

REGULAMENTAÇÃO DE PRODUTOS BIOLÓGICOS PARA O CONTROLE DE PRAGAS AGRÍCOLAS

República Federativa do Brasil

Luiz Inácio Lula da Silva

Presidente

Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento

Roberto Rodrigues

Ministro

Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária

Conselho de Administração

José Amauri Dimázio

Presidente

Clayton Campanhola

Vice-Presidente

Alexandre Kalil Pires

Dietrich Gerhard Quast

Sérgio Fausto

Urbano Campos Ribeiral

Membros

Diretoria-Executiva da Embrapa

Clayton Campanhola

Diretor-Presidente

Gustavo Kauark Chianca

Herbert Cavalcante de Lima

Mariza Marilena T. Luz Barbosa

Diretores-Executivos

Embrapa Recursos Genéticos e Biotecnologia

José Manuel Cabral de Sousa Dias

Chefe-Geral

Maurício Antonio Lopes

Chefe-Adjunto de Pesquisa e Desenvolvimento

Maria Isabel de Oliveira Penteado

Chefe-Adjunto de Comunicação e Negócios

Maria do Rosário de Moraes

Chefe-Adjunto de Administração

DOCUMENTOS 119

REGULAMENTAÇÃO DE PRODUTOS BIOLÓGICOS PARA O CONTROLE DE PRAGAS AGRÍCOLAS

**Eduardo Cyrino Oliveira-Filho
Marcos Rodrigues de Faria
Maria Luiza Marcico Publio de Castro**

Brasília, DF

2004

Exemplares desta edição podem ser adquiridos na

Embrapa Recursos Genéticos e Biotecnologia
Serviço de Atendimento ao Cidadão
Parque Estação Biológica, Av. W/5 Norte (Final) –
Brasília, DF CEP 70770-900 – Caixa Postal 02372 PABX: (61) 448-4600 Fax: (61)
340-3624
<http://www.cenargen.embrapa.br>
e.mail:sac@cenargen.embrapa.br

Comitê de Publicações

Presidente: *Maria Isabel de Oliveira Pentead*

Secretário-Executivo: *Maria da Graça Simões Pires Negrão*

Membros: *Arthur da Silva Mariante*

Maria Alice Bianchi

Maria de Fátima Batista

Maurício Machain Franco

Regina Maria Dechechi Carneiro

Sueli Correa Marques de Mello

Vera Tavares de Campos Carneiro

Supervisor editorial: *Maria da Graça S. P. Negrão*

Normalização Bibliográfica: *Maria Alice Bianchi e Maria Iara Pereira Machado*

Editoração eletrônica: *Maria da Graça S. P. Negrão*

1ª edição

1ª impressão (2004): 150 unidades

O 48 Oliveira-Filho, Eduardo Cyrino.

Regulamentação de produtos biológicos para o controle de pragas agrícolas / Eduardo Cyrino Oliveira-Filho, Marcos Rodrigues de Faria, Maria Luiza Marcico Publio de Castro. – Brasília: Embrapa Recursos Genéticos e Biotecnologia, 2004.

33 p. – (Documentos / Embrapa Recursos Genéticos e Biotecnologia, 0102-0110; 119)

1. Produto biológico. 2. Regulamentação. 3. Controle de praga. I. Faria, Marcos Rodrigues de. II. Castro, Maria Luiza Marcico Publio de. III. Título. IV. Série.

CDD 352.84

Autores

Eduardo Cyrino Oliveira-Filho

Biólogo, Dr. Toxicologia, Embrapa Cerrados, Rod. BR020 Km 18, Planaltina-DF, CEP 73310-970.

Marcos Rodrigues de Faria

Agrônomo, M.Sc. Entomologia, Embrapa Recursos Genéticos e Biotecnologia, Parque Estação Biológica s/n, Brasília-DF, CEP 70770-900.

Maria Luiza Marcico Publio de Castro

Bióloga, M.Sc. Entomologia, Ibama, SCEN Trecho 2, Edifício Sede, Bloco C, Brasília-DF, CEP 70818-900.

Sumário

INTRODUÇÃO	1
REGULAMENTAÇÃO DE PRODUTOS BIOLÓGICOS	1
REGISTRO DE PRODUTOS.....	5
1 - O REGISTRO ESPECIAL TEMPORÁRIO (RET)	7
DECRETO 4.074/02	7
2 - REGISTRO DE COMPONENTES	8
3 – COMITÊ TÉCNICO DE ACESSORAMENTO PARA AGROTÓXICOS	8
INSTRUÇÕES NORMATIVAS CONJUNTAS.....	9
Registro de Agentes Microbiológicos de Controle	10
Registro de Parasitóides, Predadores e Nematóides	12
Registro de Semioquímicos	13
TESTES PARA O REGISTRO DE AGROTÓXICOS E PRODUTOS BIOLÓGICOS	15
PASSO A PASSO DO PROCESSO DE REGISTRO DE PRODUTOS BIOLÓGICOS	16
CONSIDERAÇÕES FINAIS	23
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	25

INTRODUÇÃO

No presente trabalho o termo “agentes de controle biológico” engloba, além dos inimigos naturais (microrganismos, parasitóides, predadores e nematóides), os semioquímicos. De maneira geral, os agentes de controle biológico são tidos como mais seguros que os produtos químicos convencionais. Entretanto, eles não são completamente inócuos. No caso específico de agentes microbianos, impactos adversos sobre organismos não visados, alergias e infecções em indivíduos imunodeficientes estão entre os principais riscos potenciais (NARDO e CAPALBO, 1998). A necessidade de avaliação dos produtos biológicos utilizados no controle de pragas agrícolas passou a ser mais bem compreendida a partir de regulamentos elaborados com o objetivo principal de garantir a segurança da população e do meio ambiente, além de garantir padrões mínimos de qualidade para os produtos a serem comercializados. Para efeito legal, produtos utilizados na agricultura com finalidade de controle de pragas, sejam eles biológicos, químicos ou físicos, devem ser obrigatoriamente registrados. No presente trabalho serão abordados aspectos informativos sobre a regulamentação para registro de produtos biológicos utilizados para essa finalidade.

REGULAMENTAÇÃO DE PRODUTOS BIOLÓGICOS

Em 1957 foi produzida a primeira formulação comercial da bactéria entomopatogênica *Bacillus thuringiensis*, denominada Thuricide® (Ignoffo, 1983). Os estudos toxicológicos do Thuricide®, indicado para o controle de lagartas, foram incluídos na petição de registro do produto à Agência de Drogas e Medicamentos dos Estados Unidos (USFDA), em 1958, resultando na liberação para uso temporário no mesmo ano e no registro definitivo em 1960.

No Brasil, o registro de produtos biológicos é recente. Segundo o Sistema de Informações sobre Agrotóxicos (SIA), os primeiros inseticidas à base de *B. thuringiensis* registrados no Brasil datam de 1991. Na realidade, trata-se oficialmente do mais antigo ingrediente ativo biológico aqui registrado.

Como era de se esperar, uma série de dúvidas foi gerada pelos órgãos reguladores de todo o mundo, em função da maneira mais adequada para avaliar tais produtos. Afinal, estes diferiam significativamente dos tradicionais químicos sintéticos.

Os primeiros agentes microbiológicos de controle foram submetidos a todos os testes requeridos para substâncias químicas, incluindo os estudos de longo prazo, como carcinogenicidade. Todavia, logo tornou-se evidente que os testes indicados para avaliação da segurança de produtos químicos não poderiam ser aplicados diretamente para agentes microbiológicos, pelas seguintes razões:

1 - Os testes toxicológicos convencionais assumem que a medida do efeito biológico pode ser avaliada quando a dose administrada é suficientemente alta. Tipicamente essa medida é expressa como a Dose Letal Mediana ou DL₅₀. Ao contrário, a obtenção de uma DL₅₀ de um agente microbiológico administrado em espécies não-hospedeiras é impraticável, por vias convencionais tais como aplicações orais, dérmicas ou inalatórias. A quantidade de material necessária para produzir mortes teria que ser surpreendentemente elevada e, não raramente, o animal morreria sufocado ou por bloqueio do trato gastrointestinal (SHADDUCK, 1983);

2 - os testes com substâncias químicas também assumem que o composto administrado pode ser metabolizado ou excretado e que produtos metabólicos podem ser tão ou mais tóxicos que o composto original. Atualmente, não há evidências que demonstrem que os Agentes Microbiológicos de Controle (AMCs) são ativados metabolicamente em mamíferos. Apesar da endotoxina delta, alcalino-solúvel, do *B. thuringiensis* ssp. *israelensis* ser letal quando injetada em camundongos, citolítica para eritrócitos humanos, fibroblastos de camundongos e culturas de linfócitos de porco, a ativação não ocorre em mamíferos pelo fato das condições de ingestão não serem favoráveis (THOMAS e ELLAR, 1983; ARMSTRONG et al., 1985; GILL et al., 1987);

3 - as avaliações de segurança para substâncias químicas assumem que o conhecimento da estrutura química ou de compostos relacionados podem fornecer informações acerca do perigo potencial para o homem, enquanto que uma grande

disparidade pode ocorrer entre microrganismos do mesmo gênero com relação à virulência e à patogenicidade. Por exemplo, apesar da grande relação genética entre *B. thuringiensis* e *B. anthracis* (Anthrax), o primeiro não é patogênico aos mamíferos (SIEGEL e SHADDUCK, 1990).

Por todas essas razões, logo percebeu-se que a avaliação de segurança não poderia ser realizada da mesma maneira para químicos e biológicos. Mesmo assim, tornou-se evidente que a determinação de efeitos tais como toxicidade de prováveis toxinas, irritação e alergenicidade, além da infectividade e da patogenicidade, teriam que estar incluídos em qualquer bateria de testes proposta para os produtos microbiológicos.

Em 1981, a Organização Mundial de Saúde (OMS) produziu um memorando, referente aos testes de segurança e regulamentação de AMCs. O principal objetivo dos testes definidos pela OMS era realizar análises do risco/benefício para cada um dos diferentes usos destinados aos vários agentes microbiológicos. Foi desenvolvido então um esquema de testes de segurança para mamíferos em três fases, e recomendações para realização de vigilância sorológica regular em todos os indivíduos expostos ao microrganismo durante seu desenvolvimento e utilização; além de sugestões para pequenos e grandes estudos epidemiológicos (SAIK et al., 1990). A avaliação em três fases proposta pela OMS, logo foi adotada pelos Estados Unidos, e, atualmente, elementos dessa proposição, podem ser encontrados entre as exigências do Canadá e de estados-membros da Comunidade Européia (SIEGEL, 1997).

No Brasil, os primeiros produtos microbiológicos seguiram a legislação vigente à época, com as mesmas exigências dos químicos. Contudo, em função das normatizações internacionais, da inquietação de pesquisadores e de alguns gestores, buscou-se formas de atualização das normas nacionais. Após a realização de um evento buscando a troca e a divulgação de informações acerca da avaliação de segurança desses produtos, a Embrapa Meio Ambiente e o IBAMA, em convênio, publicaram um documento propondo sugestões aos órgãos federais registrantes (NARDO et al., 1995). Como resultado, em 1997 o IBAMA publicou a primeira regulamentação brasileira para produtos contendo agentes

microbiológicos, caracterizados como agrotóxicos e afins (IBAMA, 1997). Desse modo, a Portaria Normativa N° 131, de 3 de novembro de 1997, foi publicada nos moldes internacionais, preconizando a avaliação toxicológica e ecotoxicológica em três fases, conforme o memorando da OMS de 1981. Nesse contexto, é solicitada a avaliação da patogenicidade de produtos à base de microrganismos, o que até então era um tipo de avaliação inexistente no cenário legislativo nacional.

Ainda em 1997, a Secretaria de Defesa Agropecuária do então Ministério da Agricultura e do Abastecimento (MAA), publicou em 9 de outubro a Portaria N° 121 (BRASIL, 1997a), descrevendo os documentos a serem apresentados por ocasião da solicitação de registro de produtos semioquímicos, para a avaliação da eficiência e praticabilidade, sendo a primeira publicação nacional especificamente voltada para produtos dessa natureza.

Com a responsabilidade pela avaliação de segurança para a saúde humana e entendendo que os produtos biológicos teriam que ter uma avaliação toxicológica diferenciada dos agrotóxicos convencionais, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) constituiu em 20 de setembro de 2001, através da Portaria N° 503 (AGÊNCIA..., 2001), uma comissão técnica. A mesma foi formada por pesquisadores de universidades federais e Embrapa, representantes do IBAMA, do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) e da própria ANVISA, com o objetivo de criar normas e procedimentos para a avaliação toxicológica e ecotoxicológica para produtos biológicos, semioquímicos e bioquímicos. O trabalho dessa comissão resultou na publicação de várias normas para consulta pública em janeiro de 2002 até que, em 8 de julho do mesmo ano, foram publicadas pela ANVISA as Resoluções da Diretoria Colegiada (RDCs) N° 194 e 195 (AGÊNCIA..., 2002a; 2002b), tendo a de n° 194 um formato muito parecido com a do IBAMA, para a avaliação toxicológica e da patogenicidade de agentes microbiológicos de controle. Por sua vez, a de n° 195 definiu os semioquímicos e os respectivos critérios para sua avaliação. Ambas as resoluções são semelhantes aos modelos da Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (EPA) e da Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD), que preconizam a avaliação em três fases com uma mistura de testes

toxicológicos convencionais e de testes para avaliar a patogenicidade do microrganismo candidato, ou até isentando da apresentação de testes os produtos semioquímicos a serem utilizados em armadilhas fixas.

REGISTRO DE PRODUTOS

A Lei nº 7.802, de 11 de julho de 1989 (BRASIL, 1989) define agrotóxicos e afins como “os produtos e os agentes de processos físicos, químicos ou biológicos, destinados ao uso nos setores de produção, no armazenamento e beneficiamento de produtos agrícolas, nas pastagens, na proteção de florestas, nativas ou implantadas, e de outros ecossistemas e também de ambientes urbanos, hídricos e industriais, cuja finalidade seja alterar a composição da flora ou da fauna, a fim de preservá-las da ação danosa de seres vivos considerados nocivos”. Nesse contexto, agentes biológicos (entomopatógenos, parasitóides, predadores e nematóides) e feromônios empregados com a finalidade de proteger espécies cultivadas de organismos considerados nocivos, devem obedecer a legislação que trata da regulamentação de agentes biológicos e semioquímicos.

No Brasil, o certificado de registro de agrotóxicos e afins é concedido por um dos órgãos competentes pelo registro desses produtos: **MAPA** – Ministério da Agricultura, Pecuária e do Abastecimento, **ANVISA** – Agência Nacional de Vigilância Sanitária e **IBAMA** – Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis, dependendo da finalidade apresentada para cada um. Cabe ao MAPA, conceder o registro, inclusive o Registro Especial Temporário (RET), de produtos agrícolas, de florestas plantadas e de pastagens, desde que atendidas as diretrizes e exigências da ANVISA e IBAMA. Cabe a ANVISA conceder o registro, inclusive o RET, de produtos destinados ao uso em ambientes urbanos, industriais, domiciliares, públicos ou coletivos, ao tratamento de água e ao uso em campanhas de saúde pública, desde que atendidas as diretrizes e exigências do MAPA e IBAMA. Cabe ao IBAMA, conceder o registro, inclusive o RET, para produtos destinados ao uso em ambientes hídricos, proteção de florestas nativas e outros ecossistemas, desde que atendidas as

diretrizes e exigências do MAPA e ANVISA. Aos três órgãos compete controlar a utilização dos produtos agrotóxicos químicos sintéticos, bem como aqueles considerados de ocorrência natural, sujeitando as empresas produtoras à apresentação de dados que indiquem com boa margem de segurança que, quando utilizados de acordo com os critérios estabelecidos, serão eficientes para a finalidade proposta sem causar efeitos adversos ao seres humanos ou ao meio ambiente.

Até o ano de 2002, a Lei de Agrotóxicos e Afins era regulamentada pelo Decreto nº 98.816, de 11 de janeiro de 1990 (BRASIL, 1990) que não levava em consideração as especificidades dos produtos biológicos, até então tratados da mesma forma que os agrotóxicos convencionais. A publicação do Decreto nº 4.074/02 (BRASIL, 2002) trouxe inovações no que se refere ao tratamento dos produtos biológicos frente aos agrotóxicos convencionais, como será visto mais adiante.

Os produtos domissanitários destinados a controlar a presença de espécies indesejáveis no ambiente doméstico são registrados de acordo com a Lei Nº 6.360, de 23 de setembro de 1976 (BRASIL, 1976), também conhecida como lei de vigilância sanitária, e pela Portaria Nº 321, de 8 de agosto de 1997 (BRASIL, 1997b), que passa a definir tais agentes como desinfestantes domissanitários. Há uma marcante diferença entre a regulação de produtos biológicos domissanitários e aqueles biológicos caracterizados como agrotóxicos e afins, mesmo que ambos sejam formulados com o mesmo ingrediente ativo. No caso dos produtos domissanitários, o registro é feito exclusivamente na ANVISA, havendo a ausência de outros órgãos no processo de avaliação do perigo oferecido por produtos para essa finalidade de uso.

DECRETO 4.074/02

O Decreto 4.074/02, de 4 de janeiro de 2002, trouxe novas figuras à regulamentação dos agentes biológicos e semioquímicos. O enfoque diferencial para estes agentes de controle, a priorização para produtos com baixa toxicidade

e periculosidade ambiental, o registro individual de componentes e o Comitê Técnico de Assessoramento para Agrotóxicos (CTA), dentre outros, foram inovações com forte impacto.

O artigo 12 do Decreto prioriza a tramitação dos processos daqueles produtos considerados pelos órgãos federais competentes como PRODUTOS DE BAIXA TOXICIDADE E PERICULOSIDADE. Além disso, estabelece que serão definidas normas complementares pelos órgãos competentes, com critérios específicos para cada classe de produto considerado de baixa toxicidade e periculosidade.

1 - O REGISTRO ESPECIAL TEMPORÁRIO (RET)

O RET é concedido após avaliações preliminares, tanto ambiental quanto toxicológica. A obrigatoriedade do Registro Especial Temporário é citada no art. 3º da Lei 7.802/89 e no art. 23 do Decreto 4074/02 que criam a figura do RET para agrotóxicos, seus componentes e afins, quando se destinarem à pesquisa e experimentação. Desta forma, antes mesmo do início dos procedimentos, qualquer pesquisa e experimentação que se refira aos produtos agrotóxicos e afins, tratados pela Lei, inclusive no caso de importação de produtos utilizados com este fim, é obrigatória a solicitação do RET junto aos órgãos federais competentes. Como a própria denominação indica, o Registro Especial Temporário é delegado por tempo determinado.

Segundo a legislação, mesmo não havendo a intenção imediata de comercialização de um agente biológico ou semioquímico, o RET tem sido obrigatório para manter informados os órgãos federais envolvidos no processo de registro acerca de todas as atividades de pesquisa com agrotóxicos e afins.

2 - REGISTRO DE COMPONENTES

Cumprindo também uma exigência da Lei 7.802/89, o Decreto 4.074/02 estabelece parâmetros para o registro de componentes, caracterizados como ingredientes inertes, aditivos e adjuvantes. Desta forma, tais produtos somente poderão ser empregados em processos de fabricação de produtos técnicos de agrotóxicos e afins se registrados e inscritos no Sistema de Informações de Componentes – SIC e atendidas as diretrizes e exigências estabelecidas pelos órgãos federais responsáveis pelos setores da agricultura, saúde e meio ambiente. Os requisitos iniciais para o Requerimento de Registro de Componentes descritos no ANEXO IV do Decreto 4.074/02, devem ser encaminhados aos três órgãos, simultaneamente, pelo interessado no registro.

3 – COMITÊ TÉCNICO DE ACESSORAMENTO PARA AGROTÓXICOS

O CTA – Comitê Técnico de Assessoramento para Agrotóxicos instituído nos termos do art. 95 do Decreto 4.074/02 e da Portaria Interministerial Nº 127/04 do Ministério do Meio Ambiente (BRASIL, 2004b), possui como função primordial, racionalizar e harmonizar os procedimentos técnico-científicos e administrativos nos processos de registro e adaptação de registro de agrotóxicos, seus componentes e afins.

Anteriormente à publicação do referido Decreto, as regulamentações específicas para cada tipo de produto de natureza biológica eram descentralizadas, isto é, cada órgão federal competente pelo registro desses produtos, possuía sua própria regulamentação. Como exemplo, pode-se citar a Portaria IBAMA Nº 131/97 (IBAMA, 1997) para a avaliação ambiental de produtos microbiológicos, a Portaria MAPA Nº 121/97 (BRASIL, 1997a) para a avaliação da eficiência e praticabilidade de produtos semioquímicos e, publicadas mais recentemente, as RDCs Nº 194/02 e 195/02 da ANVISA (AGÊNCIA..., 2002a; 2002b), para a avaliação toxicológica de produtos microbiológicos e semioquímicos, respectivamente.

O Decreto 4.074 unificou as regulamentações anteriores, que desde então vêm sendo publicadas em consenso pelo MAPA, ANVISA e IBAMA. O CTA é

constituído por dois representantes de cada órgão e está incumbido da harmonização de todos os documentos publicados conjuntamente.

INSTRUÇÕES NORMATIVAS CONJUNTAS

A partir da publicação do Decreto 4.074/02, os órgãos competentes pelo registro decidiram pela publicação conjunta de normas voltadas para a regulamentação dos produtos regidos pela Lei 7.802/89. As propostas de regulamentação de produtos biológicos foram publicadas para consulta pública em 31 de outubro 2003, no endereço eletrônico da ANVISA (<http://www.anvisa.gov.br>), sob os números 88 (Proposta de Regulamentação de Produtos Semioquímicos), 90 (Proposta de Regulamentação de Produtos Microbiológicos) e 92 (Proposta de Regulamentação de Inimigos Naturais: Parasitóides, Predadores e Nematóides). Atualmente, este documentos encontram-se em vias de publicação definitiva. Para avaliação de produtos microbiológicos ou AMCs, a norma conjunta é basicamente uma fusão da Portaria nº 131/97 do IBAMA e da RDC nº 194/02 da ANVISA, contando ainda com alguns requisitos específicos referentes aos critérios para avaliação de eficiência e praticabilidade do produto. Para a avaliação de produtos semioquímicos foram definidos critérios de avaliação integrando a Portaria nº 121/97 do MAA com a RDC nº 195/02 da ANVISA, preconizando a avaliação em 3 fases de acordo com critérios internacionalmente aceitos. Nesse contexto, foram publicadas também regulamentos referente aos critérios para o registro de inimigos naturais (predadores, parasitóides e nematóides).

Registro de Agentes Microbiológicos de Controle

O termo Agentes Microbiológicos de Controle (AMCs) foi criado e definido pela Resolução RDC Nº 194, de 8 de julho de 2002 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (AGÊNCIA, 2002a), para separar os microrganismos utilizados no controle de pragas agrícolas dos outros tipos de produtos biológicos.

Com base na legislação atual vigente, para registro de um AMC o interessado deverá apresentar aos Órgãos Federais da Agricultura, Saúde e Meio

Ambiente, os dados do Requerimento Técnico previsto no Anexo II itens 1 a 12 e item 14 do Decreto 4.074, de 04 janeiro de 2002, além de outras especificidades documentais que deverão ser apresentadas na seguinte ordem:

Avaliação Toxicológica e da Patogenicidade

O objetivo desse item é avaliar o potencial de efeitos adversos do produto técnico e formulado sobre mamíferos. Os principais aspectos a serem considerados são:

- (1) Patogenicidade do agente microbiológico de controle e de contaminantes microbianos;
- (2) infectividade / persistência do agente microbiológico de controle e de contaminantes microbianos;
- (3) toxicidade do agente microbiológico de controle, de contaminantes microbianos e de seus subprodutos. As avaliações toxicológicas e da patogenicidade são feitas através de uma série de testes, conforme comentado anteriormente, divididas em três fases distintas:

A Fase I consiste em uma bateria de testes de curta duração, onde o organismo teste (mamífero) recebe uma dose máxima única do agente microbiológico de controle, com o objetivo de se obter a máxima chance do agente de controle causar toxicidade, infectividade e patogenicidade. Se nenhum efeito adverso for observado na Fase I, não há necessidade de realização dos testes das Fase II e III.

A Fase II foi elaborada para avaliar uma situação particular, quando se observa toxicidade ou infectividade na Fase I, sem evidências de patogenicidade. Quando for observada a patogenicidade na Fase I, devem ser realizados diretamente os estudos da Fase III.

Nas fases II e III, estudos adicionais para avaliar efeito de toxicidade de preparações do agente biológico de controle deverão ser realizados de acordo com protocolos apropriados.

Estudos de Resíduos Encaminhados à ANVISA

O objetivo do estudo de resíduos é descrever quantidades do agente microbiológico ou de suas toxinas remanescentes em produtos utilizados na alimentação. Os resultados de análises de resíduos serão exigidos sempre que os produtos forem avaliados nas Fases II ou III, e quando uma das seguintes situações ocorrer: 1 – quando o produto for indicado para uso em culturas para fins de alimentação humana ou animal, 2 – quando o uso do produto puder resultar na presença de resíduos em alimento humano ou animal.

Para o IBAMA deverá ser encaminhado além de toda a documentação acima, informações como avaliação de danos sobre organismos não-visados e comportamento ambiental do agente microbiológico. O objetivo é avaliar danos potenciais do agente a organismos indicadores que representam os principais grupos de organismos não-alvo. Esta avaliação também é feita através de testes estabelecidos em Fases. Na Fase I os organismos indicadores são submetidos a uma dose única máxima do produto biológico, estabelecendo-se um sistema em que a chance de expressão dos efeitos indesejáveis é máxima. A ausência de danos aos organismos indicadores nesta fase implica um alto grau de confiança de que nenhum efeito adverso ocorrerá no uso real do agente de controle.

Se efeitos adversos forem observados na Fase I, então, os testes da Fase II são realizados, onde a exposição potencial dos organismos não-alvo ao agente biológico de controle é estimada. Os testes desta Fase contemplam estudos de sobrevivência, persistência, multiplicação e dispersão do agente microbiano de controle, em diferentes ambientes.

Se os testes da Fase II mostrarem que pode haver exposição significativa dos organismos não alvo ao agente de controle, então a Fase III torna-se necessária. Os testes da Fase III servem para determinar efeitos dose-resposta, ou alguns efeitos crônicos.

Os testes da Fase IV avaliam qualquer problema específico que não pôde ser resolvido nas fases anteriores, e são realizados sob condições ambientais simuladas ou reais de campo, elaboradas caso-a-caso.

Registro de Parasitóides, Predadores e Nematóides

Com base na regulamentação sugerida em consulta pública, para registro de um inimigo natural, definido na norma como predadores, parasitóides e nematóides entomopatogênicos, o interessado deverá apresentar aos órgãos federais da Agricultura, Saúde e Meio Ambiente, os dados do Requerimento Técnico previsto no Anexo II (itens 1 a 12) e item 14 do Decreto 4.074, além de outras especificidades documentais. Embora nas publicações internacionais os patógenos sejam classificados como inimigos naturais, na legislação brasileira eles são tratados à parte.

O registro dos inimigos naturais é tratado de uma forma mais simplificada do que os demais. No entanto, os instrumentos para a obtenção do registro são os mesmos dos demais produtos. Desta forma, deve-se solicitar o RET, seguindo o mesmo formato, embora identificando apenas as informações pertinentes. A Instrução Normativa Conjunta sugerida pelos órgãos de Agricultura, Saúde e Meio Ambiente para o registro de parasitóides, predadores e nematóides é bem simplificada, sendo necessário apenas a apresentação de dados caracterizando biologicamente os organismos, além de eventuais efeitos à saúde humana e animal, dados sobre identificação de riscos potenciais ao meio ambiente, bem como informações sobre o controle de qualidade dos organismos produzidos em laboratório.

Registro de Semioquímicos

Para o Registro de produtos Semioquímicos, o requerente deverá apresentar aos Órgãos Federais de Agricultura, Saúde e Meio Ambiente, os dados do Requerimento Técnico previsto no Anexo II itens 1 a 13 do Decreto 4.074, de 04 de janeiro de 2002. Além dos dados comuns aos três órgãos Federais, outras

especificidades documentais deverão ser apresentadas aos órgãos da Agricultura, Saúde e Meio Ambiente.

Segundo a Instrução Normativa Conjunta publicada em Consulta Pública pelos órgãos regulamentadores, os procedimentos adotados na avaliação ambiental e toxicológica dos semioquímicos possuem duas vertentes. A avaliação de produtos utilizados em programas de monitoramento populacional é bastante simplificada em relação à avaliação de produtos semioquímicos que entram em contato direto com as culturas.

Em se tratando do monitoramento populacional com armadilhas e programas de detecção ou coleta massal da espécie-praga com armadilhas, desde que os semioquímicos sejam os únicos ingredientes ativos presentes, não são necessárias a apresentação de testes físico-químicos, toxicológicos e ecotoxicológicos. Isto acontece em virtude da forma de aplicação e das pequenas quantidades de ingrediente ativo utilizadas. Assim, basta submeter aos órgãos regulamentadores informações que detalham a utilização, a manutenção, o armazenamento e o transporte destes produtos, que apresentarão em rótulo e bula uma frase destacando sua função diferenciada.

Para os demais casos, dependendo da origem do semioquímico, faz-se necessária a apresentação de testes e informações a respeito das características físico-químicas, toxicológicas e ecotoxicológicas de cada produto. Em razão da diversidade de produtos submetidos, sabendo-se que os semioquímicos são espécie-específicos, cada produto será analisado individualmente.

Outra observação importante é que a maioria dos feromônios de insetos da ordem Lepidoptera possui características estruturais definidas como “cadeias alifáticas sem ramificação, de 9 a 18 carbonos contendo até três duplas ligações, terminando em grupos funcionais álcool, acetato ou aldeído”. Estes são os denominados Feromônios de Cadeia Aberta de Lepidoptera – FCAL. Trata-se de produtos, cujos potenciais toxicológico/ecotoxicológico já foram intensamente estudados e detalhados, sendo desta forma, isentos da apresentação de vários dos testes solicitados na Instrução Normativa.

Seguindo o sistema de fases, para o início do processo (FASE I) bastam ser submetidos os testes e informações referentes à caracterização físico-química do produto e os testes de toxicidade aguda relacionados. A caracterização físico-química é essencial para se determinar a natureza do produto e se a substância em questão é similar à de ocorrência natural. Caso o resultado de qualquer um dos ensaios apresentados classifique o produto como Altamente Perigoso em termos de potencial de toxicidade ou demonstre indícios de Mutagenicidade, o produto deverá apresentar testes para a segunda fase da avaliação (FASE II), onde são solicitados ensaios subcrônicos, resposta de imunidade celular e teratogenicidade. A Fase II definirá com maior clareza a natureza dos efeitos adversos apresentados na fase anterior. Sempre que os testes de mutagenicidade realizados na Fase II ou de Resposta de Imunidade Celular forem positivos ou indicarem grande comprometimento imuno-celular, respectivamente, o produto deverá se submeter à Fase III. Esta fase trata da exposição crônica e de ensaios sobre o potencial carcinogênico dos produtos submetidos. A Fase III irá quantificar todos os efeitos adversos apresentados. A classificação final dos produtos seguirá o modelo de classificação detalhado na Lei 7.802/89.

Em resumo, segundo a regulamentação, caso o produto for utilizado em armadilhas, não deverá apresentar qualquer teste, somente algumas informações requeridas e ainda, se for um produto utilizado para controle, e não monitoramento, porém, tratar-se de semioquímico de inseto da ordem Lepidoptera, o interessado submeterá apenas os testes físico-químicos requeridos, não sendo necessária a apresentação de testes toxicológicos, simplificando a avaliação do pleito.

TESTES PARA O REGISTRO DE AGROTÓXICOS E PRODUTOS BIOLÓGICOS

Torna-se difícil elaborar uma tabela comparativa entre o número de testes e informações exigidos para o registro de agrotóxicos convencionais e o registro de produtos biológicos. O IBAMA, por exemplo, exige que sejam apresentados um conjunto de mais ou menos 50 testes/informações para o registro de agrotóxicos

convencionais, incluindo parâmetros físico-químicos, ecotoxicológicos, toxicológicos, do comportamento ambiental, além dos testes sobre carcinogenicidade, teratogenicidade e mutagenicidade. Por sua vez, produtos como os microbiológicos e os semioquímicos são submetidos a um número significativamente inferior de testes/informações, já que são avaliados por meio de um sistema diferenciado – sistema de fases, onde o produto somente apresenta um número maior de testes caso seja enquadrado como positivo em um dos testes da Fase I. As Fases II e III exigem a realização de testes de ordem crescente de complexidade e custos.

É importante salientar que o sistema de fases foi desenvolvido de modo a reduzir as exigências para produtos considerados menos agressivos ao meio ambiente e à saúde humana. Tal diferenciação ocorre em função de taxas extremamente baixas de aplicação, no caso dos semioquímicos, dos baixos níveis de toxicidade para os produtos microbiológicos e para a grande maioria dos semioquímicos e, da baixa persistência para os produtos biológicos em geral. O sistema de fases assegura que riscos/perigos associados à sua utilização sejam identificados, ao mesmo tempo em que reduz ao mínimo possível a apresentação de dados necessários à sua regulamentação. Desta forma, busca-se evitar que o processo de produtos biológicos seja inviabilizado pelo excesso de exigências.

Na prática, é incomum que um microrganismo que seja submetido à fase 3 seja registrado nos Estados Unidos ou em algum outro país, provavelmente porque o custo dos estudos inviabilizaria o registro do produto (SIEGEL, 1997).

Segundo a legislação em vigor, nem todos os produtos submetidos para registro são obrigados a apresentar toda a gama de testes e informações presentes nas respectivas Instruções Normativas. Muitos destes testes e informações são condicionalmente requeridos ao modo de uso do produto, toxicidade e periculosidade, podendo o requerente, apresentar aos órgãos competentes pelo registro, justificativa técnica que explique a não apresentação de determinada exigência.

PASSO A PASSO DO PROCESSO DE REGISTRO DE PRODUTOS

BIOLÓGICOS

Na Figura 1 são demonstradas as etapas que devem ser seguidas pelo interessado, para o registro de um produto biológico. O interessado (pessoa física ou jurídica) deverá submeter o requerimento de RET contemplado no anexo III do Decreto 4.074/02 aos órgãos regulamentadores MAPA, ANVISA E IBAMA, que irão proceder às avaliações preliminares da eficiência e praticabilidade, toxicidade e ecotoxicidade, respectivamente. Os laudos referentes a cada uma das avaliações serão então encaminhados ao órgão responsável pela emissão do Certificado de Registro Especial Temporário. A apresentação de um projeto experimental detalhado por parte do interessado é condição imprescindível para a geração de um laudo técnico sobre o produto, que culminará na expedição do Certificado de Registro Especial Temporário. O prazo legal para o órgão federal registrante conceder ou indeferir o RET a partir da data de recebimento do resultado das avaliações realizadas pelos demais órgãos é de quinze dias, segundo o Decreto 4074/02. Deve-se notar que, para que os demais órgãos procedam à avaliação e encaminhem os respectivos laudos ao órgão registrante os processos devem estar completos, contendo todos os certificados e informações solicitados.

1. Preparando a solicitação de RET

O Decreto 4.074/02, em seu artigo 23 da Seção II do Capítulo III, determina que todo e qualquer tipo de pesquisa desenvolvida no país deve, obrigatoriamente, possuir o Certificado de Registro Especial Temporário, mesmo que a pesquisa não seja realizada com o propósito de desenvolvimento/comercialização do produto. São solicitadas diversas informações a respeito do produto, que vão desde a caracterização físico-química até dados

ecotoxicológicos/toxicológicos, mutagênicos, carcinogênicos e teratogênicos, dependendo do produto pesquisado. Neste projeto experimental devem constar informações referentes ao objetivo do(s) ensaio(s), cultura(s), tipo de delineamento experimental, tratamentos (quantidade do ingrediente ativo por área), número e tamanho das parcelas, número de repetições, número de aplicações, modo de aplicação, número de ensaios, área total, localização (endereço completo), técnico responsável pela execução em cada localidade e técnico responsável pelo projeto. No caso de terras arrendadas para a realização do experimento, é necessário o encaminhamento, junto ao projeto experimental, de termos de compromisso, que se referem a dar ciência ao proprietário das terras, da realização do experimento e suas implicações. Este documento deve ser assinado entre o proprietário das terras e a requerente e conter: o nome, o endereço e o responsável da propriedade; o nome, o endereço e o representante da requerente; o nome ou o código do produto; a(s) cultura(s) a ser(em) testada(s); a área total e o período de utilização e descanso da área. No caso de áreas localizadas em instituições públicas de pesquisa ou de áreas de pesquisa credenciadas pelo MAPA, a apresentação de termos de compromisso é desnecessária. Informações detalhadas sobre a documentação necessária para solicitação do RET encontram-se no anexo III do Decreto 4074/02 e na Portaria Nº 78 de 27 de setembro de 2004 (BRASIL, 2004a).

2. Protocolando a solicitação de RET

ANVISA - A formatação dos documentos a serem protocolados, por ocasião da solicitação de registro, pode ser consultada na Resolução RDC Nº124, de 13 de maio de 2004, publicada no DOU de 14 de maio de 2004, inclusive a folha de rosto do processo que deve ser preenchida em formulário próprio, disponível no endereço eletrônico da Agência (<http://www.anvisa.gov.br>). O protocolo de documentos, sempre contendo duas vias, pode ser realizado através do correio ou pessoalmente. Além da formatação discutida, para protocolar o processo é necessário o pagamento de taxas de serviço. A ANVISA solicita o pagamento da Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária de acordo com a RDC Nº 23/03, de 6

de fevereiro de 2003. A taxa a ser cobrada varia de acordo com o porte da empresa. Se for para o registro de produtos a serem utilizados na agricultura (registro GGTOX – Agrotóxicos e Afins), varia de R\$ 0,00 a R\$ 1800,00 e, se for para o registro de produtos a serem utilizados no ambiente doméstico (registro na Gerência Geral de Saneantes – Desinfestantes), oscila de R\$ 0,00 a R\$ 8.000,00.

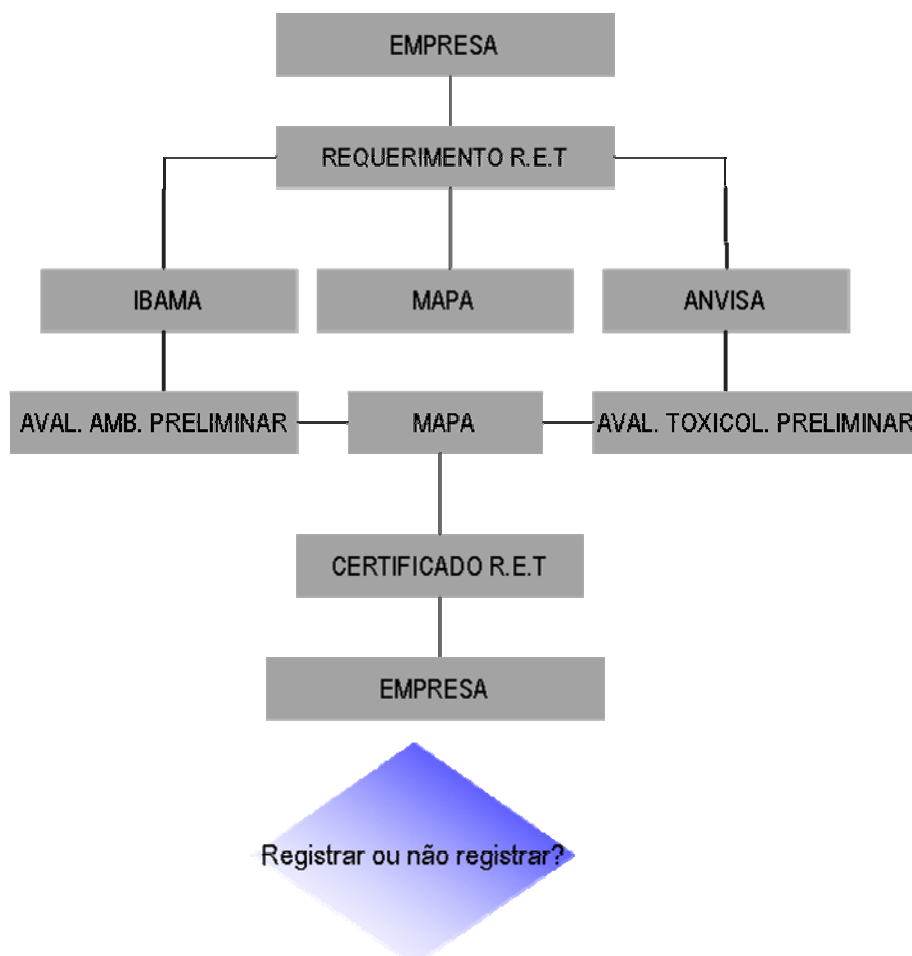
IBAMA – O IBAMA não exige que a documentação encaminhada ao protocolo seja formatada de acordo com uma regulamentação específica, como a ANVISA. O que é exigido é que seja seguida a ordem da solicitação contemplada no ANEXO III do Decreto 4074/02. A documentação protocolada deve conter duas vias. O IBAMA solicita o pagamento do DR – Documento de Recolhimento de Receitas, de acordo com a Lei N^o 9960/00. Este documento deve ser adquirido nas representações estaduais do IBAMA. As taxas cobradas pelo IBAMA são as referentes ao Check-list (R\$ 319,00), as de RET, que podem variar de 0 a R\$4.260,00 e as de avaliação ambiental que, a depender do produto, variam de R\$319,00 a R\$6.389,00.

MAPA - A forma de realização do protocolo no MAPA, é semelhante à do IBAMA. Deve-se seguir a ordem de solicitação do Decreto 4074/02 e encaminhar a documentação, pelo correio ou pessoalmente, sempre em duas vias. O MAPA ainda não cobra taxas por seus serviços de avaliação e expedição de certificados.

De acordo com o especificado no Decreto 4074/02, o prazo para a apresentação da primeira protocolização do pedido a cada um dos órgãos responsáveis pelo registro não pode ser superior a cinco dias úteis. Ao receber o pedido de registro, os órgãos responsáveis atestarão, em uma das vias do requerimento, a data de recebimento do pleito com a indicação do respectivo número de protocolo.

As avaliações toxicológica e ambiental preliminares serão fornecidas pelos órgãos competentes no prazo de sessenta dias, contados a partir da data de recebimento da documentação. Ao receber o resultado das avaliações preliminares, o órgão federal registrante terá o prazo de quinze dias, contados a partir da data de recebimento, para conceder ou indeferir o RET.

Figura 1. Fluxograma das etapas para obtenção do certificado de RET para produto de uso agrícola.



3. Conduzindo o experimento

O projeto experimental somente poderá ser legalmente implantado após a emissão do Certificado de Registro Especial Temporário expedido pelo MAPA. De posse do certificado, o interessado poderá executar os ensaios conforme informado aos órgãos competentes.

4. Carta consulta

Trata-se de um documento informal que pode ser enviado via fax, e-mail, ou protocolado nos órgãos registrantes para que o interessado, através de uma

descrição sucinta do produto, solicite informações a respeito do enquadramento deste nos órgãos competentes. Através deste documento o interessado será informado previamente sobre quais testes deverá realizar para obter o registro definitivo, já que os produtos biológicos são analisados caso a caso. Através da descrição do produto na carta consulta, pode-se também solicitar a isenção de alguns testes considerados inadequados. A carta consulta não é um documento obrigatório, mas torna-se um meio eficaz para que o interessado no registro descubra, antecipadamente, quanto deverá gastar para a realização dos testes exigidos na regulamentação.

5. Testes necessários

Os laboratórios selecionados para a realização dos testes devem ser acreditados no INMETRO, no caso de testes avaliados pelo IBAMA; ser habilitados pelo REBLAS e MAPA no caso de testes avaliados pela ANVISA e MAPA, respectivamente. Os testes avaliados pelo MAPA são referentes à eficiência dos produtos agrícolas. Os testes avaliados no IBAMA são aqueles referentes à caracterização físico-química do produto (exemplos: solubilidade, corrosividade, pH, densidade, estabilidade, viscosidade, estado físico); testes sobre o comportamento ambiental (exemplos: transporte, biodegradabilidade); testes ecotoxicológicos (exemplos: aves e abelhas, peixes, organismos do solo); toxicológicos e da patogenicidade (exemplo: testes realizados com mamíferos), além dos relativos a mutagenicidade, carcinogenicidade e teratogenicidade, quando necessários. A ANVISA avalia os mesmo testes toxicológicos e de mutagenicidade, carcinogenicidade e teratogenicidade encaminhados ao IBAMA para fazer um paralelo com a saúde humana, além de resultados sobre prováveis resíduos nos alimentos.

6. Preparando a solicitação do registro definitivo

Em seguida aos ensaios realizados, o interessado definirá se entrará ou não com o processo para a obtenção do registro definitivo. Caso a opção seja pelo registro, as etapas do processo são aquelas apresentadas na Figura 2.

Para obter o registro definitivo de um produto, o processo é basicamente o mesmo da obtenção do RET. A empresa submete requerimentos técnicos contendo os relatórios de eficiência, de toxicologia e de ecotoxicologia aos órgãos competentes, MAPA, ANVISA e IBAMA, respectivamente. Estes órgãos realizarão a avaliação técnico-científica dos testes e informações encaminhados a partir dos requerimentos, no prazo de até cento e vinte dias, contados a partir da data do respectivo protocolo. A contagem do prazo será suspensa caso qualquer dos órgãos avaliadores solicite por escrito e fundamentadamente, documentos ou informações adicionais, reiniciando a partir do atendimento da exigência, acrescidos trinta dias. A falta de atendimento a pedidos complementares no prazo de trinta dias implicará no arquivamento do processo e indeferimento do pleito pelo órgão encarregado do registro, salvo se apresentada, formalmente, justificativa técnica considerada procedente pelo órgão registrante. Ao término das avaliações, são emitidos informes toxicológicos e laudos técnicos. Estes documentos são encaminhados ao órgão encarregado pelo registro que somente após o recebimento destes documentos, emitirá ou não, o Certificado de Registro. O órgão federal encarregado do registro disporá de trinta dias, contados da disponibilização dos resultados das avaliações dos órgãos federais envolvidos, para conceder ou indeferir a solicitação do requerente.

7. Protocolando a solicitação de registro definitivo

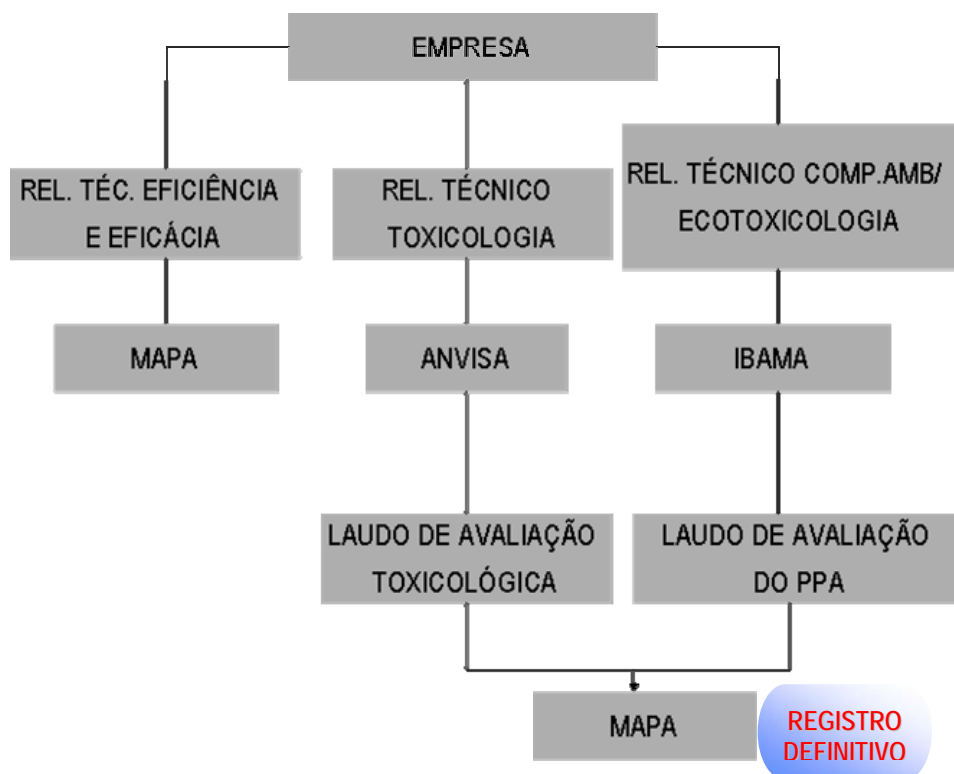
O procedimento para protocolar a documentação referente ao registro definitivo é semelhante ao anteriormente discutido (item 2). O mesmo prazo de 5 dias úteis para protocolar a solicitação do registro nos órgãos responsáveis deve ser obedecido, sob pena de indeferimento do pleito caso isso não aconteça. A solicitação de priorização no trâmite do processo, segundo o artigo 12 do Decreto 4074/02 deve ser destacada. O MAPA ainda não cobra taxas de registro. O IBAMA cobra uma taxa para a realização da checagem da documentação de R\$319,00 e, ao final da avaliação cobra uma taxa que pode variar, dependendo do produto, de R\$319,00 a R\$6.389,00. A ANVISA mantém a cobrança de acordo

com o porte das empresas, segundo Resolução RDC N°124, de 13 de maio de 2004.

8. Rótulo e bula

O interessado deverá apresentar aos órgãos competentes, os modelos de rótulo e bula, de acordo com o Decreto 4.074/02, Anexos VIII e IX. Geralmente, após concluída a avaliação, estes órgãos encaminham ao titular do registro um modelo de rótulo e bula a ser seguido. Os modelos devem ser transformados em versões finais e devem ser encaminhados novamente aos órgãos, para aprovação e conseqüente emissão do laudo ambiental e do informe toxicológico, no caso do IBAMA e da ANVISA.

Figura 2. Fluxograma das etapas para obtenção do certificado de registro definitivo para um produto de uso agrícola.



9. Registro nos estados

Após devidamente registrados pelo órgão federal competente, os agrotóxicos e similares (incluindo produtos biológicos) devem ser cadastrados nos estados da federação onde o fabricante espera comercializá-los. O cadastramento dos produtos deve ser feito junto à Secretaria de Estado da Agricultura ou órgão equivalente e, dependendo do estado, pode haver a cobrança de uma taxa anual. O cadastro tem prazo de validade definido, devendo ser periodicamente renovado. A comercialização de produto comercial sem registro ou sem cadastro pode ser punida com multas e outras sanções previstas nas legislações estaduais. Em algumas unidades da federação, a comercialização poderá estar condicionada à realização prévia de ensaios de campo em estação experimental estadual ou à apresentação de resultados à Secretaria de Agricultura por entidade devidamente registrada naquele órgão.

Além do mais, a operação de empresas produtoras de agentes de controle biológico está, via de regra, condicionada ao licenciamento prévio pelos órgãos do meio ambiente e saúde do estado onde a empresa está instalada.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O novo decreto de agrotóxicos (4.074/02) cria mecanismos para facilitar o registro de produtos considerados de baixa toxicidade/periculosidade. Mesmo assim, é imprescindível a implementação do processo de avaliação de risco por parte dos órgãos registrantes. O CTA – Comitê Técnico de Assessoramento de Agrotóxicos, instituído pelo Decreto, é o responsável por elaborar rotinas e procedimentos visando à implementação da avaliação de risco dos produtos regidos pela Lei 7.802/89.

Segundo Tordoir e Maroni (1994), no processo de avaliação de risco, a determinação do parâmetro exposição é um requisito fundamental para a caracterização do risco, visto que produtos altamente tóxicos podem ser de baixo risco caso a exposição aos mesmos seja considerada baixa (Tabela 1). O mesmo exemplo pode ser considerado para os produtos biológicos.

Nesse contexto, podemos exemplificar com a situação de alguns produtos semioquímicos. Segundo dados disponíveis na literatura, o feromônio (Z)-7-dodecen-1-ol, utilizado como atraente para a lagarta *Trichoplusia ni*, apresentou-se com um irritante dérmico, com pontuação 8.0 na escala de Draize (BEROZA et al., 1975). Isso resultaria em uma classificação toxicológica II (altamente tóxico), de acordo com a Portaria N° 03, de 16 de janeiro de 1992 (BRASIL, 1992). Nessa mesma linha os feromônios metil eugenol, utilizado como atraente para a mosca *Dacus dorsalis*, e trimedlure, utilizado como atraente para a mosca *Ceratitidis capitata*, receberiam a classificação III (medianamente tóxico), já que o primeiro apresentou uma DL₅₀ para ratos de 1.179 mg/Kg (BEROZA et al., 1975), e o segundo uma CL₅₀ inalatória > 2,9 mg/L (UNITED..., 2004). No caso de implementação da avaliação de risco, caso seja mantido para os três produtos citados acima o critério de utilização somente em armadilhas espalhadas pelas culturas, a probabilidade de exposição humana, ou mesmo de liberação do produto para o ambiente como um todo, seria muito reduzida. Desse modo, tais produtos receberiam a classificação de risco médio ou baixo, segundo a interpretação da tabela abaixo.

Tabela 1 – Interpretação simplificada do processo de caracterização do risco segundo Tordoir e Maroni (1994).

<u>Toxicidade</u>	<u>Exposição</u>	<u>Risco</u>
Alta	Alta	Muito alto
Alta	Média	Alto
Alta	Baixa	Alto/Médio
Alta	Muito baixa	Médio/Baixo
Média	Alta	Alto/Médio
Média	Média	Médio
Média	Baixa	Baixo/Médio

Baixa	Alta	Baixo/Médio
Baixa	Média	Baixo
Baixa	Baixa	Muito baixo

A publicação de normas específicas para a regulamentação de produtos empregados no controle biológico de pragas foi um considerável avanço na legislação brasileira. Trata-se de um fator de segurança para a sociedade e para o meio ambiente, além da garantia de satisfação ao usuário de produtos de natureza biológica. Embora a legislação necessite de avanços em pontos específicos, o estabelecimento de uma regulamentação mais clara a respeito desses produtos, diferenciando-os dos agrotóxicos convencionais, privilegiando o registro de produtos de baixa toxicidade e periculosidade, deve ser encarado como uma vitória expressiva para toda a sociedade brasileira.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Resolução-RDC nº 23, de 6 de fevereiro de 2003. Dispõe sobre normas básicas de procedimentos administrativos. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 7 fev. 2003. Seção 1.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Resolução-RDC nº 194, de 8 de julho de 2002. Regulamentação de Produtos Microbiológicos. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 11 jul. 2002a. Seção 1, p. 228-229.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Resolução-RDC nº 195, de 8 de julho de 2002. Regulamentação de Produtos Semioquímicos. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 11 jul. 2002b. Seção 1, p. 229-230.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Portaria nº 503, de 20 de setembro de 2001. Constitui Comissão Técnica. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 21 set. 2001. Seção 1, p. 27.

ARMSTRONG, J. L.; ROHRMANN, G. F.; BEAUDREAU, G. S. Delta endotoxin of *Bacillus thuringiensis* subsp. *israelensis*. **Journal of Bacteriology**, Washington-DC, v. 161, n. 1, p. 39-46, 1985.

BEROZA, M.; INSCOE, M. N.; SCHWARTZ JUNIOR, P. H.; KEPLINGER, M. L.; MASTRI, C. W. Acute toxicity studies with insect attractants. **Toxicology and Applied Pharmacology**, Orlando-FL , v. 31, p. 421-429, 1975.

BRASIL. Decreto nº 4.074, de 4 de janeiro de 2002. Regulamenta a Lei nº 7.802. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 8 jan. 2002. Seção 1, p. 1-12.

BRASIL. Decreto nº 98.816, de 11 de janeiro de 1990. Regulamenta a Lei nº 7.802. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 12 jan. 1990. Seção 1.

BRASIL. Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a vigilância sanitária. **Diário Oficial da União, Brasília**, DF, 24 set. 1976. Seção 1, p. 12647.

BRASIL. Lei nº 7.802, de 11 de julho de 1989. Dispõe sobre agrotóxicos, seus componentes e afins. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 12 jul. 1989. Seção 1, p. 11459-11460.

BRASIL. Lei nº 9.960, de 28 de janeiro de 2000. Institui a taxa de serviços administrativos e a taxa de fiscalização ambiental. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 29 jan. 2000. Seção 1.

BRASIL. Ministério da Agricultura e do Abastecimento. Portaria Nº 121, de 9 de outubro de 1997. Estabelece critérios para uso de produtos semioquímicos. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 16 out. 1997a.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e do Abastecimento. Portaria Nº 78, de 27 de setembro de 2004. Instrução Normativa Conjunta, que estabelece procedimentos a serem adotados junto ao MAPA, à ANVISA e ao IBAMA, para efeito de obtenção do Registro Especial Temporário - RET, para produtos técnicos, pré-misturas, agrotóxicos e afins, destinados à pesquisa e experimentação. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 4 out. 2004a. Seção 1, p. 8.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria Nº 03, de 16 de janeiro de 1992. Diretrizes e exigências referentes à autorização de registros, renovação de registro e extensão de uso de produtos agrotóxicos e afins. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 4 fev. 1992.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria Nº 321, de 28 de julho de 1997. Aprova normas gerais para produtos desinfestantes domissanitários. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 8 ago. 1997b.

BRASIL. Ministério do Meio Ambiente. Portaria Interministerial Nº 127, de 31 de maio de 2004. Regimento Interno do Comitê Técnico de Assessoramento para Agrotóxicos.

Diário Oficial da União, Brasília, DF, 1 jun. 2004b. Seção 1, p. 46.

GILL, S. S.; SINGH, G. J. P.; HORNUNG, J. M. Cell membrane interaction of *Bacillus thuringiensis* subsp. *israelensis*, cytotoxic toxins. **Infection and Immunity**, Washington-DC, v. 55, n. 5, p. 1300-1308, 1987.

IBAMA. Portaria Normativa nº 131, de 3 de novembro de 1997. Estabelece os critérios a serem adotados. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 4 nov. 1997. Seção 1, p. 24988-24991.

NARDO, E. A. de; CAPALBO, D. M. F. Utilização de agentes microbianos de controle de pragas: mercado, riscos e regulamentações. In: MELO, I. S. de; AZEVEDO, J. L. de. **Controle Biológico**. Jaguariúna: Embrapa Meio Ambiente, 1998. p. 231-262. vol. 1.

NARDO, E. A. B. de; CAPALBO, D. M. F.; MORAES, G. J.; OLIVEIRA, M. C. B. **Requisitos para a análise de risco de produtos contendo agentes microbianos de controle de organismos nocivos: Uma proposta para os órgãos federais registrantes**. Jaguariúna: EMBRAPA-CNPMA, 1995. 42 p. (EMBRAPA-CNPMA. Documentos, 2).

SAIK, J. E.; LACEY, L. A.; LACEY, C. M. Safety of microbial insecticides to vertebrates - domestic animals and wildlife. In: LAIRD, M.; LACEY, L.; DAVIDSON, E. **Safety of microbial insecticides**. Boca Raton: CRC Press, 1990. p. 115-132.

SHADDUCK, J. A. Some observations on the safety evaluation of nonviral microbial pesticides. **Bulletin of the World Health Organization**, Brasília, v. 61, p. 117-128, 1983.

SIEGEL, J. P. Testing the pathogenicity and infectivity of entomopathogens to mammals. In: LACEY, L. A. **Manual of techniques in insect pathology: biological techniques**. San Diego: Academic Press, 1997. p. 325-336.

SIEGEL, J. P.; SHADDUCK, J. A. Safety of microbial insecticides to vertebrates - humans. In: LAIRD, M.; LACEY, L.; DAVIDSON, E. **Safety of microbial insecticides**. Boca Raton: CRC Press. 1990. p. 101-113.

THOMAS, W. E.; ELLAR, D. *Bacillus thuringiensis* var. *israelensis* crystal delta endotoxin: effect on insect and mammalian cells *in vitro* and *in vivo*. **Journal of Cell Science**, v. 60, p. 181-197, 1983.

TORDOIR, W. F.; MARONI, M. Basics concepts in the occupational health management of pesticide workers. **Toxicology**, Amsterdam, v. 91, p. 5-14, 1994.

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. **4-(or 5)-Chloro-2-methylcyclohexane-carboxylic acid, 1,1-dimethyl ester (Trimedlure) fact sheet**. Technical doc. Disponível em:

<http://www.epa.gov/pesticides/biopesticides/ingredients/tech_docs/brad_112603.pdf>.

Acessado em: 25 out. 2004.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Mammalian safety of microbial agents for vector control: a WHO memorandum. **Bulletin of the World Health Organization**, New York, US, v. 59, n. 6, p. 857-863, 1981.