



**PARECER TÉCNICO DE INDEFERIMENTO DO PRODUTO TÉCNICO À BASE DO
INGREDIENTE ATIVO BENZOATO DE EMAMECTIN (COM BASE NO RESUMO DA
NOTA TÉCNICA)**

I- INTRODUÇÃO

O pleito de avaliação toxicológica para fins de registro do Produto Técnico à base do ingrediente ativo benzoato de emamectin, da empresa Syngenta Proteção de Cultivos Ltda, foi protocolado nesta Anvisa em 01/04/2003, sob o processo nº 25351.015786/2003-61. Não há monografia estabelecida para este ingrediente ativo no país (Ingrediente Ativo novo).

Este parecer técnico tem como objetivo descrever os motivos que levam a Anvisa a considerar este ingrediente ativo impeditivo de obtenção de registro e não autorizar sua entrada e comercialização no país, com base em seus aspectos toxicológicos e à luz da legislação vigente.

II- SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO TOXICOLÓGICA

O benzoato de emamectin (nome comum ISO), nome químico (4''R)-4''-deoxy-4''-(methylamino)avermectin B₁ benzoate (CAS), nº CAS 155569-91-8, pertence ao grupo químico das avermectinas e consiste de uma mistura de benzoato de emamectin B_{1a} (C₅₆H₈₁NO₁₅) e B_{1b} (C₅₅H₇₉NO₁₅), sendo o primeiro majoritário. Larvicida/inseticida pertencente ao grupo denominado de segunda geração de avermectinas, age como um agonista do ácido gama-aminobutírico - GABA, bloqueando os sinais nervosos dos insetos. É um ativador dos canais de cloro. Seu mecanismo de ação envolve portanto o estímulo de receptores do GABA de alta afinidade e um conseqüente aumento na permeabilidade da membrana ao íon cloreto.

De todos os *endpoints* investigados, o mais problemático e responsável por um maior controle regulatório da substância em todo o mundo é a **neurotoxicidade**. Transcreve-se a seguir um sumário da avaliação toxicológica do ingrediente ativo benzoato de emamectin, obtido dos estudos aportados com seu produto técnico pela empresa requerente do registro, bem como de outras fontes da literatura, **com ênfase aos efeitos neurotóxicos observados**. Os estudos relacionados foram os que demonstraram efeitos neurotóxicos em maior ou menor grau, a saber:

- **Estudo de toxicidade oral aguda em ratos** (aportado pela empresa) – Os animais apresentaram tremores em todas os grupos de doses. Além disso, apresentaram decréscimo das atividades, recumbência lateral, ptose e bradipnéia. *Merck Research Laboratories, 14/04/1995.*
- **Estudo de toxicidade oral aguda em camundongos** (aportado pela empresa) – Em todos os grupos de doses, os animais apresentaram tremores, ataxia, ptose e decréscimo das

Pitu

atividades, além de decúbito lateral e bradipnéia, ausentes apenas na segunda menor dose. Um dos animais (fêmea), sobrevivente na dose alta de 192 mg, apresentou tremores até o final do estudo. *Merck Research Laboratories, 09/05/1994.*

- **Estudo de toxicidade dérmica aguda em ratos** (aportado pela empresa) – Quatro (04) de dez (10) animais (três machos e uma fêmea) apresentaram tremores. *Merck Research Laboratories, 23/03/1995.*
- **Estudo de toxicidade inalatória aguda em ratos albinos** (aportado pela empresa) – Houve aumento na atividade de todos os animais tratados entre o 2º e 4º dia de tratamento. Sendo que, em estudo prévio para determinação do NOEL de neurotoxicidade e achados morfológicos no SNC, observou-se alteração morfológica no SNC e nervos periféricos com CL₅₀ estimada entre 2,12 e 4,4 mg/l. *Merck Research Laboratories, 16/05/1994.*
- **Toxicidade oral e intravenosa aguda em camundongos** (aportado pela empresa) – Na administração oral, ocorreram tremores e ataxia nos machos entre 30 minutos e duas horas, em todas as doses. Os mesmos sinais foram observados nas fêmeas nas três doses mais altas (45, 67.5 e 101.2 mg/kg). Do dia dois ao dia cinco ou seis da administração, tremores foram observados em machos e fêmeas de todas os grupos de doses. As mortes, que ocorreram de 33 minutos a sete dias, foram precedidas de bradipnéia e perda de reflexo. Na administração intravenosa, houve decréscimo da atividade e bradipnéia em todas as doses. Nas doses de 8.5 e 14.4 mg/kg foram observadas convulsões clônicas, ataxia, perda de reflexo, tremores, bem como sangue na urina. Na dose mais alta, as mortes ocorreram **entre 1 a 16 minutos** da aplicação intravenosa, precedidas/decorrentes dos efeitos acima descritos. *Merck Research Laboratories, 21/12/1992.*
- **Toxicidade oral e intravenosa aguda em ratos** (aportado pela empresa) – Na administração oral, ocorreram tremores e ataxia em todas as doses, bem como irritabilidade, salivação e lacrimejamento nas demais doses até a mais alta. As mortes ocorridas foram precedidas de estados moribundo dos respectivos animais. A administração intravenosa causou ataxia, tremores, sangue na urina, perda de reflexo e morte. *Merck Research Laboratories, 21/12/1992.*
- **Estudo de toxicidade em ratos (dieta, 14 semanas)** (aportado pela empresa) – Em vários animais observou-se separação/abertura dos membros posteriores na sétima semana, correlacionado com **evidências histopatológicas de toxicidade para o sistema nervoso central e periférico e a uma atrofia muscular neurogênica**. Ademais, lesões no cérebro e cornos da medula espinhal consistiam de leve degeneração e vacuolação de matéria branca, associada com mielina ou fragmentos celulares, macrófagos e núcleos picnóticos dentro dos vacúolos. A vacuolação neuronal foi caracterizada pela presença de múltiplos pequenos e uniformes vacúolos no citoplasma dos neurônios afetados no nervo ventral da medula espinhal e formação reticular na parte central do cérebro. As lesões nos nervos ciático e ótico foram similares àquelas do sistema nervoso central e consistiram de vacúolos espalhados, contendo ocasionalmente fragmentos de mielina ou de células. Atrofia neurogênica dos músculos esqueléticos foi encontrada em todos os animais da dose mais alta, secundárias às lesões dos nervos. Adicionalmente, atrofia tabecular do fêmur foi observada na dose alta e

considerada secundária ao emagrecimento. Da 3^a a 11^a semana, nove machos da tiveram de ser sacrificados devido à emaciação generalizada e debilidade física em consequência da perda de peso e diminuição de consumo de alimentos, no grupo de dose mais alta, de modo que a mesma teve que ser diminuída na terceira e nona semana de tratamento. *Merck Research Laboratories, 18/12/1992.*

- **Estudo de toxicidade oral a curto prazo em cães** (aportado pela empresa) – Alterações microscópicas relacionadas ao tratamento foram observadas no cérebro, nervos da coluna vertebral, nervos ciático e ótico e músculos esqueléticos, tanto nos animais de dose alta como nos de dose média. As alterações consistiram de degeneração multifocal da matéria branca e degeneração neuronal (6 dos 8 animais da dose alta e 4 dos 8 animais da dose média). As alterações dos nervos da coluna vertebral foram observadas em todos os animais da dose alta e em 1 animal da dose média. Alterações no nervo ciático e ótico foram observadas em todos os animais da dose mais alta. Atrofia do músculo esquelético foi visto em 7 dos 8 animais da dose alta e 2 da dose mediana. *Merck Research Laboratories, 18/12/1992.*
- **Estudo de toxicidade oral a longo prazo em cães (53 semanas/371dias)** (aportado pela empresa) – Ocorreram tremores leves no corpo e/ou redução na atividade motora, midríase e perda de peso em todos os animais no grupo de maior dose (1 mg/kg). No grupo que recebeu as doses médias (0,50 e 0,75 mg/kg), a maioria dos animais (machos) apresentou tremores leves no corpo e/ou inflexibilidade das pernas traseiras, midríase e perda de peso. Por causa desses sinais evidentes de toxicidade todos os cães foram sacrificados no **23º dia e 50º dia do estudo**, respectivamente. **Exame microscópico revelou lesões nervosas (periférica, central e ocular) em todos os animais.** Entre as **alterações do SNC** observadas, destaca-se a degeneração neuronal (principalmente no bulbo) e axonal no cérebro (principalmente no bulbo e medula oblonga) e medula espinhal. Quanto ao **SNP**, houve degeneração axonal, observada em quase todos os nervos examinados (ciático, sural e tibial). Nos olhos dos animais, observou-se degeneração das células ganglionárias da retina e degeneração axonal no nervo ótico. Alterações de relação indireta com a administração da substância: degeneração da fibra muscular esquelética (3 fêmeas e 1 macho na dose de 0,75 mg/Kg/dia; 1 fêmea na dose de 0,5 mg/Kg/dia). Essa lesão foi considerada consequência da longa duração (mínimo de 49 doses nos machos) de **alteração do SNC e SNP pelo composto; todos os animais com degeneração da fibra muscular tiveram degeneração axonal na medula espinhal e/ou nos nervos periféricos.** Em suma a administração diária de benzoato de emamectin em cães nas doses de até 1,0 mg/Kg/dia **induziu lesões nervosas central, periférica e ocular.** *Merck Sharp & Dohme - Chibre-Riom, França, 18/12/1992.*
- **Estudo exploratório de neurotoxicidade em cães (5 semanas)** (aportado pela empresa) – De um modo geral, foram observados tremores, ataxia, midríase, ptialismo e salivação, progredindo para decúbito lateral. **Houve degeneração dos neurônios e da substância branca do SNC, bem como degeneração do SNP.** A degeneração neuronal foi mais visível em animais tratados por aproximadamente 2 semanas, embora os neurônios afetados ainda fossem observados por períodos mais longos. Os neurônios afetados localizavam-se no bulbo e medula oblonga do cérebro e no corno ventral da região intermediária da medula espinhal. A degeneração da substância branca no SNC variou e consistiu de múltiplos vacúolos de tamanhos variados (vazios, ou contendo pequenos axônios excêntricos, ou mielina e/ou

fragmentos celulares). A degeneração do SNP foi similar às alterações na substância branca do cérebro/medula. Em suma, **a substância teste produziu claros sinais clínicos de neurotoxicidade** (midríase, tremores, ataxia, entre outros) **e induziu alterações na morfologia do sistema nervoso**. O acúmulo de manchas nos neurônios e substância branca é indicativo de acúmulo de neurofilamentos fosforilados e sugestivo de alterações no transporte axonal lento. O acúmulo desses neurofilamentos é uma condição anormal vista em uma variedade de injúrias tóxicas ou traumáticas aos neurônios. *Merck Research Laboratories, 18/12/1992.*

- **Toxicidade a longo prazo/carcinogenicidade em ratos (105 semanas)** (aportado pela empresa) – Ocorreu degeneração vacuolar dos neurônios cerebrais e secções dos nervos da coluna vertebral no grupo da dose mais alta, relacionado ao tratamento. Observou-se também degeneração vacuolar dos neurônios cerebrais e da coluna espinhal e aumento da incidência de cistite proliferativa crônica neste grupo de dose. *Merck Research Laboratories, 12/07/1994.*
- **Toxicidade em ratos (dieta, 53 semanas)** (aportado pela empresa) – Nos animais da dose alta foram observados tremores e perda de peso. Muitos dos animais com tremores também apresentaram manchas de urina e aparência não sustentada. Parâmetros FOB (potencial de neurotoxicidade e atividade motora): a média da força de “agarro” dos membros anteriores diminuiu em 30%. Quatro destes animais tiveram valores abaixo do mais baixo valor do controle. Estas alterações foram consideradas biologicamente significantes devido a consistência da resposta. Outros sinais observados incluem debilidade das patas traseiras no grupo e aumento significativo do tônus muscular e do índice de equilíbrio. Microscopicamente, degeneração neuronal do cérebro e na coluna espinhal foi observada em fêmeas e machos na dose mais alta. As alterações apareceram nos neurônios dos núcleos olivários e nas formações reticulares da medula e do bulbo, bem como nos cornos dorsais e ventrais da medula espinhal. As alterações consistiam em inchamento do corpo das células neuronais que continham uma quantidade aumentada de citoplasma ‘gasoso’. *Merck Research Laboratories, 30/03/1992.*
- **Estudo de neurotoxicidade aguda oral em ratos** (aportado pela empresa) – Sinais de neurotoxicidade observados incluem decréscimo da atividade, debilidade, ataxia, ptose e bradipnéia. O exame microscópico indicou muito leve a leve degeneração dos nervos periféricos, da substância branca do cérebro e da coluna espinhal de todos os animais na dose mais alta (25 mg/kg). Porém, foi observado degeneração do nervo ciático também em animais nas doses médias e mais baixa do ensaio. *Merck Research Laboratories, 18/12/1992.*
- **Estudo de neurotoxicidade retardada em ratos (14 semanas)** (aportado pela empresa) – Efeitos consistindo de avaliação de tônus muscular e segmentos de equilíbrio foram afetados no grupo de machos de alta dose. Andar dificultado em cinco machos da dose alta com paralisia dos membros posteriores. Ligeira dificuldade na mobilidade em 3 ratos e moderada em 1 rato. A “duração da firmeza” dos membros anteriores foi dificultada em 50% e dos membros posteriores em 30% nos machos da alta dose. Outros efeitos incluíram tremores e salivagem excessiva em machos e fêmeas, bem como ligeira descoordenação do reflexo e decúbito lateral. No cérebro, ocorreu leve **vacuolação citoplasmática dos neurônios largos**

dispersos em todos os seis machos e seis fêmeas da dose alta examinados. Na coluna espinal, leve **vacuolação citoplasmática dos neurônios do corno da medula espinal** foram isolados de todas as seções em todos os animais machos e fêmeas da dose alta. Observou-se também leve a moderada degeneração da massa branca no corno da medula espinal em de 4 de 6 fêmeas e 6 de 6 machos da dose mais alta. Alterações foram também observadas no nervo ciático e no músculo esquelético, incluindo atrofia acentuada neste. Em suma, a substância-teste causou evidências clínicas e histológicas de neurotoxicidade em machos e fêmeas, sendo em geral mais pronunciados nos machos. *Merck Research Laboratories, 18/12/1992.*

- **Estudo de neurotoxicidade dérmica em coelhos** (aportado pela empresa) – Os sinais de neurotoxicidade observados foram ataxia, decréscimo da atividade, inclinação severa da cabeça e fraqueza em um animal que teve que ser sacrificado. Com quatro horas de exposição, todos os animais no grupo de dose mais alta (2 mg/kg) tiveram midríase, um (01) animal na dose mais baixa (0,5 mg/kg) e média (1 mg/kg) e um (01) animal na dose mais alta apresentaram tremores. Com 24 horas de exposição todos os animais em todas as doses apresentaram midríase e muitos apresentaram tremores, que normalmente aumentava com a dose e duração do tratamento. Microscopicamente, ocorreu uma degeneração da substância branca no quiasma ótico, pedúnculo cerebelar e/ou cornos cerebrais no funículo ventral e lateral da coluna espinal, e degeneração do nervo periférico. Ocorreram alterações degenerativas nos corpos celulares nervosos nos bulbos e na coluna espinal. Lesões neurais ocorreram em um número de coelhos que não exibiram sinais sistêmicos de midríase e tremores. Com **24 horas de exposição, as lesões neurais ocorreram em todos os grupos tratados**. Um coelho do grupo de dose mais alta (2 mg/kg) foi sacrificado no sétimo dia, moribundo e com severas lesões no cérebro e na coluna espinal. *Merck Research Laboratories, 21/12/1992.*
- **Estudo de neurotoxicidade sobre o desenvolvimento em ratos²** – Foram observados efeitos na ninhada tais como tremores e extensão dos membros posteriores, bem como alteração da atividade motora e do reflexo sensorial. Em suma, **claros efeitos de neurotoxicidade** foram observados **na F1**, com alteração das respostas nas atividades motoras e reflexo sensomotor. Houve também moderado a forte decréscimo do peso corpóreo e retardamento do desenvolvimento físico. O NOAEL para a neurotoxicidade sobre o desenvolvimento foi estabelecido em 0,6 mg/kg.
- **Estudo de neurotoxicidade em camundongos CF-1 (16 dias)** (aportado pela empresa) – Os animais apresentaram sinais de neurotoxicidade a partir da dose 0,3 mg/kg, a maioria por longo período, incluindo tremores, bradipnéia, decréscimo da atividade motora, ptose, respiração irregular, abertura dos membros posteriores, reflexo lento e aparência encolhida, sendo que alguns animais apresentaram sintomas severos e tiveram que ser sacrificados. *Merck Research Laboratories, 18/12/1992.*
- **Estudo de carcinogenicidade em camundongo (79 semanas)** (aportado pela empresa) – Na maior dose foram observados tremores em três machos, vocalização em cinco machos e cinco fêmeas. Também foram descritos tremores fasciculares dos quartos e membros anteriores e dos membros e quartos posteriores, bem como movimentos mioclônicos bruscos

ocasionalmente observados ao se segurar os animais pela cauda (esses sintomas tiveram a sua incidência gradativamente aumentada). Alterações microscópicas incluíram ligeira degeneração do nervo ciático, sendo consideradas como diretamente relacionadas à administração da substância ou secundariamente atribuído à mesma (aumento da incidência de processo infeccioso). *Merck Research Laboratories, 07/07/1994.*

- **Estudo de reprodução e prole com 2 gerações em ratos** (aportado pela empresa) – Degeneração neuronal no cérebro e na coluna espinhal relacionada ao tratamento foi observada na maioria dos animais de ambos os sexos na dose mais alta (3,6 mg/kg). Uma leve degeneração do nervo ciático foi igualmente observada em quatro machos nesta dose. *Merck Research Laboratories, 12/05/1993.*
- **Estudo de teratogênese em ratos** (aportado pela empresa) – Os sinais nervosos relatados foram no grupo de 8 mg/kg/dia - tremores em 15 fêmeas (12 das 21 fêmeas prenhes), duas delas com pêlos arrepiados, pouca ou nenhuma fezes e convulsões nos dias 19 e 20 de gestação. Os tremores persistiram até o término do tratamento. *Merck Sharp & Dohme, 22/12/1992.*
- **Ensaio do micronúcleo para aberrações cromossômicas em camundongos** (aportado pela empresa) – Foram observados os seguintes sinais clínicos severos, na dose mais alta: tremores, ereção da cauda, decréscimo da atividade, ptose, bradipneia e hipotermia e perda de reflexo. Ocorreu uma morte. *Merck Research Laboratories, 28/04/1993.*

III - DISCUSSÃO

O elevado potencial neurotóxico da substância teste foi evidenciado no conjunto de estudos toxicológicos anteriormente descritos. Chama a atenção o fato de que em todos os estudos crônicos (curto e longo prazos) e mesmo nos estudos de toxicidade oral, dérmica e inalatório agudos, foram demonstrados os efeitos neurotóxicos da substância. Ademais, tais efeitos foram observados em todas as espécies testadas e, com freqüência, também nas doses mais baixas. Não somente sinais como tremores, redução da atividade motora, midríase, entre outros tantos foram observados, mas também, e o que é mais grave, alterações histológicas e degeneração neuronal.

Nota-se que, embora algumas linhagens de camundongos mostraram-se mais suscetíveis que outras aos efeitos neurotóxicos da substância (CF-1 X CD-1), devido ao gene que expressa a glicoproteína-P (ausente em CF-1), que age como fator de proteção transportando a substância para fora da célula. Entretanto, os sinais de neurotoxicidade cruzaram a barreira inter-espécie, tendo sido observados em praticamente todas as espécies de mamíferos ensaiadas.

Ainda que a presença e/ou quantidade de glicoproteína-P possa estar relacionada com a suscetibilidade, e em última análise, com a intensidade dos efeitos neurotóxicos observados em cada espécie, este fator ainda não pode ser quantificado para uma estimativa de toxicidade mais precisa. De fato, a super-expressão da glicoproteína-P é assumida como o principal mecanismo de resistência de nematóides e artrópodes a lactonas macrocíclicas,³ porém pouco se sabe acerca desta funcionalidade em humanos. A U.S.EPA, por exemplo, sustenta a extrapolação para humanos dos resultados obtidos nos estudos com animais e emprega esses resultados para sua avaliação de risco agudo e crônico, baseando-se na linhagem CF-1 de camundongos, considerada a mais suscetível aos efeitos

neurotóxicos.⁴ Ademais, é possível que existam variações entre humanos em relação à expressão da glicoproteína-P, o que torna o quadro ainda mais complexo e de difícil análise da correlação inter-espécie para o homem. Cabe mencionar o relato de caso de intoxicação por benzoato de emamectin ocorrido em Taiwan, onde foi observado, entre outros sintomas, a depressão no sistema nervoso central do paciente.¹

Além da neurotoxicidade, a substância-teste revelou também características preocupantes em outros *endpoints*. Os estudos de teratogênese em ratos e coelhos mostraram-se controversos quanto a opinião do diretor do estudo para a determinação do NOAEL materno, havendo efeito de malformação fetal nas doses média e alta. No ensaio de irritação ocular, a mesma mostrou-se extremamente agressiva, causando irritação na conjuntiva persistente por mais de sete dias e opacidade na córnea.

Cabe ainda mencionar a existência de outros produtos registrados para o tratamento das mesmas culturas e o combate às mesmas pragas enquadrados nas Classes III (medianamente tóxicos) e IV (pouco tóxicos), como mostrado na Tabela I.

Tabela I - Alternativas existentes ao benzoato de emamectin e suas classes toxicológicas (produtos registrados para as mesmas culturas e pragas):

Cultura	Praga	Inseticidas Registrados por Classe Toxicológica			Inseticidas Syngenta por Classe Toxicológica		
		IV	III	Total	IV	III	Total
Tomate	Tuta absoluta	11	11	54	01	02	04
	Neoleucinodes elegantalis	05	16	66	01	02	04
Algodão	Heliothis virescens	06	18	69	01	04	08
	Spodoptera frugiperda	01	02	04	01	00	01
Repolho	Plutela xylostella	03	06	20	01	00	02
	Trichoplusia ni	00	02	04	00	00	00
Milho	Spodoptera frugiperda	13	15	90	01	05	07

IV- CONSIDERAÇÕES FINAIS

O art. 3º, § 5º, da Lei nº. 7.802, de 11 de julho de 1989, e o art. 20 do Decreto nº. 4.074, de 04 de janeiro de 2002, estabelecem que “o registro de novo produto agrotóxico, seus componentes e afins somente poderá ser concedido se sua ação tóxica sobre o ser humano e o meio ambiente for comprovadamente igual ou menor do que a daqueles já registrados para o mesmo fim”.

A substância benzoato de emamectin demonstra um perfil toxicológico bastante desfavorável, tanto do ponto de vista agudo como crônico. Particularmente, os efeitos neurotóxicos são tão marcantes e severos que as respostas de curto e longo prazos se confundem, isto é, efeitos tipicamente agudos são observados nos ensaios de longo prazo, e vice-versa. O produto revelou sinais de neurotoxicidade para todas as espécies e em doses tão baixas quanto, por exemplo, 0,1 mg/kg (LOAEL) em camundongos CF-1 e 0,5 mg/kg em cães, mesmo em estudos nos quais este efeito não estava sendo investigado. Como demonstrado, cabe ainda destacar, que efeitos neurotóxicos foram

Peter

evidenciados em todos os estudos que não tinham por finalidade avaliar a neurotoxicidade do agrotóxico.

Incertezas no que diz respeito aos possíveis efeitos teratogênicos, e as certezas dos efeitos deletérios demonstrados nos estudos com animais corroboram de forma decisiva para que não se exponha a população a este produto, seja nas lavouras ou pelo consumo dos alimentos.

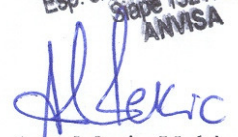
Assim sendo, o produto técnico ora em pleito é considerado impeditivo de registro, do ponto de vista da saúde humana.


V- REFERÊNCIAS

- 1 - Yen, Tzung-Hai & Lin, Ja-Liang - Acute poisoning with Emamectin benzoate. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 42(5): 657-661, 2004.
- 2- Wise, LD; Allen, HL; Hoe, CM; Verbeke, DR; Gerson, RJ - Developmental neurotoxicity evaluation of the avermectin pesticide, emamectin benzoate, in Sprague-Dawley rats. *Neurotoxicol. Teratol.* 19(4): 315-26, 1997.
- 3- Tribble, ND; Burka, JF; Kibenge, FSB - Evidence for changes in the transcription levels of two putative P- glycoprotein genes in sea lice (*Lepeophtheirus salmonis*) in response to emamectin benzoate exposure. *Mol. Biochem. Parasitol.* 153(1): 59-65, 2007.
- 4- Environmental Protection Agency (U.S. EPA) - Emamectin Benzoate; Pesticide Tolerance. Disponível na URL <http://www.epa.gov/fedrgstr/EPA-PEST/1999/May/Day-19/p12593.htm>.


Peter Rembischevski
Especialista em Regulação e Vigilância Sanitária


De acordo,


Ana Maria Vekic
Gerente de Análise Toxicológica


Luiz Claudio Meirelles
Gerente Feral de Toxicologia