continuação)

| N° ID ANVISA | Praguicida Denominação em Português (Inglês) | Critérios utilizados no estabelecimento das IDAs | | |
|--------------|--|--|--|---|
| | | FAO/OMS (JMPR) | Europa (EFSA/SANCO) | EUA (US EPA) |
| C64 | Clotianidina (<i>clothianidin</i>) | IDA = 0,1 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,097 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,0098 mg/kg p.c./dia |
| | | NOAEL = 9,7 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 2 anos / ratos Efeitos: diminuição do peso corpóreo e do consumo de ração Fator de incerteza: 100 (METRUCCIO; BOOBIS, 2011) | NOAEL = 9,7 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 2 anos / ratos Efeitos: redução do peso corpóreo e do consumo de ração e alterações microscópicas no ovário (hiperplasia das glândulas intersticiais do ovário) Fator de incerteza: 100 (HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE – GENERAL, 2005c) | NOAEL = 9,8 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: reprodução / ratos Efeitos: redução do ganho de peso corpóreo, atraso na maturação sexual, redução do peso absoluto do timo (filhotes F1) e aumento de filhotes natimortos nas duas gerações Fator de incerteza: 100 (DOHERTY; WANG, 2010) |
| D06 | Deltametrina (<i>deltamethrin</i>) | IDA = 0,01 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,01 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,01 mg/kg p.c./dia |
| | | NOAEL = 1,0 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 1 e 2 anos – cães e 2 anos – ratos Efeitos: redução do peso corpóreo (ratos) e vômito, fezes líquidas e alterações no comportamento (cães – 1 ano) Fator de incerteza: 100 (MCGREGOR, 2001) | NOAEL = 1,0 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 1 ano – cães e 90 dias – ratos Efeitos: efeitos neurológicos Fator de incerteza: 100 (HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE – GENERAL, 2002c) | NOAEL = 1,0 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: toxicidade aguda / ratos Efeitos: diminuição da atividade motora (machos) Fator de incerteza: 100 (DOTSON; SCOLLON; COLLANTES, 2010) |
| D17 | Diflubenzuron (<i>diflubenzuron</i>) | IDA = 0,02 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,1 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,02 mg/kg p.c./dia |
| | | NOAEL = 2,0 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 2 anos – ratos e 1 ano – cães Efeitos: alterações hematológicas Fator de incerteza: 100 (DEWHURST, 2002) | NOAEL = 10 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 1 ano / cães Efeitos: alterações hematológicas (metemoglobinemia) e alterações no fígado (peso do órgão, pigmentação) e baço (peso) Fator de incerteza: 100 (EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2009b) | NOAEL = 2,0 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: crônico / cães Efeitos: metemoglobinemia e sulfemoglobinemia Fator de incerteza: 100 (HANSON, 2007a) |

Tabela 5 – IDAs estabelecidas para praguicidas e estudos, espécies, efeitos e NOAEL utilizados para derivação dessa IDA, pelo JMPR, pela EFSA/SANCO e pela US EPA (continuação)

| N° ID ANVISA | Praguicida Denominação em Português (Inglês) | Critérios utilizados no estabelecimento das IDAs | | |
|--------------|--|---|--|--|
| | | FAO/OMS (JMPR) | Europa (EFSA/SANCO) | EUA (US EPA) |
| D18 | Dimetoato (<i>dimethoate</i>) | <p>IDA = 0,002 mg/kg p.c./dia</p> <p>NOAEL = 1,2 mg/kg p.c./dia</p> <p>Estudo/espécie: reprodução / ratos</p> <p>Efeitos: alterações no desempenho reprodutivo (diminuição da taxa de prenhez)</p> <p>Fator de incerteza: 500</p> <p>(WATSON, 1997)</p> | <p>IDA = 0,001 mg/kg p.c./dia</p> <p>NOAEL = 0,1 mg/kg p.c./dia (global)</p> <p>Estudo/espécie: 2 anos, reprodução, neurotoxicidade (aguda e 90 dias) e neurotoxicidade no desenvolvimento / ratos</p> <p>Efeitos: inibição da atividade de acetilcolinesterase cerebral e eritrocitária</p> <p>Fator de incerteza: 100</p> <p>(EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2006a)</p> | <p>IDA = 0,0022 mg/kg p.c./dia</p> <p>BMDL₁₀ = 0,22 mg/kg p.c./dia</p> <p>Estudo/espécie: 2 anos / ratos</p> <p>Efeitos: inibição da colinesterase cerebral</p> <p>Fator de incerteza: 100</p> <p>(JARVIS; LOCKE, 2006)</p> |
| D21 | Diquate (<i>diquat</i>) | <p>IDA = 0,002 mg/kg p.c./dia</p> <p>NOAEL = 0,19 mg/kg p.c./dia</p> <p>Estudo/espécie: 2 anos / ratos</p> <p>Efeitos: catarata</p> <p>Fator de incerteza: 100</p> <p>(MAARS, 1994)</p> | <p>IDA = 0,002 mg/kg p.c./dia (diquate íon)</p> <p>NOAEL = 0,2 mg/kg p.c./dia</p> <p>Estudo/espécie: 2 anos / ratos</p> <p>Efeitos: catarata</p> <p>Fator de incerteza: 100</p> <p>(DIRECTORATE-GENERAL HEALTH & CONSUMER PROTECTION, 2001b)</p> | <p>IDA = 0,005 mg/kg p.c./dia</p> <p>NOAEL = 0,5 mg/kg p.c./dia</p> <p>Estudo/espécie: crônico / cães</p> <p>Efeitos: catarata (fêmeas) e redução do peso da adrenal e do epidídimo (machos)</p> <p>Fator de incerteza: 100</p> <p>(DAISS, 2002)</p> |
| D24 | Ditianona (<i>dithianon</i>) | <p>IDA = 0,01 mg/kg p.c./dia</p> <p>NOAEL = 1,0 mg/kg p.c./dia</p> <p>Estudo/espécie: 2 anos / ratos</p> <p>Efeitos: alterações histopatológicas nos rins (fêmeas)</p> <p>Fator de incerteza: 100</p> <p>(KANUNGO; DAVIES, 2011)</p> | <p>IDA = 0,01 mg/kg p.c./dia</p> <p>NOAEL = 1,0 mg/kg p.c./dia</p> <p>Estudo/espécie: 2 anos / ratos</p> <p>Efeitos: alterações nos rins</p> <p>Fator de incerteza: 100</p> <p>(EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2010e)</p> | <p>IDA = 0,006 mg/kg p.c./dia</p> <p>NOAEL = 6,0 mg/kg p.c./dia</p> <p>Estudo/espécie: toxicidade crônica e carcinogenicidade / ratos</p> <p>Efeitos: diminuição no ganho de peso corpóreo, alterações no peso e alterações macroscópicas e histopatológicas nos rins</p> <p>Fator de incerteza: 1000</p> <p>(OLINGER, 2009)</p> |

Tabela 5 – IDAs estabelecidas para praguicidas e estudos, espécies, efeitos e NOAEL utilizados para derivação dessa IDA, pelo JMPR, pela EFSA/SANCO e pela US EPA (continuação)

| N° ID ANVISA | Praguicida Denominação em Português (Inglês) | Critérios utilizados no estabelecimento das IDAs | | |
|--------------|--|---|--|---|
| | | FAO/OMS (JMPR) | Europa (EFSA/SANCO) | EUA (US EPA) |
| D26 | Dodina (<i>dodine</i>) | IDA = 0,1 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,1 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,02 mg/kg p.c./dia |
| | | NOAEL = 10 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 1 ano / cães Efeitos: diminuição do consumo de ração Fator de incerteza: 100 (DOBOZY, 2001a) | NOAEL = 10 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 90 dias e 1 ano / cães Efeitos: diminuição do ganho de peso corpóreo e do consumo de ração Fator de incerteza: 100 (EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2010f) | NOAEL = 2 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: crônico / cães Efeitos: perda de peso corpóreo (fêmeas) Fator de incerteza: 100 (SCOLLON; DOHERTY; OONNITHAN, 2008) |
| D29 | Diclorana (<i>dicloran</i>) | IDA = 0,01 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,005 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,0025 mg/kg p.c./dia |
| | | NOAEL = 1,7 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 2 anos / cães Efeitos: alterações hepáticas e hematológicas Fator de incerteza: 200 (MOASE, 1999) | NOAEL = 2,5 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 1 ano / cães Efeitos: alterações no fígado (hepatotoxicidade), alterações hematológicas, bioquímicas e na hematopoiese Fator de incerteza: 500 (EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2010g) | NOAEL = 2,5 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 1 ano / cães Efeitos: hepatotoxicidade (aumento de peso, hipertrofia dos hepatócitos), alterações hematológicas e bioquímicas (aumento da fosfatase alcalina e do colesterol), no SNC (alterações vacuolares), na próstata (atrofia) e nos testículos (degeneração dos túbulos seminíferos e hipospermia no epidídimo) Fator de incerteza: 1000 (GOODLOW et al., 2006) |
| D36 | Difenoconazol (<i>difenoconazole</i>) | IDA = 0,01 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,01 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,01 mg/kg p.c./dia |
| | | NOAEL = 1,0 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 2 anos / ratos Efeitos: redução do ganho de peso corpóreo e da contagem de plaquetas, e hipertrofia hepática Fator de incerteza: 100 (MCGREGOR; SOLECKI, 2009) | NOAEL = 1,0 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 2 anos / ratos Efeitos: redução do ganho de peso corpóreo e alterações no fígado (aumento do peso relativo e hipertrofia dos hepatócitos) Fator de incerteza: 100 (EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2011b) | NOAEL = 0,96 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: toxicidade crônica e carcinogenicidade / ratos Efeitos: redução do ganho de peso corpóreo Fator de incerteza: 100 (DAISS et al., 2011) |

Tabela 5 – IDAs estabelecidas para praguicidas e estudos, espécies, efeitos e NOAEL utilizados para derivação dessa IDA, pelo JMPR, pela EFSA/SANCO e pela US EPA (continuação)

| N° ID ANVISA | Praguicida Denominação em Português (Inglês) | Critérios utilizados no estabelecimento das IDAs | | |
|--------------|---|---|---|--|
| | | FAO/OMS (JMPR) | Europa (EFSA/SANCO) | EUA (US EPA) |
| D51 | Dimetenamida-P (<i>dimethenamid-P</i>) | <p>IDA = 0,07 mg/kg p.c./dia</p> <p>NOAEL = 7,0 mg/kg p.c./dia</p> <p>Estudo/espécie: 2 anos / ratos</p> <p>Efeitos: hiperplasia do ducto biliar e redução do ganho de peso corpóreo (fêmeas)</p> <p>Fator de incerteza: 100</p> <p>(MCGREGOR; SOLECKI, 2006)</p> | <p>IDA = 0,02 mg/kg p.c./dia</p> <p>NOAEL = 2,0 mg/kg p.c./dia</p> <p>Estudo/espécie: 1 ano / cães</p> <p>Efeitos: redução do ganho de peso corpóreo e alterações no fígado (alterações bioquímicas e histopatológicas)</p> <p>Fator de incerteza: 100</p> <p>(HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE – GENERAL, 2003a)</p> | <p>IDA = 0,05 mg/kg p.c./dia</p> <p>NOAEL = 5,0 mg/kg p.c./dia</p> <p>Estudo/espécie: toxicidade crônica e carcinogenicidade / ratos</p> <p>Efeitos: redução do peso corpóreo e do ganho de peso corpóreo, aumento da conversão alimentar (fêmeas) e da ocorrência de lesões histopatológicas hepáticas</p> <p>Fator de incerteza: 100</p> <p>(RATE; BAILEY, 2007)</p> |
| | | <p>IDA = 0,05 mg/kg p.c./dia</p> <p>NOAEL = 0,5 mg/kg p.c./dia</p> <p>Estudo/espécie: 16 dias / humanos</p> <p>Efeitos: ausência de inibição da colinesterase eritrocitária (0,5 mg/kg p.c./dia)</p> <p>Fator de incerteza: 10</p> <p>(LARSEN, 1994)</p> | <p>IDA = 0,03 mg/kg p.c./dia</p> <p>NOAEL = 27 mg/kg p.c./dia</p> <p>Estudo/espécie: 1 ano / cães</p> <p>Efeitos: redução do peso corpóreo e do peso da tireoide e do baço</p> <p>Fator de incerteza: 1000</p> <p>(EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2008e)</p> | <p>IDA = 0,06 mg/kg p.c./dia</p> <p>LOAEL = 1,8 mg/kg p.c./dia</p> <p>Estudo/espécie: 28 dias – estudo clínico / humanos</p> <p>Efeitos: diarreia, aumento da urgência e da frequência de urinar, dores no estômago (cólicas) e gases</p> <p>Fator de incerteza: 30</p> <p>(DAISS, 2006)</p> |
| E06 | Etoprofós (<i>ethoprophos</i>) | <p>IDA = 0,0004 mg/kg p.c./dia</p> <p>NOAEL = 0,04 mg/kg p.c./dia</p> <p>Estudo/espécie: 2 anos, reprodução / ratos</p> <p>Efeitos: inibição da atividade da colinesterase cerebral (2 anos, reprodução) e diminuição do do ganho de peso corpóreo materno (reprodução).</p> <p>Fator de incerteza: 100</p> <p>(VAN HOEVEN-ARENTZEN; VAN ENGELEN, 2000)</p> | <p>IDA = 0,0004 mg/kg p.c./dia</p> <p>NOAEL = 0,04 mg/kg p.c./dia</p> <p>Estudo/espécie: 2 anos / ratos</p> <p>Efeitos: inibição da atividade das colinesterases eritrocitária e cerebral</p> <p>Fator de incerteza: 100</p> <p>(EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2006b)</p> | <p>IDA = 0,0014 mg/kg p.c./dia</p> <p>BMDL₁₀ = 0,14 mg/kg p.c./dia</p> <p>Estudo/espécie: estudo especial – 11 dias / ratos</p> <p>Efeitos: inibição da atividade das colinesterases cerebral em filhotes</p> <p>Fator de incerteza: 100</p> <p>(FARWELL; OLINGER; LLOYD, 2008)</p> |

Tabela 5 – IDAs estabelecidas para praguicidas e estudos, espécies, efeitos e NOAEL utilizados para derivação dessa IDA, pelo JMPR, pela EFSA/SANCO e pela US EPA (continuação)

| N° ID ANVISA | Praguicida Denominação em Português (Inglês) | Critérios utilizados no estabelecimento das IDAs | | |
|--------------|--|---|--|---|
| | | FAO/OMS (JMPR) | Europa (EFSA/SANCO) | EUA (US EPA) |
| E18 | Esfenvalerato (<i>esfenvalerate</i>) | <p>IDA = 0,02 mg/kg p.c./dia</p> <p>NOAEL = 2,0 mg/kg p.c./dia</p> <p>Estudo/espécie: tox para o desenvolvimento / coelhos</p> <p>Efeitos: toxicidade materna significativa (alterações comportamentais)</p> <p>Fator de incerteza: 100</p> <p>(MCGREGOR, 2003)</p> | <p>IDA = 0,02 mg/kg p.c./dia</p> <p>NOAEL = 2,0 mg/kg p.c./dia</p> <p>Estudo/espécie: reprodução – ratos e 2 anos – ratos</p> <p>Efeitos: redução do ganho de peso corpóreo (reprodução: animais parentais)</p> <p>Fator de incerteza: 100</p> <p>(DIRECTORATE-GENERAL HEALTH & CONSUMER PROTECTION, 2005)</p> | <p>IDA = 0,0018 mg/kg p.c./dia</p> <p>NOAEL = 1,75 mg/kg p.c./dia</p> <p>Estudo/espécie: neurotoxicidade aguda / ratos</p> <p>Efeitos: tremores</p> <p>Fator de incerteza: 1000</p> <p>(DONOVAN; DOHERTY; TADAYON, 2009)</p> |
| E19 | Etofenproxi (<i>etofenprox</i>) | <p>IDA = 0,03 mg/kg p.c./dia</p> <p>NOAEL = 3,1 mg/kg p.c./dia</p> <p>Estudo/espécie: 2 anos / camundongos</p> <p>Efeitos: alterações histopatológicas nos rins</p> <p>Fator de incerteza: 100</p> <p>(JANSSEN; ARENTZEN; DEN TONKELAAR, 1994)</p> | <p>IDA = 0,03 mg/kg p.c./dia</p> <p>NOAEL = 3,1 mg/kg p.c./dia</p> <p>Estudo/espécie: 2 anos / camundongos</p> <p>Efeitos: alterações macroscópicas e histopatológicas nos rins</p> <p>Fator de incerteza: 100</p> <p>(EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2008f)</p> | <p>IDA = 0,037 mg/kg p.c./dia</p> <p>NOAEL = 3,7 mg/kg p.c./dia</p> <p>Estudo/espécie: toxicidade crônica e carcinogenicidade / ratos</p> <p>Efeitos: alterações no peso e histopatológicas na tireóide (e no fígado)</p> <p>Fator de incerteza: 100</p> <p>(ARTHUR et al., 2008)</p> |
| E24 | Espinósade (<i>spinosad</i>) | <p>IDA = 0,02 mg/kg p.c./dia</p> <p>NOAEL = 2,4 mg/kg p.c./dia</p> <p>Estudo/espécie: 2 anos / ratos</p> <p>Efeitos: alterações na tireóide (vacuolização)</p> <p>Fator de incerteza: 100</p> <p>(BARTHOLOMAEUS, 2002)</p> | <p>IDA = 0,024 mg/kg p.c./dia</p> <p>NOAEL = 2,4 mg/kg p.c./dia</p> <p>Estudo/espécie: 2 anos / ratos</p> <p>Efeitos: vacuolização em diversos tecidos</p> <p>Fator de incerteza: 100</p> <p>(HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE – GENERAL, 2006b)</p> | <p>IDA = 0,0249 mg/kg p.c./dia</p> <p>NOAEL = 2,49 mg/kg p.c./dia</p> <p>Estudo/espécie: tox crônica / cães</p> <p>Efeitos: arterite e necrose das paredes arteriais do epidídimo (machos), timo, tireoide, laringe e bexiga urinária (fêmeas)</p> <p>Fator de incerteza: 100</p> <p>(BLOEM; MITKUS; VENKATESHWARA, 2010)</p> |

Tabela 5 – IDAs estabelecidas para praguicidas e estudos, espécies, efeitos e NOAEL utilizados para derivação dessa IDA, pelo JMPR, pela EFSA/SANCO e pela US EPA (continuação)

| N° ID ANVISA | Praguicida Denominação em Português (Inglês) | Critérios utilizados no estabelecimento das IDAs | | |
|--------------|--|--|--|--|
| | | FAO/OMS (JMPR) | Europa (EFSA/SANCO) | EUA (US EPA) |
| E25 | Espiroadiclofeno (<i>spirodiclofen</i>) | IDA = 0,01 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,015 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,014 mg/kg p.c./dia |
| | | NOAEL = 1,4 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 1 ano / cães Efeitos: alterações na adrenal (machos e fêmeas) e aumento relativo do peso dos testículos (machos) Fator de incerteza: 100 | NOAEL = 1,45 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 1 ano / cães Efeitos: alterações no fígado, na adrenal e nos parâmetros bioquímicos Fator de incerteza: 100 | NOAEL = 1,38 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: crônico / cães Efeitos: aumento do peso relativo dos testículos (machos) e da adrenal (machos e fêmeas) e alterações histopatológicas na adrenal (machos e fêmeas) Fator de incerteza: 100 |
| | | (CALP; TASHEVA, 2011) | (EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2009c) | (BLOEM; MITKUS; VENKATESHWARA, 2009) |
| E30 | Etoxazol (<i>etoxazole</i>) | IDA = 0,05 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,04 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,046 mg/kg p.c./dia |
| | | NOAEL = 5,33 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 90 dias, 1 ano / cães Efeitos: alterações bioquímicas e no fígado (aumento do peso e da incidência de hipertrofia centolobular) Fator de incerteza: 100 | NOAEL = 4,0 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 2 anos / ratos Efeitos: alterações no fígado (hepatotoxicidade), na amelogênese e hiperplasia do tecido ósseo Fator de incerteza: 100 | NOAEL = 4,62 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: crônico / cães Efeitos: aumento da atividade da fosfatase alcalina, aumento do peso e alterações macroscópicas (aumento de tamanho – fêmeas) e histopatológicas (inchaço dos hepatócitos centrolobulares) no fígado Fator de incerteza: 100 |
| | | (ADCOK; DELLARCO, 2011) | (HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE – GENERAL, 2004a) | (TYLER; DUNBAR; NOWOTARSKI, 2011) |
| F21 | Fosmete (<i>phosmet</i>) | IDA = 0,01 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,003 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,006 mg/kg p.c./dia |
| | | NOAEL = 1,3 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: reprodução / ratos Efeitos: redução do acasalamento e da fertilidade Fator de incerteza: 100 | LOAEL = 1,0 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 2 anos / camundongos Efeitos: alterações no fígado (vacuolização do citoplasma e adenomas hepatocelulares) e inibição da colinesterase Fator de incerteza: 300 | BMDL ₁₀ = 0,6 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: doses repetidas - 7 dias / ratos (adultos e neonatos) Efeitos: inibição da colinesterase eritrocitária (adultos) Fator de incerteza: 100 |
| | | (MAARS, 1995; 1999) | (EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2006c) | (DAVIS; LLOYD; TAYLOR, 2009) |

Tabela 5 – IDAs estabelecidas para praguicidas e estudos, espécies, efeitos e NOAEL utilizados para derivação dessa IDA, pelo JMPR, pela EFSA/SANCO e pela US EPA (continuação)

| N° ID ANVISA | Praguicida Denominação em Português (Inglês) | Critérios utilizados no estabelecimento das IDAs | | |
|--------------|--|---|---|---|
| | | FAO/OMS (JMPR) | Europa (EFSA/SANCO) | EUA (US EPA) |
| F24 | Fenpropimorfe (<i>fenpropimorph</i>) | IDA = 0,003 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,003 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,032 mg/kg p.c./dia |
| | | NOAEL = 0,3 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 2 anos / ratos Efeitos: redução da atividade da colinesterase cerebral e alterações hepáticas (aumento do peso relativo e aumento dos hepatócitos) Fator de incerteza: 100 (VAN HOEVEN-ARENTZEN; DEIJNS, 1995) | NOAEL = 0,3 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 2 anos / ratos Efeitos: redução do ganho de peso corpóreo e alterações no fígado (aumento do peso e dos hepatócitos centrolobulares) Fator de incerteza: 100 (EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2008g) | NOAEL = 3,2 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 1 ano – cães: toxicidade crônica e carcinogenicidade – ratos Efeitos: alterações histopatológicas no fígado Fator de incerteza: 100 (UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2006a) |
| F37 | Fenpiroximato (<i>fenpyroximate</i>) | IDA = 0,01 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,01 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,01 mg/kg p.c./dia |
| | | NOAEL = 1,0 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 2 anos / ratos Efeitos: redução do ganho de peso corpóreo e na concentração plasmática de proteínas Fator de incerteza: 100 (FUJIMORI, 1996) | NOAEL = 0,97 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 2 anos / ratos Efeitos: redução do ganho de peso corpóreo, do consumo de ração e da eficiência da ração Fator de incerteza: 100 (EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2008h) | NOAEL = 0,97 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: toxicidade crônica e carcinogenicidade / ratos Efeitos: redução do peso corpóreo acompanhado de redução da eficiência da ração e leve redução do consumo de ração Fator de incerteza: 100 (VENKATESHWARA; KRAMER; MITKUS, 2009) |
| F43 | Fipronil (<i>fipronil</i>) | IDA = 0,0002 mg/kg p.c./dia (fipronil e desulfinil fipronil) | IDA = 0,0002 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,0002 mg/kg p.c./dia |
| | | NOAEL = 0,025 mg/kg p.c./dia (desulfinil fipronil) Estudo/espécie: 2 anos / ratos Efeitos: neurotoxicidade (sinais clínicos) Fator de incerteza: 100 (DOBOZY, 2001b) | NOAEL = 0,02 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 2 anos / ratos Efeitos: neurotoxicidade (sinais clínicos) e alterações no fígado Fator de incerteza: 100 (EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2006d) | NOAEL = 0,019 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: toxicidade crônica e carcinogenicidade / ratos Efeitos: convulsões, mortalidade, alterações bioquímicas e hormonais (aumento de TSH e diminuição de T4) Fator de incerteza: 100 (HANSON, 2007b) |

Tabela 5 – IDAs estabelecidas para praguicidas e estudos, espécies, efeitos e NOAEL utilizados para derivação dessa IDA, pelo JMPR, pela EFSA/SANCO e pela US EPA (continuação)

| N° ID ANVISA | Praguicida Denominação em Português (Inglês) | Critérios utilizados no estabelecimento das IDAs | | |
|--------------|--|---|--|---|
| | | FAO/OMS (JMPR) | Europa (EFSA/SANCO) | EUA (US EPA) |
| F49 | Fludioxonil (<i>fludioxonil</i>) | IDA = 0,4 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,37 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,033 mg/kg p.c./dia |
| | | NOAEL = 37 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 2 anos / ratos Efeitos: redução do ganho de peso corpóreo e alterações renais (aumento da incidência de cistos e nefrose em machos) Fator de incerteza: 100 (BARTHOLOMAEUS, 2006) | NOAEL = 37 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 2 anos / ratos Efeitos: alterações no fígado (aumento do peso, hipertrofia dos hepatócitos e proliferação celular do ducto biliar) e nos rins (aumento do peso e nefropatia) Fator de incerteza: 100 (EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2007a) | NOAEL = 3,3 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: toxicidade crônica – 1 ano / cães Efeitos: redução do ganho de peso (fêmeas) Fator de incerteza: 100 (KRAMER; DUNBAR; VENKATESHWARA, 2012) |
| F53 | Famoxadona (<i>famoxadone</i>) | IDA = 0,006 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,012 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,0014 mg/kg p.c./dia |
| | | NOAEL = 1,2 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 1 ano / cães Efeitos: alterações oculares (ocorrência de catarata) Fator de incerteza: 200 (MCGREGOR, 2004) | NOAEL = 1,2 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 1 ano / cães Efeitos: alterações oculares Fator de incerteza: 100 (DIRECTORATE-GENERAL HEALTH & CONSUMER PROTECTION, 2002) | LOAEL = 1,4 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 90 dias / cães Efeitos: alterações oculares (catarata) em fêmeas Fator de incerteza: 1000 (HANSON, 2008) |
| F65 | Fluopicolida (<i>fluopicolide</i>) | IDA = 0,08 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,08 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,2 mg/kg p.c./dia |
| | | NOAEL = 7,9 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 18 meses / camundongos Efeitos: aumento no peso dos órgãos e alterações macroscópicas e microscópicas no fígado e rins Fator de incerteza: 100 (MCGREGOR; SOLECKI, 2011) | NOAEL = 7,9 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 18 meses / camundongos Efeitos: alterações no fígado (aumento do peso e do tamanho, hipertrofia dos hepatócitos centrolobulares e adenomas hepatocelulares) Fator de incerteza: 100 (EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2009d) | NOAEL = 20 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: toxicidade para o desenvolvimento / coelhos Efeitos: morte materna, abortos, partos prematuros, redução do consumo de ração e do ganho de peso corpóreo das fêmeas prenhes Fator de incerteza: 100 (DAVIS; LAMAY, 2010) |

Tabela 5 – IDAs estabelecidas para praguicidas e estudos, espécies, efeitos e NOAEL utilizados para derivação dessa IDA, pelo JMPR, pela EFSA/SANCO e pela US EPA (continuação)

| N° ID ANVISA | Praguicida Denominação em Português (Inglês) | Critérios utilizados no estabelecimento das IDAs | | |
|--------------|---|--|---|---|
| | | FAO/OMS (JMPR) | Europa (EFSA/SANCO) | EUA (US EPA) |
| G01 | Glifosato (<i>glyphosate</i>) | IDA = 1,0 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,3 mg/kg p.c./dia | IDA = 1,75 mg/kg p.c./dia |
| | | NOAEL = 100 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 2 anos / ratos Efeitos: alterações nas glândulas salivares Fator de incerteza: 100 (PFEIL; NIEMANN, 2006) | NOAEL = 31 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 2 anos / ratos Efeitos: alterações no fígado, nas glândulas salivares, na mucosa do estômago, no epitélio da bexiga e nos olhos Fator de incerteza: 100 (HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE – GENERAL, 2002d) | NOAEL = 175 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: toxicidade para o desenvolvimento / coelhos Efeitos: diarreia, secreção nasal e morte nas fêmeas prenhes Fator de incerteza: 100 (BLOEM; DUNBAR, 2010) |
| G05 | Glufosinato (<i>glufosinate</i>) | IDA = 0,02 mg/kg p.c./dia (glufosinato e metabólitos) | IDA = 0,021 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,006 mg/kg p.c./dia |
| | | NOAEL = 2,1 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 2 anos / ratos Efeitos: aumento do peso dos rins Fator de incerteza: 100 (DEWHURST, 2000; MEYER, 1992) | NOAEL = 6,3 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: toxicidade para o desenvolvimento / coelhos Efeitos: embriofetotoxicidade (aborto, nascimentos prematuros e morte dos fetos) Fator de incerteza: 300 (EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2005a) | NOAEL = 6,0 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 2 anos – ratos / 1 ano – ratos / crônico – cães (abordagem pelo peso da evidência) Efeitos: inibição da atividade da glutamina sintetase no cérebro e alterações no eletrocardiograma Fator de incerteza: 1000 (BLOEM, 2003) |
| H03 | Hidrazina Malêica (<i>maleic hydrazide</i>) | IDA = 0,3 mg/kg p.c./dia NOAEL = 25 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 2 anos – ratos e 1 ano – cães Efeitos: alterações no peso corpóreo (ratos e cães) Fator de incerteza: 100 (DEWHURST; WATSON, 1997) | IDA = 0,25 mg/kg p.c./dia NOAEL = 25 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 2 anos / ratos Efeitos: redução do peso corpóreo Fator de incerteza: 100 (HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE – GENERAL, 2002e) | IDA = 0,25 mg/kg p.c./dia NOAEL = 25 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: toxicidade crônica e carcinogenicidade / ratos Efeitos: redução do peso corpóreo e do ganho de peso corpóreo (machos) Fator de incerteza: 100 (DAISS, 2005) |

Tabela 5 – IDAs estabelecidas para praguicidas e estudos, espécies, efeitos e NOAEL utilizados para derivação dessa IDA, pelo JMPR, pela EFSA/SANCO e pela US EPA (continuação)

| N° ID ANVISA | Praguicida Denominação em Português (Inglês) | Critérios utilizados no estabelecimento das IDAs | | |
|--------------|--|--|--|--|
| | | FAO/OMS (JMPR) | Europa (EFSA/SANCO) | EUA (US EPA) |
| 113 | Imidacloprido (<i>imidacloprid</i>) | IDA = 0,06 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,06 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,057 mg/kg p.c./dia |
| | | NOAEL = 5,7 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 2 anos / ratos Efeitos: alterações na tireóide (aumento da incidência de mineralização no colóide do folículo glandular) Fator de incerteza: 100 | NOAEL = 5,7 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 2 anos / ratos Efeitos: redução do ganho de peso corpóreo e mineralização do colóide do folículo glandular da tireóide Fator de incerteza: 100 | NOAEL = 5,7 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: toxicidade crônica e carcinogenicidade / ratos Efeitos: aumento da incidência de partículas mineralizadas no coloide da tireóide (machos) Fator de incerteza: 100 |
| | | (SOLECKI, 2002) | (EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2008i) | (TYLER; MITKUS; LOWE, 2009) |
| 119 | Imazalil (<i>imazalil</i>) | IDA = 0,03 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,025 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,025 mg/kg p.c./dia |
| | | NOAEL = 2,5 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 1 ano / cães Efeitos: sinais clínicos, diminuição do ganho de peso e do consumo de ração, alterações bioquímicas e no peso do fígado Fator de incerteza: 100 | NOAEL = 2,5 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 1 ano / cães Efeitos: aumento do peso do fígado e dos rins Fator de incerteza: 100 | NOAEL = 2,5 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: tox crônica / cães Efeitos: efeitos clínicos de toxicidade (vômitos e fezes amolecidas), redução do ganho de peso corpóreo, aumento do peso do fígado e da atividade da enzima fosfatase alcalina Fator de incerteza: 100 |
| | | (MAARS, 2001) | (EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2010h) | (KHASAWINAH, 2002) |
| 121 | Indoxacarbe (<i>indoxacarb</i>) | IDA = 0,01 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,006 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,015 mg/kg p.c./dia |
| | | NOAEL = 1,1 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 1 ano / cães Efeitos: alterações nos eritrócitos e conseqüente aumento da hematopoiese no baço e fígado Fator de incerteza: 100 | NOAEL = 0,6 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 2 anos / ratos Efeitos: alterações hematológicas (efeitos nos eritrócitos) Fator de incerteza: 100 | NOAEL = 1,5 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 90 dias, neurotoxicidade subcrônica, tox crônica e carcinogenicidade, reprodução / ratos Efeitos: redução do peso corpóreo, do ganho de peso corpóreo, do consumo de ração e da eficiência da ração, e alterações hematológicas (diminuição do hematócrito, hemoglobina e eritrócitos) Fator de incerteza: 100 |
| | | (MUELLER; MORETTO, 2006) | (HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE – GENERAL, 2005d) | (DREW; SAVOIA; TADAYON, 2009) |

Tabela 5 – IDAs estabelecidas para praguicidas e estudos, espécies, efeitos e NOAEL utilizados para derivação dessa IDA, pelo JMPR, pela EFSA/SANCO e pela US EPA (continuação)

| N° ID ANVISA | Praguicida Denominação em Português (Inglês) | Critérios utilizados no estabelecimento das IDAs | | |
|--------------|---|---|---|--|
| | | FAO/OMS (JMPR) | Europa (EFSA/SANCO) | EUA (US EPA) |
| M01 | Malationa (<i>malathion</i>) | IDA = 0,3 mg/kg p.c./dia | | IDA = 0,071 mg/kg p.c./dia |
| | | NOAEL = 29 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 2 anos / ratos Efeitos: diminuição da sobrevivência e do ganho de peso corpóreo, alterações hematológicas e bioquímicas, inibição da colinesterase cerebral, alterações no peso do fígado, rins e tireóide e alterações no epitélio olfatório Fator de incerteza: 100 (MAARS, 1998) | NOAEL = 29 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 2 anos / ratos Efeitos: inibição da colinesterase cerebral Fator de incerteza: 1000 (EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2009e) | BMDL ₁₀ = 7,1 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: estudo especial – doses repetidas / ratos Efeitos: inibição da colinesterase eritrocitária em filhotes Fator de incerteza: 100 (PIPER et al., 2006) |
| M02 | Mancozebe (<i>mancozeb</i>) | IDA = 0,03 mg/kg p.c./dia (mancozebe, manebe, metiram, zineb) | IDA = 0,05 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,005 mg/kg p.c./dia |
| | | NOAEL = 2,5 mg/kg p.c./dia (metiram) Estudo/espécie: 1 ano / cães Efeitos: alterações e microscópicas na tireóide e redução dos níveis séricos de T4 Fator de incerteza: 100 (CARIS, 1994; KOCIALSKI, 1994) | NOAEL = 4,8 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 2 anos / ratos Efeitos: alterações na tireoide (inibição da tireoide peroxidase, hipertrofia e hiperplasia) e retinopatia Fator de incerteza: 100 (HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE – GENERAL, 2009) | NOAEL = 4,83 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: toxicidade crônica e carcinogenicidade / ratos Efeitos: alterações na tireóide (alterações microscópicas, no peso e nos níveis hormonais) Fator de incerteza: 1000 (DAVIS; DOLE, 2007) |
| M15 | Metiram (<i>metiram</i>) | IDA = 0,03 mg/kg p.c./dia (mancozebe, manebe, metiram, zineb) | IDA = 0,03 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,0004 mg/kg p.c./dia |
| | | NOAEL = 2,5 mg/kg p.c./dia (metiram) Estudo/espécie: 1 ano / cães Efeitos: alterações e microscópicas na tireóide e redução dos níveis séricos de T4 Fator de incerteza: 100 (CARIS, 1994) | NOAEL = 3,1 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 2 anos / ratos Efeitos: alterações na tireoide (inibição da tireoide peroxidase, hipertrofia e hiperplasia) e atrofia muscular nos membros posteriores Fator de incerteza: 100 (HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE – GENERAL, 2005e) | NOAEL = 0,4 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: toxicidade subcrônica / ratos Efeitos: diminuição da força de agarramento dos membros posteriores Fator de incerteza: 1000 (GOODLOW, 2007) |

Tabela 5 – IDAs estabelecidas para praguicidas e estudos, espécies, efeitos e NOAEL utilizados para derivação dessa IDA, pelo JMPR, pela EFSA/SANCO e pela US EPA (continuação)

| N° ID ANVISA | Praguicida Denominação em Português (Inglês) | Critérios utilizados no estabelecimento das IDAs | | |
|--------------|---|---|--|--|
| | | FAO/OMS (JMPR) | Europa (EFSA/SANCO) | EUA (US EPA) |
| M31 | Metalaxil-M (<i>metalaxyl-M</i>) | IDA = 0,08 mg/kg p.c./dia (metalaxil e metalaxil-M) | IDA = 0,08 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,074 mg/kg p.c./dia |
| | | NOAEL = 8,0 mg/kg p.c./dia (metalaxil) Estudo/espécie: 2 anos / cães Efeitos: sinais clínicos, mortalidade, anemia e aumento da atividade das enzimas fosfatase alcalina e ALT Fator de incerteza: 100 (VLEMINCKX, 2003) | NOAEL = 8,0 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 90 dias, 6 meses, 1 e 2 anos / cães Efeitos: alterações hepáticas e nos eritrócitos Fator de incerteza: 100 (HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE – GENERAL, 2002f) | NOAEL = 7,41 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 6 meses / cães Efeitos: aumento do peso do fígado e alterações bioquímicas (fosfatase alcalina) Fator de incerteza: 100 (NEGUSSIE et al., 2010) |
| M32 | Metoxifenoazida (<i>methoxyfenozide</i>) | IDA = 0,1 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,1 mg/kg p.c./dia | NOAEL = 10,2 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: toxicidade crônica e carcinogenicidade – ratos e tox crônica - cães |
| | | NOAEL = 10 (ratos) e 9,8 (cães) mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 2 anos – ratos e 1 ano – cães Efeitos: efeitos nos eritrócitos e hipertrofia hepática e na tireóide (ratos); e alterações hematológicas (cães) Fator de incerteza: 100 (ANDREW; SHILLAKER; DEWHURST, 2004) | NOAEL = 10 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: crônico (80-90 sem) / ratos Efeitos: alterações hematológicas, hepáticas (hipertrofia) e na tireoide (hipertrofia) Fator de incerteza: 100 (HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE – GENERAL, 2004b) | Efeitos: alterações hematológicas (ratos e cães), aumento da bilirrubina plasmática (cães), hipertrofia periportal no fígado, hipertrofia na tireoide e alteração do coloide na tireoide, e possível aumento de peso da adrenal (ratos) Fator de incerteza: 100 (COLLANTES et al., 2012) |
| P12 | Pirimifós-metilico (<i>pirimiphos-methyl</i>) | IDA = 0,03 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,004 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,0002 mg/kg p.c./dia |
| | | NOAEL = 0,25 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 28 e 56 dias / humanos Efeitos: inibição da colinesterase eritrocitária Fator de incerteza: 10 (CLEGG, 1993) | NOAEL = 0,4 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 2 anos / ratos Efeitos: inibição da colinesterase cerebral Fator de incerteza: 100 (EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2005b) | LOAEL = 0,2 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: toxicidade subcrônica / ratos Efeitos: inibição da colinesterase plasmática Fator de incerteza: 1000 (UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2006b) |

Tabela 5 – IDAs estabelecidas para praguicidas e estudos, espécies, efeitos e NOAEL utilizados para derivação dessa IDA, pelo JMPR, pela EFSA/SANCO e pela US EPA (continuação)

| N° ID ANVISA | Praguicida Denominação em Português (Inglês) | Critérios utilizados no estabelecimento das IDAs | | |
|--------------|--|---|---|--|
| | | FAO/OMS (JMPR) | Europa (EFSA/SANCO) | EUA (US EPA) |
| P21 | Propiconazol (<i>propiconazole</i>) | IDA = 0,07 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,04 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,1 mg/kg p.c./dia |
| | | NOAEL = 7,0 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: reprodução / ratos Efeitos: redução do ganho de peso corpóreo e hepatotoxicidade (materna) e redução do peso dos filhotes (geração F2b) Fator de incerteza: 100 (DEWHURST; DELLARCO, 2006) | NOAEL = 3,6 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: crônico / ratos Efeitos: alterações hepáticas Fator de incerteza: 100 (HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE – GENERAL, 2003b) | NOAEL = 10 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 2 anos / camundongos Efeitos: alterações hepáticas (aumento do peso em machos, massas, inchaço, áreas aumentadas e nodulares) Fator de incerteza: 100 (MORTON; MILLER, 2012) |
| P23 | Propamocarbe (<i>propamocarb</i>) | IDA = 0,4 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,29 mg/kg p.c./dia (propamocarbo hidróclorido) | IDA = 0,12 mg/kg p.c./dia |
| | | NOAEL = 39 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 1 ano / cães Efeitos: vacuolização em diversos órgãos Fator de incerteza: 100 (WOLTERINK; TASHEVA, 2006) | NOAEL = 29 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 1 ano / ratos Efeitos: vacuolização no citoplasma do plexo corioide no cérebro e vacuolização nas glândulas dos ductos lacrimais Fator de incerteza: 100 (EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2006e) | NOAEL = 12 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: carcinogenicidade / camundongos Efeitos: redução do peso corpóreo e do ganho de peso corpóreo (fêmeas) Fator de incerteza: 100 (TYLER et al., 2011) |
| P34 | Piriproxifem (<i>pyriproxyfen</i>) | IDA = 0,1 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,1 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,35 mg/kg p.c./dia |
| | | NOAEL = 10 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 1 ano / cães Efeitos: alterações no metabolismo dos lipídios e hepáticas (aumento do peso) Fator de incerteza: 100 (FUJIMORI, 2000) | NOAEL = 10 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 1 ano / cães Efeitos: alterações hepáticas (alterações histopatológicas e nos parâmetros bioquímicos e aumento do peso) e hematológicas Fator de incerteza: 100 (EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2009f) | NOAEL = 35,1 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: toxicidade subcrônica e crônica / ratos Efeitos: redução do peso corpóreo e alterações nos parâmetros bioquímicos Fator de incerteza: 100 (HANSON, 2009) |

Tabela 5 – IDAs estabelecidas para praguicidas e estudos, espécies, efeitos e NOAEL utilizados para derivação dessa IDA, pelo JMPR, pela EFSA/SANCO e pela US EPA (continuação)

| N° ID ANVISA | Praguicida Denominação em Português (Inglês) | Critérios utilizados no estabelecimento das IDAs | | |
|--------------|--|--|--|--|
| | | FAO/OMS (JMPR) | Europa (EFSA/SANCO) | EUA (US EPA) |
| P43 | Pirimetaniil (<i>pyrimethanil</i>) | IDA = 0,2 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,17 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,17 mg/kg p.c./dia |
| | | NOAEL = 17 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 2 anos / ratos Efeitos: aumento dos níveis de colesterol e GGT e alterações histopatológicas no fígado e nos rins Fator de incerteza: 100 (SHAH; DELLARCO, 2009) | NOAEL = 17 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 2 anos / ratos Efeitos: alterações hepáticas (alterações nos parâmetros bioquímicos, hipertrofia) e na tireoide (hipertrofia das células foliculares epiteliais, depósito de pigmentos, hiperplasia focal) Fator de incerteza: 100 (EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2006f) | NOAEL = 17 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: toxicidade crônica / ratos Efeitos: redução do ganho de peso, aumento do colesterol e da enzima GGT (gama glutamil transferase), aumento do peso relativo do fígado, alterações macroscópicas e microscópicas na tireoide e no fígado Fator de incerteza: 100 (TYLER et al., 2012) |
| P46 | Piraclostrobina (<i>pyraclostrobin</i>) | IDA = 0,03 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,03 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,034 mg/kg p.c./dia |
| | | NOAEL = 3,4 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 2 anos / ratos Efeitos: redução do ganho de peso corpóreo e alterações na histologia do fígado e do estômago Fator de incerteza: 100 (BARTHOLOMAEUS, 2004) | NOAEL = 3,0 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: crônico / ratos Efeitos: redução do peso corpóreo e necrose de células hepáticas Fator de incerteza: 100 (HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE – GENERAL, 2004c) | NOAEL = 3,4 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: carcinogenicidade / ratos Efeitos: redução do peso corpóreo e do ganho de peso, sedimentos tubulares nos rins e atrofia renal em ambos os sexos, aumento da incidência de necrose hepática e erosão/ulceração do estômago glandular e ante-estômago em machos Fator de incerteza: 100 (CUTCHIN, 2009) |
| P53 | Protioconazol (<i>prothioconazole</i>) | IDA = 0,05 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,05 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,001 mg/kg p.c./dia |
| | | NOAEL = 5,0 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 2 anos / ratos Efeitos: alterações macroscópicas e microscópicas no fígado e nos rins Fator de incerteza: 100 (MCGREGOR; SOLECKI, 2010) | NOAEL = 5,0 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: toxicidade crônica e carcinogenicidade / ratos Efeitos: alterações no fígado e nos rins Fator de incerteza: 100 (EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2007b) | NOAEL = 1,1 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: toxicidade crônica e carcinogenicidade / ratos Efeitos: alterações histopatológicas no fígado (vacuolização hepatocelular e alterações gordurosas) Fator de incerteza: 1000 (O'KEEFE; OTTLEY; WINFIELD, 2007) |

Tabela 5 – IDAs estabelecidas para praguicidas e estudos, espécies, efeitos e NOAEL utilizados para derivação dessa IDA, pelo JMPR, pela EFSA/SANCO e pela US EPA (continuação)

| N° ID ANVISA | Praguicida Denominação em Português (Inglês) | Critérios utilizados no estabelecimento das IDAs | | |
|--------------|--|--|--|--|
| | | FAO/OMS (JMPR) | Europa (EFSA/SANCO) | EUA (US EPA) |
| T14 | Tiofanato metílico (<i>thiophanate-methyl</i>) | IDA = 0,08 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,08 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,08 mg/kg p.c./dia |
| | | NOAEL = 8,0 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: reprodução 3 gerações – ratos e 1 ano – cães Efeitos: redução do tamanho e do peso das ninhadas (ratos), e alterações no peso corpóreo, nos parâmetros hematológicos e bioquímicos e alterações macroscópicas no fígado e tireóide (peso) e histopatológicas na tireóide (hipertrofia e hiperplasia) Fator de incerteza: 100 (BOWES; MOASE, 1999; TAYLOR; WATSON, 1996) | NOAEL = 8,0 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 1 ano / cães Efeitos: alterações hepáticas, na tireoide e nos rins (aumento de peso, alterações histopatológicas e nos parâmetros bioquímicos) e anemia Fator de incerteza: 100 (HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE – GENERAL, 2005f) | NOAEL = 8,0 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: toxicidade crônica / cães Efeitos: redução do peso corpóreo e alterações no fígado e na tireóide Fator de incerteza: 100 (UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2003a) |
| T16 | Tiram (<i>thiram</i>) | IDA = 0,01 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,01 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,015 mg/kg p.c./dia |
| | | NOAEL = 1,2 (ratos) e 0,84 (cães) mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 2 anos – ratos e 1 ano – cães Efeitos: alterações hematológicas e alterações degenerativas no nervo ciático acompanhadas de atrofia no músculo gastrocnemius (ratos), e alterações no peso corpóreo, aumento do peso absoluto e relativo do fígado e alterações hematológicas e bioquímicas (cães) Fator de incerteza: 100 (LARSEN, 1993) | NOAEL = 1,5 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 2 anos / ratos Efeitos: alterações hepáticas (hiperplasia celular) e redução na liberação de LH Fator de incerteza: 100 (HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE – GENERAL, 2003c) | NOAEL = 1,5 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: toxicidade crônica e carcinogenicidade – ratos e toxicidade crônica – cães Efeitos: alterações hematológicas e bioquímicas, incidências de hiperplasia de ducto biliar e redução do ganho de peso corpóreo (ratos), e aumento dos níveis de colesterol e do peso do fígado (cães) Fator de incerteza: 100 (UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2004) |

Tabela 5 – IDAs estabelecidas para praguicidas e estudos, espécies, efeitos e NOAEL utilizados para derivação dessa IDA, pelo JMPR, pela EFSA/SANCO e pela US EPA (continuação)

| N° ID ANVISA | Praguicida Denominação em Português (Inglês) | Critérios utilizados no estabelecimento das IDAs | | |
|--------------|---|--|--|---|
| | | FAO/OMS (JMPR) | Europa (EFSA/SANCO) | EUA (US EPA) |
| T31 | Triadimenol (<i>triadimenol</i>) | IDA = 0,03 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,05 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,034 mg/kg p.c./dia |
| | | NOAEL = 3,4 mg/kg p.c./dia (triadimefon) Estudo/espécie: 90 dias / ratos Efeitos: neurotoxicidade (sinais clínicos de hiperatividade) Fator de incerteza: 100 (ZARN; DAVIES; BOOBIS, 2006) | NOAEL = 5 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 2 anos, neurotoxicidade aguda e subcrônica, reprodução / ratos Efeitos: hepatotoxicidade (2 anos), redução da fertilidade, do tamanho da ninhada da viabilidade e crescimento dos fetos durante a lactação (reprodução), hiperatividade e aumento da atividade motora e locomotora (neurotoxicidade aguda e subcrônica) Fator de incerteza: 100 (EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2008j) | NOAEL = 3,4 mg/kg p.c./dia (triadimefon) Estudo/espécie: neurotoxicidade subcrônica / ratos Efeitos: hiperatividade Fator de incerteza: 100 (UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2006c) |
| T32 | Tebuconazol (<i>tebuconazole</i>) | IDA = 0,03 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,03 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,029 mg/kg p.c./dia |
| | | NOAEL = 3 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 1 ano / cães Efeitos: alterações histopatológicas na adrenal Fator de incerteza: 100 (SHAH; YOSHIDA; TASHEVA, 2011) | NOAEL = 3 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 1 ano / cães Efeitos: alterações histopatológicas na adrenal (hipertrofia das células da zona fasciculata) Fator de incerteza: 100 (EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2008i) | LOAEL = 8,8 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: neurotoxicidade no desenvolvimento / ratos Efeitos: diminuição do peso corpóreo, no peso e nas medidas do cérebro e da atividade motora dos filhotes Fator de incerteza: 300 (RURY et al., 2011) |

Tabela 5 – IDAs estabelecidas para praguicidas e estudos, espécies, efeitos e NOAEL utilizados para derivação dessa IDA, pelo JMPR, pela EFSA/SANCO e pela US EPA (conclusão)

| N° ID ANVISA | Praguicida Denominação em Português (Inglês) | Critérios utilizados no estabelecimento das IDAs | | |
|--------------|---|---|---|---|
| | | FAO/OMS (JMPR) | Europa (EFSA/SANCO) | EUA (US EPA) |
| T49 | Tiacloprido (<i>thiacloprid</i>) | IDA = 0,01 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,01 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,004 mg/kg p.c./dia |
| | | NOAEL = 1,2 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 2 anos / ratos Efeitos: hepatotoxicidade e alterações na tireóide (hipertrofia folicular epitelial) secundárias a indução enzimática hepática Fator de incerteza: 100 (PFEIL; TASHEVA, 2008) | NOAEL = 1,23 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 2 anos / ratos Efeitos: alterações hepáticas (indução enzimática e alterações histopatológicas), na tireoide (efeitos hormonais e alterações histopatológicas) e no sistema nervoso (degeneração) Fator de incerteza: 100 (HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE – GENERAL, 2004d) | NOAEL = 1,2 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: tox crônica / ratos Efeitos: alterações hepáticas (hipertrofia hepatocelular, alterações no citoplasma, aumento da atividade enzimática), hipertrofia folicular epitelial na tireoide (machos) atrofia na retina (fêmeas) Fator de incerteza: 300 (UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2003b) |
| T54 | Trifloxistrobina (<i>trifloxystrobin</i>) | IDA = 0,04 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,1 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,038 mg/kg p.c./dia |
| | | NOAEL = 3,8 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: reprodução / ratos Efeitos: alterações no peso corpóreo e no consumo de ração e alterações histopatológicas no fígado e nos rins Fator de incerteza: 100 (DANNAN; TASHEVA, 2006) | NOAEL = 9,8 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 2 anos / ratos Efeitos: redução do peso corpóreo e do consumo de ração e alterações hepáticas (aumento do peso, hipertrofia hepatocelular, alterações gordurosas e necrose) e nos rins (aumento de peso) Fator de incerteza: 100 (HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE – GENERAL, 2003d) | NOAEL = 3,8 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: reprodução – 2 gerações / ratos Efeitos: redução do peso corpóreo, do ganho de peso e do consumo de ração, e alterações histopatológicas no fígado, rins e baço Fator de incerteza: 100 (TSAUR; PHANG, 2011) |

Conforme mencionado anteriormente, a US EPA utiliza o termo dose de referência crônica (cRfD) para designar a IDA. No entanto, considerando que a cRfD é estabelecida utilizando os mesmos parâmetros (dose obtida dos estudos com animais de experimentação ou humanos dividida por fatores de incerteza) (UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 1993), no presente trabalho, o termo IDA será utilizado de uma maneira geral para designar esse limite.

Além disso, quando necessário, a US EPA também estabelece a *Chronic Population-Adjusted Dose* (cPAD), que é definida como uma dose de referência crônica que teve um fator de segurança adicional incluído (*FQPA factor*). Esse fator adicional, geralmente de 10x, é utilizado para proteger bebês e crianças, considerando o potencial de toxicidade pré- e pós-natal e se o dossiê de estudos toxicológicos e as informações sobre a exposição da população humana a substância em questão estão completos. De acordo com a legislação pertinente dos EUA, a US EPA pode reduzir esse valor (inclusive para 1) somente se, baseado em dados científicos confiáveis, o nível de exposição para população geral for seguro para essa sub-população (bebês e crianças) (UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2002a, 2002b). Na análise realizada nesse trabalho, as IDAs estabelecidas nas outras agências são comparadas a cRfD estabelecida para a população geral pela US EPA, visto que a cPAD está relacionada a exposição de um subgrupo específico e não representa a exposição da população geral da mesma forma que as IDAs estabelecidas por outras agências.

Considerando os dados apresentados na tabela 4, é possível verificar que a US EPA, a EFSA/SANCO e o JMPR revisam periodicamente as avaliações para atualização das IDAs estabelecidas para os praguicidas. Entretanto, no Brasil, considerando a avaliação da ANVISA, as monografias técnicas não são datadas, conforme mencionado anteriormente, e não está claro se as IDAs estabelecidas para praguicidas são revisadas e atualizadas periodicamente, nem qual seria a periodicidade dessa revisão.

Comparando os valores de IDA para praguicidas estabelecidos pela ANVISA e pelo JMPR, aproximadamente 61% dos praguicidas avaliados pela ANVISA (40 praguicidas) apresentaram IDAs iguais às estabelecidas pelo JMPR para os mesmos praguicidas. Embora

seja possível destacar que existem semelhanças no julgamento científico entre essas duas agências, é importante ressaltar que o principal propósito do JMPR é fornecer para as agências regulatórias de diversos países uma fonte confiável de informações relacionadas à avaliação do risco de praguicidas em alimentos. Dessa forma, como a ANVISA foi criada em 1999 (BRASIL, 1999), é plausível que as avaliações dos praguicidas realizadas no Brasil nesse período, ou anteriormente, tenham utilizado como base as avaliações do JMPR, visto que a partir da data de criação dessa agência acredita-se que tenha sido necessário um período considerável de tempo para treinamento e capacitação dos técnicos que desenvolvem a avaliação dos praguicidas no país, assim como, o estabelecimento de procedimentos e normas relacionadas a essa avaliação. Entretanto, como as datas do estabelecimento e/ou revisão das IDAs no Brasil não são publicadas nas monografias técnicas, não é possível analisar em detalhes essa hipótese.

Para 29 praguicidas (aproximadamente 44%), os valores de IDA estabelecidos pela ANVISA e pela EFSA/SANCO são iguais. Observam-se que os valores de IDA estabelecidos pela US EPA são os mais distintos dos estabelecidos pela ANVISA, sendo que apenas 8 dos 65 praguicidas avaliados (aproximadamente 12%) apresentaram valores de IDA iguais entre essas agências.

Os dados apresentados na tabela 4 mostram que para somente 5 dos 65 praguicidas analisados nesse trabalho (deltametrina, fenpiroximato, fipronil, metoxifenoazida e tiofanato metílico) os valores de IDA são exatamente iguais nas quatro agências. Entretanto, para outros 16 praguicidas, aproximadamente 24%, as diferenças entre os valores de IDA estabelecidos pelas agências foram pequenas e não consideradas significativas para a presente análise. A tabela 6 apresenta esses praguicidas.

Tabela 6 – Praguicidas com IDAs iguais e com diferenças não significativas em seus valores

| N° ID ANVISA | Praguicida Denominação em Português (inglês) | IDA (ano) (mg/kg p.c./dia) | | | |
|--------------|--|----------------------------|----------------|---------------------|--------------|
| | | Brasil (ANVISA) | FAO/OMS (JMPR) | Europa (EFSA/SANCO) | EUA (US EPA) |
| C15 | Cloromequat (<i>chlormequat</i>) | 0,05 | 0,05 | 0,04 | 0,05 |
| C18 | Clorotalonil (<i>chlorothalonil</i>) | 0,03 | 0,02 | 0,015 | 0,02 |
| C24 | Carbendazim (<i>carbendazim</i>) | 0,02 | 0,03 | 0,02 | 0,025 |
| C31 | Clofentezina (<i>clofentezine</i>) | 0,02 | 0,02 | 0,02 | 0,013 |
| C56 | Cresoxim-metílico (<i>kresoxim-methyl</i>) | 0,4 | 0,4 | 0,4 | 0,36 |
| D06 | Deltametrina (<i>deltamethrin</i>) | 0,01 | 0,01 | 0,01 | 0,01 |
| E19 | Etofenproxi (<i>etofenprox</i>) | 0,03 | 0,03 | 0,03 | 0,037 |
| E24 | Espinosade (<i>spinosad</i>) | 0,02 | 0,02 | 0,024 | 0,0249 |
| E25 | Espirodiclofeno (<i>spirodiclofen</i>) | 0,01 | 0,01 | 0,015 | 0,014 |
| F37 | Fenpiroximato (<i>fenpyroximate</i>) | 0,01 | 0,01 | 0,01 | 0,01 |
| F43 | Fipronil (<i>fipronil</i>) | 0,0002 | 0,0002 | 0,0002 | 0,0002 |
| H03 | Hidrazina Malêica (<i>maleic hydrazide</i>) | 0,3 | 0,3 | 0,25 | 0,25 |
| I13 | Imidacloprido (<i>imidacloprid</i>) | 0,05 | 0,06 | 0,06 | 0,057 |
| I19 | Imazalil (<i>imazalil</i>) | 0,03 | 0,03 | 0,025 | 0,025 |
| M31 | Metalaxil-M (<i>metalaxyl-M</i>) | 0,08 | 0,08 | 0,08 | 0,074 |
| M32 | Metoxifenoazida (<i>methoxyfenozide</i>) | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 |
| P43 | Pirimetanil (<i>pyrimethanil</i>) | 0,2 | 0,2 | 0,17 | 0,17 |
| P46 | Piraclostrobina (<i>pyraclostrobin</i>) | 0,04 | 0,03 | 0,03 | 0,034 |
| T14 | Tiofanato metílico (<i>thiophanate-methyl</i>) | 0,08 | 0,08 | 0,08 | 0,08 |
| T16 | Tiram (<i>thiram</i>) | 0,01 | 0,01 | 0,01 | 0,015 |
| T32 | Tebuconazol (<i>tebuconazole</i>) | 0,03 | 0,03 | 0,03 | 0,029 |

Assim, dos 65 praguicidas analisados, 44 apresentaram valores de IDA significativamente diferentes (aproximadamente 67%). Esses praguicidas estão listados na tabela 7.

Tabela 7 – Praguicidas com IDAs significativamente diferentes (continua)

| N° ID ANVISA | Praguicida Denominação em Português (inglês) | IDA (ano) (mg/kg p.c./dia) | | | |
|-----------------|---|-------------------------------|-------------------|------------------------|-----------------|
| | | Brasil (ANVISA) | FAO/OMS (JMPR) | Europa (EFSA/SANCO) | EUA (US EPA) |
| A18 | Abamectina (<i>abamectin</i>) | 0,002 | 0,002 | 0,0025 | 0,0004 |
| A26 | Azoxistrobina (<i>azoxystrobin</i>) | 0,02 | 0,2 | 0,2 | 0,18 |
| B03 | Bentazona (<i>bentazon</i>) | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,03 |
| B29 | Buprofezina (<i>buprofezin</i>) | 0,01 | 0,009 | 0,01 | 0,0033 |
| B41 | Boscalida (<i>boscalid</i>) | 0,04 | 0,04 | 0,04 | 0,218 |
| C10 | Cipermetrina (<i>cypermethrin</i>) | 0,05 | 0,02 | 0,05 | 0,06 |
| C20 | Clorpirifós (<i>chlorpyrifos</i>) | 0,01 | 0,01 | 0,01 | 0,0003 |
| C30 | Ciflutrina (<i>cyfluthrin</i>) | 0,02 | 0,04 | 0,003 | 0,024 |
| C37 | Ciromazina (<i>cyromazine</i>) | 0,02 | 0,06 | 0,06 | 0,015 |
| C60 | Zeta-cipermetrina (<i>zeta-cypermethrin</i>) | 0,005 | 0,02 | 0,04 | 0,06 |
| C61 | Beta-ciflutrina (<i>beta-cyfluthrin</i>) | 0,02 | 0,04 | 0,003 | 0,024 |
| C63 | Lambda-cialotrina (<i>lambda-cyhalothrin</i>) | 0,05 | 0,02 | 0,005 | 0,001 |
| C64 | Clotianidina (<i>clothianidin</i>) | 0,09 | 0,1 | 0,097 | 0,0098 |
| D17 | Diflubenzuron (<i>diflubenzuron</i>) | 0,02 | 0,02 | 0,1 | 0,02 |
| D18 | Dimetoato (<i>dimethoate</i>) | 0,002 | 0,002 | 0,001 | 0,0022 |
| D21 | Diquate (<i>diquat</i>) | 0,002 | 0,002 | 0,002 | 0,005 |
| D24 | Ditianona (<i>dithianon</i>) | 0,01 | 0,01 | 0,01 | 0,006 |
| D26 | Dodina (<i>dodine</i>) | 0,01 | 0,1 | 0,1 | 0,02 |
| D29 | Diclorana (<i>dicloran</i>) | 0,01 | 0,01 | 0,005 | 0,0025 |
| D36 | Difenoconazol (<i>difenoconazole</i>) | 0,6 | 0,01 | 0,01 | 0,01 |
| D51 | Dimetenamida-P (<i>dimethenamid-P</i>) | 0,02 | 0,07 | 0,02 | 0,05 |
| E05 | Etefom (<i>ethephon</i>) | 0,05 | 0,05 | 0,03 | 0,06 |
| E06 | Etoprofós (<i>ethoprophos</i>) | 0,0004 | 0,0004 | 0,0004 | 0,0014 |
| E18 | Esfenvalerato (<i>esfenvalerate</i>) | 0,02 | 0,02 | 0,02 | 0,0018 |
| E30 | Etoxazol (<i>etoxazole</i>) | 0,018 | 0,05 | 0,04 | 0,046 |
| F21 | Fosmete (<i>phosmet</i>) | 0,005 | 0,01 | 0,003 | 0,006 |
| F24 | Fenpropimorfe (<i>fenpropimorph</i>) | 0,003 | 0,003 | 0,003 | 0,032 |
| F49 | Fludioxonil (<i>fludioxonil</i>) | 0,04 | 0,4 | 0,37 | 0,033 |
| F53 | Famoxadona (<i>famoxadone</i>) | 0,006 | 0,006 | 0,012 | 0,0014 |
| F65 | Fluopicolida (<i>fluopicolide</i>) | 0,08 | 0,08 | 0,08 | 0,2 |
| G01 | Glifosato (<i>glyphosate</i>) | 0,042 | 1,0 | 0,3 | 1,75 |
| G05 | Glufosinato de amônio (<i>glufosinate-ammonium</i>) | 0,02 | 0,02 | 0,021 | 0,006 |
| I21 | Indoxacarbe (<i>indoxacarb</i>) | 0,01 | 0,01 | 0,006 | 0,015 |
| M01 | Malationa (<i>malathion</i>) | 0,3 | 0,3 | 0,03 | 0,071 |
| M02 | Mancozebe (<i>mancozeb</i>) | 0,03 | 0,03 | 0,05 | 0,005 |
| M15 | Metiram (<i>metiram</i>) | 0,03 | 0,03 | 0,03 | 0,0004 |
| P12 | Pirimifós-metílico (<i>pirimiphos-methyl</i>) | 0,03 | 0,03 | 0,004 | 0,0002 |
| P21 | Propiconazol (<i>propiconazole</i>) | 0,04 | 0,07 | 0,04 | 0,1 |

Tabela 7 – Praguicidas com IDAs significativamente diferentes (conclusão)

| N° ID ANVISA | Praguicida Denominação em Português (inglês) | IDA (ano) (mg/kg p.c./dia) | | | |
|-----------------|--|-------------------------------|-------------------|------------------------|--------------------|
| | | Brasil (ANVISA) | FAO/OMS (JMPR) | Europa (EFSA/SANCO) | EUA (US EPA) |
| P23 | Propamocarbe (<i>propamocarb</i>) | 0,1 | 0,4 | 0,29 | 0,12 |
| P34 | Piriproxifem (<i>pyriproxyfen</i>) | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,35 |
| P53 | Protioconazol (<i>prothioconazole</i>) | 0,001 | 0,05 | 0,05 | 0,001 |
| T31 | Triadimenol (<i>triadimenol</i>) | 0,05 | 0,03 | 0,05 | 0,034 |
| T49 | Tiacloprido (<i>thiacloprid</i>) | 0,01 | 0,01 | 0,01 | 0,004 |
| T54 | Trifloxistrobina (<i>trifloxystrobin</i>) | 0,03 | 0,04 | 0,1 | 0,038 |

Considerando os praguicidas que apresentaram valores de IDA significativamente diferentes listados na tabela 7, a US EPA apresentou a postura mais conservadora, visto que os valores de IDA estabelecidos por essa agência são os mais restritivos (valores menores) para 17 dentre os 44 praguicidas estudados (aproximadamente 38%), quando comparados com os valores estabelecidos pelas outras agências. Esses praguicidas estão listados na tabela 8.

Tabela 8 – Praguicidas com IDAs mais restritivas estabelecidas pela US EPA

| N° ID ANVISA | Praguicida Denominação em Português (inglês) | IDA (ano) (mg/kg p.c./dia) | | | |
|-----------------|---|-------------------------------|-------------------|------------------------|-----------------|
| | | Brasil (ANVISA) | FAO/OMS (JMPR) | Europa (EFSA/SANCO) | EUA (US EPA) |
| A18 | Abamectina (<i>abamectin</i>) | 0,002 | 0,002 | 0,0025 | 0,0004 |
| A26 | Azoxistrobina (<i>azoxystrobin</i>) | 0,02 | 0,2 | 0,2 | 0,18 |
| B29 | Buprofezina (<i>buprofezin</i>) | 0,01 | 0,009 | 0,01 | 0,0033 |
| C20 | Clorpirifós (<i>chlorpyrifos</i>) | 0,01 | 0,01 | 0,01 | 0,0003 |
| C37 | Ciromazina (<i>cyromazine</i>) | 0,02 | 0,06 | 0,06 | 0,015 |
| C63 | Lambda-cialotrina (<i>lambda-cyhalothrin</i>) | 0,05 | 0,02 | 0,005 | 0,001 |
| C64 | Clotianidina (<i>clothianidin</i>) | 0,09 | 0,1 | 0,097 | 0,0098 |
| D24 | Ditianona (<i>dithianon</i>) | 0,01 | 0,01 | 0,01 | 0,006 |
| D29 | Diclorana (<i>dicloran</i>) | 0,01 | 0,01 | 0,005 | 0,0025 |
| E18 | Esfenvalerato (<i>esfenvalerate</i>) | 0,02 | 0,02 | 0,02 | 0,0018 |
| F49 | Fludioxonil (<i>fludioxonil</i>) | 0,04 | 0,4 | 0,37 | 0,033 |
| F53 | Famoxadona (<i>famoxadone</i>) | 0,006 | 0,006 | 0,012 | 0,0014 |
| G05 | Glufosinato de amônio (<i>glufosinate-ammonium</i>) | 0,02 | 0,02 | 0,021 | 0,006 |
| M02 | Mancozebe (<i>mancozeb</i>) | 0,03 | 0,03 | 0,05 | 0,005 |
| M15 | Metiram (<i>metiram</i>) | 0,03 | 0,03 | 0,03 | 0,0004 |
| P12 | Pirimifós-metílico (<i>pirimiphos-methyl</i>) | 0,03 | 0,03 | 0,004 | 0,0002 |
| T49 | Tiacloprido (<i>thiacloprid</i>) | 0,01 | 0,01 | 0,01 | 0,004 |

Ainda considerando os praguicidas com valores de IDA diferentes entre as agências, para 7 praguicidas (ciflutrina, beta-ciflutrina, dimetoato, etefom, fosmete, indoxacarbe e malationa) os valores de IDA estabelecidos pela EFSA/SANCO são os menores (realçados em azul na tabela 9), enquanto que para outros 7 praguicidas (azoxistrobina, zeta-cipermetrina, dodina, etoxazol, glifosato, propamocarbe e trifloxistrobina) os valores de IDA estabelecidos pela ANVISA são os menores (realçados em verde na tabela 9), considerando os valores estabelecidos pelas outras agências. Somente para 2 praguicidas (cipermetrina e triadimenol), os valores de IDA estabelecidos pelo JMPR são os menores quando comparados com os valores estabelecidos pelas outras agências (realçados em laranja na tabela 9).

Tabela 9 – Praguicidas com IDAs mais restritivas estabelecidas pela ANVISA, pelo JMPR e pela EFSA/SANCO

| N° ID ANVISA | Praguicida Denominação em Português (inglês) | IDA (ano) (mg/kg p.c./dia) | | | |
|--------------|--|----------------------------|----------------|---------------------|--------------|
| | | Brasil (ANVISA) | FAO/OMS (JMPR) | Europa (EFSA/SANCO) | EUA (US EPA) |
| A26 | Azoxistrobina (<i>azoxystrobin</i>) | 0,02 | 0,2 | 0,2 | 0,18 |
| C10 | Cipermetrina (<i>cypermethrin</i>) | 0,05 | 0,02 | 0,05 | 0,06 |
| C30 | Ciflutrina (<i>cyfluthrin</i>) | 0,02 | 0,04 | 0,003 | 0,024 |
| C60 | Zeta-cipermetrina (<i>zeta-cypermethrin</i>) | 0,005 | 0,02 | 0,04 | 0,06 |
| C61 | Beta-ciflutrina (<i>beta-cyfluthrin</i>) | 0,02 | 0,04 | 0,003 | 0,024 |
| D18 | Dimetoato (<i>dimethoate</i>) | 0,002 | 0,002 | 0,001 | 0,0022 |
| D26 | Dodina (<i>dodine</i>) | 0,01 | 0,1 | 0,1 | 0,02 |
| E05 | Etefom (<i>ethephon</i>) | 0,05 | 0,05 | 0,03 | 0,06 |
| E30 | Etoxazol (<i>etoxazole</i>) | 0,018 | 0,05 | 0,04 | 0,046 |
| F21 | Fosmete (<i>phosmet</i>) | 0,005 | 0,01 | 0,003 | 0,006 |
| G01 | Glifosato (<i>glyphosate</i>) | 0,042 | 1,0 | 0,3 | 1,75 |
| I21 | Indoxacarbe (<i>indoxacarb</i>) | 0,01 | 0,01 | 0,006 | 0,015 |
| M01 | Malationa (<i>malathion</i>) | 0,3 | 0,3 | 0,03 | 0,071 |
| P23 | Propamocarbe (<i>propamocarb</i>) | 0,1 | 0,4 | 0,29 | 0,12 |
| T31 | Triadimenol (<i>triadimenol</i>) | 0,05 | 0,03 | 0,05 | 0,034 |
| T54 | Trifloxistrobina (<i>trifloxystrobin</i>) | 0,03 | 0,04 | 0,1 | 0,038 |

Para 6 praguicidas (boscalida, diquate, etoprofós, fenpropimorfe, fluopicolida e piriproxifem) o valor de IDA estabelecido pela ANVISA é igual aos valores estabelecidos pelo JMPR e pela EFSA/SANCO, sendo que esse valor é menor do que o valor estabelecido pela US EPA para cada um destes praguicidas, realçados em azul na tabela 10. Para outros 2

praguicidas (dimetenamida-P e propiconazol), o valor de IDA estabelecido pela ANVISA é igual aos valores estabelecidos pela EFSA/SANCO, sendo menor do que os valores de IDA estabelecidos pelo JMPR e pela US EPA para esses praguicidas (realçados em verde na tabela 10).

Para o praguicida diflubenzuron, o valor de IDA estabelecido pela ANVISA, pelo JMPR e pela US EPA é igual e menor do que o valor estabelecido pela EFSA, enquanto que para o praguicida prothioconazol o valor de IDA estabelecido pela ANVISA é igual ao estabelecido pela US EPA, sendo esse valor menor do que os valores estabelecidos pelo JMPR e pela EFSA (realçados em laranja na tabela 10). O praguicida difenoconazol é o único para o qual o valor estabelecido pela ANVISA é maior quando comparado com os valores estabelecidos pelo JMPR, pela EFSA e pela US EPA, que são iguais, conforme mostra a tabela 10.

Tabela 10 – Praguicidas com IDAs iguais em mais de uma agência

| N° ID ANVISA | Praguicida Denominação em Português (inglês) | IDA (ano) (mg/kg p.c./dia) | | | |
|--------------|--|----------------------------|----------------|---------------------|--------------|
| | | Brasil (ANVISA) | FAO/OMS (JMPR) | Europa (EFSA/SANCO) | EUA (US EPA) |
| B41 | Boscalida (<i>boscalid</i>) | 0,04 | 0,04 | 0,04 | 0,218 |
| D17 | Diflubenzuron (<i>diflubenzuron</i>) | 0,02 | 0,02 | 0,1 | 0,02 |
| D21 | Diquate (<i>diquat</i>) | 0,002 | 0,002 | 0,002 | 0,005 |
| D36 | Difenoconazol (<i>difenoconazole</i>) | 0,6 | 0,01 | 0,01 | 0,01 |
| D51 | Dimetenamida-P (<i>dimethenamid-P</i>) | 0,02 | 0,07 | 0,02 | 0,05 |
| E06 | Etoprofós (<i>ethoprophos</i>) | 0,0004 | 0,0004 | 0,0004 | 0,0014 |
| F24 | Fenpropimorfe (<i>fenpropimorph</i>) | 0,003 | 0,003 | 0,003 | 0,032 |
| F65 | Fluopicolida (<i>fluopicolide</i>) | 0,08 | 0,08 | 0,08 | 0,2 |
| P21 | Propiconazol (<i>propiconazole</i>) | 0,04 | 0,07 | 0,04 | 0,1 |
| P34 | Piriproxifem (<i>pyriproxyfen</i>) | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,35 |
| P53 | Prothioconazol (<i>prothioconazole</i>) | 0,001 | 0,05 | 0,05 | 0,001 |

Considerando os dados apresentados na tabela 5, é possível verificar que existe uma grande variabilidade nos parâmetros utilizados para determinação das IDAs para os mesmos praguicidas entre as agências (JMPR, EFSA/SANCO e US EPA). Mesmo para os praguicidas que apresentaram valores exatamente iguais na US EPA, na EFSA/SANCO e no JMPR (deltametrina, fenpiroximato, fipronil, metoxifenoazida e tiofanato metílico), foi possível observar diferenças, embora pequenas. Os parâmetros utilizados para o estabelecimento

das IDAs desses praguicidas estão listados na tabela 11.

Por exemplo, para o praguicida deltametrina, a IDA estabelecida foi 0,01 mg/kg p.c./dia, sendo que o NOAEL selecionado foi 1,0 mg/kg p.c./dia com a incorporação de fator de incerteza de 100. Esse valor foi obtido considerando NOAELs de estudos subcrônicos e crônicos em cães (1 e 2 anos) e ratos (90 dias e 2 anos) no JMPR e na SANCO, e na US EPA, um estudo de toxicidade aguda em ratos foi considerado o mais representativo para derivação dessa IDA. Embora o valor do NOAEL utilizado para estabelecimento dessa IDA tenha sido igual entre as agências, ele foi obtido de estudos conduzidos em diferentes períodos, quando a avaliação da US EPA é comparada com a das outras agências.

Para o praguicida Metoxifenoazida, a IDA estabelecida é 0,1 mg/kg p.c./dia, considerando um NOAEL de aproximadamente 10 mg/kg p.c./dia e a incorporação de fator de incerteza de 100. Enquanto o JMPR e a US EPA determinaram que cães e ratos são as espécies mais sensíveis aos efeitos dessa substância, a SANCO considerou somente ratos. No entanto, as agências concordaram quanto período de exposição, pois todas estabeleceram as IDAs baseadas em estudos crônicos.

Da mesma forma que para o praguicida tiofanato metílico, cuja IDA estabelecida foi 0,08 mg/kg p.c./dia, baseada no NOAEL de 8,0 mg/kg p.c./dia com a incorporação de fator de incerteza de 100. O JMPR obteve esse NOAEL de estudos de toxicidade para a reprodução em ratos e estudos crônicos em cães. As outras agências (SANCO e US EPA) consideraram somente os estudos crônicos em cães, considerando estes a espécie mais sensível.

Dos 5 praguicidas que tem IDAs exatamente iguais na EFSA/SANCO, na US EPA e no JMPR, somente para fenpiroximato e fipronil os parâmetros utilizados para a derivação desse limite foram iguais. Para o fenpiroximato foi utilizado um NOAEL de aproximadamente 1 mg/kg p.c./dia, obtido do estudo de toxicidade crônica em ratos, com a incorporação de um fator de incerteza de 100, resultando na IDA de 0,01 mg/kg p.c./dia. Para o fipronil, o NOAEL selecionado foi aproximadamente 0,02 mg/kg p.c./dia, também obtido do estudo crônico em ratos, com a incorporação de um fator de incerteza de 100, resultando na IDA de 0,0002 mg/kg p.c./dia.

Tabela 11 – Parâmetros utilizados para o estabelecimento das IDAs dos praguicidas que apresentaram valores iguais no JMPR, na EFSA/SANCO e na US EPA (continua)

| N° ID ANVISA | Praguicida Denominação em Português (Inglês) | Critérios utilizados no estabelecimento das IDAs | | |
|--------------|--|--|---|---|
| | | FAO/OMS (JMPR) | Europa (EFSA/SANCO) | EUA (US EPA) |
| D06 | Deltametrina (<i>deltamethrin</i>) | IDA = 0,01 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,01 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,01 mg/kg p.c./dia |
| | | NOAEL = 1,0 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 1 e 2 anos – cães e 2 anos – ratos Efeitos: redução do peso corpóreo (ratos) e vômito, fezes líquidas e alterações no comportamento (cães – 1 ano) Fator de incerteza: 100 (MCGREGOR, 2001) | NOAEL = 1,0 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 1 ano – cães e 90 dias – ratos Efeitos: efeitos neurológicos Fator de incerteza: 100 (HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE – GENERAL, 2002c) | NOAEL = 1,0 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: tox aguda / ratos Efeitos: diminuição da atividade motora (machos) Fator de incerteza: 100 (DOTSON; SCOLLON; COLLANTES, 2010) |
| F37 | Fenproxiato (<i>fenpyroximate</i>) | IDA = 0,01 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,01 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,01 mg/kg p.c./dia |
| | | NOAEL = 1,0 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 2 anos / ratos Efeitos: redução do ganho de peso corpóreo e na concentração plasmática de proteínas Fator de incerteza: 100 (FUJIMORI, 1996) | NOAEL = 0,97 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 2 anos / ratos Efeitos: redução do ganho de peso corpóreo, do consumo de ração e da eficiência da ração Fator de incerteza: 100 (EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2008h) | NOAEL = 0,97 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: toxicidade crônica e carcinogenicidade / ratos Efeitos: redução do peso corpóreo acompanhado de redução da eficiência da ração e leve redução do consumo de ração Fator de incerteza: 100 (VENKATESHWARA; KRAMER; MITKUS, 2009) |
| F43 | Fipronil (<i>fipronil</i>) | IDA = 0,0002 mg/kg p.c./dia (fipronil e desulfinil fipronil) | IDA = 0,0002 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,0002 mg/kg p.c./dia |
| | | NOAEL = 0,025 mg/kg p.c./dia (desulfinil fipronil) Estudo/espécie: 2 anos / ratos Efeitos: neurotoxicidade (sinais clínicos) Fator de incerteza: 100 (DOBOZY, 2001b) | NOAEL = 0,02 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 2 anos / ratos Efeitos: neurotoxicidade (sinais clínicos) e alterações no fígado Fator de incerteza: 100 (EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2006d) | NOAEL = 0,019 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: toxicidade crônica e carcinogenicidade / ratos Efeitos: convulsões, mortalidade, alterações bioquímicas e hormonais (aumento de TSH e diminuição de T4) Fator de incerteza: 100 (HANSON, 2007b) |

Tabela 11 – Parâmetros utilizados para o estabelecimento das IDAs dos praguicidas que apresentaram valores iguais no JMPR, na EFSA/SANCO e na US EPA (conclusão)

| N° ID ANVISA | Praguicida Denominação em Português (Inglês) | Critérios utilizados no estabelecimento das IDAs | | |
|--------------|---|---|---|---|
| | | FAO/OMS (JMPR) | Europa (EFSA/SANCO) | EUA (US EPA) |
| M32 | Metoxifenoazida (<i>methoxyfenozide</i>) | <p>IDA = 0,1 mg/kg p.c./dia</p> <p>NOAEL = 10 (ratos) e 9,8 (cães) mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 2 anos – ratos e 1 ano – cães Efeitos: efeitos nos eritrócitos e hipertrofia hepática e na tireóide (ratos); e alterações hematológicas (cães) Fator de incerteza: 100</p> <p>(ANDREW; SHILLAKER; DEWHURST, 2004)</p> | <p>IDA = 0,1 mg/kg p.c./dia</p> <p>NOAEL = 10 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: crônico (80-90 sem) / ratos Efeitos: alterações hematológicas, hepáticas (hipertrofia) e na tireoide (hipertrofia) Fator de incerteza: 100</p> <p>(HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE – GENERAL, 2004b)</p> | <p>IDA = 0,1 mg/kg p.c./dia</p> <p>NOAEL = 10,2 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: toxicidade crônica e carcinogenicidade – ratos e toxicidade crônica - cães Efeitos: alterações hematológicas (ratos e cães), aumento da bilirrubina plasmática (cães), hipertrofia periportal no fígado, hipertrofia na tireoide e alteração do coloide na tireoide, e possível aumento de peso da adrenal (ratos) Fator de incerteza: 100</p> <p>(COLLANTES et al., 2012)</p> |
| T14 | Tiofanato metílico (<i>thiophanate-methyl</i>) | <p>IDA = 0,08 mg/kg p.c./dia</p> <p>NOAEL = 8,0 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: reprodução 3 gerações – ratos e 1 ano – cães Efeitos: redução do tamanho e do peso das ninhadas (ratos), e alterações no peso corpóreo, nos parâmetros hematológicos e bioquímicos e alterações macroscópicas no fígado e tireóide (peso) e histopatológicas na tireóide (hipertrofia e hiperplasia) Fator de incerteza: 100</p> <p>(BOWES; MOASE, 1999; TAYLOR; WATSON, 1996)</p> | <p>IDA = 0,08 mg/kg p.c./dia</p> <p>NOAEL = 8,0 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 1 ano / cães Efeitos: alterações hepáticas, na tireoide e nos rins (aumento de peso, alterações histopatológicas e nos parâmetros bioquímicos) e anemia Fator de incerteza: 100</p> <p>(HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE – GENERAL, 2005f)</p> | <p>IDA = 0,08 mg/kg p.c./dia</p> <p>NOAEL = 8,0 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: toxicidade crônica / cães Efeitos: redução do peso corpóreo e alterações no fígado e na tireóide Fator de incerteza: 100</p> <p>(UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2003a)</p> |

Entre os praguicidas que apresentaram valores de IDA significativamente diferentes entre as agências (44 praguicidas), listados na tabela 6, a variabilidade nos parâmetros utilizados para determinação dessas IDAs é ainda maior. Destes, destacam-se 10 praguicidas (ciflutrina, zeta-cipermetrina, beta-ciflutrina, lambda-cialotrina, diclorana, fosmete, famoxadona, glifosato, malationa e pirimifós-metílico) que apresentaram os valores de IDA e os parâmetros para estabelecimento dessas IDAs mais variáveis, e serão discutidos em detalhes, a seguir. Os parâmetros utilizados para o estabelecimento das IDAs desses praguicidas estão listados na tabela 12.

A ciflutrina de grau técnico consiste de uma mistura de 4 pares de enantiômeros diastereoisoméricos, dando origem a 8 isômeros ópticos. A beta-ciflutrina consiste de dois pares de diastereoisômeros, que são os isômeros ativos da ciflutrina, presentes na ciflutrina em concentração de 40%, aproximadamente (WOLTERINK; MORETTO, 2008). Assim, esses praguicidas foram avaliados em conjunto pelas agências.

Considerando as IDAs para esses praguicidas, a estabelecida pela ANVISA (0,02 mg/kg p.c./dia) é 2 vezes menor do que a estabelecida pelo JMPR (0,04 mg/kg p.c./dia); 6,6 vezes maior do que a estabelecida pela SANCO (0,003 mg/kg p.c./dia); e aproximadamente igual a estabelecida pela US EPA (0,024 mg/kg p.c./dia).

Uma análise detalhada mostra que as agências utilizaram parâmetros bastante diferentes para o estabelecimento das IDAs para esses praguicidas, conforme descrito na tabela 12. O JMPR considerou o rato a espécie mais sensível aos efeitos desses praguicidas, enquanto que na avaliação européia, a espécie selecionada foi o camundongo e nos EUA, os cães. Os períodos dos estudos selecionados também foram diferentes entre as agências, sendo que o JMPR selecionou um estudo de toxicidade sobreaguda (4 semanas) e os EUA, um estudo crônico. A Europa não especificou qual o período do estudo utilizado para obtenção da IDA. Os NOAELs foram: 1,0 mg/kg p.c./dia com fator de incerteza de 25 para o JMPR; 0,3 mg/kg p.c./dia com fator de incerteza de 100 na Europa; e 2,4 mg/kg p.c./dia com fator de incerteza 100 nos EUA. Os *endpoints*, por outro lado, foram coincidentes, sendo selecionados efeitos relacionados à toxicidade para o sistema nervoso atribuída a essas substâncias.

Tabela 12 – Parâmetros utilizados para o estabelecimento das IDAs de 10 praguicidas selecionados, que apresentaram valores diferentes no JMPR, na EFSA/SANCO e na US EPA (continua)

| N° ID ANVISA | Praguicida Denominação em Português (Inglês) | Critérios utilizados no estabelecimento das IDAs | | |
|--------------|--|--|--|---|
| | | FAO/OMS (JMPR) | Europa (EFSA/SANCO) | EUA (US EPA) |
| C30 | Ciflutrina (<i>cyfluthrin</i>) | IDA = 0,04 mg/kg p.c./dia (ciflutrina e beta-ciflutrina) | IDA = 0,003 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,024 mg/kg p.c./dia |
| | | NOAEL = 1,0 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 4 sem / ratos Efeitos: sinais clínicos de neurotoxicidade Fator de incerteza: 25 (WOLTERINK; MORETTO, 2008) | NOEL = 0,3 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: estudo farmacológico / camundongos Efeitos: prolongamento do tempo de sono com barbitúricos Fator de incerteza: 100 (COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, 2000; HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE –GENERAL, 2002a) | NOAEL = 2,4 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: crônico / cães Efeitos: sinais clínicos, anormalidades na marcha (andar) e nas reações posturais Fator de incerteza: 100 (SWARTZ et al., 2007) |
| C60 | Zeta-cipermetrina (<i>zeta-cypermethrin</i>) | IDA = 0,02 mg/kg p.c./dia (zeta-cipermetrina, cipermetrina e alfa-cipermetrina) | IDA = 0,04 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,06 mg/kg p.c./dia |
| | | NOAEL = 2,2 mg/kg p.c./dia (alfa-cipermetrina) Estudo/espécie: 90 dias / cães Efeitos: sinais clínicos severos de neurotoxicidade Fator de incerteza: 100 (MUELLER; LENTON; RAY, 2008) | NOAEL = 7,5 mg/kg p.c./dia (cipermetrina) Estudo/espécie: 2 anos / cães Efeitos: neurotoxicidade (bloqueio do fechamentos dos canais de sódio), mortalidade e sinais clínicos severos Fator de incerteza: 200 (EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2008d) | NOAEL = 6,0 mg/kg p.c./dia (cipermetrina) Estudo/espécie: crônico / cães Efeitos: sinais clínicos de neurotoxicidade (tremores, salivação excessiva, andar irregular), mortalidade, redução do peso corpóreo e do ganho de peso corpóreo Fator de incerteza: 100 (MCNEILLY; WANG, 2007) |
| C61 | Beta-ciflutrina (<i>beta-cyfluthrin</i>) | IDA = 0,04 mg/kg p.c./dia (ciflutrina e beta-ciflutrina) | IDA = 0,003 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,024 mg/kg p.c./dia |
| | | NOAEL = 1,0 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 4 sem / ratos Efeitos: sinais clínicos de neurotoxicidade Fator de incerteza: 25 (WOLTERINK; MORETTO, 2008) | NOEL = 0,3 mg/kg p.c./dia (ciflutrina) Estudo/espécie: estudo farmacológico / camundongos Efeitos: prolongamento do tempo de sono com barbitúricos Fator de incerteza: 100 (COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, 2000; HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE –GENERAL, 2002b) | NOAEL = 2,4 mg/kg p.c./dia (ciflutrina) Estudo/espécie: crônico / cães Efeitos: sinais clínicos, anormalidades na marcha (andar) e nas reações posturais Fator de incerteza: 100 (SWARTZ et al., 2007) |

Tabela 12 – Parâmetros utilizados para o estabelecimento das IDAs de 10 praguicidas selecionados, que apresentaram valores diferentes no JMPR, na EFSA/SANCO e na US EPA (continuação)

| N° ID ANVISA | Praguicida Denominação em Português (Inglês) | Critérios utilizados no estabelecimento das IDAs | | |
|--------------|---|---|---|---|
| | | FAO/OMS (JMPR) | Europa (EFSA/SANCO) | EUA (US EPA) |
| C63 | Lambda-cialotrina (<i>lambda-cyhalothrin</i>) | IDA = 0,02 mg/kg p.c./dia (cialotrina e lambda-cialotrina) | IDA = 0,005 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,001 mg/kg p.c./dia |
| | | NOAEL = 0,5 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: neurotoxicidade aguda – ratos e 1 ano – cães Efeitos: neurotoxicidade (diminuição da atividade motora) – ratos e sinais clínicos de neurotoxicidade (ataxia, tremores e convulsões) – cães Fator de incerteza: 25 (WOLTERINK; RAY, 2009) | NOAEL = 0,5 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 1 ano / cães Efeitos: toxicidade para o fígado e sistema nervoso central Fator de incerteza: 100 (DIRECTORATE-GENERAL HEALTH & CONSUMER PROTECTION, 2001a) | NOAEL = 0,1 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: crônico / cães Efeitos: sinais clínicos de neurotoxicidade (anormalidades na marcha – andar) Fator de incerteza: 100 (DREW et al., 2007) |
| D29 | Diclorana (<i>dicloran</i>) | IDA = 0,01 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,005 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,0025 mg/kg p.c./dia |
| | | NOAEL = 1,7 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 2 anos / cães Efeitos: alterações hepáticas e hematológicas Fator de incerteza: 200 (MOASE, 1999) | NOAEL = 2,5 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 1 ano / cães Efeitos: alterações no fígado (hepatotoxicidade), alterações hematológicas, bioquímicas e na hematopoiese Fator de incerteza: 500 (EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2010g) | NOAEL = 2,5 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 1 ano / cães Efeitos: hepatotoxicidade (aumento de peso, hipertrofia dos hepatócitos), alterações hematológicas e bioquímicas (aumento da fosfatase alcalina e do colesterol), no SNC (alterações vacuolares), na próstata (atrofia) e nos testículos (degeneração dos túbulos seminíferos e hipospermia no epidídimo) Fator de incerteza: 1000 (GOODLOW et al., 2006) |

Tabela 12 – Parâmetros utilizados para o estabelecimento das IDAs de 10 praguicidas selecionados, que apresentaram valores diferentes no JMPR, na EFSA/SANCO e na US EPA (continuação)

| N° ID ANVISA | Praguicida Denominação em Português (Inglês) | Critérios utilizados no estabelecimento das IDAs | | |
|--------------|---|--|---|--|
| | | FAO/OMS (JMPR) | Europa (EFSA/SANCO) | EUA (US EPA) |
| F21 | Fosmete (<i>phosmet</i>) | <p>IDA = 0,01 mg/kg p.c./dia</p> <p>NOAEL = 1,3 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: reprodução / ratos Efeitos: redução do acasalamento e da fertilidade Fator de incerteza: 100</p> <p>(MAARS, 1995; 1999)</p> | <p>IDA = 0,003 mg/kg p.c./dia</p> <p>LOAEL = 1,0 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 2 anos / camundongos Efeitos: alterações no fígado (vacuolização do citoplasma e adenomas hepatocelulares) e inibição da colinesterase Fator de incerteza: 300</p> <p>(EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2006c)</p> | <p>IDA = 0,006 mg/kg p.c./dia</p> <p>BMDL₁₀ = 0,6 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: doses repetidas - 7 dias / ratos (adultos e neonatos) Efeitos: inibição da colinesterase eritrocitária (adultos) Fator de incerteza: 100</p> <p>(DAVIS; LLOYD; TAYLOR, 2009)</p> |
| F53 | Famoxadona (<i>famoxadone</i>) | <p>IDA = 0,006 mg/kg p.c./dia</p> <p>NOAEL = 1,2 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 1 ano / cães Efeitos: alterações oculares (ocorrência de catarata) Fator de incerteza: 200</p> <p>(MCGREGOR, 2004)</p> | <p>IDA = 0,012 mg/kg p.c./dia</p> <p>NOAEL = 1,2 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 1 ano / cães Efeitos: alterações oculares Fator de incerteza: 100</p> <p>(DIRECTORATE-GENERAL HEALTH & CONSUMER PROTECTION, 2002)</p> | <p>IDA = 0,0014 mg/kg p.c./dia</p> <p>LOAEL = 1,4 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 90 dias / cães Efeitos: alterações oculares (catarata) em fêmeas Fator de incerteza: 1000</p> <p>(HANSON, 2008)</p> |
| G01 | Glifosato (<i>glyphosate</i>) | <p>IDA = 1,0 mg/kg p.c./dia</p> <p>NOAEL = 100 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 2 anos / ratos Efeitos: alterações nas glândulas salivares Fator de incerteza: 100</p> <p>(PFEIL; NIEMANN, 2006)</p> | <p>IDA = 0,3 mg/kg p.c./dia</p> <p>NOAEL = 31 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 2 anos / ratos Efeitos: alterações no fígado, nas glândulas salivares, na mucosa do estômago, no epitélio da bexiga e nos olhos Fator de incerteza: 100</p> <p>(HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE – GENERAL, 2002d)</p> | <p>IDA = 1,75 mg/kg p.c./dia</p> <p>NOAEL = 175 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: toxicidade para o desenvolvimento / coelhos Efeitos: diarreia, secreção nasal e morte nas fêmeas prenhes Fator de incerteza: 100</p> <p>(BLOEM; DUNBAR, 2010)</p> |

Tabela 12 – Parâmetros utilizados para o estabelecimento das IDAs de 10 praguicidas selecionados, que apresentaram valores diferentes no JMPR, na EFSA/SANCO e na US EPA (conclusão)

| N° ID ANVISA | Praguicida Denominação em Português (Inglês) | Critérios utilizados no estabelecimento das IDAs | | |
|--------------|--|---|---|---|
| | | FAO/OMS (JMPR) | Europa (EFSA/SANCO) | EUA (US EPA) |
| M01 | Malationa (<i>malathion</i>) | IDA = 0,3 mg/kg p.c./dia | | IDA = 0,071 mg/kg p.c./dia |
| | | NOAEL = 29 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 2 anos / ratos Efeitos: diminuição da sobrevivência e do ganho de peso corpóreo, alterações hematológicas e bioquímicas, inibição da colinesterase cerebral, alterações no peso do fígado, rins e tireóide e alterações no epitélio olfatório Fator de incerteza: 100 (MAARS, 1998) | NOAEL = 29 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 2 anos / ratos Efeitos: inibição da colinesterase cerebral Fator de incerteza: 1000 (EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2009e) | BMDL ₁₀ = 7,1 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: estudo especial – doses repetidas / ratos Efeitos: inibição da colinesterase eritrocitária em filhotes Fator de incerteza: 100 (PIPER et al., 2006) |
| P12 | Pirimifós-metílico (<i>pirimiphos-methyl</i>) | IDA = 0,03 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,004 mg/kg p.c./dia | IDA = 0,0002 mg/kg p.c./dia |
| | | NOAEL = 0,25 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 28 e 56 dias / humanos Efeitos: inibição da colinesterase eritrocitária Fator de incerteza: 10 (CLEGG, 1993) | NOAEL = 0,4 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: 2 anos / ratos Efeitos: inibição da colinesterase cerebral Fator de incerteza: 100 (EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2005b) | LOAEL = 0,2 mg/kg p.c./dia Estudo/espécie: toxicidade subcrônica / ratos Efeitos: inibição da colinesterase plasmática Fator de incerteza: 1000 (UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2006b) |

Para o praguicida zeta-cipermetrina, é possível verificar que a IDA estabelecida pela ANVISA (0,005 mg/kg p.c./dia) é menor quando comparada com as IDAs estabelecidas pelas outras agências, sendo 4 vezes menor do que a do JMPR (0,02 mg/kg p.c./dia); 8 vezes menor do que a da EFSA (0,04 mg/kg p.c./dia); e 12 vezes menor do que a da US EPA (0,06 mg/kg p.c./dia).

A zeta-cipermetrina é a versão enriquecida do inseticida piretróide sintético cipermetrina. A cipermetrina é uma mistura racêmica de 8 isômeros (cada um com porcentagens entre 11 e 14%), enquanto que a zeta-cipermetrina é uma forma modificada da cipermetrina, produzida com aumento da porcentagem dos isômeros mais ativos e com redução da concentração dos outros isômeros (MCNEILLY; WANG, 2007; MUELLER; LENTON; RAY, 2008). Embora a cipermetrina e a zeta-cipermetrina sejam ingredientes ativos separados, com produtos formulados distintos, esses compostos geralmente são avaliados em conjunto, visto a semelhança química, no perfil de uso e no potencial de toxicidade (MCNEILLY; WANG, 2007).

Tanto a avaliação da EFSA, quanto a avaliação da US EPA, considerou os estudos de toxicidade conduzidos com a cipermetrina para o estabelecimento da IDA da zeta-cipermetrina, conforme indicado na tabela 12. Nessas duas agências, a avaliação foi similar quanto à espécie mais sensível (cães), ao período de exposição (longo prazo – crônicos) e ao *endpoint*, relacionado a efeitos de toxicidade para o sistema nervoso, característicos da exposição a inseticidas piretróides, como a zeta-cipermetrina. No entanto, os valores de NOAEL foram diferentes (7,5 mg/kg p.c./dia na Europa e 6,0 mg/kg p.c./dia nos EUA), assim como, os fatores de incertezas incorporados ao NOAEL em cada caso.

A US EPA utilizou o fator de incerteza padrão de 100 (10x para diferenças inter-espécies e 10x para diferenças intra-espécies), enquanto que a EFSA utilizou, além do fator de incerteza padrão, um fator adicional de 2, considerando que a zeta-cipermetrina é mais tóxica do que a cipermetrina (EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2008d).

Por outro lado, o JMPR considerou apropriado estabelecer uma IDA de grupo para a cipermetrina, zeta-cipermetrina e alfa-cipermetrina, sendo que de acordo com essa agência, essas 3 substâncias são qualitativamente similares em relação a toxicidade e metabolismo e a cipermetrina inclui uma proporção substancial de alfa- e zeta-cipermetrina em sua

composição. Essa agência considerou que a IDA estabelecida para a alfa-cipermetrina pode ser aplicada a essas 3 substâncias (MUELLER; LENTON; RAY, 2008). É importante mencionar que na US EPA e na EFSA a alfa-cipermetrina foi avaliada separadamente.

A alfa-cipermetrina é constituída do par de enantiômeros mais ativo, considerando a atividade inseticida, dos 4 pares de isômeros *cis* da cipermetrina, como uma mistura racêmica. A IDA dessa substância foi estabelecida baseada em um estudo subcrônico (90 dias), diferentemente do que foi utilizado pela EFSA e pela US EPA para a zeta-cipermetrina, baseado em efeitos de neurotoxicidade em cães, com NOAEL de 2,2 mg/kg p.c./dia e a incorporação de um fator de incerteza de 100. A IDA resultante (0,02 mg/kg p.c./dia), conforme mencionado acima, pode ser aplicada para a cipermetrina, zeta-cipermetrina e alfa-cipermetrina, de acordo com essa agência (MUELLER; LENTON; RAY, 2008).

Para o praguicida lambda-cialotrina, a IDA estabelecida pela ANVISA (0,05 mg/kg p.c./dia) é 2,5 vezes maior do que a preconizada pelo JMPR (0,02 mg/kg p.c./dia); 10 vezes maior do que a estabelecida pela SANCO (0,005 mg/kg p.c./dia); e 50 vezes maior do que a estabelecida pela US EPA (0,001 mg/kg p.c./dia).

A lambda-cialotrina é um inseticida piretróide que compreende 2 dos 4 enantiômeros da cialotrina, outro inseticida do mesmo grupo químico. Como a cialotrina consiste em aproximadamente 50% de lambda-cialotrina, o JMPR avaliou essas duas substâncias em conjunto (WOLTERINK; RAY, 2009).

Para o estabelecimento da IDA da lambda-cialotrina, as 3 agências selecionaram um estudo crônico em cães, com NOAEL baseado em efeitos de neurotoxicidade, efeitos característicos da exposição a piretróides. Adicionalmente, o JMPR considerou também um estudo de neurotoxicidade aguda em ratos, embora esse período de exposição (agudo) não reflita a exposição humana a praguicidas presentes na dieta, conforme mencionado anteriormente (DIRECTORATE-GENERAL HEALTH & CONSUMER PROTECTION, 2001a; DREW et al., 2007; WOLTERINK; RAY, 2009).

É interessante notar que embora os valores de IDA estabelecidos pelo JMPR, pela SANCO e pela US EPA para a lambda-cialotrina sejam diferentes, as informações disponíveis em literatura científica mostram que o mesmo estudo em cães foi selecionado pelas agências. As diferenças nos valores de IDA foram resultado de diferentes interpretações do

estudo em questão e da incorporação de fatores de incerteza distintos (DIRECTORATE-GENERAL HEALTH & CONSUMER PROTECTION, 2001a; DREW et al., 2007; WOLTERINK; RAY, 2009).

O estudo selecionado para determinação da IDA foi um estudo crônico em cães, cujas doses testadas foram 0; 0,1; 0,5 e 3,5 mg/kg p.c./dia. O JMPR e a SANCO consideraram os efeitos de neurotoxicidade (ataxia, tremores musculares e convulsões) observados na dose de 3,5 mg/kg p.c./dia para determinação do NOAEL de 0,5 mg/kg p.c./dia. Entretanto, a US EPA considerou também como efeito adverso, a ocorrência de anormalidades da marcha (andar) em 1 macho e 1 fêmea (na 2ª e 9ª semanas de tratamento, respectivamente) na dose de 0,5 mg/kg p.c./dia e determinou como NOAEL desse estudo a dose de 0,1 mg/kg p.c./dia (DIRECTORATE-GENERAL HEALTH & CONSUMER PROTECTION, 2001a; DREW et al., 2007; WOLTERINK; RAY, 2009).

O estudo de neurotoxicidade aguda utilizado também pelo JMPR para o estabelecimento da IDA da lambda-cialotrina, apresentou um NOAEL igual ao estudo crônico em cães (0,5 mg/kg p.c.) (WOLTERINK; RAY, 2009), considerando a interpretação do JMPR e da EFSA para o estudo em cães.

Além disso, conforme indica a tabela 12, enquanto a SANCO e a US EPA adotaram o fator de incerteza padrão (100), o JMPR utilizou um fator de 25. De acordo com o JMPR, o fator de incerteza foi ajustado visto que a lambda-cialotrina é rapidamente absorvida e excretada e que os efeitos neurotóxicos são rapidamente reversíveis e dependentes da concentração plasmática máxima (C_{max}), sendo que esta tem variabilidade reduzida quando comparada com a exposição sistêmica (evidenciada pela área sob a curva – AUC) (WOLTERINK; RAY, 2009). As outras agências não tiveram a mesma postura na utilização dos fatores de incerteza.

Para o fungicida diclorana, a IDA estabelecida pela ANVISA é igual à estabelecida pelo JMPR (0,01 mg/kg p.c./dia), sendo que esse valor é 2 vezes maior do que a estabelecida pela EFSA (0,005 mg/kg p.c./dia) e 4 vezes maior do que a estabelecida pela US EPA (0,0025 mg/kg p.c./dia).

Para a diclorana, de acordo com os dados apresentados na tabela 12, o JMPR, a EFSA e a US EPA concordaram em relação à seleção da espécie mais sensível (cães) para o

estabelecimento da IDA. Essas agências consideraram estudos de toxicidade crônica em cães, embora o JMPR tenha selecionado um estudo de 2 anos nesta espécie, com NOAEL de 1,7 mg/kg p.c./dia, enquanto que a EFSA e a US EPA selecionaram um estudo de 1 ano, com NOAEL de 2,5 mg/kg p.c./dia.

Os *endpoints* utilizados também foram similares entre as agências, sendo que efeitos no fígado e alterações hematológicas foram os efeitos considerados pelas 3 agências. A EFSA considerou também para o estabelecimento da IDA, alterações bioquímicas e a US EPA, além das alterações bioquímicas, também as observadas no sistema nervoso central, na próstata e nos testículos.

A seleção dos fatores de incerteza foi bastante distinta entre as agências. O JMPR utilizou um fator adicional de 2, além do fator de incerteza padrão (100). Esse fator foi utilizado considerando todo o dossiê de estudos toxicológicos conduzido com a diclorana e avaliado por essa agência. Após essa avaliação, o JMPR considerou que os estudos de toxicidade crônica conduzidos em ratos não foram adequados para uma análise completa do potencial carcinogênico da diclorana. Além disso, embora os estudos apresentados indiquem que a diclorana não é teratogênica ou que interfira na reprodução em ratos e coelhos, não foi identificada por essa agência uma dose segura (NOAEL) para toxicidade materna e para o desenvolvimento pré-natal em ratos (MOASE, 1999).

Diferentemente do JMPR, a EFSA utilizou um fator adicional de 5, além do fator de incerteza padrão (100), devido a incertezas relacionadas a relevância para os humanos dos efeitos fototóxicos oculares observados em cães expostos a luz solar após o tratamento com a diclorana, de acordo com a avaliação dessa agência. O JMPR concluiu que esses efeitos, observados somente em cães, estão relacionados parcialmente a diferenças entre as espécies na toxicocinética da diclorana. A US EPA não cita esses efeitos (EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2010g; GOODLOW et al., 2006; MOASE, 1999).

A US EPA utilizou um fator adicional de 10, além do fator de incerteza padrão (100), também considerando todo o dossiê de estudos toxicológicos conduzido com a diclorana. De acordo com a avaliação dessa agência, a diclorana parece causar alterações neuropatológicas em ratos (doses de 25 a 75 mg/kg p.c./dia e períodos de exposição maiores que 90 dias). Os efeitos neuropatológicos (vacuolização no cérebro) foram maiores

em ratos de 4 semanas de idade quando comparados a ratos de 7 semanas, indicando que a idade pode ser uma variável para esses efeitos. Dessa forma, considerando a ausência de dados mais específicos (estudo de neurotoxicidade no desenvolvimento), a US EPA manteve o fator adicional de 10 (FQPA) (GOODLOW et al., 2006).

Para o inseticida fosmete, a IDA estabelecida pela ANVISA (0,005 mg/kg p.c./dia) é 2 vezes menor do que a estabelecida pelo JMPR (0,01 mg/kg p.c./dia); 1,2 vezes menor do que a estabelecida pela US EPA (0,006 mg/kg p.c./dia); e aproximadamente 1,6 vezes maior do que a estabelecida pela EFSA (0,003 mg/kg p.c./dia).

De acordo com os dados apresentados na tabela 12, os parâmetros utilizados pelas agências para estabelecer a IDA do inseticida fosmete foram bastante distintos, e podem ser observadas diferenças na seleção do estudo mais representativo, da espécie mais sensível, dos *endpoints* e dos fatores de incerteza.

Embora tanto o JMPR quanto a US EPA tenham selecionado o rato como a espécie mais sensível, os demais parâmetros foram diferentes. Para o estabelecimento da IDA o JMPR selecionou um estudo de reprodução em ratos, no qual um NOAEL foi de 1,3 mg/kg p.c./dia foi estabelecido, baseado na redução do acasalamento e da fertilidade dos animais parentais, com a incorporação de um fator de incerteza de 100 (MAARS, 1995; 1999). Entretanto a US EPA, utilizou uma modelagem matemática da curva dose-resposta para inibição da atividade da colinesterase eritrocitária de um estudo de toxicidade com doses repetidas (7 dias) em ratos, para obter uma BMDL₁₀ igual a 0,6 mg/kg p.c./dia, que foi utilizada na obtenção da IDA com a incorporação de um fator de incerteza de 100 (DAVIS; LLOYD; TAYLOR, 2009).

A EFSA selecionou um estudo crônico (2 anos) em camundongos, para o qual, de acordo com essa agência, não foi possível estabelecer um NOAEL. Sendo assim, um LOAEL de 1,0 mg/kg p.c./dia (menor dose testada), baseado em alterações no fígado (vacuolização do citoplasma e adenomas hepatocelulares) e inibição da colinesterase, foi selecionado para obtenção da IDA. Por esse motivo foi utilizado um fator adicional de 3, além do fator de incerteza padrão (100) (EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2006c).

Para o fungicida famoxadona, a IDA estabelecida pela ANVISA e pelo JMPR são iguais (0,006 mg/kg p.c./dia), sendo 2 vezes menor do que a estabelecida pela SANCO (0,012

mg/kg p.c./dia) e aproximadamente 4 vezes maior do que a estabelecida pela US EPA (0,0014 mg/kg p.c./dia).

Para esse fungicida, conforme os dados apresentados na tabela 12, o julgamento científico das agências (JMPR, SANCO e US EPA) para o estabelecimento da IDA foi bastante similar, considerando a seleção da espécie mais sensível (cães) e do *endpoint* mais relevante (alterações oculares).

As informações disponíveis em literatura científica mostram que o mesmo estudo (1 ano em cães) foi utilizado pelo JMPR e pela SANCO para obtenção da IDA para a famoxadona, com valor de NOAEL igual a 1,2 mg/kg p.c./dia. A diferença observada nos valores de IDA entre essas agências está relacionada somente a utilização de fatores de incerteza distintos. (DIRECTORATE-GENERAL HEALTH & CONSUMER PROTECTION, 2002; MCGREGOR, 2004).

Um fator adicional de 2, além do fator de incerteza padrão (100), foi utilizado pelo JMPR, pois de acordo com essa agência, o período de duração do estudo selecionado (1 ano) não é considerado um período de exposição crônico. Além disso, o efeito crítico (alterações oculares - catarata) observado nesse estudo desenvolveu-se tardiamente em alguns animais, indicando que poderia ser possível uma progressão desse efeito se um estudo com período de exposição mais longo fosse conduzido (MCGREGOR, 2004). Após avaliação da SANCO, essa agência não considerou necessária a inclusão de um fator de incerteza adicional e, portanto, utilizou o fator de incerteza padrão de 100 (DIRECTORATE-GENERAL HEALTH & CONSUMER PROTECTION, 2002).

A US EPA selecionou um estudo com período de tratamento diferente para estabelecimento da IDA (90 dias), porém o estudo em questão também foi conduzido em cães e o *endpoint* mais relevante foi também a ocorrência de alterações oculares (catarata). Essa agência considerou que não foi possível estabelecer um NOAEL para as fêmeas nesse estudo, visto a ocorrência de lesões microscópicas no cristalino, relacionadas ao tratamento, em uma fêmea tratada com a menor dose testada (1,4 mg/kg p.c./dia). A menor dose desse estudo foi estabelecida como LOAEL e selecionada para obtenção da IDA. Um fator de incerteza de 1000 foi utilizado (fator padrão de 100x e fator adicional de 10x devido à utilização de um LOAEL de um estudo subcrônico). Na avaliação realizada pela US EPA,

também foi analisado o estudo de 1 ano em cães selecionado para obtenção da IDA pelas outras agências. Entretanto, essa agência não selecionou esse estudo, pois considerou que existem incertezas relacionadas aos achados histopatológicos nos olhos dos animais tratados, que levam a incertezas na determinação do NOAEL do estudo de 1 ano em cães. Essa opinião não foi compartilhada pelas outras agências, que selecionaram esse estudo para o estabelecimento da IDA (HANSON, 2008).

Para o herbicida glifosato, a IDA estabelecida pela ANVISA (0,042 mg/kg p.c./dia) é significativamente menor do que a estabelecida para esse praguicida pelas outras agências, sendo aproximadamente 41 vezes menor do que a estabelecida pela US EPA (1,75 mg/kg p.c./dia); 23 vezes menor do que a estabelecida pelo JMPR (1,0 mg/kg p.c./dia) e 7 vezes menor do que a estabelecida pela SANCO (0,3 mg/kg p.c./dia).

Os parâmetros utilizados pelas agências para estabelecer a IDA também foram diferentes e refletem as diferenças nos valores de IDA, conforme mostra a tabela 12. Tanto o JMPR quanto a SANCO selecionaram estudos crônicos (2 anos) em ratos, no entanto, os valores de NOAEL e os efeitos observados nos estudos foram diferentes.

O JMPR utilizou um NOAEL de 100 mg/kg p.c./dia, que foi determinado baseado em alterações celulares nas glândulas salivares. A IDA foi estabelecida com a incorporação de um fator de incerteza de 100 a esse NOAEL (PFEIL; NIEMANN, 2006). Já o valor de NOAEL do estudo selecionado pela SANCO é 31 mg/kg p.c./dia, considerando a ocorrência de alterações no fígado (aumento do peso, alterações bioquímicas e histológicas), na mucosa do estômago e no epitélio da bexiga (alterações histológicas), nos olhos (catarata), além de alterações nas glândulas salivares (aumento do peso e alterações histológicas). Para o estabelecimento da IDA, foi incorporado um fator de incerteza de 100 a esse NOAEL (HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE –GENERAL, 2002d).

A posição da US EPA diferiu significativamente das outras agências, sendo que esta selecionou um estudo de toxicidade para o desenvolvimento em coelhos para estabelecimento da IDA. O NOAEL materno desse estudo foi 175 mg/kg p.c./dia, baseado na ocorrência de mortalidade, diarreia e secreção nasal nos animais parentais (fêmeas prenhes), ao qual foi incorporado em fator de incerteza de 100. Não foram observados efeitos para o desenvolvimento pré-natal dos filhotes nesse estudo e o NOAEL para o

desenvolvimento foi a maior dose testada, 350 mg/kg p.c./dia (BLOEM; DUNBAR, 2010).

Para o inseticida malationa, a IDA estabelecida pela ANVISA e pelo JMPR são iguais (0,3 mg/kg p.c./dia), sendo 2 vezes maior do que a estabelecida pela EFSA (0,03 mg/kg p.c./dia) e aproximadamente 4 vezes maior do que a estabelecida pela US EPA (0,071 mg/kg p.c./dia).

O mesmo estudo foi utilizado pelo JMPR e pela EFSA para determinação da IDA da malationa. Ambas as agências selecionaram um estudo crônico (2 anos) em ratos, cujo NOAEL é igual a 29 mg/kg p.c./dia. Conforme indica a tabela 12, a inibição da colinesterase cerebral foi considerada pelas duas agências como efeito relevante, sendo que o JMPR considerou também outros *endpoints*, como redução da sobrevivência, redução do ganho de peso corpóreo, alterações hematológicas e bioquímicas, alterações no peso do fígado, rins, tireóide e no epitélio olfatório, que não foram mencionados na avaliação da EFSA (EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2009e; MAARS, 1998).

A diferença nos valores de IDA entre essas duas agências foi resultado da utilização de fatores de incerteza distintos. O JMPR utilizou um fator de incerteza de 100, enquanto que a EFSA utilizou um fator adicional de 10, além do fator de incerteza padrão de 100, resultando em um fator de incerteza total de 1000. Um fator adicional de 10 foi utilizado pela EFSA em razão de diferenças na concentração de uma impureza (isomalationa) entre o lote de malationa testado nos estudos de toxicidade e a especificação técnica desse inseticida, assim como, devido a incertezas sobre o potencial genotóxico da malationa e o impacto dessa impureza no perfil genotóxico. É importante mencionar que o JMPR concluiu em sua avaliação que a malationa não é genotóxica (EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2009e; MAARS, 1998).

A US EPA diferiu da posição das outras agências, visto que utilizou uma modelagem matemática da curva dose-resposta para inibição da atividade da colinesterase eritrocitária em filhotes de ratos de um estudo especial de doses repetidas (11 dias) para obter uma BMDL₁₀ igual a 7,1 mg/kg p.c./dia, que foi utilizada na obtenção da IDA com a incorporação de um fator de incerteza de 100 (PIPER et al., 2006).

Para o inseticida pirimifós-metilico, a IDA estabelecida pela ANVISA e pelo JMPR são iguais (0,03 mg/kg p.c./dia), sendo 7,5 vezes maior do que a estabelecida pela EFSA (0,004

mg/kg p.c./dia) e 150 vezes maior do que a estabelecida pela US EPA (0,0002 mg/kg p.c./dia).

Os parâmetros utilizados pelas agências para estabelecer a IDA do praguicida pirimifós-metílico foram diferentes entre as agências, conforme apresenta a tabela 12, e podem ser observadas diferenças principalmente na seleção do estudo mais representativo, e conseqüentemente do NOAEL utilizado, e dos fatores de incerteza.

O JMPR selecionou um estudo em humanos para o estabelecimento da IDA. Nesse estudo 5 homens saudáveis foram expostos a 0,25 mg/kg p.c./dia, por via oral, ao pirimifós-metílico por 28 dias. Não foram observadas alterações significativamente diferentes na atividade das colinesterases dos indivíduos tratados, quando comparada com a variação normal em indivíduos não tratados. Dessa forma, a dose testada nesse estudo (0,25 mg/kg p.c./dia) foi utilizada para estabelecimento da IDA, com a incorporação de um fator de incerteza de 10, que corresponde somente a variabilidade intra-espécie (CLEGG, 1993).

A EFSA selecionou um estudo crônico (2 anos) em ratos, com NOAEL de 0,4 mg/kg p.c./dia, baseado na inibição da atividade da colinesterase, com a incorporação de um fator de incerteza de 100 (EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2005b).

A US EPA selecionou um estudo de toxicidade subcrônica em ratos, no qual foi observado uma inibição da atividade da colinesterase plasmática na menor dose testada, que foi determinada como LOAEL do estudo (0,2 mg/kg p.c./dia). Essa dose foi utilizada para o estabelecimento da IDA com a incorporação de um fator de incerteza de 1000, contemplando o fator de incerteza padrão (100) e um fator adicional de 10. Esse fator adicional foi aplicado considerando a utilização de um LOAEL, dose na qual foi observada certo grau de inibição da atividade da colinesterase plasmática (UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2006b).

Considerando os 10 praguicidas que apresentaram os valores de IDA e os parâmetros para estabelecimento dessas IDA mais variáveis (ciflutrina, zeta-cipermetrina, beta-ciflutrina, lambda-cialotrina, diclorana, fosmete, famoxadona, glifosato, malationa e pirimifós-metílico), foi realizada uma avaliação do risco para a saúde humana decorrente da exposição a esses praguicidas, pela dieta. Nessa avaliação os valores de IDA estabelecidos para os praguicidas em cada agência foram comparados com os valores de Ingestão Diária Estimada

Total (IDE).

A IDE representa a ingestão estimada de resíduos de um determinado praguicida presente em alimentos, nos quais o praguicida em questão tem seu uso autorizado. Esse valor foi obtido com a multiplicação da quantidade máxima de resíduo dos praguicidas presentes nos alimentos (Limite Máximo de Resíduo – LMR) pela quantidade consumida do mesmo alimento no Brasil. A IDE total foi obtida pela soma das IDEs de todos os alimentos que poderiam conter resíduos de cada praguicida, visto que o mesmo praguicida pode ser utilizado para tratar diferentes tipos de culturas de uso alimentar, dividida pelo peso corpóreo padrão de 60 kg (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1990), de acordo com a fórmula abaixo.

$$\text{IDE total} = \frac{\sum (\text{LMR} \times \text{Consumo máximo diário})}{\text{Peso corpóreo}}$$

O Limite Máximo de Resíduos (LMR) é definido como a quantidade máxima de resíduos de determinado praguicida legalmente aceita nos alimentos em decorrência da aplicação adequada de um praguicida, desde sua produção plantio até o consumo, e é expresso em miligramas da substância por quilo de alimento (mg/kg) (BRASIL, 1992, 2002; CODEX ALIMENTARIUS, 2010). No Brasil, o LMR para cada tipo de cultura de uso alimentar autorizada para uso do praguicida em questão é descrito na monografia técnica do produto, publicada pela ANVISA conforme mencionado anteriormente (BRASIL, 1992).

O consumo máximo diário foi obtido da Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF), realizada no Brasil entre 2008 e 2009, pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). A POF 2008-2009 é a quinta pesquisa realizada pelo IBGE sobre orçamentos familiares. As POFs são realizadas periodicamente e fornecem dados nacionais de disponibilidade domiciliar de alimentos para análises de tendências e comparações internacionais, entre outros.

Historicamente, pela primeira vez na POF 2008-2009, foram coletados dados sobre o consumo alimentar individual com abrangência nacional, para uma subamostra de domicílios e para todos os moradores com 10 anos ou mais de idade desses domicílios. Essa

pesquisa foi realizada para todos os moradores maiores de 10 anos de idade de 13.569 domicílios selecionados, totalizando 34.003 indivíduos pesquisados (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2011).

Entretanto, embora seja uma pesquisa bastante extensa, a obtenção de dados de consumo alimentar individual pela POF ainda não abrange uma quantidade suficiente de domicílios para que todos os alimentos existentes sejam contemplados. Dessa forma, a fim de estimar o consumo máximo diário para realizar a avaliação do risco nesse trabalho foi utilizada a pesquisa de aquisição alimentar domiciliar também realizada POF 2008-2009. Essa pesquisa foi mais extensa e contou com dados de 55.970 domicílios (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2010). Considerando esse número de domicílios, a subamosta de 13.569 domicílios selecionados para avaliação do consumo alimentar individual corresponde a 24,3% do total de domicílios pesquisados (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2011). Assim, a pesquisa de aquisição alimentar por domicílio foi utilizada como estimativa do consumo máximo diário de alimentos nesse trabalho.

A pesquisa de aquisição alimentar domiciliar avaliou, entre outras informações, a aquisição alimentar domiciliar per capita para todos os estados brasileiros por tipo de alimento (kg/ano). Para estimar a maior quantidade possível de consumo de determinado alimento pela população brasileira, foi considerado para a avaliação do risco realizada nesse trabalho o maior valor entre os estados, para cada tipo de alimento.

A tabela 13 apresenta os maiores valores obtidos para cada tipo de alimento. É importante ressaltar que somente os alimentos para os quais os 10 praguicidas selecionados são autorizados estão incluídos nessa tabela.

Tabela 13 – Aquisição de alimentos (kg/ano), considerada como consumo máximo anual per capita (continua)

| Alimentos | Aquisição (kg/ano) | Alimentos incluídos |
|------------------|---------------------------|--|
| Abacaxi | 4,045 | --- |
| Alface | 1,775 | --- |
| Algodão | 0,932 | óleo de algodão |
| Alho | 0,883 | --- |
| Ameixa | 0,489 | --- |
| Amendoim | 2,133 | amendoim + farinha de amendoim + óleo de amendoim |
| Arroz | 63,057 | arroz não especificado + arroz polido + creme de arroz |
| Aveia preta | 1,115 | flocos de aveia + farinha de aveia + aveia em grão |
| Berinjela | 0,376 | --- |
| Banana | 10,425 | banana-d'água + banana-da-terra + banana-maçã + banana-ouro + banana-prata + outras bananas |
| Batata | 13,598 | batata-aipo + batata-baroa + batata-doce + batata-inglesa + batata não especificada + batata frita |
| Brócolis | 0,333 | --- |
| Cacau | 2,211 | bombom + chocolate em tablete + chocolate em pó + cacau |
| Café | 3,217 | café moído + café solúvel + outros cafés |
| Cana-de-açúcar | 23,006 | açúcar cristal + açúcar demerara + açúcar não especificado + açúcar refinado + outros açúcares |
| Cebola | 5,01 | --- |
| Cenoura | 2,163 | --- |
| Cevada | 10,97 | cevada em grão + cerveja |
| Citros | 10,346 | laranja-baía + laranja-lima + laranja pera + laranja seleta + outras laranjas + limão + tangerina |

Tabela 13 – Aquisição de alimentos (kg/ano), considerada como consumo máximo anual per capita (conclusão)

| Alimentos | Aquisição (kg/ano) | Alimentos incluídos |
|------------------|---------------------------|--|
| Coco | 24,376 | cocos + coco-da-baía + leite de coco |
| Couve | 1,322 | --- |
| Couve-flor | 0,393 | --- |
| Feijão | 15,376 | feijão-fradinho + feijão-jalo + feijão-manteiga + feijão-mulatinho + feijão-preto + feijão-rajado + feijão-roxo + outros feijões |
| Girassol | 0,434 | óleo de girassol |
| Maçã | 3,741 | maçã + refrigerante de maçã |
| Mamão | 3,898 | --- |
| Mandioca | 34,199 | mandioca + farinha de mandioca + fécula de mandioca |
| Manga | 1,62 | --- |
| Melancia | 7,142 | --- |
| Melão | 1,59 | --- |
| Milheto | 19,184 | milho |
| Milho | 19,184 | milho em grão + milho verde em conserva + milho verde em espiga + amido de milho + creme de milho + flocos de milho + fubá de milho + pão de milho + óleo de milho |
| Morango | 0,505 | --- |
| Nectarina | 0,352 | --- |
| Pepino | 0,96 | --- |
| Pera | 0,874 | --- |
| Pêssego | 1,144 | --- |
| Repolho | 2,748 | --- |
| Soja | 12,607 | óleo de soja + molho de soja + leite de soja + queijo de soja + farinha de soja + proteína de soja + soja em grão |
| Tomate | 8,665 | tomate + massa de tomate + molho de tomate |
| Trigo | 46,147 | massas + panificados + bolos + biscoitos, roscas, etc + massa (alimentos preparados) + mistura para bolos |
| Uva | 4,018 | uva + refrigerante de uva + vinagre de vinho + vinho |

Para os alimentos que apresentaram mais de uma variedade (por exemplo, banana, batata, feijão) ou para aqueles que mais de um alimento foi incluído (por exemplo, cacau, tomate, uva), o consumo máximo foi estimado considerando a maior soma dos valores de aquisição para todas as variedades ou alimentos incluídos, por estado brasileiro. Por exemplo, para estimar o consumo máximo de feijão pela população brasileira foi considerada a soma dos valores de aquisição de todas as variedades de feijão em cada estado. O valor selecionado foi a maior soma dentre os estados. Assim, como existem

diferenças na quantidade consumida de alimentos entre os estados, utilizou-se a maior soma, que representa a sub-população de ingere a maior quantidade de feijão, considerando todas as variedades (CAZARIN et al., 2011).

Dessa forma, utilizando o maior consumo possível, representado pela maior soma dos valores de aquisição de todas as variedades dos alimentos dentre os estados, quando a IDE total do alimento for menor do que a IDA do praguicida que está sendo estudado, o consumo do alimento em questão, com a presença dos resíduos desse praguicida, pode ser considerado seguro. Nesse caso, o consumo do alimento em questão por todas as outras sub-populações, representadas pelas populações outros estados que ingerem uma quantidade menor do alimento e, conseqüentemente, uma quantidade menor de resíduos de praguicida, também é considerado seguro.

O consumo alimentar pode ser estimado através de pesquisas de consumo de alimentos, como a realizada pelo IBGE, considerando o consumo individual, familiar ou populacional, ou através de estatísticas de produção de alimentos em nível nacional (disponibilidade de alimentos para consumo por toda uma determinada população). Geralmente, a obtenção de dados individuais fornece a estimativa mais precisa e informações mais detalhadas sobre padrões de consumo de alimentos, mesmo com algumas limitações como todas as técnicas de pesquisa. Entretanto, embora seja uma técnica conservadora, a utilização dos dados de aquisição alimentar para estimar o consumo alimentar, pode ser utilizada (EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2009g; INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY, 2009a).

Atualmente, nos EUA e na Europa, são utilizadas informações de consumo alimentar individual para realização da avaliação do risco para a dieta decorrente da presença de resíduos de praguicidas em alimentos. Nos EUA a avaliação é realizada com o auxílio de um *software*, *Dietary Exposure Evaluation Model - Food Commodity Intake Database* (DEEM-FCID), desenvolvido com a incorporação de dados de consumo alimentar obtidos de uma extensa pesquisa, a *National Health and Nutrition Examination Survey*. Na Europa, um banco de dados, *The Comprehensive Food Consumption Database* é a fonte de informações de consumo alimentar para realização da avaliação do risco nos países da União Européia (EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2012; INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL

SAFETY, 2009a, UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2012).

As tabelas 14 a 23 apresentam o cálculo da IDE total para cada um dos praguicidas selecionados (ciflutrina, zeta-cipermetrina, beta-ciflutrina, lambda-cialotrina, diclorana, fosmete, famoxadona, glifosato, malationa e pirimifós-metílico), considerando as culturas para as quais o uso desses praguicidas é autorizado no Brasil, conforme a monografia técnica.

Tabela 14 – Cálculo da IDE total para o praguicida *ciflutrina*

| Cultura | Aquisição alimentar domiciliar per capita (kg/ano) | Consumo máximo diário per capita (kg/dia) ^a | Limite Máximo de Resíduo (mg/kg) ^b | Ingestão diária estimada per capita (mg/pessoa/dia) |
|--|--|--|---|---|
| Algodão | 0,932 | 0,002553 | 0,01 | $2,55342 \times 10^{-5}$ |
| Amendoim | 2,133 | 0,005844 | 0,01 | $5,84384 \times 10^{-5}$ |
| Arroz | 63,057 | 0,172759 | 0,01 | 0,001727589 |
| Café | 3,217 | 0,008814 | 0,01 | $8,8137 \times 10^{-5}$ |
| Feijão | 15,376 | 0,042126 | 0,01 | $4,2126 \times 10^{-4}$ |
| Fumo | Uso não alimentar | | | |
| Milho | 19,184 | 0,052559 | 0,01 | $5,25589 \times 10^{-4}$ |
| Soja | 12,607 | 0,03454 | 0,01 | $3,45397 \times 10^{-4}$ |
| Tomate | 8,665 | 0,02374 | 0,02 | $4,74795 \times 10^{-4}$ |
| Trigo | 46,147 | 0,12643 | 0,01 | $1,264301 \times 10^{-3}$ |
| Ingestão Diária Estimada Total (mg/pessoa/dia) | | | | $4,931041 \times 10^{-3}$ |
| Ingestão Diária Estimada Total (mg/kg p.c./dia) ^c | | | | $8,2184 \times 10^{-5}$ |

^a Aquisição alimentar domiciliar per capita (kg/ano)/365

^b Obtido da monografia técnica

^c Ingestão Diária Estimada Total (mg/pessoa/dia)/60

Tabela 15 – Cálculo da IDE total para o praguicida *zeta-cipemetrina*

| Cultura | Aquisição alimentar domiciliar per capita (kg/ano) | Consumo máximo diário per capita (kg/dia) ^a | Limite Máximo de Resíduo (mg/kg) ^b | Ingestão diária estimada per capita (mg/pessoa/dia) |
|--|--|--|---|---|
| Algodão | 0,932 | 0,002553 | 0,05 | $1,28 \times 10^{-4}$ |
| Arroz | 63,057 | 0,172759 | 0,05 | $8,638 \times 10^{-3}$ |
| Batata | 13,598 | 0,037255 | 0,02 | $7,45 \times 10^{-4}$ |
| Café | 3,217 | 0,008814 | 0,05 | $4,41 \times 10^{-4}$ |
| Cebola | 5,01 | 0,013726 | 0,05 | $6,86 \times 10^{-4}$ |
| Couve | 1,322 | 0,003622 | 2,0 | $7,244 \times 10^{-3}$ |
| Feijão | 15,376 | 0,042126 | 0,02 | $8,43 \times 10^{-4}$ |
| Milheto | 19,184 | 0,052559 | 0,05 | $2,628 \times 10^{-3}$ |
| Milho | 19,184 | 0,052559 | 0,05 | $2,628 \times 10^{-3}$ |
| Soja | 12,607 | 0,03454 | 0,05 | $1,727 \times 10^{-3}$ |
| Trigo | 46,147 | 0,12643 | 0,3 | $3,7929 \times 10^{-2}$ |
| Tomate | 8,665 | 0,02374 | 0,05 | $1,187 \times 10^{-3}$ |
| Uva | 4,018 | 0,011008 | 0,5 | $5,504 \times 10^{-3}$ |
| Ingestão Diária Estimada Total (mg/pessoa/dia) | | | | $7,0327 \times 10^{-2}$ |
| Ingestão Diária Estimada Total (mg/kg p.c./dia) ^c | | | | $1,172 \times 10^{-3}$ |

^a Aquisição alimentar domiciliar per capita (kg/ano)/365

^b Obtido da monografia técnica

^c Ingestão Diária Estimada Total (mg/pessoa/dia)/60

Tabela 16 – Cálculo da IDE total para o praguicida *beta-ciflutrina*

| Cultura | Aquisição alimentar domiciliar per capita (kg/ano) | Consumo máximo diário per capita (kg/dia) ^a | Limite Máximo de Resíduo (mg/kg) ^b | Ingestão diária estimada per capita (mg/pessoa/dia) |
|--|--|--|---|---|
| Abacaxi | 4,045 | 0,011082 | 0,1 | 1,108 x 10 ⁻³ |
| Alface | 1,775 | 0,004863 | 0,5 | 2,432 x 10 ⁻³ |
| Algodão | 0,932 | 0,002553 | 0,1 | 2,55 x 10 ⁻⁴ |
| Alho | 0,883 | 0,002419 | 0,1 | 2,42 x 10 ⁻⁴ |
| Amendoim | 2,133 | 0,005844 | 0,1 | 5,84 x 10 ⁻⁴ |
| Arroz | 63,057 | 0,172759 | 0,05 | 8,638 x 10 ⁻³ |
| Batata | 13,598 | 0,037255 | 0,1 | 3,725 x 10 ⁻³ |
| Berinjela | 0,376 | 0,00103 | 0,2 | 2,06 x 10 ⁻⁴ |
| Café | 3,217 | 0,008814 | 0,05 | 4,41 x 10 ⁻⁴ |
| Cebola | 5,01 | 0,013726 | 0,1 | 1,373 x 10 ⁻³ |
| Citros | 10,346 | 0,028345 | 0,1 | 2,835 x 10 ⁻³ |
| Couve | 1,322 | 0,003622 | 1,0 | 3,622 x 10 ⁻³ |
| Feijão | 15,376 | 0,042126 | 0,1 | 4,213 x 10 ⁻³ |
| Fumo | Uso não alimentar | | | |
| Mandioca | 34,199 | 0,093696 | 0,1 | 9,37 x 10 ⁻³ |
| Melão | 1,59 | 0,004356 | 0,05 | 2,18 x 10 ⁻⁴ |
| Milho | 19,184 | 0,052559 | 0,05 | 2,628 x 10 ⁻³ |
| Soja | 12,607 | 0,03454 | 0,1 | 3,454 x 10 ⁻³ |
| Tomate | 8,665 | 0,02374 | 0,1 | 2,374 x 10 ⁻³ |
| Trigo | 46,147 | 0,12643 | 0,05 | 6,322 x 10 ⁻³ |
| Ingestão Diária Estimada Total (mg/pessoa/dia) | | | | 5,4038 x 10 ⁻² |
| Ingestão Diária Estimada Total (mg/kg p.c./dia) ^c | | | | 9,01 x 10 ⁻⁴ |

^a Aquisição alimentar domiciliar per capita (kg/ano)/365

^b Obtido da monografia técnica

^c Ingestão Diária Estimada Total (mg/pessoa/dia)/60

Tabela 17 – Cálculo da IDE total para o praguicida *lambda-cialotrina*

| Cultura | Aquisição alimentar domiciliar per capita (kg/ano) | Consumo máximo diário per capita (kg/dia) ^a | Limite Máximo de Resíduo (mg/kg) ^b | Ingestão diária estimada per capita (mg/pessoa/dia) |
|--|--|--|---|---|
| Algodão | 0,932 | 0,002553 | 0,05 | 1,28 x 10 ⁻⁴ |
| Amendoim | 2,133 | 0,005844 | 0,02 | 1,17 x 10 ⁻⁴ |
| Arroz | 63,057 | 0,172759 | 0,1 | 1,7276 x 10 ⁻² |
| Batata | 13,598 | 0,037255 | 0,05 | 1,863 x 10 ⁻³ |
| Café | 3,217 | 0,008814 | 0,05 | 4,41 x 10 ⁻⁴ |
| Cana-de-açúcar | 23,006 | 0,06303 | 0,01 | 6,3 x 10 ⁻⁴ |
| Cebola | 5,01 | 0,013726 | 0,05 | 6,86 x 10 ⁻⁴ |
| Cevada | 10,97 | 0,030055 | 2,0 | 6,011 x 10 ⁻² |
| Citros | 10,346 | 0,028345 | 1,0 | 2,8345 x 10 ⁻² |
| Couve | 1,322 | 0,003622 | 0,05 | 1,81 x 10 ⁻⁴ |
| Feijão | 15,376 | 0,042126 | 0,05 | 2,106 x 10 ⁻³ |
| Fumo | Uso não alimentar | | | |
| Girassol | 0,434 | 0,001189 | 0,01 | 1,19 x 10 ⁻⁵ |
| Melão | 1,59 | 0,004356 | 0,1 | 4,36 x 10 ⁻⁴ |
| Milho | 19,184 | 0,052559 | 1,0 | 5,2559 x 10 ⁻² |
| Morango | 0,505 | 0,001384 | 0,5 | 6,92 x 10 ⁻⁴ |
| Palma forrageira | Não utilizado para alimentação humana | | | |
| Pastagem | Não utilizado para alimentação humana | | | |
| Pepino | 0,96 | 0,00263 | 0,01 | 2,63 x 10 ⁻⁵ |
| Repolho | 2,748 | 0,007529 | 0,02 | 1,51 x 10 ⁻⁴ |
| Soja | 12,607 | 0,03454 | 0,05 | 1,727 x 10 ⁻³ |
| Sorgo | Não utilizado para alimentação humana | | | |
| Tomate | 8,665 | 0,02374 | 0,05 | 1,187 x 10 ⁻³ |
| Trigo | 46,147 | 0,12643 | 0,5 | 6,3215 x 10 ⁻² |
| Uva | 4,018 | 0,011008 | 0,1 | 1,101 x 10 ⁻³ |
| Ingestão Diária Estimada Total (mg/pessoa/dia) | | | | 0,232988 |
| Ingestão Diária Estimada Total (mg/kg p.c./dia) ^c | | | | 3,883 x 10 ⁻³ |

^a Aquisição alimentar domiciliar per capita (kg/ano)/365

^b Obtido da monografia técnica

^c Ingestão Diária Estimada Total (mg/pessoa/dia)/60

Tabela 18 – Cálculo da IDE total para o praguicida *diclorana*

| Cultura | Aquisição alimentar domiciliar per capita (kg/ano) | Consumo máximo diário per capita (kg/dia) ^a | Limite Máximo de Resíduo (mg/kg) ^b | Ingestão diária estimada per capita (mg/pessoa/dia) |
|--|--|--|---|---|
| Cebola | 5,01 | 0,013726 | 0,5 | $6,863 \times 10^{-3}$ |
| Pêssego | 1,144 | 0,003134 | 20,0 | $6,2685 \times 10^{-2}$ |
| Ingestão Diária Estimada Total (mg/pessoa/dia) | | | | $6,9548 \times 10^{-2}$ |
| Ingestão Diária Estimada Total (mg/kg p.c./dia) ^c | | | | $1,159 \times 10^{-3}$ |

^a Aquisição alimentar domiciliar per capita (kg/ano)/365

^b Obtido da monografia técnica

^c Ingestão Diária Estimada Total (mg/pessoa/dia)/60

Tabela 19 – Cálculo da IDE total para o praguicida *fosmete*

| Cultura | Aquisição alimentar domiciliar per capita (kg/ano) | Consumo máximo diário per capita (kg/dia) ^a | Limite Máximo de Resíduo (mg/kg) ^b | Ingestão diária estimada per capita (mg/pessoa/dia) |
|--|--|--|---|---|
| Citros | 10,346 | 0,028345 | 1,0 | $2,8345 \times 10^{-2}$ |
| Maçã | 3,741 | 0,010249 | 1,0 | $1,0249 \times 10^{-2}$ |
| Pêssego | 1,144 | 0,003134 | 3,0 | $9,403 \times 10^{-3}$ |
| Ingestão Diária Estimada Total (mg/pessoa/dia) | | | | $4,7997 \times 10^{-2}$ |
| Ingestão Diária Estimada Total (mg/kg p.c./dia) ^c | | | | $8,0 \times 10^{-4}$ |

^a Aquisição alimentar domiciliar per capita (kg/ano)/365

^b Obtido da monografia técnica

^c Ingestão Diária Estimada Total (mg/pessoa/dia)/60

Tabela 20 – Cálculo da IDE total para o praguicida *famoxadona*

| Cultura | Aquisição alimentar domiciliar per capita (kg/ano) | Consumo máximo diário per capita (kg/dia) ^a | Limite Máximo de Resíduo (mg/kg) ^b | Ingestão diária estimada per capita (mg/pessoa/dia) |
|--|--|--|---|---|
| Batata | 13,598 | 0,037255 | 1,0 | $3,7255 \times 10^{-2}$ |
| Cebola | 5,01 | 0,013726 | 0,05 | $6,86 \times 10^{-4}$ |
| Cenoura | 2,163 | 0,005926 | 0,02 | $1,19 \times 10^{-4}$ |
| Citros | 10,346 | 0,028345 | 0,05 | $1,417 \times 10^{-3}$ |
| Feijão | 15,376 | 0,042126 | 0,02 | $8,43 \times 10^{-4}$ |
| Maçã | 3,741 | 0,010249 | 0,05 | $5,12 \times 10^{-4}$ |
| Mamão | 3,898 | 0,010679 | 0,05 | $5,34 \times 10^{-4}$ |
| Manga | 1,62 | 0,004438 | 0,2 | $8,88 \times 10^{-4}$ |
| Melancia | 7,142 | 0,019567 | 0,05 | $9,78 \times 10^{-4}$ |
| Melão | 1,59 | 0,004356 | 0,03 | $1,31 \times 10^{-4}$ |
| Pêssego | 1,144 | 0,003134 | 0,3 | $9,4 \times 10^{-4}$ |
| Tomate | 8,665 | 0,02374 | 1,0 | $2,374 \times 10^{-2}$ |
| Uva | 4,018 | 0,011008 | 0,5 | $5,504 \times 10^{-3}$ |
| Ingestão Diária Estimada Total (mg/pessoa/dia) | | | | $7,3547 \times 10^{-2}$ |
| Ingestão Diária Estimada Total (mg/kg p.c./dia) ^c | | | | $1,226 \times 10^{-3}$ |

^a Aquisição alimentar domiciliar per capita (kg/ano)/365

^b Obtido da monografia técnica

^c Ingestão Diária Estimada Total (mg/pessoa/dia)/60

Tabela 21 – Cálculo da IDE total para o praguicida *glifosato*

| Cultura | Aquisição alimentar domiciliar per capita (kg/ano) | Consumo máximo diário per capita (kg/dia) ^a | Limite Máximo de Resíduo (mg/kg) ^b | Ingestão diária estimada per capita (mg/pessoa/dia) |
|--|--|--|---|---|
| Algodão | 0,932 | 0,002553 | 3,0 | $7,66 \times 10^{-3}$ |
| Ameixa | 0,489 | 0,00134 | 0,2 | $2,68 \times 10^{-4}$ |
| Arroz | 63,057 | 0,172759 | 0,2 | $3,4552 \times 10^{-2}$ |
| Aveia preta | 1,115 | 0,003055 | 20 | $6,1096 \times 10^{-2}$ |
| Azevém | Não utilizado para alimentação humana | | | |
| Banana | 10,425 | 0,028562 | 0,02 | $5,71 \times 10^{-4}$ |
| Cacau | 2,211 | 0,006058 | 0,1 | $6,06 \times 10^{-4}$ |
| Café | 3,217 | 0,008814 | 1,0 | $8,814 \times 10^{-3}$ |
| Cana-de-açúcar | 23,006 | 0,06303 | 1,0 | $6,303 \times 10^{-2}$ |
| Citros | 10,346 | 0,028345 | 0,2 | $5,669 \times 10^{-3}$ |
| Coco | 24,376 | 0,066784 | 0,1 | $6,678 \times 10^{-3}$ |
| Eucalipto | Não utilizado para alimentação humana | | | |
| Feijão | 15,376 | 0,042126 | 0,05 | $2,106 \times 10^{-3}$ |
| Fumo | Uso não alimentar | | | |
| Maçã | 3,741 | 0,010249 | 0,2 | $2,05 \times 10^{-3}$ |
| Mamão | 3,898 | 0,010679 | 0,1 | $1,068 \times 10^{-3}$ |
| Milho | 19,184 | 0,052559 | 1,0 | $5,2559 \times 10^{-2}$ |
| Nectarina | 0,352 | 0,000964 | 0,2 | $1,93 \times 10^{-4}$ |
| Pastagem | Não utilizado para alimentação humana | | | |
| Pera | 0,874 | 0,002395 | 0,2 | $4,79 \times 10^{-4}$ |
| Pêssego | 1,144 | 0,003134 | 0,2 | $6,27 \times 10^{-4}$ |
| Pinus | Uso não alimentar | | | |
| Seringueira | Uso não alimentar | | | |
| Soja | 12,607 | 0,03454 | 10,0 | $3,45397 \times 10^{-1}$ |
| Trigo | 46,147 | 0,12643 | 0,05 | $6,322 \times 10^{-3}$ |
| Uva | 4,018 | 0,011008 | 0,2 | $2,202 \times 10^{-3}$ |
| Ingestão Diária Estimada Total (mg/pessoa/dia) | | | | $6,01946 \times 10^{-1}$ |
| Ingestão Diária Estimada Total (mg/kg p.c./dia) ^c | | | | $1,0032 \times 10^{-2}$ |

^a Aquisição alimentar domiciliar per capita (kg/ano)/365

^b Obtido da monografia técnica

^c Ingestão Diária Estimada Total (mg/pessoa/dia)/60

Tabela 22 – Cálculo da IDE total para o praguicida *malationa*

| Cultura | Aquisição alimentar domiciliar per capita (kg/ano) | Consumo máximo diário per capita (kg/dia) ^a | Limite Máximo de Resíduo (mg/kg) ^b | Ingestão diária estimada per capita (mg/pessoa/dia) |
|--|--|--|---|---|
| Alface | 1,775 | 0,004863 | 8,0 | 3,8904 x 10 ⁻² |
| Algodão | 0,932 | 0,002553 | 2,0 | 5,107 x 10 ⁻³ |
| Arroz | 63,057 | 0,172759 | 8,0 | 1,382071 |
| Berinjela | 0,376 | 0,00103 | 0,5 | 5,15 x 10 ⁻⁴ |
| Brócolis | 0,333 | 0,000912 | 5,0 | 4,562 x 10 ⁻³ |
| Cacau | 2,211 | 0,006058 | 0,2 | 1,212 x 10 ⁻³ |
| Café | 3,217 | 0,008814 | 0,01 | 8,81 x 10 ⁻⁵ |
| Citros | 10,346 | 0,028345 | 4,0 | 1,13381 x 10 ⁻¹ |
| Couve | 1,322 | 0,003622 | 3,0 | 1,0866 x 10 ⁻² |
| Couve-flor | 0,393 | 0,001077 | 0,5 | 5,38 x 10 ⁻⁴ |
| Feijão | 15,376 | 0,042126 | 8,0 | 3,37008 x 10 ⁻¹ |
| Maçã | 3,741 | 0,010249 | 2,0 | 2,0499 x 10 ⁻² |
| Milho | 19,184 | 0,052559 | 8,0 | 4,20471 x 10 ⁻¹ |
| Morango | 0,505 | 0,001384 | 1,0 | 1,384 x 10 ⁻³ |
| Orquídeas | Uso não alimentar | | | |
| Pastagens | Não utilizado para alimentação humana | | | |
| Pepino | 0,96 | 0,00263 | 3,0 | 7,89 x 10 ⁻³ |
| Pera | 0,874 | 0,002395 | 0,5 | 1,197 x 10 ⁻³ |
| Pêssego | 1,144 | 0,003134 | 6,0 | 1,8805 x 10 ⁻² |
| Repolho | 2,748 | 0,007529 | 1,0 | 7,529 x 10 ⁻³ |
| Rosa | Uso não alimentar | | | |
| Soja | 12,607 | 0,03454 | 0,01 | 3,45 x 10 ⁻⁴ |
| Sorgo | Não utilizado para alimentação humana | | | |
| Tomate | 8,665 | 0,02374 | 3,0 | 7,1219 x 10 ⁻² |
| Trigo | 46,147 | 0,12643 | 8,0 | 1,011441 |
| Ingestão Diária Estimada Total (mg/pessoa/dia) | | | | 3,455033 |
| Ingestão Diária Estimada Total (mg/kg p.c./dia) ^c | | | | 5,7584 x 10 ⁻² |

^a Aquisição alimentar domiciliar per capita (kg/ano)/365

^b Obtido da monografia técnica

^c Ingestão Diária Estimada Total (mg/pessoa/dia)/60

Tabela 23 – Cálculo da IDE total para o praguicida *pirimifós-metilico*

| Cultura | Aquisição alimentar domiciliar per capita (kg/ano) | Consumo máximo diário per capita (kg/dia) ^a | Limite Máximo de Resíduo (mg/kg) ^b | Ingestão diária estimada per capita (mg/pessoa/dia) |
|--|--|--|---|---|
| Alface | 1,775 | 0,004863 | 5,0 | 2,4315 x 10 ⁻² |
| Arroz | 63,057 | 0,172759 | 10,0 | 1,727589 |
| Cevada | 10,97 | 0,030055 | 10,0 | 3,00548 x 10 ⁻¹ |
| Citros | 10,346 | 0,028345 | 5,0 | 1,41726 x 10 ⁻¹ |
| Couve | 1,322 | 0,003622 | 2,0 | 7,244 x 10 ⁻³ |
| Feijão | 15,376 | 0,042126 | 0,5 | 2,1063 x 10 ⁻² |
| Trigo | 19,184 | 0,052559 | 10,0 | 5,25589 x 10 ⁻¹ |
| Ingestão Diária Estimada Total (mg/pessoa/dia) | | | | 4,012375 |
| Ingestão Diária Estimada Total (mg/kg p.c./dia) ^c | | | | 6,6873 x 10 ⁻² |

^a Aquisição alimentar domiciliar per capita (kg/ano)/365

^b Obtido da monografia técnica

^c Ingestão Diária Estimada Total (mg/pessoa/dia)/60

A IDE total calculada para cada um dos 10 praguicidas selecionados foi comparada com a IDA estabelecida no Brasil, na Europa, nos EUA e pela FAO/OMS. A porcentagem da IDE total em relação a IDA estabelecida nas 4 agências é apresentada na tabela 24. Essa porcentagem representa a quantidade de resíduos efetivamente consumida pela população, considerando todos os alimentos que potencialmente têm resíduos dos praguicidas em questão, em relação a IDA, que representa, como mencionado anteriormente, a quantidade máxima aceitável a qual os indivíduos de uma população podem estar expostos diariamente, durante toda a vida, sem risco apreciável para a saúde.

Dessa forma, quando a relação entre a IDE total e a IDA para um determinado praguicida for menor do que 100%, a quantidade de resíduos do praguicida efetivamente consumida pela população (IDE total) é menor do que o limite considerado aceitável (IDA), sendo que nesse caso não existe risco apreciável para a saúde dessa população. Por outro lado, quando essa relação for maior do que 100%, a quantidade de resíduos do praguicida efetivamente consumida pela população (IDE total) é maior do que o limite considerado aceitável (IDA) e a população poderia conceitualmente estar sujeita a ocorrência de efeitos adversos.

Tabela 24 – Relação entre IDE total e IDA estabelecida nas agências para cada um dos 10 praguicidas selecionados

| Praguicidas | Porcentagem da IDE total em relação a IDA (%) | | | |
|--------------------|---|----------------|-----------------|------------------|
| | <i>Brasil</i> | <i>FAO/OMS</i> | <i>Europa</i> | <i>EUA</i> |
| Ciflutrina | 0,41 | 0,21 | 2,74 | 0,34 |
| Zeta-cipermetrina | 23,44 | 5,86 | 2,93 | 1,95 |
| Beta-ciflutrina | 4,51 | 2,25 | 30,03 | 3,75 |
| Lambda-cialotrina | 7,77 | 19,42 | 77,66 | 388,30 |
| Diclorana | 11,59 | 11,59 | 23,18 | 46,36 |
| Fosmete | 16,00 | 8,00 | 26,67 | 13,33 |
| Famoxadona | 20,43 | 20,43 | 10,22 | 87,57 |
| Glifosato | 23,89 | 1,00 | 3,34 | 0,57 |
| Malationa | 19,19 | 19,19 | 191,95 | 81,10 |
| Pirimifós-metílico | 222,91 | 222,91 | 1.671,83 | 33.436,50 |

É interessante notar como o estabelecimento de IDAs diferentes para o mesmo praguicida em diferentes países pode levar a diferenças significativas na atribuição de segurança para a população quando da ingestão de resíduos de praguicidas em alimentos.

Por exemplo, para o praguicida lambda-cialotrina, a relação entre a IDE total e a IDA é maior do que 100% somente quando é considerada a IDA estabelecida nos EUA. Isto significa que o risco decorrente da ingestão da mesma quantidade de resíduos desse praguicida em alimentos é aceitável no Brasil (representa 7,77% da IDA) e na Europa (representa 77,66% da IDA) e inaceitável nos EUA (representa 388,30% da IDA).

Da mesma forma, para o praguicida malationa, o risco decorrente da ingestão da mesma quantidade de resíduos presente nos alimentos é aceitável no Brasil e nos EUA (representando 19,19 e 81,10% da IDA respectivamente) e inaceitável na Europa, visto que a relação entre a IDE total e a IDA nesse caso é maior do que 100% (igual a 191,95%).

De acordo com os dados apresentados acima, o risco da exposição da população dos EUA e da Europa aos resíduos dos praguicidas lambda-cialotrina e malationa, respectivamente, encontrados em alimentos no Brasil seria inaceitável. No entanto, para a população brasileira, considerando a IDA estabelecida no Brasil e as mesmas quantidades de resíduos, o risco é aceitável e não seriam observados efeitos adversos decorrentes dessa exposição. Essa diferença é atribuída a diferenças no julgamento científico entre as agências, que levaram a determinação de IDA diferentes para o mesmo praguicida. Portanto, é

improvável que qualquer exposição maior do que a IDA seja inaceitável e que necessariamente estará relacionada a ocorrência de efeitos adversos na população em questão.

Para o praguicida pirimifós-metílico, o risco da ingestão de resíduos em alimentos é inaceitável considerando a IDA estabelecida em todas as agências. Para esse praguicida, seria importante refinar os dados utilizados nessa avaliação do risco, usando técnicas menos conservadoras de avaliação do consumo alimentar. Além disso, a utilização do LMR para realizar o cálculo da avaliação do risco é uma superestimativa do teor de resíduos presentes nos alimentos, já que esse limite representa a quantidade máxima de resíduo permitida. Para tornar esse cálculo mais próximo da exposição real da população, é necessário considerar outros fatores como, por exemplo, os níveis de resíduos efetivamente encontrados nos alimentos tratados com pirimifós-metílico e fatores de processamento, uma vez que o processamento industrial dos alimentos pode alterar os níveis de resíduos.

Entretanto, mesmo utilizando uma técnica bastante conservadora para avaliação do consumo alimentar, conforme mencionado anteriormente, para a grande maioria dos praguicidas avaliados, a porcentagem da IDE total em relação a IDA ficou abaixo de 100%, que representa que o consumo humano dos alimentos tratados com esses 10 praguicidas selecionados pode ser considerado seguro.

Os resultados desse trabalho mostram que as diferenças no julgamento científico do avaliador entre as agências na determinação da IDA, como na seleção da espécie mais sensível aos efeitos do praguicida em questão, podem levar a valores diferentes para os mesmos praguicidas. Entretanto, mesmo com valores diferentes de IDA para o mesmo praguicida, não significa que determinada população estará em risco maior do que outra devido a essa diferença, visto que, de qualquer maneira, as IDAs foram estabelecidas considerando uma dose na qual não foram observados efeitos em animais de experimentação, com a adição de fatores para considerar as incertezas envolvidas nesse processo. Além disso, foi possível observar que para maioria dos praguicidas avaliados a exposição da população é bem menor do que o limite tolerável, representado pela IDA. Considerando essas informações, a IDA não deve ser considerada um limite absoluto de exposição, acima do qual a população exposta vai necessariamente estar sujeita a efeitos

adversos. Nesse contexto, é importante que a sociedade seja capaz de compreender o propósito da determinação desse limite como um valor de orientação.

6. CONCLUSÕES

- A análise das IDAs estabelecidas para os mesmos praguicidas no Brasil (ANVISA), nos EUA (US EPA), na Europa (EFSA/SANCO) e pela FAO/OMS (JMPR) mostra que existe uma falta de harmonização no julgamento científico na determinação da IDA para praguicidas entre as agências.
- A postura da ANVISA no estabelecimento das IDAs de praguicidas foi mais semelhante a do JMPR.
- A US EPA representou a agência com a postura mais distinta quando comparada à ANVISA.
- Considerando os 65 praguicidas analisados, 44 apresentaram valores de IDA significativamente diferentes entre as agências (aproximadamente 67%).
- Dentre os praguicidas com valores de IDA significativamente diferentes, US EPA apresentou a postura mais conservadora, estabelecendo valores de IDA menores em, aproximadamente, 38% dos casos.
- Existe também uma grande variabilidade nos parâmetros utilizados para determinação das IDAs para os mesmos praguicidas entre as agências (JMPR, EFSA/SANCO e US EPA). Para essa análise não foi possível avaliar a postura da ANVISA visto que os critérios utilizados na determinação da IDA (estudo, NOAEL, espécie, *endpoints*, fatores de incerteza) não são publicados. Seria interessante que a ANVISA tornasse pública essas informações, a fim de manter a transparência, permitir avaliações comparativas e informar a sociedade.
- Os dados de consumo alimentar avaliados pela primeira vez na POF 2008-2009 foram insuficientes para realizar a avaliação do risco decorrente da exposição pela dieta a resíduos de 10 praguicidas selecionados, visto que não contemplaram todos os alimentos para os quais esses praguicidas tem seu uso autorizado no Brasil. Para avaliação do risco realizada nesse trabalho, foram utilizados os dados de aquisição alimentar no Brasil, também avaliados pela POF 2008-2009, visto que estes se apresentaram mais completos em relação aos

alimentos contemplados. Dessa forma, é necessária que a avaliação do consumo alimentar no Brasil seja ampliada, permitindo que a avaliação do risco seja realizada de maneira mais realista e abrangente.

- A existência de IDAs diferentes para os mesmos praguicidas não implica necessariamente que qualquer uma delas seja “certa” ou “errada”, quando comparada as outras. Essas diferenças são decorrentes das diferenças observadas no julgamento científico de cada agência.
- A IDA não deve ser considerada como um nível absoluto de exposição aceitável e qualquer exposição maior do que esse limite não deve ser considerada necessariamente relacionada à ocorrência de efeitos adversos.

7. RECOMENDAÇÕES

Considerando as diferenças no julgamento científico na determinação da IDA entre os países, recomenda-se que a IDA não seja utilizada como único fator para a tomada de decisão para regulamentação durante o gerenciamento do risco, no qual outros fatores como, contexto sócio-econômico e político e relação risco-benefício, também devem ser considerados.

Recomenda-se que a ANVISA torne públicos os parâmetros utilizados na determinação das IDAs de praguicidas no Brasil na monografia técnica e disponibilize as datas das avaliações e/ou revisões de quaisquer informações contidas na monografia técnica, considerando que é importante realizar atualizações periódicas e manter a transparência das decisões de agências governamentais.

Além disso, recomenda-se que as análises de resíduos presentes em alimentos no Brasil sejam ampliadas, tanto por programas governamentais quanto particulares, com o intuito de se obter informações mais específicas sobre a concentração efetiva de resíduos de praguicidas em alimentos e, conseqüentemente, sobre a exposição humana aos praguicidas presentes nos alimentos.

Finalmente, tendo em vista a importância da segurança alimentar, assim como, da obtenção de parâmetros para que a segurança seja avaliada de forma mais ampla possível, recomenda-se que a pesquisa de consumo alimentar individual no Brasil seja desenvolvida de forma mais abrangente, a fim de se obter dados mais precisos e detalhados, permitindo uma avaliação realista da segurança alimentar da população brasileira.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADCOK, C.; DELLARCO, V. Etoxazole. In: JOINT MEETING OF THE FAO PANEL OF EXPERTS ON PESTICIDE RESIDUES IN FOOD AND THE ENVIRONMENT AND THE WHO CORE ASSESSMENT GROUP ON PESTICIDE RESIDUES. **Pesticide Residues in Food – 2010**: Evaluations 2010: Part II – Toxicological. Geneva, Switzerland, World Health Organization, 2011. Disponível em: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241665261_eng.pdf>. Acesso em: 07 maio 2012.

ANDREW, D.; SHILLAKER, R.; DEWHURST, I. Methoxyfenozide. In: JOINT MEETING OF THE FAO PANEL OF EXPERTS ON PESTICIDE RESIDUES IN FOOD AND ENVIRONMENT AND THE WHO CORE ASSESSMENT GROUP. **Pesticide residues in food – 2003**: Toxicological Evaluations. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2004. Disponível em: <<http://whqlibdoc.who.int/publications/2004/924166519X.pdf>>. Acesso em: 20 maio 2012.

AOKI, T. Current Status of Carcinogenicity Assessment of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Agonists by the US FDA and a Mode-of-Action Approach to the Carcinogenic Potential. **Journal of Toxicologic Pathology**. v. 20, p. 197-202, 2007.

ARTHUR, J.; HEALY, S.; CROPP-KOHLIGIAN, B.; ORRICK, G. **Etofenprox**: Human Health Risk Assessment for Proposed Section 3 Uses on Rice and as ULV Mosquito Adulticide. Washington DC, USA: United States Environmental Protection Agency, 2008. Disponível em: <<http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2008-0567-0006>>. Acesso em: 13 ago. 2012.

BARTHOLOMAEUS, A. Fludioxonil. In: JOINT MEETING OF THE FAO PANEL OF EXPERTS ON PESTICIDE RESIDUES IN FOOD AND ENVIRONMENT AND THE WHO CORE ASSESSMENT GROUP. **Pesticide Residues in Food – 2004**: Evaluations 2004: Part II – Toxicological. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2006. Disponível em: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241665203_eng.pdf>. Acesso em: 08 maio 2012.

BARTHOLOMAEUS, A. Pyraclostrobin. In: JOINT MEETING OF THE FAO PANEL OF EXPERTS ON PESTICIDE RESIDUES IN FOOD AND ENVIRONMENT AND THE WHO CORE ASSESSMENT GROUP. **Pesticide residues in food – 2003**: Toxicological Evaluations. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2004. Disponível em:

<http://whqlibdoc.who.int/publications/2004/924166519X_pyraclostrobin.pdf>. Acesso em: 12 jun. 2012.

BARTHOLOMAEUS, A. Spinosad. In: JOINT MEETING OF THE FAO PANEL OF EXPERTS ON PESTICIDE RESIDUES IN FOOD AND ENVIRONMENT AND THE WHO CORE ASSESSMENT GROUP. **Pesticide residues in food 2001: Toxicological Evaluations**. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2002. Disponível em: <<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/2001pr12.htm>>. Acesso em: 07 maio 2012.

BECK, B. D.; CLABRESE, E. J.; SLAYTON, T. M.; RUDEL, R. The Use of Toxicology in the Regulatory Process. In: HAYES, A. W. (Ed.) **Principles and Methods of Toxicology**. New York, USA: Taylor & Francis, 2008. 5 ed. Capítulo 2.

BENFORD, D. **Principles of risk assessment of food and drinking water related to human health**. Brussels, Belgium: International Life Sciences Institute (ILSI), 2001. Disponível em: <<http://www.ilsilife.org/Europe/Pages/ConciseMonographSeries.aspx>>. Acesso em: 14 abr. 2011.

BENFORD, D. **The acceptable daily intake: a tool for ensuring food safety**. Brussels, Belgium: International Life Sciences Institute (ILSI), 2000. Disponível em: <<http://www.ilsilife.org/Europe/Pages/ConciseMonographSeries.aspx>>. Acesso em: 17 abr. 2011.

BLOEM, T.; DUNBAR, A. Y. **Glyphosate**: Section 3 Registration for Application of the Potassium Salt of Glyphosate to Glyphosate-Tolerant Sweet Corn: Human-Health Risk Assessment. Washington DC, USA: United States Environmental Protection Agency, 2010. Disponível em: <<http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2009-0988-0007>>. Acesso em: 21 ago. 2012.

BLOEM, T. **Glufosinate Ammonium**: Section 3 Registrations for Transgenic Cotton and Cotton, Transgenic Rice, and Bushberry: Human Health Risk Assessment. Washington DC, USA: United States Environmental Protection Agency, 2003. Disponível em: <<http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2008-0190-0005>>. Acesso em: 21 ago. 2012.

BLOEM, T.; MITKUS, R.; VENKATESHWARA, L. **Spinosad and Spinetoram**: Human-Health Risk Assessment for Direct-Spray Use on Poultry and Discontinuation by Voluntary Cancellation of

the Cattle Pour-On and Direct Cattle Spray Registrations. Washington DC, USA: United States Environmental Protection Agency, 2010. Disponível em: <<http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2009-0616-0005>>. Acesso em: 13 ago. 2012.

BLOEM, T.; MITKUS, R.; VENKATESHWARA, L. **Spirodiclofen**: Human-Health Risk Assessment Associated with the Section 3 Registration for Application to Avocado, Black Sapote, Canistel, Mamey Sapote, Mango, Papaya, Sapotilla, and Star Apple. Washington DC, USA: United States Environmental Protection Agency, 2009. Disponível em: <<http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2009-0139-0009>>. Acesso em: 13 ago. 2012.

BOSSHARD, E. Abamectin (addendum). In: JOINT MEETING OF THE JOINT FAO PANEL OF EXPERTS ON PESTICIDE RESIDUES IN FOOD AND ENVIRONMENT AND THE WHO CORE ASSESSMENT GROUP ON PESTICIDE RESIDUES. **Pesticide Residues in Food – 1994**: Evaluations 1994: Part II – Toxicology. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1995. Disponível em: <<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v94pr02.htm>>. Acesso em: 17 mar. 2012.

BOX, R.J.; SPIELMANN, H. Use of dog as non-rodent test species in the safety testing schedule associated with the registration of crop and plant protection products (pesticides): present status. **Archives of Toxicology**, v.79, p.615-626, 2005.

BOWES, C.; MOASE, C. E. Thiophanate-methyl (addendum). In: JOINT MEETING OF THE FAO PANEL OF EXPERTS ON PESTICIDE RESIDUES IN FOOD AND ENVIRONMENT AND THE WHO CORE ASSESSMENT GROUP. **Pesticide residues in food – 1998**: Toxicological and Environmental Evaluations. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1999. Disponível em: <<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v098pr13.htm>>. Acesso em: 12 jun. 2012.

BRASIL. Decreto nº 4074, de 4 de janeiro de 2002. Regulamenta a Lei nº 7.802, de 11/07/1989, que dispõe sobre a pesquisa, a experimentação, a produção, a embalagem e rotulagem, o transporte, o armazenamento, a comercialização, a propaganda comercial, a utilização, a importação, a exportação, o destino final dos resíduos e embalagens, o registro, a classificação, o controle, a inspeção e a fiscalização de agrotóxicos, seus componentes e afins, e dá outras providências. **Diário Oficial [da] União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 8 jan. 2002.

BRASIL. Portaria nº 3, de 16 de janeiro de 1992. Ratifica os termos das “diretrizes e orientações referentes à autorização de registros, renovação de registro e extensão de uso de produtos agrotóxicos e afins – nº1, de 09/12/1991”, publicadas no D.O.U. em 13/12/91. **Diário Oficial [da] União**, Poder Executivo, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância Sanitária, Brasília, DF, 04 fev. 1992.

CALP, K.; TASHEVA, M. Spirodiclofen. In: JOINT MEETING OF THE JOINT FAO PANEL OF EXPERTS ON PESTICIDE RESIDUES IN FOOD AND ENVIRONMENT AND THE WHO CORE ASSESSMENT GROUP ON PESTICIDE RESIDUES. **Pesticide residues in food – 2009: Evaluations 2009: Part II – Toxicological**. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2011. Disponível em: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241665254_eng.pdf>. Acesso em: 07 maio 2012.

CARIS, M. Metiram. In: JOINT MEETING OF THE FAO PANEL OF EXPERTS ON PESTICIDE RESIDUES IN FOOD AND ENVIRONMENT AND THE WHO EXPERT GROUP ON PESTICIDE RESIDUES. **Pesticide residues in food – 1993: Evaluations 1993: Part II - Toxicology**. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1994. Disponível em: <<http://www.inchem.org/documents/impr/jmpmono/v93pr13.htm>>. Acesso em: 20 maio 2012.

CAZARIN, K. C. C.; AGUIRRE, A.C.; PRANDO, J. GIMENEZ, W. E. M.; TREVISAN, R. M. S.; SCHIMIDT, S. C. T.; FRANÇA, I. V. K.; PALMA, S. S.; PATINO, X. Proposta para Adequação da Avaliação do Risco Toxicológico de Resíduos de Praguicidas em Alimentos. **Revista Brasileira de Toxicologia**, Ribeirão Preto, v. 24, p. 332, 2011. Suplemento 1. Toxicologia Regulatória e Toxicovigilância, TR11. XVII Congresso Brasileiro de Toxicologia, 2011,

CHOUDHURY, A. I.; CHAHAL, S.; BELL, A. R.; TOMLINSON, S. R.; ROBERTS, R. A.; SALTER, A. M.; BELL, D. R. Species differences in peroxisome proliferation; mechanisms and relevance. **Mutation Research**. v. 448, p. 201-212, 2000.

CLEGG, D. J. Abamectin (addendum). In: JOINT MEETING OF THE JOINT FAO PANEL OF EXPERTS ON PESTICIDE RESIDUES IN FOOD AND ENVIRONMENT AND THE WHO CORE ASSESSMENT GROUP. **Pesticide residues in food – 1997: Toxicological and Environmental Evaluations 1994**. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1998. Disponível em: <<http://www.inchem.org/documents/impr/jmpmono/v097pr02.htm>>. Acesso em: 17 mar. 2012.

CLEGG, D. Bentazone. In: JOINT MEETING OF THE JOINT FAO PANEL OF EXPERTS ON PESTICIDE RESIDUES IN FOOD AND ENVIRONMENT AND THE WHO EXPERT GROUP ON PESTICIDE RESIDUES. **Pesticide residues in food – 1991**: Evaluations 1991: Part II – Toxicology. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1992. Disponível em: <<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v91pr03.htm>>. Acesso em: 17 mar. 2012.

CLEGG, D. Pirimiphos-methyl. In: JOINT MEETING OF FAO PANEL OF EXPERTS ON PESTICIDE RESIDUES IN FOOD AND ENVIRONMENT AND THE WHO EXPERT GROUP ON PESTICIDE RESIDUES. **Pesticide residues in food – 1992**: Evaluations 1992: Part II – Toxicology. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1993. Disponível em: <<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v92pr16.htm>>. Acesso em: 22 maio 2012.

CODEX ALIMENTARIUS. **Codex Pesticides Residues in Food Online Database**: Pesticides Residues in Food and Feed. Rome, Italy: Food and Agriculture Organization; World Health Organization, 2010. Disponível em: <<http://www.codexalimentarius.net/pestres/data/index.html?lang=en>>. Acesso em: 16 ago. 2011.

COLLANTES, M.; DREW, W.; HANSEN, L. J.; HOLMAN, E. **Methoxyfenozide**: Human Health Risk Assessment to Support Proposed Uses on Root Vegetables and Citrus. Washington DC, USA: United States Environmental Protection Agency, 2012. Disponível em: <<http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2011-0343-0005>>. Acesso em: 25 ago. 2012.

COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS. **Cyfluthrin**: Summary Report. [S.l.], The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 2000. EMEA/MRL/746/00-FINAL. Disponível em: <http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500013044.pdf>. Acesso em: 16 jun. 2012.

CORRÊA, C. L.; ZAMBRONE, F. A. D. Introdução. In: CORRÊA, C. L.; LEMONICA, I. P.; ZAMBRONE, F. A. D.; CAMARGO, J. L. V. **Bases Científicas para a Avaliação da Toxicidade de Agrotóxicos**. São Paulo, Brasil: ILSI Brasil, International Life Sciences Institute do Brasil, 2009. Capítulo 1.

CUTCHIN, W. **Pyraclostrobin**: Human Health Risk Assessment for Proposed Use on Alfalfa. Washington DC, USA: United States Environmental Protection Agency, 2009. Disponível em:

<<http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2010-0528-0004>>. Acesso em: 27 ago. 2012.

CUTCHIN, W.; WINFIELD, S. **Azoxystrobin**: Human Health Risk Assessment for New Uses on Dill, Chive, Sunflowers, and Canola. Washington DC, USA: United States Environmental Protection Agency, 2006. Disponível em:

<<http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2005-0540-0005>>. Acesso em: 02 abr. 2012.

DAISS, B. **Buprofezin**: Revised Human Health Risk Assessment for Proposed Uses of Buprofezin on Coffee, Pomegranate, Brassica Head & Stem Crops (Subgroup 5A).

Washington DC, USA: United States Environmental Protection Agency, 2009. Disponível em: <<http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2008-0589-0004>>. Acesso em: 30 jul. 2012.

DAISS, B.; CROOP-KOHLIGIAN, B.; MORTON, T.; KHASAWINAH, A. **Difenoconazole**: Human Health Risk Assessment for Amended Section 3 Registration to Add Seed Treatment Use on Oats and Rye and Establish Tolerances in/on Oat Commodities, and Wheat Hay. Washington DC, USA: United States Environmental Protection Agency, 2011. Disponível em:

<<http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2010-0959-0007>>. Acesso em: 06 ago. 2012.

DAISS, B. **Diquat Dibromide**: HED Risk Assessment for Tolerance Reassessment Eligibility Document (TRED). Washington DC, USA: United States Environmental Protection Agency,

2002. Disponível em: <<http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2009-0920-0007>>. Acesso em: 06 ago. 2012.

DAISS, B. **Ethephon**: HED Risk Assessment for Tolerance Reassessment Eligibility Decision:

Revised Use Tolerance for Cottonseed: Revised Use Tolerance for Coffee: New Use Tolerance for Filberts. Washington DC, USA: United States Environmental Protection Agency, 2006.

Disponível em: <<http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2004-0371-0004>>. Acesso em: 13 ago. 2012.

DAISS, B. **Maleic Hydrazide**: HED Risk Assessment for Tolerance Reassessment Eligibility Decision (TRED) Document. Washington DC, USA: United States Environmental Protection Agency, 2005. Disponível em: <<http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2005-0290-0005>>. Acesso em: 21 ago. 2012.

DAISS, B.; STOKES, J. **Cyromazine**: Human Health Risk Assessment for Proposed New Use of Cyromazine on Succulent Beans. Washington DC, USA: United States Environmental Protection Agency, 2009. Disponível em: <<http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2008-0866-0005>>. Acesso em: 04 ago. 2012.

DANNAN, G.; TASHEVA, M. Trifloxystrobin. In: JOINT MEETING OF THE FAO PANEL OF EXPERTS ON PESTICIDE RESIDUES IN FOOD AND THE ENVIRONMENT AND THE WHO CORE ASSESSMENT GROUP. **Pesticide Residues in Food – 2004**: Evaluations 2004: Part II – Toxicological. Geneva, Switzerland, World Health Organization, 2006. Disponível em: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241665203_eng.pdf>. Acesso em: 12 jun. 2012.

DAVIS, D.; DOLE, T. C. **Mancozeb**: Human Health Risk Assessment to Support Proposed New Uses on Broccoli, Cabbage, Lettuce, Peppers and Almonds. Washington DC, USA: United States Environmental Protection Agency, 2007. Disponível em: <<http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2005-0541-0004>>. Acesso em: 25 ago. 2012.

DAVIS, D. S.; LAMAY, A. **Fluopicolide and its Metabolite, 2,6-Dichlorobenzamide (BAM)**: Amended Human Health Risk Assessment to Support New Section 3 Uses on Brassica Leafy Greens Subgroup 5B, Potatoes, Sugar Beets, Carrots and to Allow Rotation to Wheat. Washington DC, USA: United States Environmental Protection Agency, 2010. Disponível em: <<http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2006-0481-0018>>. Acesso em: 21 ago. 2012.

DAVIS, D. S.; LLOYD, M. TAYLOR, L. **Phosmet**: Human Health Assessment Scoping Document in Support of Registration Review. Washington DC, USA: United States Environmental Protection Agency, 2009. Disponível em: <<http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2009-0316-0004>>. Acesso em: 18 set. 2012.

DEWHURST, I. Diflubenzuron. In: JOINT MEETING OF THE FAO PANEL OF EXPERTS ON PESTICIDE RESIDUES IN FOOD AND ENVIRONMENT AND THE WHO CORE ASSESSMENT GROUP. **Pesticide residues in food 2001**: Toxicological Evaluations. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2002. Disponível em: <<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/2001pr04.htm>>. Acesso em: 17 abr. 2012.

DEWHURST, I. Glufosinate-ammonium. In: JOINT MEETING OF THE PANEL OF EXPERTS ON PESTICIDE RESIDUES IN FOOD AND THE ENVIRONMENT AND THE WHO CORE ASSESSMENT GROUP. **Pesticides Residues in Food – 1999**: Toxicological Evaluations. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2000. Disponível em: <<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v99pr06.htm>>. Acesso em: 09 maio 2012.

DEWHURST, I.; DELLARCO, V. Propiconazole. In: JOINT MEETING OF THE FAO PANEL OF EXPERTS ON PESTICIDE RESIDUES IN FOOD AND ENVIRONMENT AND THE WHO CORE ASSESSMENT GROUP. **Pesticide Residues in Food – 2004**: Evaluations 2004: Part II – Toxicological. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2006. Disponível em: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241665203_eng.pdf>. Acesso em: 22 maio 2012.

DEWHURST, I. C.; WATSON, M. Maleic Hydrazide. In: JOINT MEETING OF THE FAO PANEL OF EXPERTS ON PESTICIDE RESIDUES IN FOOD AND ENVIRONMENT AND THE WHO CORE ASSESSMENT GROUP. **Pesticide residues in food – 1996**: Evaluations 1996: Part II - Toxicology. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1997. Disponível em: <<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v96pr08.htm>>. Acesso em: 09 maio 2012.

DIRECTORATE-GENERAL HEALTH & CONSUMER PROTECTION. **Review report for the active substance bentazone**. [S.l.], European Commission, 2000. Disponível em: <http://ec.europa.eu/sanco_pesticides/public/index.cfm>. Acesso em: 17 mar. 2012.

DIRECTORATE-GENERAL HEALTH & CONSUMER PROTECTION. **Review report for the active substance diquat**. [S.l.], European Commission, 2001b. 1688/VI/97-final. Disponível em: <http://ec.europa.eu/sanco_pesticides/public/index.cfm>. Acesso em: 03 jul. 2012.

DIRECTORATE-GENERAL HEALTH & CONSUMER PROTECTION. **Review report for the active substance esfenvalerate**. [S.l.], European Commission, 2005. 6846/VI/97-final. Disponível em: <http://ec.europa.eu/sanco_pesticides/public/index.cfm>. Acesso em: 17 jul. 2012.

DIRECTORATE-GENERAL HEALTH & CONSUMER PROTECTION. **Review report for the active substance famoxadone**. [S.l.], European Commission, 2002. 6505/VI/99-final. Disponível em: <http://ec.europa.eu/sanco_pesticides/public/index.cfm>. Acesso em: 18 jul. 2012.

DIRECTORATE-GENERAL HEALTH & CONSUMER PROTECTION. **Review report for the active substance lambda-cyhalothrin**. [S.l.], European Commission, 2001a. 7572/VI/97-final. Disponível em: <http://ec.europa.eu/sanco_pesticides/public/index.cfm>. Acesso em: 03 jul. 2012.

DOBOZY, V. A. Dodine. In: JOINT MEETING OF THE FAO PANEL OF EXPERTS ON PESTICIDE RESIDUES IN FOOD AND THE ENVIRONMENT AND THE WHO CORE ASSESSMENT GROUP ON PESTICIDE RESIDUES. **Pesticides residues in food 2000**: Toxicological Evaluation. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2001a. Disponível em: <<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v00pr05.htm>>. Acesso em: 17 abr. 2012.

DOBOZY, V. A. Pesticide Residues in Food 2000: Fipronil. In: JOINT MEETING OF THE FAO PANEL OF EXPERTS ON PESTICIDE RESIDUES IN FOOD AND THE ENVIRONMENT AND THE WHO CORE ASSESSMENT GROUP. **Pesticides residues in food 2000**: Toxicological Evaluation. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2001b. Disponível em: <<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v00pr07.htm>>. Acesso em: 08 maio 2012.

DODD, N.; ARTHUR, J.; MORTON, T.; PIPER, S. **Abamectin**: Revised Human Health Risk Assessment for Proposed Uses on Pasture and Rangeland Grass, Stone Fruit Crop Group 12, Tree Nut Crop Group 14, Pistachio, Tuberos and Corm Vegetable Subgroup 1C and Request for Cattle Ear Tag Use. Washington DC, USA: United States Environmental Protection Agency, 2009. Disponível em: <<http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2008-0806-0004>>. Acesso em: 02 abr. 2012.

DOHERTY, M. A.; WANG, S. **Clothianidin**: Human Health Risk Assessment of the Requested Experimental Use Permit as a Rice Seed Treatment. Washington DC, USA: United States Environmental Protection Agency, 2010. Disponível em: <<http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2010-0217-0006>>. Acesso em: 05 ago. 2012.

DONOVAN, W. H.; DOHERTY, J.; TADAYON, S. **Esfenvalerate**: Human Health Assessment Scoping Document in Support of Registration Review. Washington DC, USA: United States Environmental Protection Agency, 2009. Disponível em: <<http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2009-0301-0004>>. Acesso em: 13 ago. 2012.

DOTSON, D.; SCOLLON, E.; COLLANTES, M. **Deltamethrin**: Human Health Assessment Scoping Document in Support of Registration Review. Washington DC, USA: United States Environmental Protection Agency, 2010. Disponível em: <<http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2009-0637-0004>>. Acesso em: 18 set. 2012.

DREW, W. T.; HARPER, K.; PARMAR, A.; DOW, M. **Lambda-cyhalothrin**: Human Health Risk Assessment for the Proposed Food/Feed Uses of the Insecticide on Cucurbit Vegetable (Group 9), Tuberos and Corm Vegetables (Subgroup 1C), Grass Forage, Fodder, and Hay (Group 17), Barley, Buckwheat, Oat, Rye, Wild Rice, and Pistachios. Washington DC, USA: United States Environmental Protection Agency, 2007. Disponível em: <<http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2005-0545-0009>>. Acesso em: 05 ago. 2012.

DREW, D.; BRITTON, W.; DOHERTY, J. **Chlorpyrifos**: Revised Human Health Assessment Scoping Document in Support of Registration Review. Washington DC, USA: United States Environmental Protection Agency, 2009. Disponível em: <<http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2008-0850-0003>>. Acesso em: 18 set. 2012.

DREW, D.; SAVOIA, P.; TADAYON, S. **Indoxacarb**: Health Effects Division (HED) Human Health Risk Assessment for Bushberry Crop Subgroup 13-07B and Beets (Garden). Washington DC, USA: United States Environmental Protection Agency, 2009. Disponível em: <<http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2008-0271-0004>>. Acesso em: 21 ago. 2012.

ECOBICHON, D.J. Preliminary Considerations. In: _____. **The Basis of Toxicity Testing**. New York, USA: CRC Press LLC., 1997. 2 ed. Capítulo 2.

ECOBICHON, D.J. Toxicity Testing. In: KRIEGER, R. **Handbook of Pesticide Toxicology**. San Diego, USA: Academic Press, 2001. Capítulo 10.

EUROPEAN CENTRE FOR ECOTOXICOLOGY AND TOXICOLOGY OF CHEMICALS. **Recognition of, and Differentiation between, Adverse and Non-adverse Effects in Toxicology Studies**. Brussels, Belgium, 2002. Technical Report No. 85.

EUROPEAN COMMISSION. Directorate-General Health & Consumers. [S.l.], 2012. Disponível em: <http://ec.europa.eu/dgs/health_consumer/index_en.htm>. Acesso em: 08 jan. 2012.

EUROPEAN COMMISSION. **Plant Protection Products**: Introduction. [S.I.], 2011a. Disponível em: <http://ec.europa.eu/food/plant/protection/evaluation/index_en.htm>. Acesso em: 18 jul. 2011.

EUROPEAN COMMISSION. **Plant Protection Products**: Directive 91/414/EEC. [S.I.], 2011b. Disponível em: <http://ec.europa.eu/food/plant/protection/evaluation/dir91-414eec_en.htm>. Acesso em: 18 jul. 2011.

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. **About EFSA**. Parma, Italy, 2011. Disponível em: <<http://www.efsa.europa.eu/en/aboutefsa.htm>>. Acesso em: 18 jul. 2011.

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. **Conclusion on Pesticide Peer Review**: Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance azoxystrobin. Parma, Italy: EFSA Journal, 2010a. Disponível em: <<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/1542.pdf>>. Acesso em: 17 mar. 2012.

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. **Conclusion on Pesticide Peer Review**: Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance buprofezin. Parma, Italy: EFSA Journal, 2010b. Disponível em: <<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/1624.pdf>>. Acesso em: 03 abr. 2012.

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. **Conclusion on Pesticide Peer Review**: Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance carbendazim. Parma, Italy: EFSA Journal, 2010c. Disponível em: <<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/1598.pdf>>. Acesso em: 16 jun. 2012.

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. **Conclusion on Pesticide Peer Review**: Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance cyromazine. [S.I.], 2008c. Disponível em: <<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/168r.pdf>>. Acesso em: 16 jun. 2012.

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. **Conclusion on Pesticide Peer Review**: Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance dicloran. Parma, Italy: EFSA Journal, 2010g. Disponível em: <<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/1698.pdf>>. Acesso em: 17 jul. 2012.

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. **Conclusion on Pesticide Peer Review:** Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance difenoconazole. Parma, Italy: EFSA Journal, 2011b. Disponível em: <<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/1967.pdf>>. Acesso em: 17 jul. 2012.

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. **Conclusion on Pesticide Peer Review:** Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance dithianon. Parma, Italy: EFSA Journal, 2010e. Disponível em: <<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/1904.pdf>>. Acesso em: 17 jul. 2012.

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. **Conclusion on Pesticide Peer Review:** Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance dodine. Parma, Italy: EFSA Journal, 2010f. Disponível em: <<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/1631.pdf>>. Acesso em: 17 jul. 2012.

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. **Conclusion on Pesticide Peer Review:** Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance etofenprox. [S.l.], 2008f. Disponível em: <<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/213r.pdf>>. Acesso em: 17 jul. 2012.

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. **Conclusion on Pesticide Peer Review:** Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance imazalil. [S.l.], 2010h. Disponível em: <<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/1526.pdf>>. Acesso em: 18 jul. 2012.

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. **Conclusion on Pesticide Peer Review:** Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance kresoxim-methyl. Parma, Italy: EFSA Journal, 2010d. Disponível em: <<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/1891.htm>>. Acesso em: 03 jul. 2012.

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. **Conclusion on Pesticide Peer Review:** Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance tebuconazole. [S.l.], 2008l. Disponível em: <<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/176r.pdf>>. Acesso em: 24 jul. 2012.

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. **Conclusion on Pesticide Peer Review:** Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance

triadimenol. [S.I.], 2008j. Disponível em:
<<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/177r.pdf>>. Acesso em: 24 jul. 2012.

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. **Conclusion on Pesticide Peer Review:** Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance zeta-cypermethrin. [S.I.], 2008d. Disponível em:
<<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/196r.pdf>>. Acesso em: 03 jul. 2012.

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. **Conclusion on Pesticide Peer Review:** Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance clofentezine. [S.I.], 2009a. Disponível em: <<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/269r.pdf>>. Acesso em: 16 jun. 2012.

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. **Conclusion on Pesticide Peer Review:** Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance diflubenzuron. [S.I.], 2009b. Disponível em: <<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/332r.pdf>>. Acesso em: 03 jul. 2012.

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. **Conclusion on Pesticide Peer Review:** Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance fenpyoximate. [S.I.], 2008h. Disponível em: <<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/197r.pdf>>. Acesso em: 18 jul. 2012.

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. **Conclusion on Pesticide Peer Review:** Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance fluopicolide. [S.I.], 2009d. Disponível em: <<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/299r.pdf>>. Acesso em: 18 jul. 2012.

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. **Conclusion on Pesticide Peer Review:** Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance malathion. [S.I.], 2009e. Disponível em: <<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/333r.pdf>>. Acesso em: 23 jul. 2012.

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. **Conclusion on Pesticide Peer Review:** Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance pyriproxyfen. [S.I.], 2009f. Disponível em: <<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/336r.pdf>>. Acesso em: 24 jul. 2012.

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. **Conclusion on Pesticide Peer Review:** Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance spirodiclofen. [S.I.], 2009c. Disponível em: <<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/339r.pdf>>. Acesso em: 17 jul. 2012.

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. **Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance abamectin.** [S.I.], 2008a. Disponível em: <<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/147r.htm>>. Acesso em: 17 mar. 2012.

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. **Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance chlormequat.** [S.I.], 2008b. Disponível em: <<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/179r.pdf>>. Acesso em: 12 jun. 2012.

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. **Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of active substance dimethoate.** [S.I.], 2006a. Disponível em: <<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/84r.pdf>>. Acesso em: 03 jul. 2012.

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. **Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of active substance ethephon.** [S.I.], 2008e. Disponível em: <<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/174r.pdf>>. Acesso em: 17 jul. 2012.

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. **Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of active substance ethoprophos.** [S.I.], 2006b. Disponível em: <<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/66r.pdf>>. Acesso em: 17 jul. 2012.

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. **Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of active substance fenpropimorph.** [S.I.], 2008g. Disponível em: <<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/144r.pdf>>. Acesso em: 18 jul. 2012.

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. **Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of active substance fipronil.** [S.I.], 2006d. Disponível em: <<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/65r.pdf>>. Acesso em: 18 jul. 2012.

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. **Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of active substance fludioxonil.** [S.I.], 2007a. Disponível em: <<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/110r.pdf>>. Acesso em: 18 jul. 2012.

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. **Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of active substance glufosinate.** [S.I.], 2005a. Disponível em: <<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/27r.pdf>>. Acesso em: 18 jul. 2012.

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. **Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of active substance imidacloprid.** [S.l.], 2008i. Disponível em: <<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/148r.pdf>>. Acesso em: 18 jul. 2012.

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. **Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance pirimiphos-methyl.** [S.l.], 2005b. Disponível em: <<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/44r.pdf>>. Acesso em: 23 jul. 2012.

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. **Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance phosmet.** [S.l.], 2006c. Disponível em: <<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/75r.pdf>>. Acesso em: 18 jul. 2012.

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. **Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance propamocarb.** [S.l.], 2006e. Disponível em: <<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/78r.pdf>>. Acesso em: 23 jul. 2012.

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. **Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance prothioconazole.** [S.l.], 2007b. Disponível em: <<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/106r.pdf>>. Acesso em: 20 set. 2012.

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. **Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance pyrimethanil.** [S.l.], 2006f. Disponível em: <<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/61r.pdf>>. Acesso em: 24 jul. 2012.

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. **General principles for the collection of national food consumption data in the view of a pan-European dietary survey.** Parma, Italy, 2009g. Disponível em: <<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/1435.pdf>>. Acesso em: 07 jan. 2013.

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. **The EFSA Comprehensive Food Consumption Database.** Parma, Italy, 2012. Disponível em: <<http://www.efsa.europa.eu/en/datexfoodcdb/datexfooddb.htm>>. Acesso em: 07 jan. 2013.

EUROPEAN UNION. Directive 91/414/EEC of 15 July 1991. Concerning the placing of plant protection products on the market. **Official Journal of the European Union**, Brussels,

European Union, L 230, p. 1, 19 aug. 1991. Disponível em: <<http://eur-lex.europa.eu/JOMonth.do?year=2009&month=4>>. Acesso em: 16 ago. 2011.

FARWELL, K.; OLINGER, C.; LLOYD, M. **Ethoprop**: Human Health Risk Assessment of New Uses on Hops and Mint. Washington DC, USA: United States Environmental Protection Agency, 2008. Disponível em: <<http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2007-0894-0004>>. Acesso em: 13 ago. 2012.

FAUSTMAN, E. M.; OMENN, G. S. Risk Assessment. In: KLAASSEN, C. D. (Ed.) **Casarett & Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons**. [S.l.]: McGraw-Hill Professional, 2001. 6 ed.

FILIPSSON, A. F.; SAND, S.; NILSSON, J.; VICTORIN, K. The Benchmark Dose Method – Review of Available Models, and Recommendations for Application in Health Risk Assessment. **Critical Reviews in Toxicology**, v. 33, n. 5, p. 505-542, 2003.

FUJIMORI, K. Fenpyroximate. In: JOINT MEETING OF THE FAO PANEL OF EXPERTS ON PESTICIDE RESIDUES IN FOOD AND ENVIRONMENT AND THE WHO EXPERT GROUP ON PESTICIDE RESIDUES. **Pesticide Residues in Food – 1995**: Evaluations 1995: Part II – Toxicology and Environmental. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1996. Disponível em: <<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v95pr06.htm>>. Acesso em: 08 maio 2012.

FUJIMORI, K. Kresoxim-methy. In: JOINT MEETING OF THE FAO PANEL OF EXPERTS ON PESTICIDE RESIDUES IN FOOD AND ENVIRONMENT AND THE WHO CORE ASSESSMENT GROUP. **Pesticide residues in food – 1998**: Toxicological and Environmental Evaluations. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1999. Disponível em: <<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v098pr10.htm>>. Acesso em: 17 abr. 2012.

FUJIMORI, K. Pyriproxyfen. In: JOINT MEETING OF THE PANEL OF EXPERTS ON PESTICIDE RESIDUES IN FOOD AND THE ENVIRONMENT AND THE WHO CORE ASSESSMENT GROUP. **Pesticides Residues in Food – 1999**: Toxicological Evaluations. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2000. Disponível em: <<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v99pr12.htm>>. Acesso em: 12 jun. 2012.

GALLI, C. L.; MARINOVICH, M.; LOTTI, M. Is the acceptable daily intake as presently used an axiom or a dogma? **Toxicology Letters**. v. 180, p. 93-99, 2008.

GRAHAM, J. D. Historical perspective on risk assessment in the federal government. **Toxicology**. v. 102, p. 29-52, 1995.

GOODLOW, T.; CHIN, B. OLINGER, C. L.; LLOYD, M. G. **Dicloran**: Revised HED Chapter of the Reregistration Eligibility Decision Document (RED). Washington DC, USA: United States Environmental Protection Agency, 2006. Disponível em: <<http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2005-0265-0021>>. Acesso em: 06 ago. 2012.

GOODLOW, T. **Metiram**: Human Health Risk Assessment for PP#9E6006: Petition for the Establishment of Import Tolerances on Grapes and Bananas. Washington DC, USA: United States Environmental Protection Agency, 2007. Disponível em: <<http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2005-0308-0005>>. Acesso em: 25 ago. 2012.

HANSON, B. **Amended Human Health Risk Assessment for Fipronil Incorporating the IR-4 Section 3 Petition for Registration on Onion and Shallot Seed (dry bulb) and a Proposed Permanent Tolerance on Tuberous and Corm Vegetable and (Crop Group 1C)**. Washington, DC, USA: United States Environmental Protection Agency, 2007b. Disponível em: <<http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2005-0206-0008>>. Acesso em: 15 ago. 2012.

HANSON, B. **Diflubenzuron**: Human Health Risk Assessment for the Proposed Establishment of an Emergency Exemption Tolerance for Use in/on Lemons. Washington DC, USA: United States Environmental Protection Agency, 2007a. Disponível em: <<http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2007-0446-0002>>. Acesso em: 05 ago. 2012.

HANSON, B. **Famoxadone**: Human Health Risk Assessment for the Proposed Food Use of Famoxadone on Bulb Vegetables, Crop Group 3; Leafy Greens, Subgroup 4A; Leaf Petioles, Subgroup 4B; and Cilantro. Washington DC, USA: United States Environmental Protection Agency, 2008. Disponível em: <<http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2007-1192-0005>>. Acesso em: 21 ago. 2012.

HANSON, B. **Pyriproxyfen**: Human Health Risk Assessment for the Proposed Use of Pyriproxyfen in/on Vegetables, Leaves of Root and Tuber, Group 2; Vegetables, Leafy, Except Brassica, Group 4; Vegetable, Foliage of Legume, Group 7; Fruit, Small, Vine Climbing, Except

Grape, Subgroup 13-07E; Artichoke, Globe; Asparagus; and Watercress Commodities. Washington DC, USA: United States Environmental Protection Agency, 2009. Disponível em: <<http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2009-0018-0005>>. Acesso em: 27 ago. 2012.

HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE –GENERAL. **Review report for the active substance *beta-cyfluthrin***. [S.l.], European Commission, 2002b. 6841/VI/97-final. Disponível em: <http://ec.europa.eu/sanco_pesticides/public/index.cfm>. Acesso em: 03 jul. 2012.

HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE –GENERAL. **Review report for the active substance *boscalid***. [S.l.], European Commission, 2008. SANCO/3919/2007-rev. 5. Disponível em: <http://ec.europa.eu/sanco_pesticides/public/index.cfm>. Acesso em: 12 jun. 2012.

HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE –GENERAL. **Review report for the active substance *chlorothalonil***. [S.l.], European Commission, 2006a. SANCO/4343/2000 final (revised). Disponível em: <http://ec.europa.eu/sanco_pesticides/public/index.cfm>. Acesso em: 12 jun. 2012.

HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE –GENERAL. **Review report for the active substance *chlorpyrifos***. [S.l.], European Commission, 2005b. SANCO/3059/99-rev. 1.5. Disponível em: <http://ec.europa.eu/sanco_pesticides/public/index.cfm>. Acesso em: 12 jun. 2012.

HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE –GENERAL. **Review report for the active substance *clothianidin***. [S.l.], European Commission, 2005c. SANCO/10533/05-final. Disponível em: <http://ec.europa.eu/sanco_pesticides/public/index.cfm>. Acesso em: 03 jul. 2012.

HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE –GENERAL. **Review report for the active substance *cyfluthrin***. [S.l.], European Commission, 2002a. 6843/VI/97-final. Disponível em: <http://ec.europa.eu/sanco_pesticides/public/index.cfm>. Acesso em: 16 jun. 2012.

HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE –GENERAL. **Review report for the active substance *cypermethrin***. [S.l.], European Commission, 2005a. SANCO/4333/2000 final. Disponível em: <http://ec.europa.eu/sanco_pesticides/public/index.cfm>. Acesso em: 12 jun. 2012.

HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE –GENERAL. **Review report for the active substance deltamethrin.** [S.I.], European Commission, 2002c. 6504/VI/99-final. Disponível em: <http://ec.europa.eu/sanco_pesticides/public/index.cfm>. Acesso em: 03 jul. 2012.

HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE –GENERAL. **Review report for the active substance dimethenamid-p.** [S.I.], European Commission, 2003a. SANCO/1402/2001-Final. Disponível em: <http://ec.europa.eu/sanco_pesticides/public/index.cfm>. Acesso em: 17 jul. 2012.

HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE –GENERAL. **Review report for the active substance etoxazole.** [S.I.], European Commission, 2004a. SANCO/4054/2001-rev. 3. Disponível em: <http://ec.europa.eu/sanco_pesticides/public/index.cfm>. Acesso em: 17 jul. 2012.

HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE –GENERAL. **Review report for the active substance glyphosate.** [S.I.], European Commission, 2002d. 6511/VI/99-final. Disponível em: <http://ec.europa.eu/sanco_pesticides/public/index.cfm>. Acesso em: 18 jul. 2012.

HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE –GENERAL. **Review report for the active substance maleic hydrazide.** [S.I.], European Commission, 2002e. SANCO/10501/2002-final. Disponível em: <http://ec.europa.eu/sanco_pesticides/public/index.cfm>. Acesso em: 18 jul. 2012.

HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE –GENERAL. **Review report for the active substance indoxacarb.** [S.I.], European Commission, 2005d. SANCO/1408/2001 – rev. 3. Disponível em: <http://ec.europa.eu/sanco_pesticides/public/index.cfm>. Acesso em: 23 jul. 2012.

HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE –GENERAL. **Review report for the active substance mancozeb.** [S.I.], European Commission, 2009. SANCO/4058/2001 - rev. 4.4. Disponível em: <http://ec.europa.eu/sanco_pesticides/public/index.cfm>. Acesso em: 23 jul. 2012.

HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE –GENERAL. **Review report for the active substance Metalaxyl-M.** [S.I.], European Commission, 2002f. SANCO/3037/99 - final. Disponível em: <http://ec.europa.eu/sanco_pesticides/public/index.cfm>. Acesso em: 23 jul. 2012.

HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE –GENERAL. **Review report for the active substance methoxyfenozide.** [S.I.], European Commission, 2004b. SANCO/10384/2002 - rev. 4. Disponível em: <http://ec.europa.eu/sanco_pesticides/public/index.cfm>. Acesso em: 23 jul. 2012.

HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE –GENERAL. **Review report for the active substance metiram.** [S.I.], European Commission, 2005e. SANCO/4059/2001 - rev. 3.3. Disponível em: <http://ec.europa.eu/sanco_pesticides/public/index.cfm>. Acesso em: 23 jul. 2012.

HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE –GENERAL. **Review report for the active substance propiconazole.** [S.I.], European Commission, 2003b. SANCO/3049/99-Final. Disponível em: <http://ec.europa.eu/sanco_pesticides/public/index.cfm>. Acesso em: 23 jul. 2012.

HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE –GENERAL. **Review report for the active substance pyraclostrobin.** [S.I.], European Commission, 2004c. SANCO/1420/2001-Final. Disponível em: <http://ec.europa.eu/sanco_pesticides/public/index.cfm>. Acesso em: 24 jul. 2012.

HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE –GENERAL. **Review report for the active substance spinosad.** [S.I.], European Commission, 2006b. SANCO/1428/2001-rev. final. Disponível em: <http://ec.europa.eu/sanco_pesticides/public/index.cfm>. Acesso em: 17 jul. 2012.

HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE –GENERAL. **Review report for the active substance thiacloprid.** [S.I.], European Commission, 2004d. SANCO/4347/2000 – Final. Disponível em: <http://ec.europa.eu/sanco_pesticides/public/index.cfm>. Acesso em: 24 jul. 2012.

HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE –GENERAL. **Review report for the active substance thiophanate-methyl.** [S.I.], European Commission, 2005f. 5030/VI/98 final. Disponível em: <http://ec.europa.eu/sanco_pesticides/public/index.cfm>. Acesso em: 24 jul. 2012.

HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE –GENERAL. **Review report for the active substance thiram.** [S.I.], European Commission, 2003c. 6507/VI/99-Final. Disponível em: <http://ec.europa.eu/sanco_pesticides/public/index.cfm>. Acesso em: 24 jul. 2012.

HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE –GENERAL. **Review report for the active substance trifloxystrobin.** [S.I.], European Commission, 2003d. SANCO/4339/2000-Final. Disponível em: <http://ec.europa.eu/sanco_pesticides/public/index.cfm>. Acesso em: 24 jul. 2012.

HERRMAN, J. L.; YOUNES, M. Background to the ADI/TDI/PTWI. **Regulatory Toxicology and Pharmacology.** v. 30, S109-S113, 1999.

INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY. **Environmental Health Criteria 104:** Principles for the toxicological assessment of pesticides residues in food. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1990. Disponível em: <<http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc104.htm>>. Acesso em: 14 abr. 2011.

INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY. **Environmental Health Criteria 170:** Assessing Human Health Risks of Chemicals: Derivation of Guidance Values for Health-Based Exposure Limits. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1994. Disponível em: <<http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc170.htm>>. Acesso em: 12 jul. 2011.

INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY. **Environmental Health Criteria 210:** Principles for the assessment of risks to human health from exposure to chemicals. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1999. Disponível em: <<http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc210.htm>>. Acesso em: 14 abr. 2011.

INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY. **Environmental Health Criteria 239:** Principles for modelling dose-response for the risk assessment of chemicals. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2009b. Disponível em: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241572392_eng.pdf>. Acesso em: 31 maio 2011.

INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY. **Environmental Health Criteria 240:** Principles and methods for the risk assessment of chemicals in food. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2009a. Disponível em: <<http://www.who.int/ipcs/food/principles/en/index1.html>>. Acesso em: 17 abr. 2011.

INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY. **Inventory of IPCS and other WHO pesticide evaluation and summary of toxicological evaluations performed by the Joint**

Meeting on Pesticide Residues [JMPR] through 2010. [S.l.]: World Health Organization, 2010. Disponível em: <
http://www.who.int/foodsafety/chem/jmpr/publications/jmpr_pesticide/en/index.html>.
Acesso em: 10 jul. 2012.

INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY. **IPCS Risk Assessment Terminology.** Geneva, Switzerland: United Nations Environmental Programme, International Labour Organization, World Health Organization, 2004. Disponível em:
<<http://www.inchem.org/documents/harmproj/harmproj/harmproj1.pdf>>. Acesso em: 20 abr. 2011.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009:** Aquisição alimentar domiciliar per capita: Brasil e Regiões. Rio de Janeiro, 2010. Disponível em: <
http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaodevida/pof/2008_2009_aquisicao/pof20082009_aquisicao.pdf>. Acesso em: 19 dez. 2012

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009:** Análise do consumo alimentar pessoal no Brasil. Rio de Janeiro, 2011. Disponível em:
<http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaodevida/pof/2008_2009_analise_consumo/pofanalise_2008_2009.pdf>. Acesso em: 19 dez. 2012

INSTITUTO NACIONAL DE MERTOLOGIA, NORMALIZAÇÃO E QUALIDADE INDUSTRIAL. **NIT-DICLA-035:** Princípios das Boas Práticas de Laboratório – BPL. Rev N° 01. [S.l.], 2002. Disponível em: <http://www.inmetro.gov.br/Sidog/Arquivos/DICLA/NIT/NIT-DICLA-35_01.pdf>. Acesso em: 16 ago. 2001.

JANSSEN, P. J. C. M.; ARENTZEN, P. H.; DEN TONKELAAR, E. M. Etofenprox. In: JOINT MEETING OF THE FAO PANEL OF EXPERTS ON PESTICIDE RESIDUES IN FOOD AND ENVIRONMENT AND THE WHO EXPERT GROUP ON PESTICIDE RESIDUES. **Pesticide residues in food – 1993:** Evaluations 1993: Part II - Toxicology. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1994. Disponível em:
<<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v93pr09.htm>>. Acesso em: 07 maio 2012.

JARVIS, C. M.; LOCKE, D. **Dimethoate:** The Revised Post-SAP HED Chapter of the Reregistration Eligibility Decision Document (RED). Washington DC, USA: United States Environmental Protection Agency, 2006. Disponível em:

<<http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2005-0084-0037>>. Acesso em: 06 ago. 2012.

KANUNGO, D.; DAVIES, L. Dithianon. In: JOINT MEETING OF THE FAO PANEL OF EXPERTS ON PESTICIDE RESIDUES IN FOOD AND THE ENVIRONMENT AND THE WHO CORE ASSESSMENT GROUP ON PESTICIDE RESIDUES. **Pesticide Residues in Food – 2010**: Evaluations 2010: Part II – Toxicological. Geneva, Switzerland, World Health Organization, 2011. Disponível em: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241665261_eng.pdf>. Acesso em: 17 abr. 2012.

KHASAWINAH, A. **Imazalil**: HED Risk Assessment for the Registration Eligibility Decision (RED) Document. Washington DC, USA: United States Environmental Protection Agency, 2002. Disponível em: <<http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2003-0217-0032>>. Acesso em: 18 set. 2012.

KRAMER, G. F.; LOWE, K. M.; RODRIGUEZ, C. E.; DOLE, T. C. **Chlorothalonil**: Human-Health Assessment Scoping Document in Support of Registration Review. Washington DC, USA: United States Environmental Protection Agency, 2012. Disponível em: <<http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2011-0840-0002>>. Acesso em: 04 ago. 2012.

KRAMER, G. F.; DUNBAR, A. Y.; VENKATESHWARA, L. **Fludioxonil**: Tolerance Petitions for Residues in/on Ginseng, Leafy Petioles Crop Subgroup 4B, Pineapple (post-harvest treatment), Tuberos and Corm Vegetables Subgroup 1C, Tropical Fruit (post-harvest treatment), Bulb Onion Subgroup 13-07B, Small Fruit Vine Climbing Subgroup 13-07 (except fuzzy kiwifruit), Low-Growing Berry Subgroup 13-07G (except cranberry), Fruiting Vegetable Group 8-10 (except tomato), Citrus Fruit Group 10-10, Pome Fruit Group 11-10, Leafy Vegetable (except Brassica) Subgroup 4A, Dragon Fruit, and Tomato (post-harvest treatment): Human-Health Risk Assessment. Washington DC, USA: United States Environmental Protection Agency, 2012. Disponível em: <<http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2011-0395-0008>>. Acesso em: 19 ago. 2012.

KRAMER, G. F.; LOWE, K. M.; DUNBAR, A. **Bentazon**: Revised Human-Health Assessment Scoping Document in Support of Registration Review. Washington DC, USA: United States Environmental Protection Agency, 2010. Disponível em: <<http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2010-0117-0004>>. Acesso em: 18 set. 2012.

KOBEL, W.; FEGERT, I.; BILLINGTON, R.; LEWIS, R.; BENTLEY, K.; BOMANN, W.; BOTHAM, P.; STAHL, B.; van RAVENZWAAY, B.; SPIELMANN, H. A 1-year toxicity study in dogs is no longer a scientifically justifiable core data requirement for the safety assessment of pesticides. **Critical Reviews in Toxicology**. v. 40, n. 1, p. 1-15, 2010.

KOCIALSKI, A. Mancozeb. In: JOINT MEETING OF THE FAO PANEL OF EXPERTS ON PESTICIDE RESIDUES IN FOOD AND ENVIRONMENT AND THE WHO EXPERT GROUP ON PESTICIDE RESIDUES. **Pesticide residues in food – 1993**: Evaluations 1993: Part II - Toxicology. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1994. Disponível em: <<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v93pr11.htm>>. Acesso em: 20 maio 2012.

LARSEN, J. C. Risk Assessment of chemicals in European traditional foods. **Trends in Food Science & Technology**. v. 17, p. 471-481, 2006.

LARSEN, J.–J. Captan (addendum). In: JOINT MEETING OF FAO PANEL OF EXPERTS ON PESTICIDE RESIDUES IN FOOD AND ENVIRONMENT AND THE WHO EXPERT GROUP ON PESTICIDE RESIDUES. **Pesticide Residues in Food – 1995**: Evaluations 1995: Part II – Toxicology and Environmental. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1996. Disponível em: <<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v95pr03.htm>>. Acesso em: 20 set. 2012.

LARSEN, J.–J. Chlormequat (addendum). In: JOINT MEETING OF THE FAO PANEL OF EXPERTS ON PESTICIDE RESIDUES IN FOOD AND ENVIRONMENT AND THE WHO CORE ASSESSMENT GROUP. **Pesticide residues in food – 1997**: Toxicological and Environmental Evaluations 1997. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1998. Disponível em: <<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v097pr05.htm>>. Acesso em: 03 abr. 2012.

LARSEN, J.–J. Ethephon. In: JOINT MEETING OF THE FAO PANEL OF EXPERTS ON PESTICIDE RESIDUES IN FOOD AND ENVIRONMENT AND THE WHO EXPERT GROUP ON PESTICIDE RESIDUES. **Pesticide residues in food – 1993**: Evaluations 1993: Part II - Toxicology. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1994. Disponível em: <<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v93pr07.htm>>. Acesso em: 07 maio 2012.

LARSEN, J.–J. Thiram. In: JOINT MEETING OF FAO PANEL OF EXPERTS ON PESTICIDE RESIDUES IN FOOD AND ENVIRONMENT AND THE WHO EXPERT GROUP ON PESTICIDE RESIDUES. **Pesticide residues in food – 1992**: Evaluations 1992: Part II – Toxicology. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1993. Disponível em:

<<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v92pr19.htm>>. Acesso em: 12 jun. 2012.

LEVY, S. J.; KRAMER, G. F.; SHAH, P. V.; DOW, M. I. **Kresoxim-Methyl on Cucurbit Vegetables (PP#3E6594)**: Health Effects Division (HED) Human-Health Risk Assessment. Washington DC, USA: United States Environmental Protection Agency, 2006. Disponível em: <<http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2006-0333-0004>>. Acesso em: 04 ago. 2012.

LEWIS, R. W.; BILLINGTON, R.; DEBRYUNE, E.; GARMER, A.; LANG, B.; CARPANINI, F. Recognition of adverse and nonadverse effects in toxicity studies. **Toxicologic Pathology**. v. 30, n. 01, p. 66-74, 2002.

LU, F. C. Acceptable Daily Intake: Inception, Evolution, and Application. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**. v. 8, p. 45-60, 1988.

LU, F. C.; SIELKEN JR., R. L. Assessment of safety/risk of chemicals: inception and evolution of the ADI and dose-response modeling procedures. **Toxicology Letters**. v. 59, p. 5-40, 1991.

MAARS, T. C. Diquat. In: JOINT MEETING OF THE FAO PANEL OF EXPERTS ON PESTICIDE RESIDUES IN FOOD AND ENVIRONMENT AND THE WHO EXPERT GROUP ON PESTICIDE RESIDUES. **Pesticide Residues in Food – 1993**: Evaluations 1993: Part II – Toxicology. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1994. Disponível em: <<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v93pr06.htm>>. Acesso em: 17 abr. 2012.

MAARS, T. C. Malathion. In: JOINT MEETING OF THE FAO PANEL OF EXPERTS ON PESTICIDE RESIDUES IN FOOD AND THE ENVIRONMENT AND THE WHO CORE ASSESSMENT GROUP. **Pesticide Residues in Food – 1997**: Toxicological and Environmental Evaluations 1997. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1998. Disponível em: <<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v097pr12.htm>>. Acesso em: 22 maio 2012.

MAARS, T. C. Pesticide Residues in Food 2000: Imazalil. In: JOINT MEETING OF THE FAO PANEL OF EXPERTS ON PESTICIDE RESIDUES IN FOOD AND THE ENVIRONMENT AND THE WHO CORE ASSESSMENT GROUP. **Pesticides residues in food 2000**: Toxicological Evaluation. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2001. Disponível em:

<<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v00pr08.htm>>. Acesso em: 15 maio 2012.

MAARS, T. C. Phosmet (addendum). In: JOINT MEETING OF THE FAO PANEL OF EXPERTS ON PESTICIDE RESIDUES IN FOOD AND THE ENVIRONMENT AND THE WHO CORE ASSESSMENT GROUP. **Pesticide residues in food – 1998**: Toxicological and environmental evaluations. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1999. Disponível em: <<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v098pr12.htm>>. Acesso em: 07 maio 2012.

MAARS, T. C. Phosmet. In: JOINT MEETING OF THE JOINT FAO PANEL OF EXPERTS ON PESTICIDE RESIDUES IN FOOD AND ENVIRONMENT AND THE WHO EXPERT GROUP ON PESTICIDE RESIDUES. **Pesticide Residues in Food – 1994**: Evaluations 1994: Part II – Toxicology. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1995. Disponível em: <<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v94pr09.htm>>. Acesso em: 07 maio 2012.

MEYER, O. Glufosinate-ammonium. In: JOINT MEETING OF THE JOINT FAO PANEL OF EXPERTS ON PESTICIDE RESIDUES IN FOOD AND ENVIRONMENT AND THE WHO EXPERT GROUP ON PESTICIDE RESIDUES. **Pesticide residues in food – 1991**: Evaluations 1991: Part II – Toxicology. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1992. Disponível em: <<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v91pr12.htm>>. Acesso em: 09 maio 2012.

MCGREGOR, D. B. Deltamethrin. In: JOINT MEETING OF THE FAO PANEL OF EXPERTS ON PESTICIDE RESIDUES IN FOOD AND ENVIRONMENT AND THE WHO CORE ASSESSMENT GROUP. **Pesticide residues in food 2000**: Toxicological Evaluations. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2001. Disponível em: <<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v00pr04.htm>>. Acesso em: 17 abr. 2012.

MCGREGOR, D. B. Esfenvalerate. In: JOINT MEETING OF THE FAO PANEL OF EXPERTS ON PESTICIDE RESIDUES IN FOOD AND ENVIRONMENT AND THE WHO CORE ASSESSMENT GROUP. **Pesticide residues in food – 2002**: Toxicological Evaluations. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2003. Disponível em: <http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/WHO_PCS_03.1.pdf>. Acesso em: 07 maio 2012.

MCGREGOR, D. B. Famoxadone. In: JOINT MEETING OF THE FAO PANEL OF EXPERTS ON PESTICIDE RESIDUES IN FOOD AND ENVIRONMENT AND THE WHO CORE ASSESSMENT

GROUP. **Pesticide residues in food – 2003**: Toxicological Evaluations. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2004. Disponível em: <<http://whqlibdoc.who.int/publications/2004/924166519X.pdf>>. Acesso em: 08 maio 2012.

MCGREGOR, D. B.; SOLECKI, R. Boscalid. In: JOINT MEETING OF THE FAO PANEL OF EXPERTS ON PESTICIDE RESIDUES IN FOOD AND ENVIRONMENT AND THE WHO CORE ASSESSMENT GROUP. **Pesticide residues in food – 2006**: Evaluations 2006: Part II – Toxicological. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2008. Disponível em: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241665223_eng.pdf>. Acesso em: 03 abr. 2012.

MCGREGOR, D. B.; SOLECKI, R. Difenconazole. In: JOINT MEETING OF THE FAO PANEL OF EXPERTS ON PESTICIDE RESIDUES IN FOOD AND ENVIRONMENT AND THE WHO CORE ASSESSMENT GROUP. **Pesticide residues in food – 2007**: Evaluations 2007: Part II – Toxicological. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2009. Disponível em: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241665230_eng.pdf>. Acesso em: 17 abr. 2012.

MCGREGOR, D. B.; SOLECKI, R. Dimethenamid-P / Racemic Dimethenamid. In: JOINT MEETING OF THE FAO PANEL OF EXPERTS ON PESTICIDE RESIDUES IN FOOD AND ENVIRONMENT AND THE WHO CORE ASSESSMENT GROUP. **Pesticide residues in food – 2005**: Evaluations 2005: Part II – Toxicological. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2006. Disponível em: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241665211_8_eng.pdf>. Acesso em: 17 abr. 2012.

MCGREGOR, D. B.; SOLECKI, R. Fluopicolide. In: JOINT MEETING OF THE FAO PANEL OF EXPERTS ON PESTICIDE RESIDUES IN FOOD AND THE ENVIRONMENT AND THE WHO CORE ASSESSMENT GROUP ON PESTICIDE RESIDUES. **Pesticide residues in food – 2009**: Evaluations 2009: Part II – Toxicological. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2011. Disponível em: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241665254_eng.pdf>. Acesso em: 08 maio 2012.

MCGREGOR, D. B.; SOLECKI, R. Prothioconazole and Prothioconazole-desthio. In: JOINT MEETING OF THE FAO PANEL OF EXPERTS ON PESTICIDE RESIDUES IN FOOD AND THE ENVIRONMENT AND THE WHO CORE ASSESSMENT GROUP. **Pesticides Residues in Food – 2008**: Evaluations 2008: Part II – Toxicological. Geneva, Switzerland, World Health Organization, 2010. Disponível em:

<http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241665247_eng.pdf>. Acesso em: 20 set. 2012.

MCNEILLY, D.; WANG, S. **Zeta-cypermethrin**: Human Health Risk Assessment for Section 3 Use of Zeta-cypermethrin on Citrus (Crop Group 10), Oilseeds (proposed Crop Group 20, except cottonseed), Safflower, Wild Rice or Okra. Washington DC, USA: United States Environmental Protection Agency, 2007. Disponível em: <<http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2007-0300-0007>>. Acesso em: 04 ago. 2012.

MEEK, M. E.; BUCHER, J. R.; COHEN, S. M.; DELLARCO, V.; HILL, R. N.; LEHMAN-MCKEEMAN, L. D.; LONGFELLOW, D. G.; PASTOOR, T.; SEED, J.; PATTON, D. E. A Framework for Human Relevance Analysis of Information on Carcinogenic Modes of Action. **Critical Reviews in Toxicology**. v. 33, n. 6, p. 591-653, 2003.

METRUCCIO, F.; BOOBIS, A. Clothianidin. In: JOINT MEETING OF THE FAO PANEL OF EXPERTS ON PESTICIDE RESIDUES IN FOOD AND THE ENVIRONMENT AND THE WHO CORE ASSESSMENT GROUP ON PESTICIDE RESIDUES. **Pesticide Residues in Food – 2010**: Evaluations 2010: Part II – Toxicological. Geneva, Switzerland, World Health Organization, 2011. Disponível em: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241665261_eng.pdf>. Acesso em: 17 abr. 2012.

MOASE, C. E. Dicloran. In: JOINT MEETING OF THE FAO PANEL OF EXPERTS ON PESTICIDE RESIDUES IN FOOD AND THE ENVIRONMENT AND THE WHO CORE ASSESSMENT GROUP. **Pesticide residues in food – 1998**: Toxicological and environmental evaluations. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1999. Disponível em: <<http://www.inchem.org/documents/impr/imprmono/v098pr05.htm>>. Acesso em: 17 abr. 2012.

MORTON, T. G.; MILLER, J. S. **Propiconazole**: Human Health Risk Assessment for a Section 3 Registration on Snap beans, Succulent shelled beans, Dry beans, and Post-harvest use on Tomato, Citrus Fruit, and Stone Fruit. Washington DC, USA: United States Environmental Protection Agency, 2012. Disponível em: <<http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2011-0397-0005>>. Acesso em: 27 ago. 2012.

MUELLER, U.; LENTON, L.; RAY, D. Cypermethrin (including Alpha- and Zeta-Cypermethrin). In: JOINT MEETING OF THE JOINT FAO PANEL OF EXPERTS ON PESTICIDE RESIDUES IN FOOD

AND ENVIRONMENT AND THE WHO CORE ASSESSMENT GROUP. **Pesticide residues in food – 2006**: Evaluations 2006: Part II – Toxicological. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2008. Disponível em: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241665223_eng.pdf>. Acesso em: 03 abr. 2012.

MUELLER, U.; MORETTO A. Indoxacarb. In: JOINT MEETING OF THE FAO PANEL OF EXPERTS ON PESTICIDE RESIDUES IN FOOD AND ENVIRONMENT AND THE WHO CORE ASSESSMENT GROUP. **Pesticide residues in food – 2005**: Evaluations 2005: Part II – Toxicological. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2006. Disponível em: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241665211_12_eng.pdf>. Acesso em: 15 maio 2012.

NATIONAL RESEARCH COUNCIL. **Risk Assessment in the Federal Government: Managing the Process**. Washington, DC, USA: National Academy Press, 1983.

NATIONAL RESEARCH COUNCIL. **Science and Decisions: Advancing Risk Assessment**. Washington, DC, USA: National Academy of Sciences, 2009. Disponível em: <<http://www.nap.edu/catalog/12209.html>>. Acesso em: 18 abr. 2011.

NEGUSSIE, M.; DODD, N.; TSAUR, N.; PHANG, W. **Mefenoxam**: Human Health Risk Assessment for Proposed Uses on Snap Beans and the Caneberry Subgroup, Expanded Uses on the Bulb and Green Onion Subgroups and the Bushberry Subgroup, and Amended Use on Spinach. Washington DC, USA: United States Environmental Protection Agency, 2010. Disponível em: <<http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2009-0713-0005>>. Acesso em: 25 ago. 2012.

O'KEEFE, B.; OTTLEY, M.; WINFIELD, S. **Prothioconazole**: Human Health Risk Assessment for Proposed Uses on Soybeans and Sugar Beets. Washington DC, USA: United States Environmental Protection Agency, 2007. Disponível em: <<http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2007-0178-0003>>. Acesso em: 20 set. 2012.

OLINGER, C. **Dithianon**: Human Health Risk Assessment for Proposed Tolerance on Imported Grapes. Washington DC, USA: United States Environmental Protection Agency, 2009. Disponível em: <<http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2007-0460-0007>>. Acesso em: 06 ago. 2012.

ORGANIZATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT. **Guidance notes for analysis and evaluation of chronic toxicity and carcinogenicity studies**. Guidance 35. Paris, France, 2002. Disponível em: <http://www.oecd.org/document/30/0,3746,en_2649_34377_1916638_1_1_1_1,00.html>. Acesso em: 16 ago. 2011.

ORGANIZATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT. **OECD Guidelines for the Testing of Chemicals: Repeated Dose 90-day Oral Toxicity Study in Rodents**. [S.l.], 1998b. OECD 408. Disponível em: <http://www.oecd-ilibrary.org/environment/oecd-guidelines-for-the-testing-of-chemicals-section-4-health-effects_20745788>. Acesso em: 16 ago. 2011.

ORGANISATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT. **OECD Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring Number 1: OECD Principles on Good Laboratory Practice**. Paris, France, 1998a. ENV/JM/MONO(2006)20/REV01. Disponível em: <http://www.oecd.org/document/63/0,3746,en_2649_34381_2346175_1_1_1_1,00.html>. Acesso em: 01 maio 2011.

ORGANISATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT. **OECD Series on Testing and Assessment Number 1: Guidance Document for the Development of OECD Guidelines for the Testing of Chemicals**. Paris, France, 2009. ENV/MC/CHEM (98)17. Disponível em: <http://www.oecd.org/document/30/0,3746,en_2649_34377_1916638_1_1_1_1,00.html>. Acesso em: 01 maio 2011.

PFEIL, R.; NIEMANN, L. Glyphosate. In: JOINT MEETING OF THE FAO PANEL OF EXPERTS ON PESTICIDE RESIDUES IN FOOD AND ENVIRONMENT AND THE WHO CORE ASSESSMENT GROUP. **Pesticide Residues in Food – 2004: Evaluations 2004: Part II – Toxicological**. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2006. Disponível em: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241665203_eng.pdf>. Acesso em: 09 maio 2012.

PFEIL, R.; TASHEVA, M. Thiacloprid. In: JOINT MEETING OF THE FAO PANEL OF EXPERTS ON PESTICIDE RESIDUES IN FOOD AND THE ENVIRONMENT AND THE WHO CORE ASSESSMENT GROUP. **Pesticide Residues in Food – 2006: Evaluations 2006: Part II – Toxicological**. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2008. Disponível em: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241665223_eng.pdf>. Acesso em: 12 jun. 2012.

PIPER, S.; SCARANO, L.; ARTHUR, J.; BIRCHFIELD, N. **Malathion**: Revised Human Health Risk Assessment for the Reregistration Eligibility Decision Document (RED). Washington DC, USA: United States Environmental Protection Agency, 2006. Disponível em: <<http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2004-0348-0150>>. Acesso em: 25 ago. 2012.

PROTZEL, A. Bentazone (addendum). In: JOINT MEETING OF THE JOINT FAO PANEL OF EXPERTS ON PESTICIDE RESIDUES IN FOOD AND ENVIRONMENT AND THE WHO CORE ASSESSMENT GROUP. **Pesticide residues in food – 1998**: Toxicological and Environmental Evaluations. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1999. Disponível em: <<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v098pr03.htm>>. Acesso em: 17 mar. 2012.

RATE, D.; BAILEY, K. J. **Dimethenamid-P**: Human Health Risk Assessment for Proposed Use on Grasses Grown for Seed. Washington DC, USA: United States Environmental Protection Agency, 2007. Disponível em: <<http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2006-0165-0012>>. Acesso em: 06 ago. 2012.

RENSHAW, D. W.; MORETTO, A. Clofentezine. In: JOINT MEETING OF THE FAO PANEL OF EXPERTS ON PESTICIDE RESIDUES IN FOOD AND THE ENVIRONMENT AND THE WHO CORE ASSESSMENT GROUP. **Pesticide Residues in Food – 2005**: Evaluations 2005: Part II – Toxicological. Geneva, Switzerland, World Health Organization, 2006. Disponível em: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241665211_eng.pdf>. Acesso em: 10 abr. 2012.

RENWICK, A. G. Pesticide residue analysis and its relationship to hazard characterisation (ADI/ARfD) and intake estimations (NEDI/NEST). **Pest Management Sciences**, v. 58, p. 1073-1082, 2002.

RHOMBERG, L. R.; BAETCKE, K.; BLANCATO, J.; BUS, J.; COHEN, S.; CONOLLY, R.; DIXIT, R.; DOE, J.; EKELMAN, K.; FENNER-CRISP, P.; HARVEY, P.; HATTIS, D.; JACOBS, A.; JACOBSON-KRAM, D.; LEWANDOWSKI, T.; LITEPLO, R.; PELKONEN, O.; RICE, J.; SOMERS, D.; TURTURRO, A.; WEST, W.; OLIN, S. Issues in the design and interpretation of chronic toxicity and carcinogenicity studies in rodents: approaches to dose selection. **Critical Reviews in Toxicology**. v. 37, n. 9; p. 729-837, 2007.

ROWLAND, J. **G2004.1: Guidance for Hazard Identification and Toxicity Endpoint Selection**. Washington DC, USA: United States Environmental Protection Agency, 2004.

RURY, K.; CHENG, L.; PHANG, W.; WALLS, C. **Tebuconazole**: Human Health Risk Assessment to Harmonize Tolerances of Tebuconazole in/on Oats and Wheat with Canada. Washington DC, USA: United States Environmental Protection Agency, 2011. Disponível em: <<http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2011-0120-0005>>. Acesso em: 29 ago. 2012.

SCOLLON, E.; DOHERTY, M.; OONNITHAN, S. **Dodine**: Human Health Risk Assessment for Proposed Use Bananas and Peanuts. Washington DC, USA: United States Environmental Protection Agency, 2008. Disponível em: <<http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2007-0221-0005>>. Acesso em: 06 ago. 2011.

SETZER, R. W.; KIMMEL, C. A. Use of NOAEL, benchmark dose, and other models for human risk assessment of hormonally active substances. **Pure and Applied Chemistry**, v. 75, p. 2152-2158, 2003.

SHAH, P.V.; DELLARCO, V. Pyrimethanil. In: JOINT MEETING OF THE FAO PANEL OF EXPERTS ON PESTICIDE RESIDUES IN FOOD AND ENVIRONMENT AND THE WHO CORE ASSESSMENT GROUP. **Pesticide residues in food – 2007**: Evaluations 2007: Part II – Toxicological. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2009. Disponível em: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241665230_eng.pdf>. Acesso em: 12 jun. 2012.

SHAH, P. V.; RAY, D. Azoxystrobin. In: JOINT MEETING OF THE FAO PANEL OF EXPERTS ON PESTICIDE RESIDUES IN FOOD AND THE ENVIRONMENT AND THE WHO CORE ASSESSMENT GROUP. **Pesticides Residues in Food – 2008**: Evaluations 2008: Part II – Toxicological. Geneva, Switzerland, World Health Organization, 2010. Disponível em: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241665247_eng.pdf>. Acesso em: 17 mar. 2012.

SHAH, P. V.; YOSHIDA, M.; TASHEVA, M. Tebuconazole. In: JOINT MEETING OF THE FAO PANEL OF EXPERTS ON PESTICIDE RESIDUES IN FOOD AND THE ENVIRONMENT AND THE WHO CORE ASSESSMENT GROUP ON PESTICIDE RESIDUES. **Pesticide Residues in Food – 2010**: Evaluations 2010: Part II – Toxicological. Geneva, Switzerland, World Health Organization, 2011. Disponível em: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241665261_eng.pdf>. Acesso em: 12 jun. 2012.

SOLECKI, R. Imidacloprid. In: JOINT MEETING OF THE FAO PANEL OF EXPERTS ON PESTICIDE RESIDUES IN FOOD AND ENVIRONMENT AND THE WHO CORE ASSESSMENT GROUP.

Pesticide residues in food 2001: Toxicological Evaluations. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2002. Disponível em:

<<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/2001pr07.htm>>. Acesso em: 15 maio 2012.

SWARTZ, C.; SCHUMACHER, K.; DOTSON, D.; OONNITHAN, S.; MORIARTY, T. **Cyfluthrin/Beta-Cyfluthrin:** Human Health Risk Assessment For New Uses on Grasses, Alfafa, and Sugar Beet Seed and Revised Tolerances on Cereal Grain Commodities. Washington DC, USA: United States Environmental Protection Agency, 2007. Disponível em:

<<http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2006-0857-0006>>. Acesso em: 04 ago. 2012.

SWENBERG, J. A. $\alpha_2\mu$ -Globulin Nephropathy: Review of the Cellular and Molecular Mechanisms Involved and Their Implications for Human Risk Assessment. **Environmental Health Perspectives Supplements**. v. 101, n. 6, p. 39-44, 1993.

TSAUR, N. J.; ACIERTO, A.; O'KEEFE, B. Boscalid: Human Health Risk Assessment for Proposed Use on Alfafa and Citrus (Crop Group 10), and Proposed Increased in Tolerance on Stone Fruits (Crop Group 12). Washington DC, USA: United States Environmental Protection Agency, 2010. Disponível em: <<http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2009-0268-0005>>. Acesso em: 30 jul. 2012.

TAYLOR, J.; WATSON, M. Thiophanate-methyl. In: JOINT MEETING OF THE FAO PANEL OF EXPERTS ON PESTICIDE RESIDUES IN FOOD AND ENVIRONMENT AND THE WHO EXPERT GROUP ON PESTICIDE RESIDUES. **Pesticide Residues in Food – 1995:** Evaluations 1995: Part II – Toxicology and Environmental. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1996.

Disponível em: <<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v95pr17.htm>>. Acesso em: 12 jun. 2012.

TYLER, J. R.; DUNBAR, A. Y.; LOWE, K. M. **Propamocarb Hydrochloride:** Human-Health Assessment Scoping Document in Support of Registration Review. Washington DC, USA: United States Environmental Protection Agency, 2011. Disponível em:

<<http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2011-0662-0002>>. Acesso em: 27 ago. 2012.

TYLER, J. R.; DUNBAR, A. Y.; NOWOTARSKI, A. A. **Etoxazole:** Human-Health Risk Assessment for Proposed Uses in/on Field Corn and Pop Corn. Washington DC, USA: United States

Environmental Protection Agency, 2011. Disponível em: <<http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2010-0968-0007>>. Acesso em: 13 ago. 2012.

TYLER, J. R.; KRAMER, G. F.; DUNBAR, A. Y.; NOWOTARSKI, A. A. **Pirymethanil**: Human-Health Risk Assessment for Proposed Uses on Ginseng, Bulb Onion Subgroups 3-07A and B, and Small Berry Subgroups 13-07F and G. Washington DC, USA: United States Environmental Protection Agency, 2012. Disponível em:

<<http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2011-0477-0004>>. Acesso em: 27 ago. 2012.

TYLER, J. R.; MITKUS, R.; LOWE, K. **Imidacloprid**: Human-Health Risk Assessment for Proposed Section 3 Seed Treatment Uses on Bulb Vegetables (Crop Group 3); Cereal Grains (Crop Group 15); Root and Tuber Vegetables, Except Sugar Beet (Crop Group 1B); Tuberos and Corm Vegetables (Crop Group 1C); Leafy Vegetables, Except *Brassica* (Crop Group 4A); *Brassica* Vegetables (Crop Group 5); Fruiting Vegetables (Crop Group 8); and Cucurbit Vegetables (Crop Group 9). Washington DC, USA: United States Environmental Protection Agency, 2009. Disponível em: <<http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2008-0772-0007>>. Acesso em: 21 ago. 2012.

TYLER, J. R.; REDDY, G. B.; CARROL, J. M.; DOW, M. **Clofentezine in/on Grapes, Persimmons, Almonds (Label Amendment), and Stone Fruit (Label Amendment)**: Health Effects Division (HED) Risk Assessment. Washington DC, USA: United States Environmental Protection Agency, 2005. Disponível em: <<http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2006-0240-0009>>. Acesso em: 04 ago. 2012.

TSAUR, N.; PHANG, W. **Trifloxystrobin**: Human Health Risk Assessment for Proposed New Use on Imported Coffee. Washington DC, USA: United States Environmental Protection Agency, 2011. Disponível em: <<http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2011-0138-0005>>. Acesso em: 29 ago. 2012.

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. **A review of the reference dose and reference concentration processes**. Washington DC, 2002a. Disponível em: <<http://www.epa.gov/raf/publications/pdfs/rfd-final.pdf>>. Acesso em: 07 out. 2012.

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. **Benchmark Dose Technical Guidance Document**. Washington DC, USA, 2000. EPA/630/R-00/001. Disponível em: <http://www.epa.gov/nceawww1/pdfs/bmds/BMD-External_10_13_2000.pdf>. Acesso em: 05 jul. 2011.

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. **DEEM-FCID / Calendex Software Installer**. [S.I.], 2012. Disponível em: <<http://www.epa.gov/pesticides/science/deem/>>. Acesso em: 07 jan. 2013.

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. **Determination of the Appropriate FQPA Safety Factor(s) in Tolerance Assessment**. Washington DC, USA, 2002b. Disponível em: <<http://www.epa.gov/oppfead1/trac/science/determ.pdf>>. Acesso em: 07 out. 2012.

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. **Fenpropimorph: Pesticide Tolerance**. [S.I.], Federal Register, 2006a. Vol. 71, No. 60. Disponível em: <<http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2005-0105-0002>>. Acesso em: 15 ago. 2012.

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. **Interim Reregistration Eligibility Decision for Pirimiphos-methyl**. Washington DC, USA, 2006b. Disponível em: <http://www.epa.gov/oppsrrd1/REDs/pirimiphos_methyl_red.pdf>. Acesso em: 18 set. 2012.

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. **Thiacloprid: Pesticide Tolerances**. [S.I.], Federal Register, 2003b. Vol. 68, No. 187. Disponível em: <<http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2003-0304-0001>>. Acesso em: 29 ago. 2012.

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. **Guidelines for Carcinogen Risk Assessment**. Washington, DC, USA, 2005. EPA/630/P-03/001F. Disponível em: <http://www.epa.gov/raf/publications/pdfs/CANCER_GUIDELINES_FINAL_3-25-05.PDF>. Acesso em: 16 ago. 2011.

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. **Reference Dose (RfD): Description and use in health risk assessments**. [S.I.], Integrated Risk Information System (IRIS), 1993. Disponível em: <<http://www.epa.gov/IRIS/rfd.htm>>. Acesso em: 07 out. 2012.

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. **Regulations.gov: Frequently Asked Questions**. [S.I.], 2011. Disponível em: <<http://www.regulations.gov/#!home>>. Acesso em: 20 jul. 2011.

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. **Reregistration Eligibility Decision for Thiophanate-methyl**. Washington DC, USA, 2003a. Disponível em: <<http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2004-0265-0002>>. Acesso em: 18 set. 2012.

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. **Reregistration Eligibility Decision for Thiram**. Washington DC, USA, 2004. EPA 738-R-04-012. Disponível em: <<http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2004-0183-0085>>. Acesso em: 29 ago. 2012.

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. **Reregistration Eligibility Decision for Triadimefon and Tolerance Reassessment for Triadimenol**. Washington DC, USA, 2006c. Disponível em: <<http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2005-0258-0065>>. Acesso em: 18 set. 2012.

VAN HOEVEN-ARENTZEN, P. H.; DEIJNS, A. J. Fenpropimorph. In: JOINT MEETING OF THE JOINT FAO PANEL OF EXPERTS ON PESTICIDE RESIDUES IN FOOD AND ENVIRONMENT AND THE WHO EXPERT GROUP ON PESTICIDE RESIDUES. **Pesticide Residues in Food – 1994: Evaluations 1994: Part II – Toxicology**. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1995. Disponível em: <<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v94pr07.htm>>. Acesso em: 08 maio 2012.

VAN HOEVEN-ARENTZEN, P. H.; VAN ENGELEN, J. G. M. Ethoprophos. In: JOINT MEETING OF THE PANEL OF EXPERTS ON PESTICIDE RESIDUES IN FOOD AND THE ENVIRONMENT AND THE WHO CORE ASSESSMENT GROUP. **Pesticides Residues in Food – 1999: Toxicological Evaluations**. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2000. Disponível em: <<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v99pr05.htm>>. Acesso em: 07 maio 2012.

VENKATESHWARA, L.; KRAMER, G. F.; MITKUS, R. **Fenpyroximate**: Human-Health Risk Assessment for Proposed Section 3 Uses on Berry, Low Growing Subgroup 13-07G. Washington DC, USA: United States Environmental Protection Agency, 2009. Disponível em: <<http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2008-0556-0013>>. Acesso em: 15 ago. 2012.

VLEMINCKX, C.; HAKANSSON, H. Cyromazine. In: JOINT MEETING OF THE FAO PANEL OF EXPERTS ON PESTICIDE RESIDUES IN FOOD AND ENVIRONMENT AND THE WHO CORE ASSESSMENT GROUP. **Pesticide residues in food – 2006: Evaluations 2006: Part II – Toxicological**. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2008. Disponível em:

<http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241665223_eng.pdf>. Acesso em: 17 abr. 2012.

VLEMINCKX, C. Metalaxyl and Metalaxyl-M. In: JOINT MEETING OF THE FAO PANEL OF EXPERTS ON PESTICIDE RESIDUES IN FOOD AND ENVIRONMENT AND THE WHO CORE ASSESSMENT GROUP. **Pesticide residues in food – 2002**: Toxicological Evaluations. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2003. Disponível em: <http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/WHO_PCS_03.1.pdf>. Acesso em: 20 maio 2012.

WAGNER, D. Chlorpyrifos. In: JOINT MEETING OF THE JOINT FAO PANEL OF EXPERTS ON PESTICIDE RESIDUES IN FOOD AND ENVIRONMENT AND THE WHO CORE ASSESSMENT GROUP. **Pesticide residues in food – 1999**: Toxicological Evaluations. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2000. Disponível em: <<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v99pr03.htm>>. Acesso em: 10 abr. 2012.

WATSON, M. Carbendazim. In: JOINT MEETING OF THE FAO PANEL OF EXPERTS ON PESTICIDE RESIDUES IN FOOD AND ENVIRONMENT AND THE WHO EXPERT GROUP ON PESTICIDE RESIDUES. **Pesticide Residues in Food – 1995**: Evaluations 1995: Part II – Toxicology and Environmental. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1996. Disponível em: <<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v95pr04.htm>>. Acesso em: 10 abr. 2012.

WATSON, M. Dimethoate. In: JOINT MEETING OF THE FAO PANEL OF EXPERTS ON PESTICIDE RESIDUES IN FOOD AND ENVIRONMENT AND THE WHO CORE ASSESSMENT GROUP. **Pesticide residues in food – 1996**: Evaluations 1996: Part II - Toxicology. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1997. Disponível em: <<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v96pr05.htm>>. Acesso em: 17 abr. 2012.

WILBUR, D.; FACEY, J.; REAVES, E.; SMITH, C. **Chlormequat Chloride**: HED Human Health Risk Assessment for the Registration Eligibility Decision. Washington DC, USA: United States Environmental Protection Agency, 2007. Disponível em: <<http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2007-0968-0006>>. Acesso em: 04 ago. 2012.

WOLTERINK, G.; DELLARCO, V. Chlorothalonil. In: JOINT MEETING OF THE FAO PANEL OF EXPERTS ON PESTICIDE RESIDUES IN FOOD AND THE ENVIRONMENT AND THE WHO CORE ASSESSMENT GROUP ON PESTICIDE RESIDUES. **Pesticide residues in food – 2009**:

Evaluations 2009: Part II – Toxicological. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2011. Disponível em: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241665254_eng.pdf>. Acesso em: 10 abr. 2012.

WOLTERINK, G.; MORETTO, A. Cyfluthrin and Beta-cyfluthrin. In: JOINT MEETING OF THE FAO PANEL OF EXPERTS ON PESTICIDE RESIDUES IN FOOD AND THE ENVIRONMENT AND THE WHO CORE ASSESSMENT GROUP. **Pesticide Residues in Food – 2006**: Evaluations 2006: Part II – Toxicological. Geneva, Switzerland, World Health Organization, 2008. Disponível em: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241665223_eng.pdf>. Acesso em: 10 abr. 2012.

WOLTERINK, G.; RAY, D. Lambda-cyhalothrin. In: JOINT MEETING OF THE FAO PANEL OF EXPERTS ON PESTICIDE RESIDUES IN FOOD AND ENVIRONMENT AND THE WHO CORE ASSESSMENT GROUP. **Pesticide residues in food – 2007**: Evaluations 2007: Part II – Toxicological. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2009. Disponível em: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241665230_eng.pdf>. Acesso em: 17 abr. 2012.

WOLTERINK, G.; TASHEVA, M. Propamocarb. In: JOINT MEETING OF THE FAO PANEL OF EXPERTS ON PESTICIDE RESIDUES IN FOOD AND ENVIRONMENT AND THE WHO CORE ASSESSMENT GROUP. **Pesticide residues in food – 2005**: Evaluations 2005: Part II – Toxicological. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2006. Disponível em: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241665211_14_eng.pdf>. Acesso em: 11 jun. 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Food Safety**: About the Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues. [S.l.], 2011. Disponível em: <<http://www.who.int/foodsafety/chem/jmpr/about/en/index.html>>. Acesso em: 16 ago. 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Principles for the Toxicological Assessment of Pesticide Residues in Food**: Environmental Health Criteria 104. Geneva: International Programme on Chemical Safety, 1990.

ZARN, J.; DAVIES, L.; BOOBIS, A. Triadimenol and Triadimefon. In: JOINT MEETING OF THE FAO PANEL OF EXPERTS ON PESTICIDE RESIDUES IN FOOD AND THE ENVIRONMENT AND THE WHO CORE ASSESSMENT GROUP. **Pesticide Residues in Food – 2004**: Evaluations 2004: Part II – Toxicological. Geneva, Switzerland, World Health Organization, 2006. Disponível em:

<http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241665203_eng.pdf>. Acesso em: 12 jun. 2012.

ZARN, J.; TASHEVA, M. Buprofezin. In: JOINT MEETING OF THE FAO PANEL OF EXPERTS ON PESTICIDE RESIDUES IN FOOD AND THE ENVIRONMENT AND THE WHO CORE ASSESSMENT GROUP. **Pesticide Residues in Food – 2008**: Evaluations 2008: Part II – Toxicological. Geneva, Switzerland, World Health Organization, 2010. Disponível em: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241665247_eng.pdf>. Acesso em: 03 abr. 2012.