

Relatório científico da EFSA (2005) 27, 1-81, Conclusão do parecer dos especialistas sobre glufosinato

Conclusão baseada no parecer de especialistas sobre avaliação de risco pesticida da substância ativa

glufosinato

finalizada em: 14 de março de 2005

(revisão feita em 13 de abril de 2005, com pequenas alterações de edição)

Página 13 do relatório

2.6 TOXICIDADE REPRODUTIVA

O dossiê apresenta dois estudos multigeracionais em ratos, feitos para determinar os efeitos reprodutivos do glufosinato de amônio.

No estudo principal, não houve efeitos diretos nem sobre o desempenho reprodutivo nem sobre a fertilidade, com a dose mais alta avaliada. (Becker 1986b).

Entretanto, no estudo preliminar, foi observado um alto índice de perdas pré- e pós-implantação, e o NOAEL foi definido em 50 ppm, ou seja, 4,3 mg/kg de peso corporal /dia, com base no aumento das perdas pós-implantação com a dose de 500 ppm, ou seja 43 mg/kg de peso corporal /dia (Becker 1986a).

O maior NOAEL relevante para a reprodução foi definido em 120 ppm, ou seja, 7,5 e 9,6 mg/kg de peso corporal /dia, para ratos machos e fêmeas, respectivamente, com base na redução do tamanho da ninhada (Becker 1986a).

A fim de estudar os efeitos sobre o desenvolvimento ou teratogênicos do glufosinato de amônio, foram apresentados, no dossiê, três estudos feitos em ratos e um em coelhos, que foram avaliados na minuta do relatório (DAR).

Em ratos, foi observada mortalidade, com sinais clínicos (efeitos neurotóxicos), quando se utilizou a dose de 250 mg/kg de peso corporal /dia. Com a dose de 50 mg/kg de peso corporal /dia, hemorragia vaginal, redução do peso corporal e do ganho de peso corporal

NOTA DO TRADUTOR

Abreviaturas:

EFSA = *European Food Safety Authority*/ Autoridade Europeia de Segurança Alimentar

ECB = *European Chemicals Bureau* / Departamento Europeu de Produtos Químicos

NOAEL = *no observed adverse effect level*/ nível sem efeito adverso observado

DAR = *Draft Assessment Report*/ Minuta de relatório de avaliação

foram sinais evidentes. O NOAEL, tanto para efeitos sobre o desenvolvimento quanto para efeitos maternos, foi de 10 mg/kg de peso corporal /dia (Baeder *et al.*, 1985b). Em coelhos, o NOAEL foi de 6,3 mg/kg de peso corporal /dia, com base no número de partos prematuros, abortos e fetos mortos com a dose de 20 mg/kg de peso corporal /dia. O NOAEL materno ficou no mesmo nível de dose, mas não foi possível identificar nenhuma correlação causal (Baeder *et al.*, 1984a).

A gravidade da toxicidade reprodutiva foi discutida na Reunião de Especialistas em maio de 2004. Nessa reunião, concluiu-se que há sinais de grave toxicidade para o desenvolvimento, induzidos pelo glufosinato de amônio, indicados pelas perdas pré- e pós-implantação, sangramento vaginal, abortos e fetos mortos, e não induzidos

Página 14 do relatório

pela toxicidade materna. No entanto, a reunião concluiu também que o mecanismo subjacente a esses efeitos não pôde ser identificado, mas poderia envolver a redução da atividade da glutamina-sintetase. Os especialistas concordaram que os dados eram suficientes para se chegar a uma conclusão, não sendo necessários estudos adicionais. Além disso, os participantes da reunião concordaram com o País Membro relator, no tocante à proposta de classificação do glufosinato de amônio como substância de **Categoria 2, T; R61 “Tóxica: pode causar danos ao feto”**.

No coelho, o NOAEL relevante para o desenvolvimento é de 6,3 mg/kg de peso corporal /dia, com base nos partos prematuros, abortos e fetos mortos (Baeder *et al.*, 1984a). Esse estudo foi usado para estabelecer os valores de AOEL, ADI e também para definir a ARfD para mulheres com potencial para engravidar (ver Seção 2.10, abaixo).

Por outro lado, o fato de as perdas pré-implantação observadas no rato terem ocorrido na ausência de toxicidade materna levou o País Membro relator a propor a classificação na **Categoria 3, R62 “Possível risco de diminuição da fertilidade”**.

Comentário sobre as propostas de classificação baseadas na toxicidade para a reprodução:

A classificação do glufosinato de amônio foi discutida pelo Grupo de Trabalho da Comissão de Especialistas em toxicidade reprodutiva do ECB, em Ispra, nos dias 1 e 2 de fevereiro de 2005. Dessa reunião resultou a proposta de classificação em **Categoria 2, R60 e R61**, com respeito à toxicidade para o desenvolvimento.

NOTA DO TRADUTOR

Abreviaturas:

EFSA = *European Food Safety Authority*/ Autoridade Europeia de Segurança Alimentar
ECB = *European Chemicals Bureau* / Departamento Europeu de Produtos Químicos
NOAEL = *no observed adverse effect level*/ nível sem efeito adverso observado
DAR = *Draft Assessment Report*/ Minuta de relatório de avaliação

Página 16 do relatório

2.9 DADOS MÉDICOS

Os relatos de casos de suicídio (a maioria no Japão) e mau uso acidental de produtos que contêm glufosinato de amônio descrevem, como efeitos iniciais, náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal. Posteriormente, surgem sintomas de dificuldade respiratória e distúrbios neurológicos, como alteração do estado mental, tremor, febre, convulsões, hipertermia e bradicardia/ taquicardia.

2.10 INGESTÃO DIÁRIA ACEITÁVEL (ADI), NÍVEL DE EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL ACEITÁVEL (AOEL) e DOSE DE REFERÊNCIA AGUDA (ARFD)

ADI

Na minuta do relatório de avaliação, o País-Membro relator propôs, inicialmente, um ADI de 0,024 mg/kg de peso corporal /dia, com base no aumento de peso do rim, e um NOAEL de 2,4 mg/kg de peso corporal /dia, no estudo de 2 gerações em ratos. Entretanto, o valor do ADI foi discutido na Reunião de Especialistas (maio de 2004) e ficou acordado que ele deveria se basear no mesmo valor que o AOEL, ou seja, o NOAEL do estudo de toxicidade para o desenvolvimento em coelhos, de 6,3 mg/kg de peso corporal /dia (Baeder *et al.*, 1984a). Como os efeitos são graves e se observam tanto em ratos quanto em coelhos, foi aceito na reunião, conforme sugestão do País Membro relator, um fator de segurança adicional de 3, para o AOEL.

Portanto, o ADI é de 6,3 mg/kg de peso corporal /dia/ 300, ou seja, 0,021 mg/kg de peso corporal /dia.

AOEL

O AOEL se baseia no NOAEL de 6,3 mg/kg de peso corporal /dia, do estudo de toxicidade para o desenvolvimento em coelhos (Baeder *et al.*, 1984a). Os efeitos são graves e se observam tanto em ratos quanto em coelhos, por isso foi sugerido pelo País Membro relator um fator de segurança adicional de 3. A sugestão foi aceita na reunião. É necessária uma correção de 10% para absorção oral (com base nos dados disponíveis), ver Seção 2.1.

Portanto, o AOEL é de 6,3 mg/kg de peso corporal /dia/ 300*0,1 , ou seja, 0,0021 mg/kg de peso corporal /dia.

NOTA DO TRADUTOR

Abreviaturas:

EFSA = *European Food Safety Authority*/ Autoridade Europeia de Segurança Alimentar
ECB = *European Chemicals Bureau* / Departamento Europeu de Produtos Químicos
NOAEL = *no observed adverse effect level*/ nível sem efeito adverso observado
DAR = *Draft Assessment Report*/ Minuta de relatório de avaliação

Página 17 do relatório

ARfD

Na DAR, o País-Membro relator propôs, inicialmente, **dois valores** de **ARfD**. Como o efeito crítico do glufosinato de amônio é sua grave toxicidade para a reprodução, utilizada como base para definição do AOEL, esse fator também foi utilizado para definir a ARfD. O AOEL se baseia no NOAEL de 6,3 mg/kg de peso corporal /dia, do estudo de toxicidade para o desenvolvimento em coelhos (Baeder *et al.*, 1984a). Entretanto, do ponto de vista científico, não é provável que esses efeitos ocorram em crianças pequenas. Assim sendo, não se aplica o fator de segurança adicional. Portanto, o País Membro relator propôs:

1. ARfD de 6,3 mg/kg de peso corporal /dia/ 300, ou seja, 0,021 mg/kg de peso corporal /dia.
2. ARfD para crianças pequenas, sem fator de segurança adicional: 6,3 mg/kg de peso corporal /dia/100, ou seja, 0,063 mg/kg de peso corporal /dia.

A definição da ARfD(s) foi discutida na Reunião de Especialistas (maio de 2004) e ficou acordado que, do ponto de vista científico, seria possível, de fato, definir dois ARfDs, e a viabilidade dessa medida seria uma questão de gerenciamento de risco. A Reunião de Especialistas concordou que o NOAEL (6,3 mg/kg de peso corporal /dia) obtido no estudo de toxicidade para o desenvolvimento, em coelhos, deveria ser utilizado como base para o grupo consumidor “**mulheres com potencial para engravidar**” e, como os riscos são graves, o grupo concordou com um fator de segurança adicional de 3, conforme a minuta revisada.

Em linha com a opinião do País Membro relator, os efeitos de toxicidade para o desenvolvimento ou para a reprodução não poderiam, do ponto de vista científico, ser aplicados à “**população geral**”. Sendo assim, a Reunião de Especialistas concordou em utilizar o NOAEL de 4,5 mg/kg de peso corporal /dia obtido no estudo de 1 ano em cães (que também é o NOAEL geral para o cão) para determinar a segunda ARfD. Os efeitos observados no estudo de 1 ano em cães (Bathe 1984a) com a dose de 8,4/8,5 mg/kg de peso corporal /dia foram mortalidade na fase inicial de exposição e sinais neurotóxicos; no estudo de 28 dias em cães, foi observada uma redução significativa da atividade da glutamina-sintetase, com a dose de 8 mg/kg de peso corporal /dia. Esses são achados comuns, representativos dos efeitos agudos induzidos pelo glufosinato de amônio. Não foi indicado nenhum fator de segurança adicional. As informações relevantes foram incluídas na DAR revisada.

NOTA DO TRADUTOR

Abreviaturas:

EFSA = *European Food Safety Authority*/ Autoridade Européia de Segurança Alimentar
ECB = *European Chemicals Bureau* / Departamento Europeu de Produtos Químicos
NOAEL = *no observed adverse effect level*/ nível sem efeito adverso observado
DAR = *Draft Assessment Report*/ Minuta de relatório de avaliação

Conclusão

Foram propostos dois valores de ARfD para o glufosinato de amônio

- 1. ARfD para mulheres com potencial para engravidar; 6,3 mg/kg de peso corporal /dia/300, ou seja, 0,021 mg/kg de peso corporal /dia.**
- 2. ARfD para a população geral; 4,5 mg/kg de peso corporal /dia/100, ou seja, 0,045 mg/kg de peso corporal /dia.**

Página 23 do relatório

3.3 AVALIAÇÃO DE RISCO PARA O CONSUMIDOR

A avaliação de risco alimentar crônico utilizou os cálculos modelo de Ingestão Diária Máxima Teórica (TMDI), com base na dieta padrão da Europa, segundo a OMS, na dieta padrão da Suécia, percentil 90, e na dieta padrão da Alemanha (menina de 4-6 anos de idade). A partir desses cálculos, o LOQ de 0,1 mg/kg foi utilizado para produtos de consumo cujos MRLs seriam fixados pelo limite de quantificação. Os três modelos indicaram baixos valores de TMDI (entre 10 e 20 % da ADI), o que indica ausência de risco por exposição crônica a resíduos.

Foi feita uma avaliação de risco da exposição de curto prazo, utilizando-se a metodologia da OMS e a dieta padrão do Reino Unido para adultos e crianças pequenas, e empregando-se a ARfD adequado à população em questão (0,021 mg/kg de peso corporal/ dia para mulheres com potencial para engravidar e 0,045 mg/kg de peso corporal/ dia para a população geral). Calculou-se que a Ingestão Nacional Estimada no Curto Prazo fica abaixo da ARfD em todos os casos, exceto um. O consumo de batatas tratadas pelo produto por crianças pequenas pode exceder a ARfD (0,045 mg/kg de peso corporal/ dia). O excesso é pequeno (114 %), mas deve-se levar em conta, em termos de gerenciamento de risco, a estreita margem de segurança (cerca de 200) entre a ARfD para a população geral e o nível no qual se observam, no cão, efeitos muito graves, como necrose miocárdica fatal.

NOTA DO TRADUTOR

Abreviaturas:

EFSA = *European Food Safety Authority*/ Autoridade Europeia de Segurança Alimentar
ECB = *European Chemicals Bureau* / Departamento Europeu de Produtos Químicos
NOAEL = *no observed adverse effect level*/ nível sem efeito adverso observado
DAR = *Draft Assessment Report*/ Minuta de relatório de avaliação